

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 615.371:616.988-06-006

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-17-26

3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*Михаил Петрович Костинов^{1,2}, Валентина Борисовна Полищук¹,
Светлана Николаевна Михайлова³, Анвар Абдрашитович Джумагазиев⁴,
Оксана Васильевна Усаева⁴

¹Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
(Сеченовский университет), Москва, Россия

³НИИ детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

⁴Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. При новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, онкологические больные со злокачественными новообразованиями являются наиболее уязвимой группой пациентов. Больные раком подвержены более высокому риску тяжелой формы COVID-19, поэтому для них вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции имеет решающее значение. Ранее изучение эффективности и безопасности вакцинопрофилактики COVID-19 для онкологических больных на больших группах не проводилось. Имеющиеся рекомендации базируются на данных, полученных по безопасности и эффективности вакцин против SARS-CoV-2 у населения в целом, а также по изучению этих критериев у онкобольных после получения других вакцин. Считается, что потенциальные преимущества вакцин против новой коронавирусной инфекции перевешивают риски, поэтому вакцинация у этих пациентов рекомендована онкологическими сообществами. Все инструкции по иммунопрофилактике новой коронавирусной инфекции у пациентов с онкопатологией носят временный характер и будут меняться по мере получения новых данных. Проблема вакцинации против SARS-CoV-2 у онкологических больных требует углубленного изучения, персонификации вакцинации против COVID-19 у таких пациентов, проведения клинических испытаний с позиций доказательной медицины и оценки на достаточно большом количестве пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, вирус SARS-CoV-2, иммунный ответ, онкология, пациенты, рекомендации

Для цитирования: Костинов М. П., Полищук В. Б., Михайлова С. Н., Джумагазиев А. А., Усаева О. В. Вакцинация против новой коронавирусной инфекции у пациентов с онкологическими заболеваниями // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 17–26. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-17-26.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

VACCINATION AGAINST A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH CANCER

Mikhail P. Kostinov^{1,2}, Valentina B. Polishchuk¹, Svetlana N. Mikhaylova³, Anvar A. Dzhumagaziev⁴,
Oksana V. Usaeva⁴

* © Костинов М.П., Полищук В.Б., Михайлова С.Н.,
Джумагазиев А.А., Усаева О.В., 2023

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. With a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2, cancer patients with malignant neoplasms are the most vulnerable group of people. Cancer patients are at a higher risk of severe COVID-19, and for them the vaccination of a new coronavirus infection is crucial. For cancer patients, the study of the effectiveness and safety of vaccination of a new coronavirus infection in large groups was not carried out. The available recommendations are based on data obtained on the safety and effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 in the general population, as well as on the study of the effectiveness and safety of other vaccines in cancer patients. It is believed that the potential benefits of vaccines against a new coronavirus infection outweigh the risks and therefore vaccination in these patients is recommended by cancer communities. All guidelines for the immunoprophylaxis of a new coronavirus infection in patients with oncopathology are temporary and will change as new data become available. It is necessary to personalize vaccination against COVID-19 in cancer patients. The problem of vaccination against SARS-CoV-2 in cancer patients requires in-depth study, conducting clinical trials from the standpoint of evidence-based medicine and evaluation on a sufficiently large number of patients.

Keywords: COVID-19, vaccination, SARS-CoV-2, immune response, oncology, patients, recommendations

For citation: Kostinov M. P., Polishchuk V. B., Mikhaylova S. N., Dzhumagaziev A. A., Usaeva O. V. Vaccination against a new coronavirus infection in patients with cancer. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 17–26. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-17-26. (In Russ.).

При новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, онкологические больные со злокачественными новообразованиями являются наиболее уязвимой группой пациентов. Необходимость вакцинации онкобольных против COVID-19 диктуется несколькими причинами: присоединение новой коронавирусной инфекции повышает вероятность развития осложнений и смерти у таких пациентов [1], особенно при проводимой онкотерапии, когда больные могут длительно выделять SARS-CoV-2, представляя все это время опасность для окружающих. Соответственно, продолжительная персистенция вируса у таких больных способствует мутациям [2], увеличивая риск появления новых его вариантов, что показал пример появления штамма «омикрон» вируса SARS-CoV-2 среди ВИЧ-инфицированных в ЮАР.

Пенсионный возраст большинства онкопациентов, имеющиеся коморбидные заболевания и иммунодефицитный синдром как следствие основного заболевания, а также проводимая иммуносупрессивная терапия значительно повышают риск тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [3–5]. Присоединение SARS-CoV-2 может привести к нарушению протокола скрининга, диагностики и лечения онкологического заболевания [6]. Вынужденная отсрочка на стадии активного лечения рака, вызванная новой коронавирусной инфекцией, приводит к прогрессированию болезни [7]. Вместе с тем установлено, что больные раком подвержены более высокому риску тяжелой формы COVID-19, поэтому для них вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции имеет решающее значение [8, 9].

По программе приоритетности вакцинации, разработанной ВОЗ, онкопациенты должны быть вакцинированы после медицинских работников и лиц пожилого возраста [10]. Ряд вакцин против новой коронавирусной инфекции прошел успешные клинические испытания, при которых была показана их эффективность и безопасность. Вместе с тем в рекомендациях, одобренных к применению вакцин, критериями исключения были признаны пациенты, которые получали системные иммунодепрессанты или иммуномодифицирующие препараты в общей сложности более 14 дней в течение 6 месяцев до скрининга (для вакцины мРНК-1273); получающие иммуносупрессивную терапию, включая цитотоксические агенты или системные кортикостероиды (для вакцины BNT162b2); имевшие в анамнезе какие-либо злокачественные опухоли (для вакцины Спутник V) [11].

Для онкологических больных изучение эффективности и безопасности вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции на больших группах не проводилось. Считается, что потенциальные преимущества вакцины перевешивают риски, поэтому вакцинация у этих больных рекомендована авторитетными онкологическими сообществами [6, 12–15] и базируется на данных, полученных при изучении безопасности и эффективности вакцин против SARS-CoV-2 у населения в целом, а также результатов

изучения эффективности и безопасности применения других вакцин у онкобольных. Следует подчеркнуть, что все инструкции носят временный характер, они будут меняться по мере получения новых данных по иммунопрофилактике новой коронавирусной инфекции пациентов с онкопатологией [7].

Ассоциированная с вакцинацией аденопатия после введения вакцин COVID-19 может представлять сложность в диагностике у пациентов с манифестным или подозреваемым раком, у которых он может быть неотличим от злокачественного узлового поражения. Чтобы помочь медицинскому сообществу решить эту проблему при отсутствии исследований и научно обоснованных руководящих принципов, в специальном докладе предлагаются рекомендации, разработанные мультидисциплинарной группой экспертов из трех ведущих онкологических центров третичной медицинской помощи в Соединенных Штатах Америки [16]. В соответствии с этими рекомендациями некоторые рутинные обследования, такие как скрининг, должны быть запланированы до или, по крайней мере, через 6 недель после окончательной дозы вакцинации, чтобы разрешить любую реактивную аденопатию. Однако не должно быть никакой задержки с другими клинически показанными визуализациями (например, для острых симптомов, кратковременного мониторинга лечения, срочного планирования лечения или осложнений) из-за предшествующей вакцинации. Отмечается, что четкая и эффективная коммуникация между пациентами, рентгенологами, бригадами лечащих врачей должна рассматриваться в качестве наивысшего приоритета при лечении аденопатии в условиях вакцинации против COVID-19.

Авторитетный Мемориальный онкологический центр им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) разработал временные рекомендации по вакцинации с учетом профиля онкологических заболеваний [17].

Рекомендации по вакцинации больных с солидными опухолями. Отмечается, что «широкий спектр методов лечения, которые могут получать пациенты с солидными опухолями (цитотоксическая химиотерапия, лучевая терапия, гормональная терапия, таргетная терапия, иммунотерапия, кортикостероиды, хирургическое лечение), не является противопоказанием для вакцинации» [15]. Пациентам с солидными опухолями рекомендуется введение вакцины против SARS-CoV-2 при первой возможности, как только она становится доступна. Вместе с тем рекомендуется принимать во внимание следующие аспекты:

- по возможности пациентам, которым иммуносупрессивная противоопухолевая терапия не начата, провести введение первой дозы вакцины и начать проведение противоопухолевой терапии с интервалом не менее 2 недель от момента вакцинации;
- по возможности для пациентов, уже получающих цитотоксическую химиотерапию, введение первой дозы вакцины провести между циклами химиотерапии и после периода цитотоксического лечебного эффекта (надира);
- по возможности для пациентов, завершающих цитотоксическую терапию, введение первой дозы вакцины провести после завершения цитотоксической терапии и прохождения периода надир (самых низких показателей крови после химиотерапии).

Нет четких временных критериев для больных с солидными опухолями, которым необходимо проведение хирургического лечения. Им рекомендуется выдерживать временной период между вакцинацией и оперативным вмешательством, длительность которого зависит от объема и сложности операции, что позволит избежать наложения возможных побочных эффектов [17].

Рекомендации по вакцинации пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Обоснование вакцинации пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями заключается в снижении риска заболеваемости и смертности от COVID-19 и позволит избежать задержек в лечении рака [15].

Рекомендуется как можно раньше приступить к вакцинации пациентов, которым еще не начато проведение антилимфоцитарной терапии, с интервалом 14 дней до начала лечения. Вакцинируются пациенты, которые прошли курс лечения со стабильным уровнем лимфоцитов (абсолютное число лимфоцитов (ALC) $\geq 1,0$ (норма $1,3-4,0 \times 10^3/\text{мкл}$) или количеством В-клеток $\geq 50/\text{мкл}$).

Для пациентов, которые получали антилимфоцитарную терапию (например, ритуксимаб, блинатумаб, антитимоцитарный глобулин, алемтузумаб и др.), желательно отложить вакцинацию на 6 месяцев после окончания терапии. Вместе с тем при высокой заболеваемости в сообществе рекомендуется рассмотреть вопрос о вакцинации, поскольку она может вызывать формирование Т-клеточной памяти у пациентов, имеющих низкую вероятность развития В-клеточного иммунного ответа [17].

У пациентов с впервые выявленными заболеваниями – острым миелобластным лейкозом, В- или Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом, диффузной В-крупноклеточной лимфомой и другими агрессивными В-клеточными лимфомами, вакцинацию рекомендовано проводить после

окончания индукционной терапии и восстановления показателей кроветворения. У пациентов с впервые выявленным острым миелобластным лейкозом проведение вакцинации возможно на фоне консолидирующей терапии. Вакцинацию пациентов с В- или Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом рекомендуется проводить во время поддерживающей терапии. Пациентам с лимфомами вакцинацию необходимо проводить после завершения терапии при условии, что больной находится в стадии ремиссии и дальнейшее лечение не планируется, и при восстановлении пула В-клеток после проведенной антилимфоцитарной терапии ($ALC \geq 1,0$ или количество В-клеток $\geq 50/\text{мкл}$).

Пациентам с хроническим лимфоцитарным лейкозом при бессимптомном течении рекомендуется начинать анти-В-клеточную терапию через 1 месяц после проведения вакцинации. У пациентов с наличием клинических симптомов при низкомолекулярной терапии рекомендуется проводить вакцинацию через 1 месяц после завершения терапии и показателей $ALC \geq 1,0$ или количестве В-клеток $\geq 50/\text{мкл}$.

Для пациентов с индолентными лимфомами при бессимптомном течении рекомендуется сначала провести вакцинацию с введением двух доз вакцины, а затем начинать проведение анти-В-клеточной терапии. Если пациенты нуждаются в системной терапии, рекомендуется провести вакцинацию после индукционной терапии при восстановлении пула В-клеток.

У пациентов с впервые диагностированной Т-клеточной лимфомой вакцинацию можно проводить на фоне индукционной терапии при восстановлении показателей кроветворения.

Пациенты с множественной миеломой, которым не проводится антилимфоцитарная терапия, могут быть вакцинированы. Если такая терапия уже проводится, рекомендуется рассматривать вопрос о вакцинации после ее завершения и восстановления числа лимфоцитов в соответствии с рекомендациями по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и клеточной терапии.

Рекомендации по вакцинации реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии. Пациентам, получающим тандемную аутогемопоэтическую клеточную трансплантацию, рекомендуется проводить вакцинацию после последней запланированной инфузии стволовых клеток [15]. Вакцинация после аутологичной ТГСК и после аллогенной ТГСК без тяжелой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) и без применения антител к CD20 может быть проведена через 3 месяца после трансплантации.

Через 3 месяца может быть проведена вакцинация и при проведении клеточной CAR-T (chimeric antigen receptor of T-cells) терапии, а также при использовании антител к CD20 уже при установлении независимости в отношении внутривенных иммуноглобулинов и количестве В-клеток $\geq 50/\text{мкл}$.

Вакцинацию необходимо отложить при тяжелой неконтролируемой острой РТПХ III–IV степени реципиентам, которые получали антитела к CD20 в течение последних 6 месяцев и у которых абсолютное количество В-клеток составляет $< 50/\text{мкл}$, пациентам с CAR Т-клетками и с аплазией В-клеток (абсолютное количество В-клеток < 50) и в случае недавнего проведения терапии антилимфоцитарным глобулином или алемтузумабом [17].

Поствакцинальный иммунный ответ зависит от форм опухоли, стадии заболевания, активности процесса, проводимой противоопухолевой терапии, особенно у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Имеются единичные публикации, освещающие проблему поствакцинального иммунитета против SARS-CoV-2 у пациентов с различными онкологическими заболеваниями.

T. Goshen-Lago и соавторы (2021) приводят результаты вакцинации против SARS-CoV-2 у 232 пациентов с солидными новообразованиями, которым проводилась активная противоопухолевая терапия. Контрольная группа включала в себя 261 медицинского работника соответствующего возраста. Протоколы лечения онкологических больных складывались из химиотерапии (58 %), биологических агентов (35 %), иммунотерапии (36 %). В большинстве случаев у пациентов (74 %) выявлялись метастазы. После введения первой дозы мРНК вакцины антитела к спайковому белку SARSCoV-2 определялись у 29 % пациентов, в то время как в группе контроля серопозитивными были 84 % вакцинированных. Введение второй дозы мРНК вакцины позволило увеличить число серопозитивных пациентов с солидными новообразованиями в 3 раза – до 86 %. Не было отмечено различий по возрастному признаку [17].

В исследовании, проведенном I. Avivi с соавторами (2021), сравнивали иммунный ответ при двукратной вакцинации с интервалом в 21 день вакциной BNT162b2 у 171 пациента с множественной миеломой (ММ) (159 пациентов с активной ММ и 12 больных с тлеющей ММ) и у 64 здоровых добровольцев [18]. Доля пациентов с недавно диагностированным заболеванием составляла 21 %, с рецидивирующим/рефрактерным течением – 79 %, на активной терапии были 92 % пациентов. Поствакцинальный гуморальный иммунитет оценивали через 14–21 день после введения второй дозы вакцины. Уровень сероконверсии составил 76 % у пациентов с активной ММ по сравнению с 98 % у 64 вакцинированных контрольной группы ($p < 0,00001$) и 100 % у пациентов с тлеющей ММ. Уровень

сероконверсии среди пациентов с недавно диагностированным заболеванием, получавших первую линию терапии, составил 91 % по сравнению с 60 % у пациентов с рефрактерным/прогрессирующим течением заболевания, которым проводились третья и последующие линии терапии. Пациенты, у которых ответ на терапию оценивали как очень хорошую частичную ремиссию, имели более высокие показатели сероконверсии по сравнению с пациентами, хуже отвечавшими на лечение (81 и 69 %, соответственно). Одновременно с этим на показатели сероконверсии оказывало влияние количество принимаемых препаратов – 84 % у получавших 1–2 препарата и 52 % у принимавших более 4 препаратов. При проведении многофакторного анализа было показано, что пожилой возраст и назначение большего количества новых противомиеломных препаратов были связаны с более низким гуморальным ответом, в то время как повышение уровня поликлонального глобулина было связано с более высокой частотой гуморального ответа [18].

Результаты вакцинации пациентов после проведения ТГСК были представлены в публикации Р. Chevallier с соавторами (2021). 112 пациентов с алло-ТГСК без клинических проявлений РТПХ были провакцинированы однократно мРНК вакциной BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) более чем через 3 месяца после трансплантации. В контроле оценивались показатели 26 здоровых пациентов. Антитела к рецептор-связывающему домену спайкового белка SARS-CoV-2 через 21 день после вакцинации определялись у 55,4 % пациентов, что было достоверно ниже по сравнению с показателями группы контроля (100 %). Имелась зависимость между показателями сероконверсии, уровнем антиспайковых антител и временем, прошедшим после трансплантации. У пациентов, вакцинированных в течение первого и второго года после трансплантации, сероконверсия, соответственно, составила 17,2 и 54,2 %, а уровни антител были достоверно ниже по сравнению с группой контроля. Одновременно с этим пациенты, у которых интервал между ТГСК и вакцинацией против SARS-CoV-2 составил более 2 лет, имели уровень поствакцинальных антител, сопоставимый с уровнем группы контроля, а показатель сероконверсии 79,1 % [19].

В представленных исследованиях подчеркивается, что у пациентов с онкологическими заболеваниями не было выявлено серьезных нежелательных явлений на введение вакцины. Среди местных реакций наблюдались: кратковременная болезненность места инъекции от легкой до умеренной степени выраженности (20,2–69,0 %), покраснение места инъекции (5,3–8,0 %), припухлость (4,0–6,3 %). Среди общих симптомов отмечались: утомляемость (15,0–26,2 %), слабость (6,6–8,6 %), головная боль (10–14 %), боль в мышцах и суставах (13–14 %) [18–20].

Национальные институты здоровья (National Institutes of Health – NIH) – Департамента здравоохранения Соединенных Штатов Америки в своем руководстве по вакцинации COVID-пациентов с онкологическими заболеваниями [20] приводят следующие временные ограничения для них: если возможно, вакцинацию против COVID лучше завершить хотя бы за 2 недели до начала курса химиотерапии; гематоонкологическим пациентам, которые проходят интенсивную химиотерапию, вакцинацию лучше отложить до восстановления абсолютного числа нейтрофилов; реципиентам гемопоэтических стволовых клеток и CAR-T вакцинацию следует проводить спустя 3 месяца после лечения.

В Промежуточных клинических рекомендациях по применению вакцин против COVID-19 в США (обновление 21 апреля 2022 г.) изложены положения по вакцинации детей и подростков от COVID-19 [21]. Отмечается, что дети должны получать соответствующую возрасту вакцинную композицию и следовать графику, основанному на их возрасте в день вакцинации, независимо от их размера или веса: Pfizer-BioNTech COVID-19 вакцина для детей в возрасте от 5 до 11 лет должна быть введена в дозе 10 мкг (флакон с оранжевой крышкой), а подростки в возрасте от 12 лет и старше должны получать вакцину Pfizer-BioNTech COVID-19 в дозе 30 мкг (флакон с фиолетовой или серой крышкой). Если ребенку исполняется 12 лет, то между первой и второй дозой он должен получить соответствующую возрасту вакцину против COVID-19 Pfizer-BioNTech в дозировке 30 мкг (флакон с фиолетовой или серой крышкой) для второй дозы. Тем не менее разрешение FDA позволяет детям, которым исполнится от 11 до 12 лет между первой и второй дозой в основной серии, получать в любой дозе: (1) состав вакцины Pfizer-BioNTech от COVID-19 для детей в возрасте 5–11 лет (каждая доза 0,2 мл содержит 10 мкг во флаконе с оранжевой крышкой); или (2) состав вакцины Pfizer-BioNTech от COVID-19, разрешенный для использования у людей в возрасте 12 лет и старше (каждая доза 0,3 мл, содержащая 30 мкг во флаконе с фиолетовой крышкой или серой крышкой). Если такое дозирование имело место, ребенок завершил свою первичную серию. В этом же документе дается информация о миокардите – редком, но вместе с тем серьезном осложнении, о котором сообщалось в основном после получения второй дозы вакцины против мРНК COVID-19, причем самый высокий риск в настоящее время наблюдается у мужского пола в возрасте 12–39 лет. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов разрешило, а ACIP и CDC рекомендовали вакцины Pfizer-BioNTech детям в возрасте

5–11 лет и подросткам в возрасте 12–17 лет на основании определения того, что польза от вакцинации против COVID-19 перевешивает риски в этих группах населения. Отмечается, что увеличение интервала между первой и второй дозой мРНК-вакцины до 8 недель может снизить риск миокардита.

Временные методические рекомендации о порядке проведения вакцинации против COVID-19 Минздрава России, которые были выпущены в июле 2021 г., регламентируют порядок иммунизации онкологических больных [22]. Вакцина Спутник V рекомендуется всем онкологическим больным, завершившим противоопухолевое лечение вне зависимости от стадии и формы заболевания, а также больным в процессе циклического лечения без признаков гематологической токсичности и пациентам, которые готовятся к хирургическому лечению, в сроки не позднее 14 дней до даты операции. Рекомендуется рассматривать вакцинацию Спутником V пациентам в процессе противоопухолевого лечения с заранее ожидаемой гематологической токсичностью в период минимального риска ее развития (не позднее двух недель до начала курсов химиотерапии, лучевой терапии, химиолучевой терапии или в перерывах между курсами или по их окончании). Вакцинации также подлежат онкогематологические пациенты до начала или в процессе лечения с достигнутым уровнем лимфоцитов более $1,0 \times 10^3$ кл/мкл и В-клеток более 50/мкл, а также пациенты, получающие иммунотерапию, без признаков гематологической токсичности. Пациентам, которые получили алло- или аутотрансплантацию костного мозга или другой вариант клеточной терапии, вакцинацию рекомендуют проводить не ранее 3 месяцев. Убедительных доказательных данных о применении отечественных вакцин ЭпиВакКорона, КовиВак и Спутник Лайт у онкологических больных в этих временных методических рекомендациях не представлено. На момент выхода этого документа не были проведены клинические исследования эффективности и безопасности российских вакцин у онкологических пациентов, рекомендации основаны на мнении экспертов.

В последних (третьих) временных российских рекомендациях Минздрава России от 21 июня 2022 г. «Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» отмечается, что для завершивших лечение основного заболевания пациентов рекомендуется «Спутник V». Временные ограничения на вакцинацию возможны в период химиотерапии и при снижении уровня гранулоцитов после нее. После проведения иммунотерапии вакцинация не рекомендуется в течение 4 недель. Ограничение относится к случаям лечения ритуксимабом, обинутузумабом, блинатумомабом, алемтузумабом, антитимоцитарным глобулином. При трансплантации стволовых клеток и костного мозга вакцинация допускается спустя 3–6 месяцев. При развитии реакции «трансплантат против хозяина» или отторжении трансплантата вакцинация откладывается на указанный срок [23].

Заключение. При проведении вакцинации у онкологических больных следует придерживаться следующих положений:

1. Особое внимание необходимо уделять больным, находящимся на активном лечении, вследствие выраженной гуморальной и клеточно-опосредованной иммуносупрессии, связанной с как с онкологическим заболеванием, так и с лечением. Эти пациенты, с одной стороны, имеют более высокий риск смерти от COVID-19, с другой – более высокий риск слабого иммунного ответа на вакцину. Существует реальная неопределенность относительно оптимального времени, дозирования и способности некоторых подгрупп, особенно пациентов с онкогематологическими заболеваниями, эффективно реагировать на вакцинацию против SARS-CoV-2.

2. В качестве возможных вариантов повышения иммунного ответа у онкологических больных можно рассматривать введение третьей дозы вакцины, гетерологичную первичную вакцинацию с использованием разных типов вакцин и стратегию двойной дозы (максимизация иммунного ответа). Отмечается необходимость специализированных клинических исследований по эффективности и безопасности российских вакцин у онкологических пациентов, которые в настоящее время практически отсутствуют. Вместе с тем есть результаты отдельных исследований, обобщенных международной группой авторитетных экспертов ВОЗ, в том числе главным научным сотрудником ВОЗ Сумья Сваминатаном и исполнительным директором программы ВОЗ по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения Майклом Райаном, свидетельствующие о том, что если пациентам вводить бустерные дозы вакцин слишком рано или слишком часто, то это может вызвать миокардит или синдром Гийена-Барре [24].

3. Необходима персонификация вакцинации против COVID-19 у онкологических больных. В каждом случае иммунизации против коронавирусной инфекции у пациента с онкологическим заболеванием следует рассматривать индивидуально с учетом формы опухоли, стадии заболевания, активности процесса, проводимой противоопухолевой терапии.

Эти проблемы требуют дальнейшего пристального изучения [25], проведения клинических испытаний с позиций доказательной медицины при изучении достаточно большого количества пациентов.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Desai A., Gupta R., Advani S., Ouellette L., Kuderer N. M., Lyman G. H., Li A. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019 : A systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Cancer*. 2021. Vol. 127, no. 9. P. 1459–1468. doi: 10.1002/cncr.33386.
2. Leung W. F., Chorlton S., Tyson J., Al-Rawahi G. N., Jassem A. N., Prystajecky N., Masud S., Deans G. D., Chapman M. G., Mirzanejad Y., Murray M. C. M., Wong P. H. P. COVID-19 in an immunocompromised host: persistent shedding of viable SARS-CoV-2 and emergence of multiple mutations : a case report // *International Journal of Infectious Diseases*. 2022 Vol. 114, P. 178–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.10.045>.
3. Kuderer N. M., Choueiri T. K., Shah D. P. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19) : a cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, no. 10241. P. 1907–1918. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
4. Костинов М. П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии // *Иммунология*. 2020. Т. 41, № 1. P. 83–91. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91.
5. Костинов М. П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): пособие для врачей. М. : Группа МДВ, 2020. 112 с.
6. ESMO statements for vaccination against COVID-19 in patients with cancer. URL: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>.
7. Shumilov E., Hoffknecht P., Koch R., Peceny R., Voigt S., Schmidt N., Peeck M., Bacher U., Scheithauer S., Trümper L., Lenz G., Kerkhoff A., Bleckmann A. Diagnostic, Clinical and Post-SARS-CoV-2 Scenarios in Cancer Patients with SARS-CoV-2 : Retrospective Analysis in Three German Cancer Centers // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, no. 12. P. 2917. doi: 10.3390/cancers13122917.
8. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения : пособие для врачей / под ред. М. П. Костинова, А. Г. Чучалина. М. : Группа МДВ, 2020. 32 с.
9. Костинов М. П., Свитич О. А., Маркелова Е. В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования : временное пособие для врачей. М. : Группа МДВ, 2020. 64 с.
10. Dooling K., McClung N., Chamberland M., Marin M., Wallace M., Bell B. P., Lee G. M., Talbot H. K., Romero J. R., Oliver S. E. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Allocating Initial Supplies of COVID-19 Vaccine – United States, 2020. // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2020. Vol. 69, no. 49. P. 1857–1859. doi:10.15585/mmwr.mm6949e1.
11. Corti C., Crimini E., Tarantino P., Pravettoni G., Eggermont A. M. M., Delaloge S., Curigliano G. SARS-CoV-2 vaccines for cancer patients : a call to action // *European Journal of Cancer*. 2021. Vol. 148. P. 316–327. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.046.
12. NCCN COVID-19 vaccination recommendations for patients with hematologic malignancies. URL: <https://lymphomahub.com/medical-information/nccn-covid-19-vaccination-recommendationsfor-patients-with-hematologic-malignancies>
13. SITC Statement on SARS-CoV-2 Vaccination and Cancer Immunotherapy. URL: <https://www.sitcancer.org/aboutsitc/press-releases/2020/sitc-statement-sars-cov-2-vaccination-cerim-munotherapy>.
14. COVID-19 Clinical Guidance. URL: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information/Clinical-Guidance>.
15. MSK COVID-19 vaccine interim guidelines for cancer patients. URL: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/covid-19/2021-MSK-COVID19-VACCINE-GUIDELINES.pdf>.
16. Becker A. S., Perez-Johnston R., Chikarmane S. A., Chen M. M., El Homsy M., Feigin K. N., Gallagher K. M., Hanna E. Y., Hicks M., Ilica A. T., Mayer E. L., Shinagare A. B., Yeh R., Mayerhoefer M. E., Hricak H., Vargas H. A. Multidisciplinary Recommendations Regarding Post-Vaccine Adenopathy and Radiologic Imaging : Radiology Scientific Expert Panel // *Radiology*. 2021. Vol. 300, no. 2. P. E323–E327. doi: 10.1148/radiol.2021210436.

17. Goshen-Lago T., Waldhorn I., Holland R., Szwarcwort-Cohen M., Reiner-Benaim A., Shachor-Meyouhas Y., Hussein K., Fahoum L., Baruch M., Peer A., Reiter Y., Almog R., Halberthal M., Ben-Aharon I. Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer // *JAMA oncology*. 2021. Vol. 7, no. 10. P. 1507–1513. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2675.
18. Avivi I., Balaban R., Shragai T., Sheffer G., Morales M., Aharon A., Lowenton-Spier N., Trestman S., Perry C., Benyamini N., Mittelman M., Tabib Y., Bar Lev T., Zavaro M., Herishanu Y., Luttwak E., Cohen Y. C. Humoral response rate and predictors of response to BNT162b2 mRNA COVID19 vaccine in patients with multiple myeloma // *British Journal of Haematology*. 2021. Vol. 195, no. 2. P. 186–193. doi: 10.1111/bjh.17608.
19. Chevallier P., Coste-Burel M., Le Bourgeois A., Peterlin P., Garnier A., Béné M. C., Imbert B. M., Drumel T., Le Gouill S., Moreau P., Mahe B., Dubruille V., Blin N., Lok A., Touzeau C., Gastinne T., Jullien M., Vanthygem S., Guillaume T. Safety and immunogenicity of a first dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in allogeneic hematopoietic stem-cells recipients // *EJHaem*. 2021. Vol. 2, no. 3. P. 520–524. doi: 10.1002/jha2.242.
20. COVID-19 Treatment Guidelines Guidelines Development. URL: www.covid19treatmentguidelines.nih.gov Last Updated: April 29, 2022.
21. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. On 2022. URL: https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fcovid-19%2Finfo-by-product%2Fclinical-considerations.html.
22. Временные методические рекомендации «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19» от 24.07.2021 г. МЗ РФ и ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ. URL: <https://sudact.ru/law/pismo-minzdrava-rossii-ot-16072021-n-30-4i2-11042/prilozhenie/>.
23. Временные методические рекомендации. Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19). М. : МЗ РФ, 2022. 80 с.
24. Krause P. R., Fleming T. R., Peto R., Longini I. M., Figueroa J. P., Sterne J. A. C., Cravioto A., Rees H., Higgins J. P. T., Boutron I., Pan H., Gruber M. F., Arora N., Kazi F., Gaspar R., Swaminathan S., Ryan M. J., Henao-Restrepo A. M. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses // *Lancet*. Vol. 398, no. 10308, P. 1377–1380. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02046-8.
25. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред. М. П. Костинова, А. Г. Чучалина. М. : Группа МДВ, 2018. 304 p.

References

1. Desai A., Gupta R., Advani S., Ouellette L., Kuderer N. M., Lyman G. H., Li A. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies *Cancer*. 2021;127 (9): 1459–1468. doi: 10.1002/cncr.33386.
2. Leung W. F., Chorlton S., Tyson J., Al-Rawahi G. N., Jassem A. N., Prystajec N., Masud S., Deans G. D., Chapman M. G., Mirzanejad Y., Murray M. C. M., Wong P. H. P. COVID-19 in an immunocompromised host: persistent shedding of viable SARS-CoV-2 and emergence of multiple mutations: a case report. *International Journal of Infectious Diseases*; 114: 178–182. doi: doi.org/10.1016/j.ijid.2021.10.045.
3. Kuderer N. M., Choueiri T. K., Shah D. P. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10241): 1907–1918. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
4. Kostinov M. P. Immunopathogenic properties of sars-cov-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. *Immunologiya*. 2020; 41 (1): 83–91. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91. (In Russ.).
5. Kostinov M. P. Fundamentals of immunorehabilitation for a new coronavirus infection (COVID-19). Manual for doctors. Moscow: MDV Group; 2020. 112 p. (In Russ.).
6. ESMO statements for vaccination against COVID-19 in patients with cancer. URL: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>
7. Shumilov E., Hoffknecht P., Koch R., Peceny R., Voigt S., Schmidt N., Peeck M., Bacher U., Scheithauer S., Trümper L., Lenz G., Kerkhoff A., Bleckmann A. Diagnostic, Clinical and Post-SARS-CoV-2 Scenarios in Cancer Patients with SARS-CoV-2: Retrospective Analysis in Three German Cancer Centers. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (12): 2917. doi: 10.3390/cancers13122917.
8. Priority vaccination for respiratory infections during and after the SARS-CoV-2 pandemic. Manual for doctors. Ed. M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin. Moscow: MDV Group; 2020. 32 p. (In Russ.).
9. Kostinov M. P. Svitich O. A., Markelova E. V. Potential immunoprophylaxis of COVID-19 in high-risk groups. Temporary allowance for doctors. Moscow: MDV Group; 2020. 64 p. (In Russ.).
10. Dooling K., McClung N., Chamberland M., Marin M., Wallace M., Bell B. P., Lee G. M., Talbot H. K., Romero J. R., Oliver S. E. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Allocating Initial Supplies of COVID-19 Vaccine – United States, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2020; 69 (49): 1857–1859. doi:10.15585/mmwr.mm6949e1.
11. Corti C., Crimini E., Tarantino P., Pravettoni G., Eggermont A. M. M., Delaloge S., Curigliano G. SARS-CoV-2 vaccines for cancer patients: a call to action. *European Journal of Cancer*. 2021; 148: 316–327. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.046.

12. NCCN COVID-19 vaccination recommendations for patients with hematologic malignancies. URL: <https://lymphomahub.com/medical-information/nccn-covid-19-vaccination-recommendations-for-patients-with-hematologic-malignancies>.
13. SITC Statement on SARS-CoV-2 Vaccination and Cancer Immunotherapy. URL: <https://www.sitcancer.org/aboutsitc/press-releases/2020/sitc-statement-sars-cov-2-vaccination-cerim-munotherapy>.
14. COVID-19 Clinical Guidance. URL: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information/Clinical-Guidance>.
15. MSK COVID-19 vaccine interim guidelines for cancer patients. URL: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/covid-19/2021-MSK-COVID19-VACCINE-GUIDELINES.pdf>.
16. Becker A. S., Perez-Johnston R., Chikarmane S. A., Chen M. M., El Homsy M., Feigin K. N., Gallagher K. M., Hanna E. Y., Hicks M., Ilica A. T., Mayer E. L., Shinagare A. B., Yeh R., Mayerhoefer M. E., Hricak H., Vargas H. A. Multidisciplinary Recommendations Regarding Post-Vaccine Adenopathy and Radiologic Imaging: Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 2021; 300 (2): E323–E327. doi: 10.1148/radiol.2021210436.
17. Goshen-Lago T., Waldhorn I., Holland R., Szwarcwort-Cohen M., Reiner-Benaim A., Shachor-Meyouhas Y., Hussein K., Fahoum L., Baruch M., Peer A., Reiter Y., Almog R., Halberthal M., Ben-Aharon I. Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA oncology*. 2021; 7 (10): 1507–1513. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2675.
18. Avivi I., Balaban R., Shragai T., Sheffer G., Morales M., Aharon A., Lowenton-Spier N., Trestman S., Perry C., Benyamini N., Mittelman M., Tabib Y., Bar Lev T., Zavaro M., Herishanu Y., Luttwak E., Cohen Y. C. Humoral response rate and predictors of response to BNT162b2 mRNA COVID19 vaccine in patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2021; 195 (2): 186–193. doi: 10.1111/bjh.17608.
19. Chevallier P., Coste-Burel M., Le Bourgeois A., Peterlin P., Garnier A., Béné M. C., Imbert B. M., Drumel T., Le Gouill S., Moreau P., Mahe B., Dubruille V., Blin N., Lok A., Touzeau C., Gastinne T., Jullien M., Vanthygem S., Guillaume T. Safety and immunogenicity of a first dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in allogeneic hematopoietic stem-cells recipients. *EJHaem*. 2021; 2 (3): 520–524. doi: 10.1002/jha2.242.
20. COVID-19 Treatment Guidelines Guidelines Development. URL: www.covid19treatmentguidelines.nih.gov Last Updated: April 29, 2022.
21. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. On 2022. URL: https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fcovid-19%2Finfo-by-product%2Fclinical-considerations.html.
22. Interim guidelines “Procedure for vaccination of the adult population against COVID-19” of 24.07.2021 Ministry of Health of the Russian Federation. National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. URL: <https://sudact.ru/law/pismo-minzdrava-rossii-ot-16072021-n-30-4i2-11042/prilozhenie/>. (In Russ.).
23. Temporary guidelines. The procedure for vaccination against a new coronavirus infection (COVID-19). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. 80 p. (In Russ.).
24. Krause P. R., Fleming T. R., Peto R., Longini I. M., Figueroa J. P., Sterne J. A. C., Cravioto A., Rees H., Higgins J. P. T., Boutron I., Pan H., Gruber M. F., Arora N., Kazi F., Gaspar R., Swaminathan S., Ryan M. J., Henao-Restrepo A. M. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *Lancet*; 398 (10308): 1377–1380. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02046-8.
25. Guidelines for Clinical Immunology in Respiratory Medicine / Ed. M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin. Moscow: MDV Group; 2018. 304 p. (In Russ.).

Информация об авторах

М.П. Костинов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова; профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия, e-mail: monolit.96@mail.ru.

В.Б. Полищук, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, e-mail: mech.inst@mail.ru.

С.Н. Михайлова, кандидат медицинских наук, заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия, e-mail: orgmetodniidog@ronc.ru.

А.А. Джумагазиев, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: anver_d@mail.ru.

О.В. Усаева, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: docus-2015@mail.ru.

Information about the authors

M.P. Kostinov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums; Professor of Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: monolit.96@mail.ru.

V.B. Polishchuk, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory, I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia, e-mail: mech.inst@mail.ru.

S.N. Mikhaylova, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: orgmetodniidog@ronc.ru.

A.A. Dzhumagaziev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: anver_d@mail.ru.

O.V. Usaeva, Assistant of the Department, Astrakhan State Medical, Astrakhan, Russia, e-mail: docus-2015@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 28.06.2022; одобрена после рецензирования 01.03.2023; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 28.06.2022; approved after reviewing 01.03.2023; accepted for publication 27.03.2023.