На правах рукописи

ЕФРЕМОВА
ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

3.1.28. Гематология и переливание крови
3.2.7. Иммунология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)

Научные руководители:
Романенко Николай Александрович – доктор медицинских наук, доцент
Глазанова Татьяна Валентиновна – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:
Дудина Галина Анатольевна – доктор медицинских наук, заведующая отделом онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний, руководитель межокружного гематологического центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».
Харит Сусанна Михайловна – доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 68.1.007.1 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и на сайте www.bloodscience.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2026 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета 68.1.007.01
доктор медицинских наук Глазанова Татьяна Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

До пандемии COVID-19 одной из основных глобальных проблем здравоохранения всех стран являлись заболевания сердечно-сосудистой системы. Однако 2020 год изменил сложившиеся десятилетиями представления и на первое место вышла угроза инфекционного генеза – вирус SARS-CoV-2. Хотя COVID-19 на сегодняшний день и утратил статус пандемии, сохраняется значительный исследовательский интерес к этой теме, поскольку инфекция нанесла огромный ущерб мировой экономике и сфере здравоохранения, а также стала причиной смерти для миллионов людей по всему миру и, без преувеличения, коснулась каждого человека.

По официальным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2026 году пандемия привела к более чем 764,9 миллионам подтвержденных случаев заболевания COVID-19 в 232 странах и регионах, при этом число летальных исходов превысило 7,1 млн, из которых 6,93 млн. пришлось на период до мая 2023 г. В Российской Федерации, согласно сведениям оперативного мониторинга, на июнь 2026 года зафиксировано 24 927 450 случаев инфицирования коронавирусом COVID-19, общее число смертей от новой коронавирусной инфекции составило 404 500 человека. В 2025–2026 гг. заболеваемость существенно снизилась. Так, в конце января 2025 г. фиксировалось 35 000 – 40 000 случаев в неделю, а с 5 по 12 апреля 2026 г. – всего 3181.

Уровень летальности новой коронавирусной инфекции в 2021 году достигал 1,85% в популяции против 0,1% при сезонном гриппе в период до пандемии (García-García D. et al, 2021). У больных гемобластозами летальность была выше, составляя 2,32% при лейкозах и 1,69% при неходжкинских лимфомах, что обусловлено глубоким дефектом иммунитета, ввиду поражения костного мозга и лимфатической системы при этих заболеваниях (Di Felice, G. et al., 2022).

Новая коронавирусная инфекция приводит к более тяжелому течению инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом, в особенности у больных гематологическими злокачественными новообразованиями, реципиентов солидных органов и пациентов с аутоиммунными заболеваниями (Goldman, J.D. et al., 2021). Кроме того, у лиц, перенесших COVID-19, часто развивается так называемый «постковидный синдром» – состояние, при котором симптомы у пациента сохраняются более трех недель после выздоровления. Этот синдром является самостоятельным диагнозом, включенным в Международную классификацию болезней МКБ-10. Его частота составляет порядка 10-35%, в то время как среди госпитализированных пациентов она достигает порядка 85% (Айтбаев К.А. и др., 2021). Если клинические проявления постковидного синдрома служат предметом активного изучения в последние годы, то отдаленные последствия воздействия вируса SARS-CoV-2 на иммунную систему еще недостаточно хорошо изучены и, несомненно, представляют научный интерес.

Течение коронавирусной инфекции сопряжено со значительной вариабельностью иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2, что связано с индивидуальными особенностями организма (возраст, пол, сопутствующие заболевания). Однако существуют и общие тенденции: повышение числа активированных Т-лимфоцитов, короткоживущих

высокодифференцированных CD8+ Т-лимфоцитов, провоспалительных Т-хелперов при изменении доли противовоспалительных Т-регуляторных клеток и нарушении их функции, увеличение содержания NK-клеток (CD16+/CD56), а также повышение уровня плазменных иммуноглобулинов класса А и количества циркулирующих иммунных комплексов (Даниленко А.А. и др., 2021; Dhawan M. et al, 2023). Однако на сегодняшний день остается нерешенным вопрос об особенностях индивидуальных реакций иммунитета в различных группах пациентов, перенесших COVID-19, в том числе у больных с гемобластозами.

За последние несколько лет произошли значительные изменения в лечении В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, связанные с идентификацией тирозинкиназы Брутона (Bruton tyrosine kinase – BTK). BTK является важной молекулой, изменяющей сигнальную активность антигенных рецепторов В-клеток и цитокиновых рецепторов, что приводит к антипролиферативному эффекту на злокачественно измененные В-лимфоциты. Помимо противоопухолевого действия ингибиторы BTK влияют и на другие клетки иммунной системы (Т-лимфоциты, NK-клетки, гранулоциты, моноциты, макрофаги, а также клетки микроокружения опухоли), поскольку BTK задействована в активации многих популяций иммунных клеток и ее блокирование, например, ибрутинибом оказывает комплексное иммуномодулирующее действие на клетки иммунной системы (Торшина Ю.С. и др., 2023). С учетом того, что ингибиторы BTK помимо противоопухолевого эффекта обладают иммуномодулирующими свойствами, эти препараты могут оказывать протективное действие на иммунную систему, снижая тяжесть течения заболевания.

Таким образом, изучение роли как отдельных звеньев иммунитета при инфекции COVID-19, так и особенностей индивидуальных реакций имеет большое значение для понимания иммунопатогенеза у онкогематологических больных, поэтому оценка иммунного статуса в постковидном и поствакцинальном периодах, расшифровка значимости отдельных звеньев клеточного и гуморального ответа, а также определение терапевтической эффективности ингибиторов BTK критически важны для понимания механизмов иммунной защиты и разработки новых подходов к формированию восстановительного лечения.

Степень разработанности темы исследования

С момента появления новой коронавирусной инфекции накоплен значительный материал, касающийся патогенеза, клинико-лабораторных проявлений, факторов риска тяжелого течения заболевания и особенностей постковидного периода (Иванова И.А. и др., 2021; Семенова Е.В. и др., 2022), однако остаются открытыми вопросы, касающиеся как роли отдельных звеньев иммунитета при инфекции COVID-19, так и особенностей индивидуальных реакций в различных группах пациентов, особенно у лиц с онкогематологическими заболеваниями, которые, как известно, являются уязвимой группой, по причине не только иммуносупрессии, вызванной основным заболеванием, но и вследствие токсического эффекта противоопухолевой терапии.

Необходимость иммунизации против SARS-CoV-2 подтверждена отечественными и зарубежными исследованиями и обусловлена тем, что у большинства пациентов после завершенного курса иммунизации формируется адекватный гуморальный и клеточный

иммунный ответ, а частота развития тяжелых форм снижается (Платонова Т.А. и др., 2022). Кроме того, по некоторым данным, нейтрализующие антитела быстрее и в большем титре образуются у вакцинированных, чем у переболевших, невакцинированных (Oh S.J. et al., 2022).

Известно, что у пациентов с гемобластозами наблюдается более слабый иммунный ответ, чем у пациентов с солидными опухолями и соматически здоровых лиц, однако литературных данных об оценке поствакцинального иммунитета у онкогематологических пациентов в динамике на данный момент нет (Tyagi S. et al, 2025).

Отдельным перспективным направлением в мировой практике стало изучение терапевтического и иммуномодулирующего потенциала ингибиторов ВТК. В работах зарубежных исследователей обосновывается применение данного класса препаратов не только в качестве противоопухолевой терапии, но и для купирования острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при коронавирусной инфекции, поскольку ингибиторы ВТК блокируют избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, что предотвращает развитие фатального повреждения легочной ткани и снижает общую тяжесть течения инфекционного процесса (Roschewski M. et al., 2020; Treon, S.P. et al., 2020). В то же время ряд зарубежных авторов указывал на статистически значимый рост частоты инфекционных осложнений у пациентов с гемобластозами, получающих терапию ибрутинибом (Blez D. et al., 2020; Pleyer C. et al., 2020). Интересно, что проблема безопасности данного класса препаратов, обусловленная неселективной блокадой ряда киназ, сохраняет свою значимость и для современных ингибиторов ВТК последующих поколений (Oliva S. et al., 2026). Таким образом, данные в отношении действия ингибиторов ВТК при COVID-19 являются противоречивыми и требуют дальнейшей систематизации и анализа.

Несмотря на большой объем накопленных данных, до настоящего времени остаются недостаточно изученными особенности долгосрочного изменения иммунного статуса в постковидном и поствакцинальном периодах, в особенности у онкогематологических больных, а также закономерности формирования гуморального ответа при повторных случаях инфицирования SARS-CoV-2. Более того, существует очевидная необходимость в поиске и верификации иммунологических маркеров неблагоприятного течения заболевания для пациентов с гемобластозами. На основании вышеупомянутого и были определены цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Определить характер и выраженность иммунных нарушений, обусловленных новой коронавирусной инфекцией, и иммунологические маркеры неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Задачи исследования

1. Оценить характер и выраженность иммунных нарушений у онкогематологических пациентов и лиц без заболеваний системы крови, перенесших COVID-19.
2. Сравнить эффективность вакцинации против COVID-19 у онкогематологических

пациентов и лиц без заболеваний системы крови.

3. Изучить влияние отдельных режимов терапии, включая ингибиторы ВТК, на течение COVID-19 у пациентов с хроническими В-клеточными лимфопролиферативными новообразованиями.

4. Определить прогностически значимые иммунологические и иммуногенетические маркеры, ассоциированные с риском тяжелого течения COVID-19.

Научная новизна

- Впервые на основании комплексного анализа характера, глубины и динамики нарушений клеточного и гуморального иммунитета у лиц, перенесших COVID-19, в том числе у пациентов онкогематологического профиля, установлены особенности иммунного реагирования в отдельных подгруппах пациентов.
- Впервые выявлены особенности антителообразования у лиц, перенесших COVID-19, в зависимости от сопутствующих заболеваний и вакцинации, а также кратности инфекционных эпизодов.
- Получены новые данные о долгосрочной динамике формирования и сохранения поствакцинального иммунного ответа против COVID-19 у больных онкогематологического профиля и лиц без заболеваний системы крови.
- Впервые определены специфические HLA-аллели, ассоциированные с индивидуальной генетической предрасположенностью к тяжелому течению новой коронавирусной инфекции.
- Установлена и количественно охарактеризована взаимосвязь частоты инфекционных эпизодов COVID-19 и режима противоопухолевой терапии, в том числе ингибиторами тирозинкиназы Брутона, у пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными новообразованиями.
- Впервые определены новые прогностические критерии неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции на основании оценки выраженности системного воспаления и выявленного дисбаланса основных субпопуляций лимфоцитов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные дополняют существующие научные представления об иммунопатогенезе новой коронавирусной инфекции, раскрывают особенности сочетанных нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунитета как у соматически здоровых лиц, так и у онкогематологических пациентов. На основании комплексной оценки иммунологических показателей определены маркеры, позволяющие прогнозировать риск тяжелого и неблагоприятного течения COVID-19 на ранних этапах заболевания. Выявленная взаимосвязь между режимами противоопухолевой терапии и частотой инфекционных осложнений позволяет персонализировать тактику лечения и своевременно проводить профилактические мероприятия у пациентов с гемобластозами. Полученные данные о долгосрочной динамике угасания поствакцинального иммунитета у онкогематологических больных и лиц без заболеваний системы крови обосновывают необходимость разработки индивидуальных схем и сроков ревакцинации, в

особенности для уязвимых категорий пациентов.

Методология и методы исследования

Методология основывалась на комплексном применении различных методов, включающих клинические, иммунологические и генетические исследования, и использовании ретроспективного анализа. В рамках иммунологического исследования применяли методы многоцветной проточной цитометрии, иммуноферментного анализа и жидкофазной турбидиметрии. Иммуногенетическое исследование выполняли методами полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных праймеров и полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб. Для обработки полученных результатов использовали адекватные методы статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Вакцинация обеспечивает достижение протективного уровня антител существенно чаще, чем у невакцинированных реконвалесцентов, повторные случаи инфекции сопровождаются снижением уровня антител независимо от статуса вакцинации. У пациентов с гемобластозами наблюдается дефицит антителообразования, а иммунная гипореактивность отмечается значительно чаще, чем у лиц без патологии системы крови.

2. Характер проводимой специфической терапии у больных В-клеточными ЛПЗ определяет сохранность гуморального иммунитета и риск инфицирования COVID-19. Применение даратумумаба значительно чаще ассоциированно со снижением уровня антител к SARS-CoV-2, чем при использовании других схем полихимиотерапии. Терапия ибрутинибом ассоциирована со снижением частоты развития COVID-19 по сравнению с пациентами, не получающими противоопухолевую терапию.

3. Наличие в генотипе группы аллелей HLA-A*11 ассоциировано с высоким риском среднетяжелого/ тяжелого течения инфекции, в то время как снижение частоты группы аллелей HLA-A*01 ассоциировано с легкой формой заболевания у жителей Санкт-Петербурга.

4. У лиц без гематологических заболеваний иммунологические нарушения в постковидном периоде характеризуются дисбалансом основных субпопуляций лимфоцитов. Маркерами тяжелого течения COVID-19 является значимое повышение следующих показателей: относительного содержания активированных Т-клеток (CD3+HLA-DR+) и Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+), уровня низкомолекулярных ЦИК относительно референсных значений.

Степень достоверности и апробация результатов диссертационной работы

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выборки (180 лиц без заболеваний системы крови, 271 пациент с гемобластозами), применением достоверных диагностических методов, качеством выполненных исследований, использованием методик статистического анализа. Этапы исследования подробно изложены в работе, все данные, использованные для анализа, приведены в главе «Результаты». Указанные аспекты делают работу воспроизводимой и проверяемой.

Полученные результаты были представлены в виде стендовых и устных докладов, тезисов на конференциях, конгрессах, съездах: Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» (онлайн, 2021), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (онлайн, 2022); XXV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей (Санкт-Петербург, 2022); IX Российский конгресс по лабораторной медицине (Москва, 2023); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург 2024); X Российский конгресс по лабораторной медицине (Москва, 2024), Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2025); 19-й Общероссийский семинар Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии (онлайн, 2025); IV Научно-практическая конференция молодых ученых «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2025); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2026).

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выборе направления исследования, постановке цели и задач, а также методов их решения. Лично автором проведен анализ данных отечественной и зарубежной научной литературы. Соискатель непосредственно участвовал в выполнении всех этапов диссертационного исследования, включая выбор групп пациентов, определение объема лабораторного обследования, получение, анализ и интерпретацию результатов, планирование и проведение экспериментов, обобщение полученных результатов. Статистическая обработка данных для научных публикаций и представления их с целью докладов на конгрессах, конференциях и семинарах выполнены лично соискателем. Лабораторные исследования выполнены автором лично и при участии сотрудников отдела НИЛ иммунологии ФГБУ «РосНИИГТ» ФМБА России.

Внедрение результатов в практику

Разработанные иммунологические прогностические критерии тяжелого течения COVID-19 внедрены в клиническую практику и используются в работе ФГБУ «РосНИИГТ» ФМБА России.

Теоретические положения работы, данные об особенностях иммунопатогенеза COVID-19 у пациентов с иммуносупрессией, новые иммунные прогностические маркеры тяжелого течения коронавирусной инфекции, а также особенности поствакцинального ответа внедрены в учебный процесс и используются при чтении лекций и проведении практических занятий для ординаторов-

гематологов ФГБУ «РосНИИГТ» ФМБА России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.2.7. Иммунология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови п. 1, п. 6, п. 15, и специальности 3.2.7 – Иммунология, п. 2, п. 3, п. 5, п. 9.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, двух глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 21 рисунком. Список литературы включает в себя 164 источника, из которых 20 отечественных и 144 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика исследуемой группы

Диссертационное исследование выполнено на базе научно-исследовательской лаборатории иммунологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Всего в исследование включено 451 человек, из них обследовано в динамике 32 пациента онкогематологического профиля и 19 лиц без заболеваний системы крови.

У 177 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, Me возраста – 61 год (возраст от 33 до 85 лет), проведено исследование уровня антител к SARS-CoV-2 и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Оценка показателей клеточного иммунитета в этой группе не проводилась, поскольку пациенты находились на разных стадиях заболевания и получали различные режимы терапии. Кроме того, у ряда больных субпопуляционный состав лимфоцитов был представлен преимущественно опухолевой популяцией, в связи с этим сопоставление групп было не целесообразным. Распределение обследованных больных по нозологическим формам представлено на Рисунке 1.

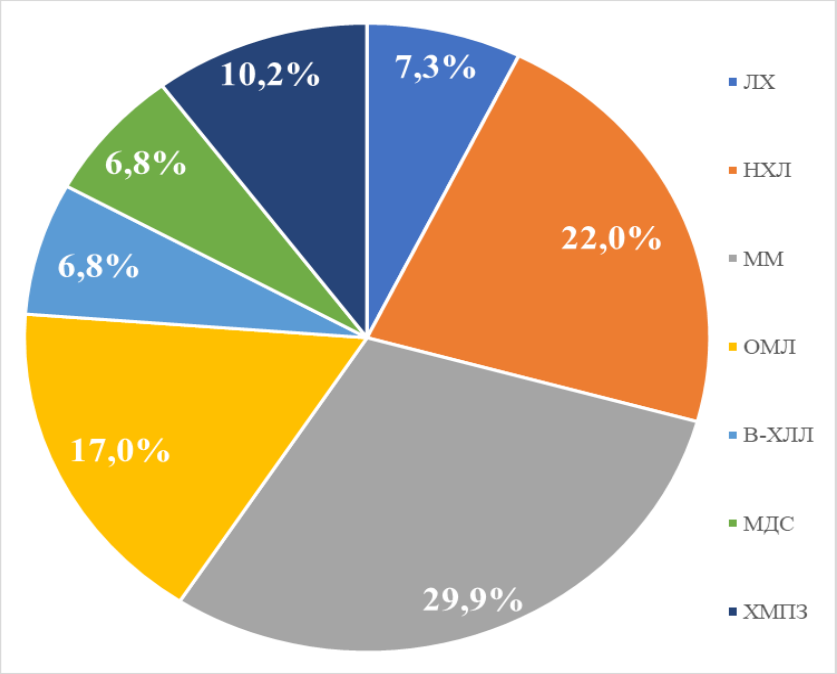


Рисунок 1 – Распределение обследованных больных по нозологическим формам

С целью изучения связи химиотерапии с частотой инфекционных эпизодов у отдельной группы больных В-ЛПЗ были проанализированы медицинские карты 94 стационарных больных, проходивших лечение в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России с 2017 по 2021 гг. Исследуемая группа включала 67 пациентов с В-ХЛЛ и 27 больных НХЛ, распределение пациентов по характеру проводимой терапии представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных В-ЛПЗ в зависимости от нозологической формы и характера проводимой терапии

Характер проводимой терапии	Больные В-ХЛЛ	Больные НХЛ	Всего пациентов
До начала специфической терапии	27 (40,3%)	5 (18,5%)	32 (34,0%)
Стандартные режимы ПХТ	28 (41,8%)	21 (77,8%)	49 (52,2%)
Терапия ингибиторами ВТК	12 (17,9%)	1 (3,7%)	13 (13,8%)

Среди пациентов без онкогематологических заболеваний у 180 человек были проведены исследования клеточного и гуморального иммунитета: оценка субпопуляционного состава лимфоцитов методом проточной цитометрии на трёхлазерном десятицветном проточном цитометре NAVIOS (Beckman Coulter, США); определение концентрации цитокинов в сыворотке крови (IL-1β, IL-6, IL-10 и TNF-α) и определение антител класса G к SARS-CoV-2 стандартным иммуноферментным методом в соответствии с инструкциями производителя; определение концентрации ЦИК в сыворотке крови методом жидкофазной турбидиметрии (метод преципитации в растворе полиэтиленгликоля ПЭГ-6000). У 78 пациентов проводилось HLA-

типирование генов *HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1* базового уровня разрешения методами полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных праймеров (PCR-SSP) и полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб (PCR-SSOP).

Статистические методы

Для статистической обработки полученных данных использовались методы, применяемые для медицинских и биологических исследований. Перед началом статистического анализа проводилась проверка характера распределения всех количественных признаков, для оценки соответствия закону нормального распределения применяли критерий Шапиро-Уилка.

Оценка различий между исследуемыми группами проводили с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни для независимых групп, критерия Вилкоксона – для зависимых. Описательная статистика качественных и порядковых признаков представлена в виде абсолютных частот (n) и относительных величин (процентных долей, %). Сравнение распределения частот качественных признаков в независимых группах выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, а при наличии малых частот — с использованием точного критерия Фишера. Для оценки частоты инфекционных эпизодов в зависимости от режима терапии использовали угловое преобразование Фишера. При проведении иммуногенетического исследования для сравнения частот групп HLA-аллелей использован двусторонний точный критерий Фишера. В рамках многофакторного анализа применен метод логистической регрессии. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости при проверке нулевых гипотез (p) принимали равным 0,05. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении уровней антителообразования у онкогематологических пациентов и лиц без заболеваний системы крови, перенесших COVID-19 и прошедших вакцинацию, установлено, что среди гематологических пациентов доля лиц с низким уровнем АТ была более, чем в 2 раза выше, а с гиперпродукцией (≥ 500 BAU/мл) – в 1,5 раза ниже, чем у лиц без заболеваний системы крови (Таблица 2).

Таблица 2 – Уровни выработки антител к SARS-CoV-2 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и лиц без заболеваний системы крови, вакцинированных, перенесших COVID-19

Уровень антител к SARS-CoV-2 (BAU/мл)	Пациенты с онкогематологическими заболеваниями (n = 137)	Пациенты без заболеваний системы крови (n = 123)
< 150	36%	16%
≥ 150 – <500	18%	17%
≥ 500	46%	67%

При анализе антителообразования в зависимости от события, вызывавшего иммунный ответ, установлено, что повышенный уровень антител значительно чаще наблюдался среди вакцинированных онкогематологических пациентов по сравнению с переболевшими COVID-19 (90% против 26%, p = 0,0007), данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Образование АТ к SARS-CoV-2 у онкогематологических пациентов в зависимости от события, вызвавшего иммунный ответ

Уровень АТ к SARS-CoV-2	Переболевшие COVID-19[1], n=27		Вакцинированные[2], n=10	
	n	%	n	%
Низкий	10	37	1	10
Защитный / Повышенный	17	63	9	90*

Примечание – * p_{1-2} <0,01

При оценке характера образования специфических АТ к SARS-CoV-2 у пациентов без заболеваний системы крови также продемонстрирован несомненный положительный эффект вакцинации (Таблица 4).

Таблица 4 – Уровень выработки антител к SARS-CoV-2 у невакцинированных и вакцинированных пациентов без заболеваний системы крови

Уровень АТ к SARS-CoV-2	Переболевшие COVID-19[1], n=89		Вакцинированные[2], n=34	
	n	%	n	%
Низкий	26	29	5	15
Защитный / Повышенный	63	71	29	85*

Примечание – * p_{1-2} <0,05

Согласно представленным в Таблице 4 данным, в целом в группе вакцинированных доля тех, у кого наблюдалось активное образование АТ, была выше на 15% по сравнению с невакцинированными пациентами, перенесшими COVID, составляя 85% и 71%, соответственно. Доля лиц с недостаточным уровнем АТ в группе вакцинированных была меньше, чем в группе невакцинированных – 15% и 29% соответственно, причем доля пациентов с гиперпродукцией АТ оказалась в 1,6 раза выше, чем в группе невакцинированных.

Среди обследованных пациентов без заболеваний системы крови также была выделена группа повторно перенесших инфекцию COVID-19 – всего 29 человек, из них 6 – невакцинированных и 23 – получивших вакцинацию. Было проведено сравнение показателей антителообразования у этой категории и у лиц, однократно болевших COVID-19 (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели уровня антител к SARS-CoV-2 у неоднократно перенесших инфекцию пациентов без заболеваний системы крови

Группа	Без вакцинации		С вакцинацией	
Показатель	Однократно болевшие	Дважды болевшие	Однократно болевшие	Дважды болевшие
	1	2	3	4
	n = 72	n = 6	n = 18	n = 23
Антитела (BAU/мл)	709,5*	444,0	1668,21*	1181,8

Примечание – *p <0,01, сравнение группы 1 и 3

Из представленных данных видно, что в группе невакцинированных дважды болевших COVID-19 пациентов уровень АТ к SARS-CoV-2 в 1,6 раза ниже по сравнению с таковым у однократно болевших. Аналогичная тенденция отмечается и для вакцинированных: у дважды болевших уровень АТ к SARS-CoV-2 в 1,4 раза ниже по сравнению с таковым у однократно болевших. Вероятно, это отражает неэффективность реагирования на инфекцию COVID-19 у повторно болевших, что может быть обусловлено генетическими особенностями этих индивидов.

В динамике было обследовано 32 онкогематологических пациента и 19 лиц без патологии системы крови в сроки от 1го месяца до 33 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции или вакцинации. Сравнительный анализ направленности и выраженности изменений уровней АТ в динамике у онкогематологических пациентов и лиц без заболеваний системы крови представлен в Таблице 6.

Таблица 6 – Распределение повторно обследованных лиц в зависимости от направленности динамики уровней антител

Группа обследованных	Повышение уровня АТ (n, %)	Снижение уровня АТ (n, %)	Неизменный уровень АТ (n, %)
Лица без заболеваний системы крови, n=19 (1)	10 (52,6%)	8 (42,1%)	1 (5,3%)
Онкогематологические пациенты, n=32 (2)	8 (25%)	12 (37,5%)	12 (37,5%)
$P^{1,2}$	< 0,05	н.д.	< 0,01

При оценке изменений в группе здоровых лиц (n=19) было установлено, что у большинства обследованных лиц (52,6%, n=10) уровень АТ значимо вырос. Снижение титров АТ зарегистрировано у 42,1% (n=8) участников, в то время как лишь у одного человека (5,3%) показатели оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения. Среди пациентов с онкогематологической патологией (n=32) распределение вариантов динамики АТ носило принципиально иной характер. Снижение концентрации АТ зафиксировано в 37,5% случаев

(n=12), повышение — в 25,0% (n=8). Динамика уровней антител в группах имеет достоверные различия (p = 0,040), при этом основной вклад в различия вносит доля лиц с неизменным уровнем АТ. У онкогематологических пациентов она составляет 37,5%, тогда как у здоровых лиц — всего 5,3%, что подтверждает данные литературы о феномене иммунной гипореактивности, характерном для иммунокомпрометированных лиц.

Для изучения ассоциации частоты инфекционных осложнений с типом противоопухолевой терапии был проведен ретроспективный анализ историй болезни 94 пациентов с В-ЛПЗ, в этой группе было зарегистрировано 32 инфекционных осложнения, что составило 34,0% от общего числа обследованных, также было установлено, что у больных В-ХЛЛ инфекционные события развивались статистически значимо чаще, чем в группе пациентов с НХЛ: 44,8% (30 из 67 человек) против 7,4% (2 из 27 человек) соответственно (p <0,01). Данные представлены на Рисунках 2-3.



Рисунок 2 – Общая частота развития инфекционных эпизодов у больных В-ЛПЗ

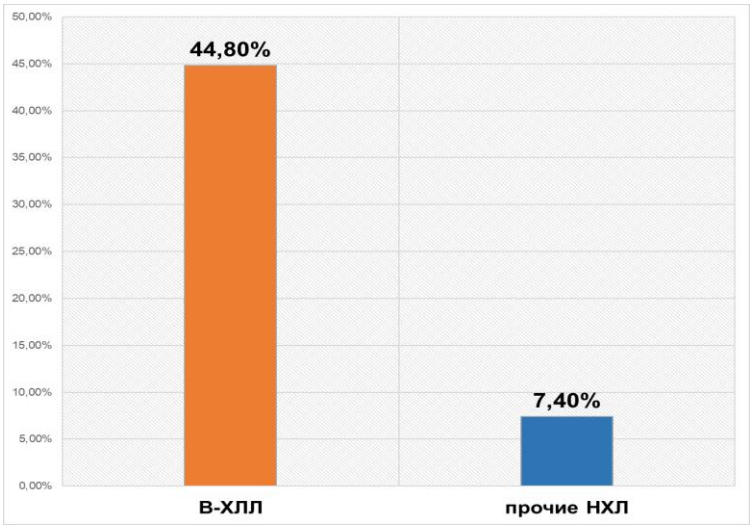


Рисунок 3 – Частота развития инфекционных осложнений в зависимости от нозологической формы В-ЛПЗ

Сравнительный анализ частоты встречаемости инфекций у пациентов В-ХЛЛ и НХЛ с учетом характера проводимой противоопухолевой терапии показал, что в группе В-ХЛЛ инфекционные события распределились следующим образом: у пациентов до начала

специфического лечения – 12 из 27 случаев (44,4%), на фоне приема ибрутиниба – 6 из 12 случаев (50,0%), а при получении стандартных режимов химиотерапии – 12 из 28 наблюдений (42,9%). При сопоставлении частоты встречаемости COVID-19 у больных В-ХЛЛ было установлено, что наиболее высокая частота инфицирования вирусом SARS-CoV-2 наблюдалась у пациентов до начала специфического лечения (33,3%), тогда как на фоне приема ибрутиниба частота развития COVID-19 составила 8,3% (p <0,05), что может быть обусловлено избирательным иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектом ингибиторов BTK (Рисунок 4).

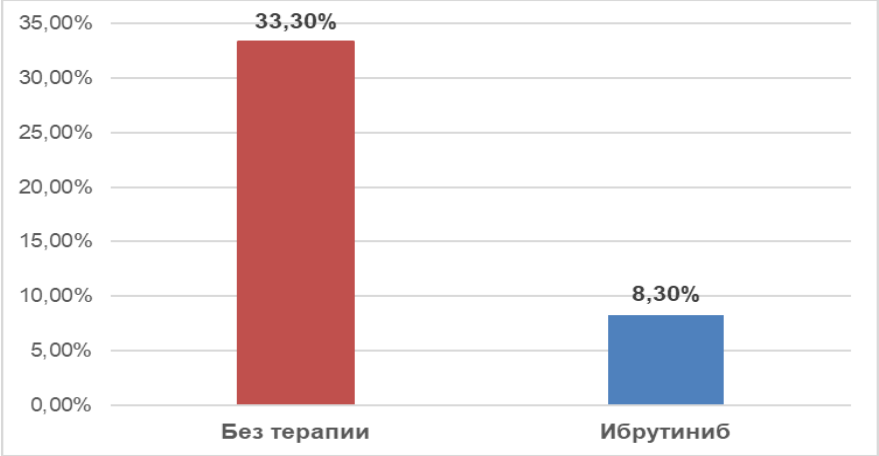


Рисунок 4 – Частота развития COVID-19 у больных В-ХЛЛ в зависимости от режима терапии (n=39)

Результаты, полученные при изучении образования АТ в зависимости от вида терапии онкогематологического заболевания, представлены в Таблице 7. Снижение уровня АТ чаще наблюдалось у пациентов, получавших терапию с использованием даратумумаба (44,4% случаев). Среди больных, находившихся на стандартных режимах ПХТ, снижение антителообразования встречалось реже (15% случаев, p <0,05).

Таблица 7 – Образование АТ к SARS-CoV-2 в зависимости от терапии В-ЛПЗ

Уровень АТ к SARS-CoV-2	Химиотерапия[1], n=20		Терапия с применением ритуксимаба[2], n=15		Терапия с применением даратумумаба[3], n=18		$P^{1,2}$	$P^{1,3}$	$P^{2,3}$
	n	%	n	%	n	%			
Низкий	3	15,0	4	26,7	8	44,4	н.д.	<0,05	н.д.
Защитный	6	30,0	2	13,3	4	22,2	н.д.	н.д.	н.д.
Повышенный	11	55,0	9	60	6	33,4	н.д.	н.д.	н.д.

Примечание – н.д. – различия недостоверны

Сравнение иммунологических показателей среди пациентов с различной степенью тяжести коронавирусной инфекции и группы здоровых доноров выявило ряд значимых

изменений субпопуляционного состава лимфоцитов. Было установлено статистически значимое увеличение относительного содержания Т-лимфоцитов (CD3+) в группе с легкой формой заболевания – 74,4% и 68,6% соответственно (p <0,001), Treg (CD25+CD4+) – 3,4% и 1,9% соответственно (p <0,05), и снижение содержания В-лимфоцитов (CD19+) – 10,02% и 13,9% соответственно (p <0,001). У пациентов со среднетяжелым / тяжелым течением заболевания наблюдались более значимые иммунологические сдвиги: повышение содержания Treg носило еще более выраженный характер, а также наблюдалось увеличение относительного содержания клеток с фенотипом CD3+HLA-DR+, соответствующим поздней активации Т-лимфоцитов – 7,8 ± 0,4% против 3,9 ± 0,2% в группе доноров (Рисунок 5 - 6).

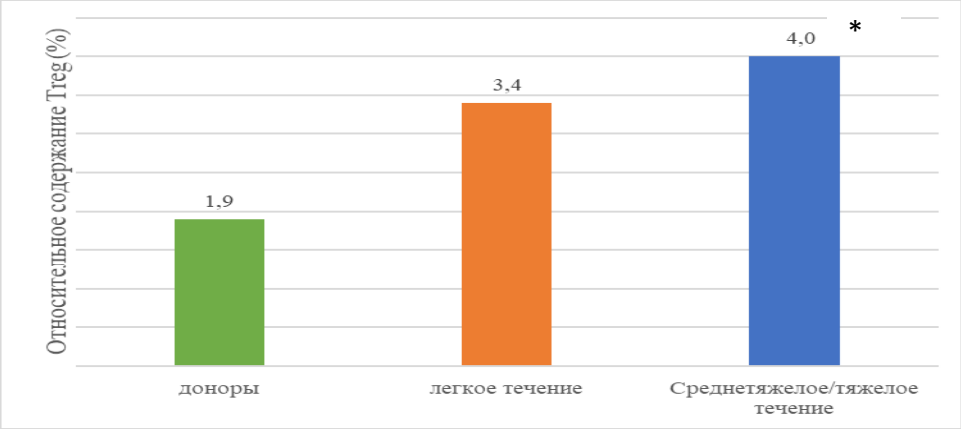


Рисунок 5 – Изменение относительного содержания Treg CD4+CD25+ (%) в зависимости от тяжести течения заболевания

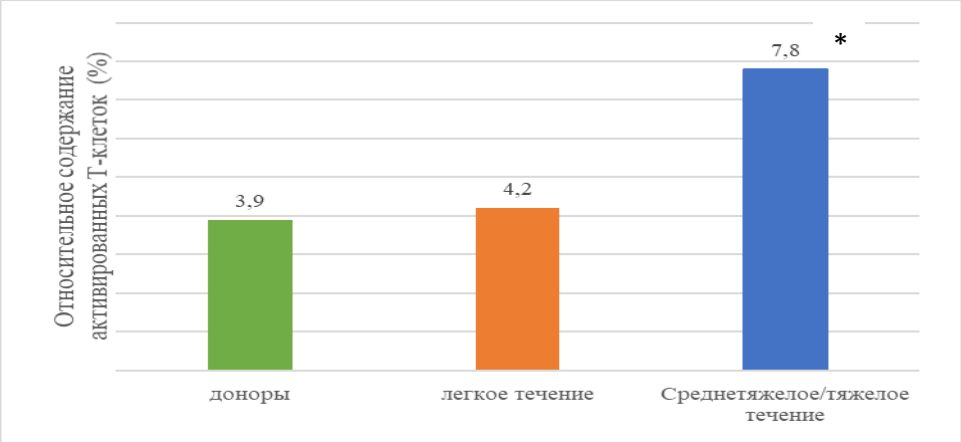


Рисунок 6 – Изменение относительного содержания активированных Т- клеток CD3+HLA-DR+ (%) в зависимости от тяжести течения заболевания

При сопоставлении уровней ЦИКн среди перенесших COVID-19 онкогематологических пациентов и лиц без заболеваний системы крови по сравнению с группой контроля было установлено, что уровень низкомолекулярных ЦИК значимо повышен, независимо от степени тяжести – в 2,1 и 2,7 раза соответственно (p <0,01). Данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Уровень низкомолекулярных ЦИК в группе пациентов без злокачественных заболеваний системы крови и пациентов с гемобластозами, перенесших COVID-19

Показатель	Пациенты без злокачественных заболеваний системы крови (n=72)	Пациенты с гемобластозами (n=53)	Группа контроля
ЦИКн (усл.ед.)	330,3 ± 21,6*	262,7 ± 15,1*	122,5 ± 11,9

Примечание – *p <0,01 по сравнению с группой контроля

Для изучения ассоциаций с предрасположенностью и / или резистентностью к заболеванию COVID-19 было выполнено иммуногенетическое обследования жителей северо-западного региона РФ. Результаты определения частот групп аллелей гена *HLA-A* представлены на Рисунке 7.

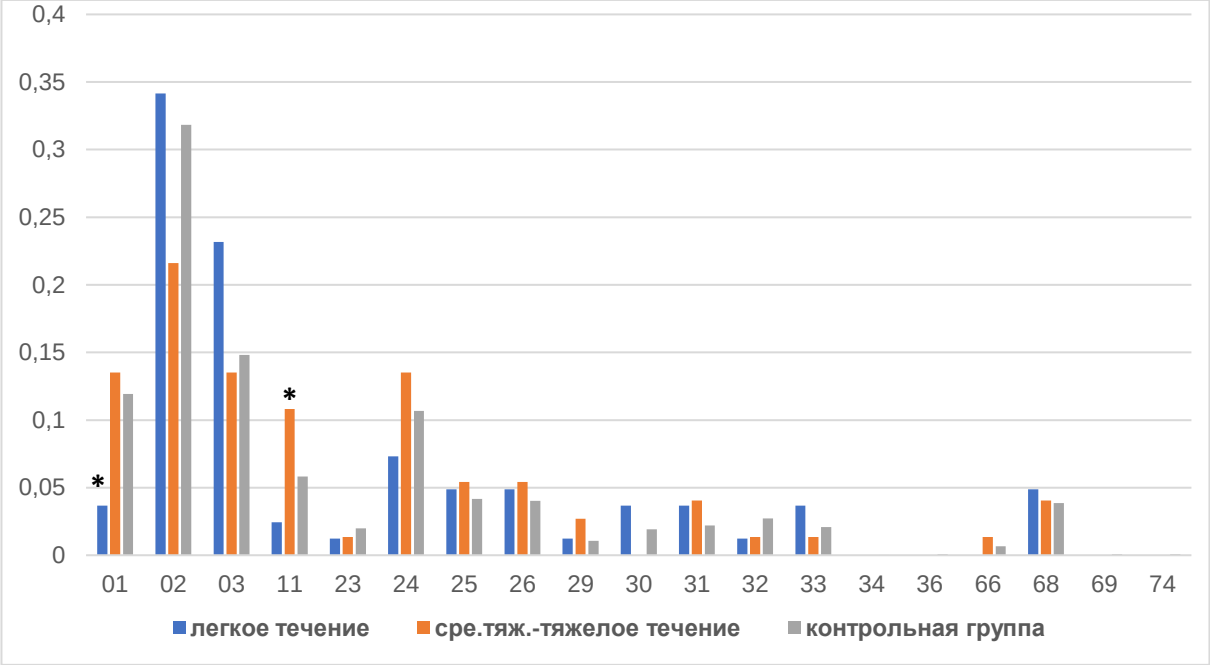


Рисунок 7 – Распределение частот групп аллелей гена *HLA-A* у жителей Санкт-Петербурга, перенесших COVID-19

При однофакторном анализе нами установлено, что у лиц, перенесших COVID-19 в легкой форме, наблюдалось снижение частоты группы *HLA-A*01* по сравнению с группой со среднетяжелым / тяжелым течением заболевания (0,0366 против 0,1351; p = 0,04) и контрольной группой (0,0366 против 0,1193; p = 0,02), что позволяет рассматривать данный генетический маркер как фактор предрасположенности к более тяжелому клиническому течению заболевания. Кроме того, выявлена более высокая частота группы *HLA-A*11* у лиц со среднетяжелым / тяжелым течением по сравнению с индивидуумами с легким течением COVID-19 (0,1081 против 0,0244; p = 0,048), что указывает на негативное прогностическое значение данного маркера в

отношении тяжести патологического процесса.

ВЫВОДЫ

1. Вакцинация оказывает схожий протективный эффект как у пациентов онкогематологического профиля, так и лиц без заболеваний системы крови: у вакцинированных защитный уровень антител к вирусу SARS-CoV-2 регистрируется в 1,3 раза чаще ($p < 0,05$), чем у невакцинированных, перенесших COVID-19. Низкий уровень антител у пациентов с гемобластозами перенесших COVID-19, наблюдается в 2,1 раза чаще, а иммунная гипореактивность (отсутствие динамики уровня антител) – в 7,1 раза чаще, чем у лиц без патологии системы крови ($p < 0,01$).

2. Установлено влияние противоопухолевой терапии на способность к антителообразованию:

- применение даратумумаба у больных множественной миеломой ассоциировано со снижением уровня антител к SARS-CoV-2 чаще, чем при использовании других схем противоопухолевой терапии (44% vs. 15%, $p < 0,05$);

- применение ибрутиниба у больных В-ХЛЛ ассоциировано со снижением частоты инфицирования SARS-CoV-2, по сравнению с пациентами, не получавшими специфического лечения (8,3% vs. 33,3%, $p < 0,05$).

3. Риск тяжелого течения COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга ассоциирован с наличием группы аллелей *HLA-A*11* ($p = 0,048$). Установлено снижение частоты *HLA-A*01* у лиц, перенесших COVID-19 в легкой форме, по сравнению с группой со среднетяжелым / тяжелым течением заболевания ($p = 0,04$) и контрольной группой ($p = 0,02$), что позволяет рассматривать данный генетический маркер как фактор предрасположенности к более тяжелому клиническому течению заболевания.

4. Уровень низкомолекулярных ЦИК повышен у онкогематологических пациентов и лиц без заболеваний системы крови, перенесших COVID-19, в 2,1 и 2,7 раза соответственно относительно референсных значений ($p < 0,01$).

5. Среднетяжелое/тяжелое течение COVID-19 у лиц без онкогематологических заболеваний характеризуется повышением содержания активированных CD3+HLA-DR+ Т-лимфоцитов и Treg-клеток относительно референсных значений (7,8% vs. 3,9% и 4,0% vs. 1,9%, соответственно, $p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам без онкогематологических заболеваний, перенесшим новую коронавирусную инфекцию, рекомендуется проведение комлексной оценки состояния иммунной системы, при этом ключевыми маркерами персистирующих нарушений следует считать нарастание относительного содержания активированных Т-лимфоцитов CD3+HLA-DR+ (выше 7,8%) и Treg-клеток (выше 4,0%), повышение уровня ЦИКн (более чем в 2,7 раза относительно нормы).

2. У пациентов, перенесших COVID-19, экстремально высокий уровень ЦИКн (более 400 усл. ед.) рекомендуется рассматривать в качестве предиктора неблагоприятного течения постковидного периода и возможного развития аутоиммунных заболеваний, что требует динамического наблюдения профильными специалистами.

3. Для стратификации рисков пациентам, госпитализированным по поводу COVID-19, рекомендовано проведение молекулярно-генетического HLA-типирования I класса. Снижение частоты аллелей *HLA-A*01* и повышение *HLA-A*11* требует отнесения пациента к группе высокого риска неблагоприятного течения инфекции.

4. Рекомендована персонализация программ вакцинации и ревакцинации. Ввиду угасания поствакцинального титра антител после 3-го месяца после вакцинации, лицам из групп риска (онкогематологические заболевания, соматическая патология, пожилой возраст) целесообразно проводить ревакцинацию, не дожидаясь стандартного 6-месячного интервала. Перед плановой ревакцинацией рекомендовано выполнять серологический скрининг и при наличии у пациента исходной «гиперпродукции» АТ (более 5000 BAU/мл) очередную вакцинацию целесообразно отложить ввиду достижения физиологического плато. Пациенты с повторными случаями COVID-19 требуют особого контроля в постковидном периоде вследствие снижения эффективности гуморального ответа в 1,5 раза.

5. При ведении онкогематологических пациентов рекомендуется дифференцированный подход с учетом характера противоопухолевого лечения. Продолжение таргетной терапии ибрутинибом является патогенетически обоснованным ввиду его способности купировать избыточный синтез провоспалительных цитокинов и предотвращать развитие системного воспаления. Напротив, применение даратумумаба ассоциировано с глубоким подавлением антителогенеза (в 44,4% случаев), что диктует необходимость регулярного серологического мониторинга уровня антител к SARS-CoV-2 у данной категории пациентов.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты настоящего исследования могут служить основой для дальнейшего изучения состояния иммунной системы у пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови, перенесших коронавирусную инфекцию, а также определяют вектор развития для следующих научно-практических разработок:

Перспективным направлением является внедрение в алгоритмы диспансерного наблюдения реконвалесцентов COVID-19 комплексного исследования показателей клеточного и гуморального иммунитета (субпопуляционный состав лимфоцитов, уровень низкомолекулярных ЦИК). Расширение спектра исследуемых иммунологических параметров позволит раскрыть долгосрочные механизмы иммунного дисбаланса в постковидном периоде.

Выявленные региональные особенности иммуногенетического профиля (на примере популяции Санкт-Петербурга) обосновывают необходимость увеличения объема выборки и масштабирования исследования на другие популяции и этнические группы Российской Федерации, что позволит верифицировать маркерную роль группы аллелей *HLA-A*11 и HLA-A*01* на общенациональном уровне.

Установленные закономерности долгосрочной динамики угасания поствакцинального и постинфекционного иммунитета определяют необходимость создания персонализированных математических моделей для расчета оптимальных сроков и схем ревакцинации.

Выявленная взаимосвязь между режимами противоопухолевой терапии и сохранностью гуморального ответа позволяет внедрить алгоритмы стратификации рисков у больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. На основании полученных данных в дальнейшем возможна разработка клинических рекомендаций или иных учебных пособий по ведению пациентов с гемобластозами, перенесших коронавирусную инфекцию.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях перечня ВАК:

1. Торшина, Ю. С. Инфекционные осложнения у больных хроническим лимфолейкозом при лечении ингибиторами тирозинкиназы Брутона / Ю. С. Торшина, Н. Б. Серебряная // Медицинский академический журнал. – 2021. – Т. 21. № 3. – С. 15-27.

2. Торшина, Ю. С. Иммуномодулирующие эффекты противоопухолевых препаратов — ингибиторов тирозинкиназы Брутона — и возможности их использования при аллергических и инфекционных заболеваниях / Ю. С. Торшина, Н. Б. Серебряная, Т. В. Глазанова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2023. — Т. 25, № 5. — С. 1253–1258.

3. Глазанова, Т. В. Изменения некоторых иммунологических показателей после перенесенной инфекции COVID-19: общие тенденции и индивидуальные особенности / Т. В. Глазанова, Е. Р. Шилова, Ю. С. Ефремова [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 125-132.

4. Романенко, Н. А. Влияние вида донации и ее интенсивности на развитие дефицита железа у доноров крови, в том числе перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 / Н. А. Романенко, Г. В. Гришина, Ю. С. Ефремова [и др.] // Трансфузиология. – 2025. – Т. 26, № 3. – С. 244-255.

5. Глазанова, Т. В. Образование антител к вирусу SARS-CoV-2 в постковидном периоде и после вакцинации / Т. В. Глазанова, Ю. С. Ефремова, Е. В. Кузьмич [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2025. – Т. 11, № 2. – С. 148-156.

6. Ефремова, Ю. С. Влияние ингибиторов тирозинкиназы Брутона на Т-лимфоциты и клетки микроокружения опухоли при В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях / Ю. С. Ефремова, Т. В. Глазанова, Н. А. Романенко // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2026. – Т. 19, № 3. – С. 320-326.

Публикации в прочих изданиях:

1. Торшина, Ю. С. Частота инфекционных осложнений у больных злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями при различных режимах терапии / Ю. С. Торшина, М. А. Михалева // Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье: Материалы XXV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. Том XXV. – Санкт-Петербург: ООО Издательский дом «Сциентиа», 2022. – С. 44-45.

2. Глазанова, Т. В. Динамика образования антител в процессе регулярных вакцинаций против COVID-19 в группе медицинских работников / Т. В. Глазанова, Е. Р. Шилова, Ю. С. Торшина // Материалы научно-практических конференций в рамках IX Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2023) : Сборник тезисов, Москва, 04–06 октября 2023 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Издательско-полиграфическое объединение "У Никитских ворот", 2023. – С. 26.

3. Торшина, Ю. С. Роль тирозинкиназы Брутона в микроокружении опухоли / Ю. С. Торшина, Н. Б. Серебряная, Т. В. Глазанова, С. В. Волошин // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 3S. – С. 170-171.

4. Глазанова, Т. В. Особенности состояния иммунной системы у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 / Т. В. Глазанова, И. Е. Павлова, Ю. С. Торшина [и др.] // Вестник гематологии. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 18-25.

5. Glazanova, T. V. P1570: comparison of immunological parameters in the post-COVID period in patients with hereditary thrombophilia and persons without hemostasis disorders / T. Glazanova, E. Shilova, Ju. Torshina [et al.] // HemaSphere. – 2023. – Vol. 7, No. S3. – P. e50363a7.

6. Глазанова, Т. В. Динамика образования антител к вирусу SARS-CoV-2 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями по сравнению с лицами без заболеваний системы крови / Т. В. Глазанова, Е. Р. Шилова, Ю. С. Ефремова [и др.] // Материалы научно-практических конференций в рамках 10-го российского конгресса лабораторной медицины 2024 г. : Сборник тезисов, Москва, 02–04 октября 2024 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Издательско-полиграфическое объединение "У Никитских ворот", 2024. – С. 129-130.

7. Глазанова, Т. В. Особенности образования антител к вирусу SARS-COV-2 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / Т. В. Глазанова, Е. Р. Шилова, Ю. С. Ефремова [и др.] // Вестник гематологии. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 48.

8. Глазанова, Т. В. Факторы, влияющие на образование антител к вирусу SARS-COV-2 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / Т. В. Глазанова, Е. В. Кузьмич, Ю. С. Ефремова [и др.] // Национальные традиции клинической лабораторной диагностики: Материалы XXX Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием, Москва, 18–20 марта 2025 года. – Москва: У Никитских ворот, 2025. – С. 63-66.

9. Кузьмич, Е. В. Образование антител к вирусу SARS-COV-2 у пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями / Е. В. Кузьмич, Т. В. Глазанова, Ю. С. Ефремова [и др.] // Вестник гематологии. – 2025. – Т. 21, № 3. – С. 22-26.

10. Glazanova, T. V. The age and type of therapy negatively influence the formation of antibodies to SARS-CoV-2 virus in patients with chronic lymphoproliferative disorders (CLPD) / T. Glazanova, E. Kuzmich, Yu. Efremova [et al.] // HemaSphere. – 2025. – Vol. 9, No. S1. – P. 655-656.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антитела

В-ЛПЗ – В-клеточные злокачественные лимфопролиферативные заболевания

В-ХЛЛ – В-хронический лимфоцитарный лейкоз

ЛХ – лимфома Ходжкина
МДС – миелодиспластический синдром
мкАТ – моноклональные антитела
ММ – множественная миелома
НХЛ – неходжкинские лимфомы
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ХМПЗ – хронические миелопролиферативные заболевания
ЦИКн – циркулирующие иммунные комплексы низкой молекулярной массы
ЦИКср – циркулирующие иммунные комплексы средней молекулярной массы
BTK – тирозинкиназа Брутона
SARS-CoV-2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2