

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ COVID-19 ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Гаврилина О. А., Васильева А. Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Пандемия COVID-19 привела к необходимости ускоренной разработки вакцин, направленных против SARS-CoV-2. Гематологические заболевания и их терапия крайне неоднородны, поэтому ожидается, что иммунный ответ на инфекцию или вакцинацию в этой когорте больных может отличаться от того, который наблюдается в общей популяции.

Цель — обобщить данные об эффективности и безопасности вакцинации против возбудителя SARS-CoV-2 у гематологических больных.

Основные сведения. Разрешенные вакцины против COVID-19 безопасны и эффективны для населения. Учитывая высокий уровень летальности среди гематологических больных, который десятикратно превышает летальность в общей популяции, вакцинация является приоритетной для этой группы больных. Отсутствие клинических исследований об эффективности и безопасности у гематологических больных вакцин против COVID-19 вызывает большое количество вопросов среди специалистов и больных. При прохождении клинических испытаний III фазы большинства одобренных вакцин иммунокомпрометированный статус больных являлся критерием исключения. Таким образом, большинство гематологических больных не участвовали в этих исследованиях, эффективность и безопасность вакцин против возбудителя COVID-19 не изучены в этой группе. Поэтому современные рекомендации по вакцинации против COVID-19 у гематологических больных основаны на экспертном мнении, в том числе на опыте иммунизации их от других вирусных инфекций. В работе представлены рекомендации по проведению вакцинации у различных групп гематологических больных.

Выводы. Вакцинация гематологических больных и их окружения (медицинский персонал, родственники, ухаживающие) является одним из методов предотвращения высокой летальности во время пандемии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, взрослые, заболевания системы крови, химиотерапия, вакцинация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гаврилина О.А., Васильева А.Н. Вакцинация от COVID-19 гематологических больных: обзор клинических рекомендаций. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(3): 458–470. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-3-458-470>

VACCINATION AGAINST COVID-19 FOR HEMATOLOGIC PATIENTS: A REVIEW OF CLINICAL GUIDELINES

Gavrilina O. A.^{*}, Vasileva A. N.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The COVID-19 pandemic has led to the need to accelerate the development of vaccines targeting SARS-CoV-2. A large number of researchers have already confirmed that patients with cancer have a high risk of mortality from COVID-19. Hematologic diseases and the therapy of these diseases are very heterogeneous, therefore it is expected that the immune response to infection or vaccination will be more variable in this cohort of patients. Accordingly, questions arise regarding the safety and efficacy of vaccines in the context of immune changes caused either by the hematological disease itself or by the therapy that is administered to the patient.

Aim — to summarize the current understanding of the efficacy and safety of vaccination against the SARS-CoV-2 in patients with hemoblastosis and other hematological diseases.

Basic information. Legalized COVID-19 vaccines are safe and effective for the general population. Given the high mortality rate among patients with hematological diseases, which is ten times higher than the mortality rate in the general population, vaccination is a priority for this group of patients. The current lack of clinical trial data on the effectiveness and safety of vaccines against COVID-19 in hematological patients raises a large number of questions among specialists and patients. This is also due to the fact that for most of the approved vaccines-immunocompromised patients were not included in the phase III clinical trials. Thus, most patients with hematological diseases could not participate in these studies, and therefore the effectiveness and safety of vaccines against the causative agent of COVID-19 have not been thoroughly studied in this group. Current recommendations for vaccination against COVID-19 in hematological patients are based on expert opinion, including past experience of immunizing these patients against other viral infections.

Conclusions. Vaccination of patients with hematological diseases and their environment (medical staff, relatives, caregivers) is one of the necessary methods to prevent high mortality from a new coronavirus infection during the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, adults, diseases of the blood system, chemotherapy, vaccination

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Gavrilina O.A., Vasileva A.N. Vaccination against COVID-19 for hematologic patients: A review of clinical guidelines. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2021; 66(3): 458–470 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-3-458-470>

Введение

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, затронула более 178 млн человек по всему миру и более 5,2 млн людей на территории РФ [1]. Оптимальные подходы к терапии COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) остаются неопределенными, способствуя тому, что беспрецедентные глобальные усилия тратятся на разработку вакцин против возбудителя пандемии. Многочисленные исследования показали, что у онкологических больных

повышен риск осложнений и смертности от COVID-19 [1–4]. Среди госпитализированных онкологических больных с COVID-19 30-дневная смертность составила 30% по сравнению с 21% среди лиц без онкологических заболеваний [5]. Учитывая тяжелое течение заболевания и высокий риск смерти, онкологические больные считаются высокоприоритетной подгруппой для вакцинации против SARS-CoV-2.

По состоянию на 18 июня 2021 г. проводятся клинические испытания 102 вакцин, и еще 185 вакцин находятся на доклинических стадиях разработки [6]. Гуморальный иммунный ответ против возбудителя COVID-19 опосредуются антителами, направленными на поверхностные гликопротеины вируса, такие как спайковый гликопротеиновый рецептор-связывающий домен (RBD) и нуклеокапсидный белок [7]. Различают три основных подхода к разработке вакцин в зависимости от того, что используют для иммунизации: цельный микроорганизм; его фрагменты, вызывающие иммунный ответ, или только генетический материал, содержащий код для синтеза конкретных белков, а не цельный вирус [8].

Инактивированные вакцины содержат инактивированный микроорганизм. Они представляют широкий спектр антигенов для иммунной системы, но могут потребовать адъюванта для повышения иммуногенности и являются слабыми индукторами CD8⁺ Т-клеточного иммунитета.

Субъединичные вакцины содержат набор протективных вирионных белков или отдельный поверхностный протективный белок. Содержание очищенного иммуногенного вирусного белка способствует фокусировке иммунного ответа на определенном эпитопе. Субъединичные вакцины стимулируют ответы CD4⁺ Т-клеток и антител.

Вакцины с вирусным вектором содержат вирус (например, аденовирус), в геном которого рекомбинантно встроен ген, кодирующий выбранные антигены из целевого патогена. Сконструированный вирус инфицирует клетки-хозяева, что приводит к экспрессии вакцинного антигена. Вакцины с вирусным вектором приводят к выработке эндогенного антигена, имитирующего естественную инфекцию, и способствуют развитию как гуморального, так и клеточного иммунитета.

Вакцины на основе нуклеиновых кислот содержат нуклеиновые кислоты, кодирующие белковый антиген. После инокуляции нуклеиновые кислоты захватываются антигенпрезентирующими клетками и экспрессируются. Подобно векторным вакцинам, вакцины на основе нуклеиновых кислот имитируют естественную инфекцию с выработкой эндогенного антигена и вызывают сильные Т- и В-клеточные ответы [9].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 5 отечественных вакцин против возбудителя COVID-19: комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак», комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак-Лио», «Спутник Лайт» Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России; вакцина на основе пептидных антигенов «ЭпиВакКорона», разработанная Государственным

научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора; вакцина коронавируса инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная «КовиВак» Центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН.

Комбинированная векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак» состоит из двух частей — рекомбинантного аденовирусного вектора на основе аденовируса человека 26-го серотипа, несущего ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент I) и рекомбинантного аденовирусного вектора на основе аденовируса человека 5-го серотипа, несущего ген S-белка SARS-CoV-2 (компонент II). Вакцина «Спутник Лайт» представляет собой компонент I векторной вакцины «Гам-КОВИД-Вак». Вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона») представляет собой химически синтезированные пептидные антигены белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адъюванте (алюминия гидроксиде). Инактивированная вакцина («КовиВак») представляет собой очищенную концентрированную суспензию коронавируса SARS-CoV-2 штамм «AYDAR-1», полученного путем репродукции в перевиваемой культуре клеток Vero, инактивированного бета-пропиолактоном [10].

Данные об эффективности вакцин против возбудителя COVID-19

В III фазе исследования вакцины Pfizer/BioNTech (BNT162b2) приняли участие 43 500 испытуемых. Защитный титр антител после введения двух доз с интервалом в 3 недели был достигнут у 94,6% вакцинируемых [11]. Если экстраполировать данные о получении серологического ответа в зависимости от возрастной категории испытуемых, то у 94,6% взрослых в возрастной категории 18–65 лет и у 92,9% взрослых старше 65 лет он был достигнут. Установлена безопасность вакцины Pfizer/BioNTech. Были зарегистрированы лишь две анафилактические реакции у испытуемых, имевших подобную реакцию в анамнезе ранее. Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами США и Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) представили рекомендации по использованию этой вакцины. Она рекомендована и для иммунокомпromетированных больных, хотя никаких конкретных данных в исследовании не представлено [12]. Вакцина Pfizer/BioNTech также одобрена в США для детей в возрасте 12–16 лет [13].

Опубликованы результаты исследования вакцины Moderna (mRNA-1273) Национального института здоровья США. В исследование III фазы были включены 30 400 испытуемых, каждый из которых получил две

дозы вакцины или плацебо с интервалом в 4 недели. Серологический ответ после введения этой вакцины составил 94,1% (95,1% у взрослых 18–65 лет и 86,4% у взрослых старше 65 лет) [14].

В реальной практике показано, что обе мРНК-вакцины уменьшают риск инфицирования SARS-CoV-2, тяжесть симптоматики при инфицировании COVID-19, госпитализацию и смертность у взрослых больных [15–18]. В нескольких исследованиях сообщалось о более низких показателях ответа на вакцинацию по сравнению с остальной группой у реципиентов солидных органов [19–26], а также у больных некоторыми гематологическими злокачественными новообразованиями, такими как хронический лимфолейкоз, множественная миелома, лимфопролиферативные и миелолипролиферативные заболевания [27–32]. С учетом полученных данных можно сделать некоторые предварительные выводы. Во-первых, даже при использовании мРНК-вакцин реакция слабее у реципиентов солидных органов и онкогематологических больных, чем в общей популяции. При этом у пожилых больных вне ремиссии, которым продолжено терапевтическое воздействие и иммуносупрессивная терапия, зарегистрирована более низкая частота достижения серологического ответа. Особенно ярко это проявляется у больных, получавших терапию анти-CD20 моноклональными антителами в последние 12 мес., а также у больных, получавших терапию ингибиторами Брутоновой тирозинкиназы (БТК) или даратумумабом. Во-вторых, вероятность серологического ответа после введения одной дозы вакцины очень низкая, что оставляет большинство больных незащищенными. Введение второй дозы значительно увеличивало вероятность серологического ответа в большинстве исследований. По этой причине увеличение интервала между дозами у онкогематологических больных и у реципиентов солидных органов не рекомендуется [31]. В-третьих, из-за более низкого серологического ответа после вакцинации у реципиентов солидных органов и у больных гемобластозами настоятельно рекомендуется ношение масок, соблюдение норм социального дистанцирования вне зависимости от статуса после вакцинации, а также вакцинация членов семьи, с целью уменьшения риска передачи возбудителя SARS-CoV-2 внутри семьи.

До сих пор не опубликован опыт применения у этой категории больных векторных вакцин, не способных к репликации. Кроме того, нет данных о вакцинации реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) или больных, получавших терапию Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-Cells, CAR-T).

Опубликованы результаты рандомизированных исследований вакцины Oxford-AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). Эта вакцина основана на аденовирусном векторе, содержащем спайковый

белок SARS-CoV-2. Анализ включал 17 178 участников, общая защитная эффективность составила 66%. Парадокс полученных результатов заключается в том, что испытуемые, получившие две полные дозы вакцины, показали защитную эффективность 63,1% против 80,7% у испытуемых, получивших половину дозы на каждое введение. Эффективность вакцины у пожилых людей в возрасте ≥ 65 лет остается неопределенной, поскольку только 9,8% участников исследования были старше 65 лет. Эта выборка является недостаточной, чтобы оценить эффективность вакцины в этой возрастной группе [33].

По предварительным данным исследования III фазы вакцины Gam-Covid-Vac (Sputnik V), эффективность среди 21 977 взрослых испытуемых составила 91,6%. В этом исследовании участники получили две рекомбинантные аденовирусные вакцины, гADV26 и гADV5, путь введения — внутримышечный, интервал — 21 день [34]. Эффективность вакцины у людей старше 60 лет составила 91,8%.

По предварительным данным рандомизированного исследования III фазы вакцины Novavax, проведенного в Великобритании, эффективность составила 89,3%. Это адьювантная рекомбинантная вакцина на основе спайкового белка. В исследовании приняли участие более 15 000 участников в возрасте от 18 до 84 лет, 27% из них были в возрасте старше 65 лет. Эффективность в отношении оригинального штамма составила 95,6%, а в отношении британского штамма — 85,6%. В клиническом исследовании фазы 2b, проведенном в Южной Африке, где около 90% случаев инфицирования COVID-19 были отнесены к южноафриканскому штамму, эффективность составила 60% (95% доверительный интервал (ДИ): 19,9–80,1) [35].

Данные о безопасности вакцин против SARS-CoV-2

По данным исследований всех вакцин против COVID-19, имеются сообщения о развитии анафилактических реакций, но, учитывая количество вакцинированных, было доказано, что это — редкое событие. Всего сообщено о 47 анафилактических реакциях вакцины BioNTech, что составило 4,7 случая на 1 000 000 введенных доз, и о 19 случаях анафилактических реакций после вакцины Moderna, что составило 2,5 случая на 1 000 000 введенных доз [35]. Кроме того, есть единичные сообщения о развитии паралича Белла с несколько более высокой частотой в вакцинированных когортах, что сопоставимо с другими вирусными вакцинами. В настоящее время расследуются случаи возникновения миокардита и перикардита, но не установлено четкой связи с вакцинацией.

Таким образом, учитывая широкое использование этих вакцин, можно сделать вывод об их высокой степени безопасности. Однако опыт использования

мРНК-вакцин у больных гемобластозами ограничен, но, по-видимому, их безопасность аналогична когорте здоровых индивидуумов [30, 31].

Риск развития серьезных побочных явлений стал проблемой для вакцин Oxford-AstraZeneca и Janssen/Johnson&Johnson. Имеются документированные сообщения о развитии тромботической тромбоцитопенической пурпуры, индуцированной введением вакцины, проявлявшихся тромбозами, повышением концентрации D-димера и появлением антител к тромбоцитарному фактору 4 (PF4) у отдельных людей [36]. Хотя это было относительно редким осложнением, но риск его развития привел к тому, что некоторые страны приняли решение об ограничении использования данных вакцин.

Риск развития серьезных побочных явлений при применении Gam-Covid-Vac (Sputnik V) был минимальным, у 45 (0,3%) из 16427 участников вакцинированной группы сообщалось о серьезных побочных эффектах, которые считались несвязанными с вакциной. Не сообщалось ни об одном случае развития анафилактической реакции на введение вакцины [34].

Применение вакцин против COVID-19

Одной из основных проблем, объясняющих уменьшение эффективности разработанных вакцин, является быстрое распространение мутантных вариантов SARS-CoV-2. Совсем недавно был идентифицирован индийский штамм, но в скором времени штамм с идентичной мутацией был выделен в Нью-Йорке (B.1.526). По данным исследований, эти варианты могут быть менее чувствительны к нейтрализации антителами, образованными после вакцинации [37, 38]. Эффективность разработанных вакцин в отношении британского варианта «Kent» (B.1.1.7), по-видимому, достаточно стабильна, в то время как наблюдается уменьшение способности нейтрализации южноафриканского штамма (B.1351; 501Y.V2) антителами, образованными после вакцинации [38]. Предварительные данные свидетельствуют о сохранении эффективности современных вакцин в отношении нью-йоркского штамма [39].

На данный момент не представлено данных об эффективности или безопасности какой-либо из вакцин у реципиентов ГСК и у больных после CAR-T-терапии. Ни мРНК-вакцины, ни векторные вакцины ранее не использовались у реципиентов ГСК, поэтому трудно сделать вывод о том, будет ли одна из этих технологий с большей вероятностью вызывать более устойчивый иммунный ответ у лиц с подавленным иммунитетом, а также о профиле их безопасности у данной когорты больных. Как правило, вакцины, в которых используется живой аттенуированный вирус или реплицирующийся векторный вирус (например, вакцины против

кори, вируса гриппа), противопоказаны больным после трансплантации ГСК (ТГСК) или CART-T-терапии. Большинство этих вакцин в настоящее время находятся только в I–II фазе клинических испытаний.

Выбор вакцины усложняется также ограничениями на использование определенных вакцин в некоторых странах, поэтому при вакцинации больных онкогематологического и гематологического профилей необходимо соблюдать национальные рекомендации. Приоритетность выбора вакцины определяется органами здравоохранения в каждой конкретной стране. Эксперты Европейского общества трансплантации крови и костного мозга [40] считают, что больные на ранних сроках после ТГСК и после CAR-T-терапии, особенно которые получают иммуносупрессивную терапию или имеют отягощенный по заболеваниям респираторного тракта анамнез, должны иметь высокий приоритет в вакцинации вместе с медицинским персоналом, ухаживающим за ними.

Поскольку иммунитет к SARS-CoV-2 со временем ослабевает и может возникнуть повторное инфицирование, вакцинацию следует предлагать лицам независимо от наличия в анамнезе COVID-19. В общей популяции повторное инфицирование встречается редко в течение 90 дней после первоначального заражения. Таким образом, лица, инфицированные SARS-CoV-2, могут при желании отложить вакцинацию на 90 дней. В настоящее время нет данных о длительности иммунитета после COVID-19 у иммунокомпromетированных лиц, но этот период может быть короче, чем у иммунокомпетентных, поэтому, возможно, было бы разумно не откладывать вакцинацию у недавно перенесших COVID-19 иммунокомпromетированных больных.

Группы гематологических больных, которые могут не иметь ответа при вакцинации от COVID-19

Эксперты [40–42] выделяют группы больных, которые могут не иметь ответ на вакцинацию против SARS-CoV-2, однако не исключают необходимости в их вакцинации по показаниям. К ним относятся:

- больные с первичными и вторичными иммунодефицитами, в том числе при развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), отторжения трансплантата, при отсутствии или неполном восстановлении иммунитета, нейтропении $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, лимфопении $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$;
- больные после спленэктомии или с функциональной аспленией (например, серповидно-клеточная анемия);
- больные после анти-B-клеточной терапии (например, применение моноклональных антител против CD20 или CD22, биспецифических агентов, таких как блинатумаб, CD19 или CD22-направленная

терапия химерного антигенного рецептора, CAR-T-терапия, ингибиторы БТК);

- больные после терапии, направленной на Т-клетки (например, ингибиторы кальциневрина, антитимоцитарный глобулин, алемтузумаб);
- больные после множества курсов химиотерапии;
- больные после терапии кортикостероидами в высоких дозах (≥ 20 мг на дозу или > 2 мг/кг/день ежедневного преднизолона или его эквивалента);
- больные после ТГСК, особенно в течение первых 3–6 месяцев после трансплантации аутологичных ГСК и часто дольше после трансплантации аллогенных ГСК.

Рекомендации по вакцинации от инфекции, вызванной возбудителем COVID-19, у больных неонкологическими гематологическими заболеваниями [41]

Нет данных об эффективности и побочных эффектах вакцин против возбудителя COVID-19 у больных неонкологическими гематологическими заболеваниями, поэтому большинство настоящих рекомендаций не имеют достаточной доказательной базы.

Экспертами Европейского гематологического общества сформулированы следующие рекомендации [41]:

- У всех больных несмотря на вакцинацию должны соблюдаться меры предосторожности, такие как использование масок, дезинфекция рук и социальное дистанцирование.
- У больных с анафилактическими реакциями в анамнезе необходимо тщательно сопоставлять риск серьезных побочных эффектов с ожидаемой пользой.
- Вакцинация против гриппа также должна проводиться больным с иммунодефицитными состояниями, чтобы уменьшить риск инфицирования и возможное коинфицирование вирусом гриппа и SARS-CoV-2.
- Мониторинг антител к возбудителю COVID-19 после вакцинации из-за отсутствия валидации не рекомендуется, однако при дальнейшем изучении с целью определения защитного титра это может стать потенциальным инструментом для оценки эффективности.
- Рекомендации по необходимости вакцинации должны в равной степени учитывать больных, лиц из группы их тесных контактов, а также медицинских работников.
- Больные с ослабленным иммунитетом не способны полностью генерировать защитный иммунный ответ на вакцины против SARS-CoV-2, одобренные для использования среди населения в целом; следовательно, защита, обеспечиваемая вакцинацией против возбудителя COVID-19, может быть значимо ниже. К мониторируемым показателям должны относиться количество лейкоцитов, субпопуляции периферических лимфоцитов, сывороточные концентрации иммуноглобулинов, титры суммарных антител к воз-

будителю столбняка и пневмококковой инфекции. Однако эти оценки не обязательно отражают реальную клиническую защиту, обеспечиваемую вакциной, и поэтому их роль остается неопределенной. Несмотря на это, серьезных побочных эффектов от вакцин на основе технологии мРНК не ожидается.

- Риск и преимущества вакцинации для гематологических больных необходимо взвешивать в каждом конкретном случае, а время выбирать с учетом персонализированной терапевтической программы. Например, вакцинация против SARS-CoV-2 должна иметь приоритет по сравнению с другими вакцинациями после деплеции В-клеток (например, ритуксимабом) или ТГСК, а до вакцинации должно пройти 3–6 мес. после данных видов терапии.

- Больные гемоглобинопатиями относятся к категории лиц, наиболее уязвимых к осложнениям инфекции SARS-CoV-2. Таким образом, всем взрослым больным серповидно-клеточной анемией, всем больным талассемией с тяжелой перегрузкой железом, всем больным после спленэктомии и особенно больным с одним или несколькими сопутствующими заболеваниями рекомендуется вакцинация против возбудителя COVID-19.

- Спленэктомия в анамнезе не является противопоказанием к вакцинации против COVID-19.

- У больных с хроническим дефицитом железа рекомендуется устранить дефицит железа перед введением вакцины против возбудителя COVID-19.

- При инфицировании SARS-CoV-2 были обнаружены аутоантитела, направленные к мембране эритроцитов. Опубликовано несколько сообщений, описывающих связь между инфекцией SARS-CoV-2 и аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА). А.А. Algassim и соавт. [43] показали, что больные АИГА с COVID-19 имеют плохой прогноз, эти состояния ассоциированы с более длительным пребыванием в стационаре, в основном, когда концентрация гемоглобина крови у них меньше 120 г/л. Поскольку у больных АИГА может быть более тяжелая форма заболевания, рекомендуется вакцинация против возбудителя COVID-19. Однако исследований о возможной роли вакцинации при рецидивирующем течении АИГА нет.

- Вакцинация больных с тромбоцитопенией и тромбоцитопатиями может быть особенно полезна по двум причинам: 1) уменьшение количества тромбоцитов является обычным событием при COVID-19 и может увеличить риск кровотечения у больных с уже существующими дефектами тромбоцитов; 2) антикоагулянтная терапия показана больным, инфицированным SARS-CoV-2, с целью профилактики тромботических осложнений, но данная опция противопоказана больным с тяжелыми дефектами в тромбоцитарном звене;

- Как и другие вакцины [44], вакцина от COVID-19 может в редких случаях вызывать обострение

или рецидив иммунной тромбоцитопении. Однако, как и в случае с другими вакцинами, ожидается, что польза от вакцинации будет больше, чем риски осложнений.

- Лицензированные в настоящее время в Европе и России вакцины имеют внутримышечный путь введения, что ассоциировано с риском возникновения гематомы у больных с дефектами тромбоцитарного звена. Однако минимально инвазивные процедуры не противопоказаны больным с количеством тромбоцитов выше $30 \times 10^9/\text{л}$ [39]. Лечащий врач может принять решение о вакцинации больных с тромбоцитопенией ниже этого порога, если у больного нет клинически значимых проявлений геморрагического синдрома. У больных с дефектами в тромбоцитарном звене противопоказанием к внутримышечным инъекциям (в том числе вакцинации) может являться развитие геморрагических осложнений по данным анамнеза [45].

- У больных с количеством тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ лечащий врач должен решить, следует ли попытаться увеличить количество тромбоцитов с помощью неиммуносупрессивных препаратов (например, внутривенных иммуноглобулинов или агонистов рецепторов тромбопоэтина) до вакцинации.

- У больных тромбастенией Гланцмана одновременно с вакцинацией применение рекомбинантного активированного фактора свертывания VII уменьшает риск тяжелого внутримышечного кровотечения. Риск образования гематомы после внутримышечной инъекции у больных, получающих антиагрегантные препараты, низок, и решение о том, прерывать лечение или нет, будет зависеть от конкретной клинической ситуации. Если в будущем станут доступны вакцины, которые можно вводить не внутримышечно, а другими путями, они будут преимущественно использоваться в случаях с клинически значимыми дефектами тромбоцитарного звена.

Рекомендации по вакцинации от инфекции, вызванной возбудителем COVID-19, у больных гемобластомами [41, 42]

Эксперты Европейского гематологического общества [41] считают, что рекомендации по вакцинации против COVID-19 должны в равной мере учитываться как больными, так и медицинскими работниками. Основываясь на текущих знаниях на июнь 2021 г., они рекомендуют проводить вакцинацию лицам с повышенным риском заражения, включая лиц с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 и смертности от этой инфекции. К этой группе относятся:

- больные гемобластомами, особенно острым и хроническим лейкозами, злокачественными лимфомами и множественной миеломой;
- медицинские работники, находящиеся в непосредственном контакте с больными гемобластомами.

Для принятия решения о необходимости и возможности вакцинации от COVID-19 больных гемобластомами необходимо совместное обсуждение и принятие индивидуального решения лечащим гематологом и больным. Эксперты также отмечают, что у больных с ослабленным как В-клеточным, так и Т-клеточным иммунитетом защита от COVID-19 может быть ниже. Поэтому для больных после терапии, направленной на истощение В-клеток, или ТГСК рекомендовано соблюдать интервал в 3–6 мес. по аналогии с другими вакцинациями. Однако при восстановлении в более ранние сроки показателей В-клеточного иммунитета возможно принятие решения о необходимости вакцинации и в более ранние сроки. При этом важно сопоставить риск серьезных побочных эффектов с ожидаемой пользой у больных с анафилактическими реакциями в анамнезе.

В настоящее время базы данных о переносимости и эффективности вакцинации против COVID-19 больными гемобластомами быстро наполняются информацией, и в последующем накопленные знания могут привести к изменениям текущих рекомендаций [40–42].

Эксперты Американского гематологического общества [42] считают, что вакцинация против SARS-CoV-2 является безопасной и целесообразной для иммунокомпрометированных больных. При этом отмечается, что данных о безопасности и эффективности этих вакцин именно у больных с ослабленным иммунитетом пока нет. Кроме того, нет данных, какой тип вакцины лучше применять — мРНК, на основе аденовирусного вектора или инактивированные.

Отдельно выделяют [42] группу больных гемобластомами, получающих схемы терапии, содержащие ритуксимаб, обинотузумаб озогамицин и другие таргетные препараты, направленные на истощение В-клеток. Для этой группы больных решения относительно сроков вакцинации должны приниматься индивидуально в зависимости от: распространенности COVID-19 в сообществе, способности к самоизоляции больного, членов его семьи и лиц, осуществляющих уход; ожидаемой продолжительности лечения и доступности вакцины. Ожидается, что терапия ритуксимабом может изменить гуморальный ответ на вакцинацию в течение как минимум 3–4 мес. после последнего воздействия. Однако Т-клеточный ответ может обеспечивать некоторую степень защиты или снижать тяжесть инфекции, оправдывая вакцинацию во время или вскоре после завершения терапии.

Больные, которым назначена вакцинация против SARS-CoV-2, должны завершить полную схему вакцинации не менее чем за 1 нед. до начала терапии обинотузумабом озогамицином и не менее чем за 4 нед. до начала терапии ритуксимабом.

Рекомендовано вакцинацию против COVID-19 проводить как минимум за 2–4 недели до запла-

нированной иммуносупрессивной терапии, ТГСК или спленэктомии. Если больной получает или получал иммуносупрессивную терапию или ему проводится ТГСК, рассмотреть возможность вакцинации через 3–6 месяцев после прекращения терапии, чтобы повысить вероятность развития иммунитета. Если же есть признаки восстановления иммунного статуса раньше — возможно выполнение вакцинации в более ранние сроки.

Важно отметить, что одним из ведущих аспектов для защиты иммунокомпрометированных больных от COVID-19 является вакцинация его членов семьи и окружения.

Рекомендации по вакцинации от инфекции, вызванной возбудителем COVID-19, у больных после ТГСК или CAR-T-терапии

Экспертами [40, 42] выделена отдельно группа больных — реципиенты ГСК и больные, получившие CAR-T-терапию, поскольку у них часто развивается иммунодефицит на несколько месяцев после этого из-за режимов кондиционирования, проводимой поддерживающей и иммуносупрессивной терапии, гипогаммаглобулинемии или РТПХ. Однако из-за отсрочки вакцинации эти больные подвергаются еще более угрожающему состоянию — риску тяжелого течения COVID-19 и летального исхода при инфицировании SARS-CoV-2. Экспертами сформированы следующие рекомендации [40, 42]:

- Реципиенты ГСК могут быть вакцинированы против SAR-CoV-2. Им можно вводить любую вакцину, имеющуюся в стране, за исключением живых аттенуированных или содержащих реплицирующиеся вирусные векторы. Учитывая результаты испытаний III фазы у здоровых лиц, можно предположить, что данная когорта больных относится к числу тех, у кого должно быть самое высокое соотношение пользы/риска от вакцинации.

- В настоящее время нет данных о способности какой-либо вакцины индуцировать иммунные реакции у реципиентов ГСК или у больных, получивших CAR-T-терапию. Тем не менее, основываясь на предварительном опыте больных гемобластомами и реципиентов солидных органов, у которых выявляется более низкий серологический ответ по сравнению с общей популяцией, представляется логичным использовать те вакцины, которые показали эффективность $\geq 90\%$ в испытаниях III фазы. Учитывая быстрое появление и распространение штаммов SARS-CoV-2, возможно, с более низким ответом в отношении вакцин, реципиенты ГСК и больные, получившие CAR-T-терапию, должны продолжать придерживаться охранительного режима (маски, дистанцирование, изоляция).

- В настоящее время данные клинических испытаний для определения оптимального времени для нача-

ла вакцинации у реципиентов ГСК и больных после CAR-T-клеток отсутствуют. Основываясь на текущих доказательствах высокой эффективности и безопасности для общей популяции больных, включая лиц с сопутствующими заболеваниями, вакцины против SARS-CoV-2 с мРНК могут быть предложены реципиентам ГСК и больным, получившим CAR-T-терапию, уже через 3 мес. для предотвращения инфекции и тяжелого течения заболевания, хотя эффективность может быть неоптимальной.

- Иммуносупрессивная терапия, в том числе направленная на В-клетки, после ТГСК или CAR-T-терапии, которая часто используется в виде поддерживающей терапии, может способствовать ослаблению иммунного ответа на вакцину. Больным, которым назначена такая терапия, следует завершить вакцинацию против SARS-CoV-2, если это возможно, до начала ее или между циклами. На основании исследования фазы I мРНК-вакцин SARS-CoV-2, пик нейтрализующих антител развивался через 7–14 дней после введения второй дозы вакцины у больных без предшествующей инфекции и через 15 дней — после однократной дозы рекомбинантной векторной вакцины на основе аденовируса серотипа 26. Реципиентам ГСК и больным, получившим CAR-T-терапию, которым запланировано проведение иммуносупрессивной терапии, оптимально предложить вакцинацию от COVID-19 до проведения данной терапии за 14 дней после введения второй дозы двухкомпонентной вакцины, чтобы дать возможность сформироваться Т-клеткам памяти, если это возможно.

- Если передача инфекции в окружающем обществе хорошо контролируется, можно отложить вакцинацию до 6 мес. после ТГСК.

- Вакцинация против COVID-19 должна иметь приоритет над обычной программой вакцинации. Вакцину от COVID-19 следует вводить отдельно от других. Разумно избегать вакцин против гриппа или пневмококка в течение 14 дней или любой другой вакцины в течение 28 дней до и после введения вакцин против SARS-CoV-2, если только показания к другой вакцине (вакцинам) не являются более значимыми. С учетом одобренных в настоящее время двухдозных вакцин это означает отсрочку примерно на 6–8 недель для других вакцин.

- Исследования с другими потенциально иммуногенными вакцинами показали эффективность у больных с РТПХ средней степени тяжести без возникновения риска обострения РТПХ, поэтому этих больных не следует исключать. Хотя невозможно полностью исключить побочные эффекты, как и в случае с любой вакциной.

- Если реципиент ГСК получил вакцину от COVID-19 до ТГСК или до проведения CAR-T-терапии, эти процедуры, скорее всего, уничтожат

всю иммунологическую память, как и в случае с другими вакцинами. Следует признать, что действующие инструкции для всех лицензированных вакцин не включают дополнительные дозы после первой серии вакцинации. Таким образом, это должно быть принято во внимание, если предполагается введение дополнительных доз после ТГСК.

- Разумными критериями для отсрочки вакцинации против COVID-19, основанными на текущих знаниях, являются:

- а) тяжелая, неконтролируемая острая РТПХ III–IV степени;

- б) реципиенты, которые получали антитела против CD20, такие как ритуксимаб, в течение последних 6 мес. или другую терапию, воздействующую на В-клетки, такую как обинтузумаб, инотузумаб, блинатумомаб;

- в) больные после CAR-T-терапии с В-клеточной аплазией в течение 6 мес. после лечения.

- г) недавняя терапия антитимоцитарным глобулином или алемтузумабом;

- е) дети младше 16 лет, поскольку нет информации о вакцинации этой группы в любом из исследований. Вакцина Pfizer-BioNTech лицензирована с 16 лет в ЕС (в настоящее время с 12 лет в США), и ее можно использовать с этого возраста, в то время как вакцины Sputnik V, Moderna и Oxford-AstraZeneca зарегистрированы для применения с 18 лет.

Можно привести также следующие рекомендации ECDC:

- Отсутствует информация, позволяющая дать рекомендации относительно вакцинации против COVID-19 у больных, получающих поддерживающую терапию леналидомидом или ингибиторами тирозинкиназ после ТГСК. В этих случаях решение должно приниматься индивидуально.

- Терапию внутривенными иммуноглобулинами часто назначают больным с гипогаммаглобулинемией после ТГСК и CAR-T-терапии. Теоретически иммуноглобулины могли бы маскировать антигены и ослаблять иммунный ответ на вакцины. Однако, основываясь на недавних рекомендациях ECDC, не рекомендуется откладывать вакцинацию для больных, которые получают заместительную терапию иммуноглобулинами.

- Если больные, вакцинированные первой дозой двухкомпонентной вакцины, заражаются COVID-19, то рекомендуется отложить введение второй дозы. Введение второй дозы соответствующей вакцины может быть предложено после исчезновения симптомов и окончания срока необходимой изоляции.

- Для больных, перенесших COVID-19 и имеющих иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2, а также получивших плазму богатую иммуноглобулином G к SARS-CoV-2, рекомендуется отложить вакцинацию на 3 мес. на основании периода полужизни антител,

специфичных для COVID-19, и на основании доказательств того, что повторное инфицирование после естественного инфицирования редко встречается в течение 3 мес. после заболевания. Если больные заболели COVID-19 после вакцинации, им не противопоказано введение плазмы с антителами к коронавирусной инфекции.

- В рекомендациях ECDC указывается, что нет риска вакцинировать доноров вакцинами с мРНК или белковыми субъединицами, и такие лица могут становиться донорами ГСК при условии отсутствия клинических проявлений респираторных заболеваний [46]. Для нереплицирующихся вакцин (на основе мРНК или вирусных векторов) может быть разумно подождать несколько дней (3–7) после вакцинации, прежде чем начинать стимуляцию, с целью избежать сочетанной токсичности препаратов. Донорство не должно откладываться из-за вакцинации донора в случае, если ТГСК является срочной. ECDC [46] также рекомендует донорам, которые получают ослабленные вакцины (на основе векторов или живые ослабленные вирусные вакцины) отложить мобилизацию и сбор стволовых клеток на четыре недели после окончания вакцинации. При этом вакцинация доноров ГСК до сбора клеток не показала пользу для реципиентов ГСК по данным исследований вакцин от гриппа и пневмококка. Это также сложно и неосуществимо в случае неродственных доноров. Донорам стволовых клеток не следует предлагать вакцину от COVID-19 с единственной целью — принести пользу реципиенту ГСК. Однако, если донор был вакцинирован, желательно подождать не менее 2 недель после второй дозы вакцины до донорства, если возможно, поскольку это может обеспечить некоторый гипотетический защитный эффект для реципиента.

- Стоит придерживаться позиции, что положительный титр антител (как к спайковым, так и к нуклеокапсидным белкам) не является эквивалентом клинической защиты; поэтому следует продолжать соблюдение общего охранительного режима больным после ТГСК и CAR-T-терапии.

- Вакцинация больных, получивших антиковидную плазму — при данной пассивной терапии антителами может быть изменен иммунный ответ на вакцины. Если вакцинация рассматривается несмотря на то, что у больного был COVID-19, рекомендуется отложить вакцинацию, по крайней мере, на 90 дней после данной терапии в качестве меры предосторожности.

- Медицинские работники, работающие с больными данной группы, должны быть вакцинированы, чтобы защитить больных.

- Взрослые, из числа проживающих совместно с реципиентом ГСК или больных после CAR-T-терапии, должны быть вакцинированы, особенно, когда больной находится на ранней стадии после ТГСК или по-

лучает интенсивную иммуносупрессивную терапию, так как у данной группы больных минимальные шансы иммунологического ответа на вакцинацию.

• Продолжительность защитного действия вакцин неизвестна, но, возможно, что она будет короче у больных после ТГСК и CAR-T-терапии, что было показано на примере других вакцин [47, 48].

Таким образом, вакцинация больных и их окружения (медицинский персонал, родственники, ухаживающие) является одним из необходимых методов

предотвращения высокой летальности от новой коронавирусной инфекции во время пандемии COVID-19. В настоящее время крайне мало данных клинических рандомизированных исследований, которые освещали бы вопросы вакцинации у гематологических и онкогематологических больных. Поэтому современные рекомендации, актуальные на июнь 2021 г., основаны в большей степени на мнении экспертов, и в скором времени некоторые аспекты этих рекомендаций могут быть пересмотрены.

Литература

1. Our World in Data. <https://ourworldindata.org/coronavirus-data>
2. Desai A., Sachdeva S., Parekh T., et al. COVID-19 and Cancer: Lessons from a pooled meta-analysis. *JCO Glob Oncol.* 2020; (6): 557–9. DOI: 10.1200/go.20.00097.
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): 1907–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
4. Gavrilina O., Zakurdaeva K., Vorobyev V., et al. Outcomes in patients with hematologic disease and COVID-19 in Russia: Interim analysis of CHRONOS19 Registry. *Blood.* 2020; 136(Suppl. 1): 41–2. DOI: 10.1182/blood-2020-138504.
5. Desai A., Gupta R., Advani S., et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer.* 2021; 127(9): 1459–68. DOI: 10.1002/cncr.33386.
6. WHO draft landscape of Covid-19 candidate vaccines. <https://bit.ly/2WPuad6>
7. Ou X., Liu Y., Lei X., et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 1620. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9.
8. COVID-19 vaccine tracker and landscape. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
9. Hwang J.K., Zhang T., Wang A.Z., Li Z. COVID-19 vaccines for patients with cancer: Benefits likely outweigh risks. *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 38. DOI: 10.1186/s13045-021-01046-w.
10. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 от 07.05.2021. https://xn--80aesfpebagmflbc0a.xn--p1ai/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf
11. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383(27): 2603–15. DOI: 10.1056/nejmoa2034577.
12. Oliver S.E., Gargano J.W., Scobie H., et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for use of Janssen COVID-19 vaccine – United States, February 2021. *MMWR Surveill Summ.* 2021; 70(9): 329–32. DOI: 10.15585/mmwr.mm7009e4.
13. Frenck R.W., Klein N.P., Kitchin N., et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med.* 2021; 385(3): 239–50. DOI: 10.1056/nejmoa2107456.
14. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021; 384(5): 403–16. DOI: 10.1056/nejmoa2035389.
15. Bernal J.L., Andrews N., Gower C., et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on Covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: Test negative case-control study. *Brit Med J.* 2021; 373: n1088. DOI: 10.1136/bmj.n1088.

References

1. Our World in Data. <https://ourworldindata.org/coronavirus-data>
2. Desai A., Sachdeva S., Parekh T., et al. COVID-19 and Cancer: Lessons from a pooled meta-analysis. *JCO Glob Oncol.* 2020; (6): 557–9. DOI: 10.1200/go.20.00097.
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): 1907–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
4. Gavrilina O., Zakurdaeva K., Vorobyev V., et al. Outcomes in patients with hematologic disease and COVID-19 in Russia: Interim analysis of CHRONOS19 Registry. *Blood.* 2020; 136(Suppl. 1): 41–2. DOI: 10.1182/blood-2020-138504.
5. Desai A., Gupta R., Advani S., et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer.* 2021; 127(9): 1459–68. DOI: 10.1002/cncr.33386.
6. WHO draft landscape of Covid-19 candidate vaccines. <https://bit.ly/2WPuad6>
7. Ou X., Liu Y., Lei X., et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 1620. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9.
8. COVID-19 vaccine tracker and landscape. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
9. Hwang J.K., Zhang T., Wang A.Z., Li Z. COVID-19 vaccines for patients with cancer: Benefits likely outweigh risks. *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 38. DOI: 10.1186/s13045-021-01046-w.
10. Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" Ministry of Health of the Russian Federation. 2020; Version 10. 07.05.2021. (In Russian). https://xn--80aesfpebagmflbc0a.xn--p1ai/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf
11. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383(27): 2603–15. DOI: 10.1056/nejmoa2034577.
12. Oliver S.E., Gargano J.W., Scobie H., et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for use of Janssen COVID-19 vaccine – United States, February 2021. *MMWR Surveill Summ.* 2021; 70(9): 329–32. DOI: 10.15585/mmwr.mm7009e4.
13. Frenck R.W., Klein N.P., Kitchin N., et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med.* 2021; 385(3): 239–50. DOI: 10.1056/nejmoa2107456.
14. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021; 384(5): 403–16. DOI: 10.1056/nejmoa2035389.
15. Bernal J.L., Andrews N., Gower C., et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on Covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: Test negative case-control study. *Brit Med J.* 2021; 373: n1088. DOI: 10.1136/bmj.n1088.

16. Tenforde M.W., Olson S.M., Self W.H., et al. Effectiveness of Pfizer-BioN-Tech and Moderna vaccines against COVID-19 among hospitalized adults aged ≥ 65 years — United States, January-March 2021. *MMWR Recomm Reports*. 2021; 70(18): 674–9. DOI: 10.15585/mmwr.mm7018e1.
17. Dagan N., Barda N., Kepten E., et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med*. 2021; 384(15): 1412–23. DOI: 10.1056/nejmoa2101765.
18. Haas E.J., Angulo F.J., McLaughlin J.M., et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: An observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021; 397(10287): 1819–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8.
19. Boyarsky B.J., Werbel W.A., Avery R.K., et al. Immunogenicity of a single dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2021; 325(17): 1784–6. DOI: 10.1001/jama.2021.4385.
20. Rozen-Zvi B., Yahav D., Agur T., et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: A prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(8): 1173.e1–4. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.04.028.
21. Itzhaki Ben Zadok O., Shaul A.A., Ben-Avraham B., et al. Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine in heart transplant recipients — a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2021; 1–5. DOI: 10.1002/ehf.2199.
22. Boyarsky B.J., Werbel W.A., Avery R.K., et al. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2021; 325(21): 2204–6. DOI: 10.1001/jama.2021.7489.
23. Rabinowich L., Grupper A., Baruch R., et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021; 75(2): 435–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.020.
24. Grupper A., Rabinowich L., Schwartz D., et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant*. 2021; 21(8): 2719–26. DOI: 10.1111/ajt.16615.
25. Marion O., Del Bello A., Abravanel F., et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in recipients of solid organ transplants. *Ann Intern Med*. 2021; M21–1341. DOI: 10.7326/m21-1341.
26. Benotmane I., Gautier-Vargas G., Cognard N., et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int*. 2021; 99(6): 1498–1500. DOI: 10.1016/j.kint.2021.04.005.
27. Herishanu Y., Avivi I., Aharon A., et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021; 137(23): 3165–73. DOI: 10.1182/blood.2021011568.
28. Gavriatopoulou M., Terpos E., Kastritis E., et al. Low neutralizing antibody responses in WM, CLL and NHL patients after the first dose of the BNT162b2 and AZD1222 vaccine. *Clin Exp Med*. 2021; DOI: 10.1007/s10238-021-00746-4.
29. Roeker L.E., Knorr D.A., Thompson M.C., et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2021; 35(9): 2703–5. DOI: 10.1038/s41375-021-01270-w.
30. Pimpinelli F., Marchesi F., Piaggio G., et al. Fifth-week immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with multiple myeloma and myeloproliferative malignancies on active treatment: preliminary data from a single institution. *J Hematol Oncol*. 2021; 14(1):1–12. DOI:10.1186/s13045-021-01090-6.
31. Monin L., Laing A.G., Muñoz-Ruiz M., et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: Interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021; 22(6): 765–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00213-8.
16. Tenforde M.W., Olson S.M., Self W.H., et al. Effectiveness of Pfizer-BioN-Tech and Moderna vaccines against COVID-19 among hospitalized adults aged ≥ 65 years — United States, January-March 2021. *MMWR Recomm Reports*. 2021; 70(18): 674–9. DOI: 10.15585/mmwr.mm7018e1.
17. Dagan N., Barda N., Kepten E., et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med*. 2021; 384(15): 1412–23. DOI: 10.1056/nejmoa2101765.
18. Haas E.J., Angulo F.J., McLaughlin J.M., et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: An observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021; 397(10287): 1819–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8.
19. Boyarsky B.J., Werbel W.A., Avery R.K., et al. Immunogenicity of a single dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2021; 325(17): 1784–6. DOI: 10.1001/jama.2021.4385.
20. Rozen-Zvi B., Yahav D., Agur T., et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: A prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(8): 1173.e1–4. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.04.028.
21. Itzhaki Ben Zadok O., Shaul A.A., Ben-Avraham B., et al. Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine in heart transplant recipients — a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2021; 1–5. DOI: 10.1002/ehf.2199.
22. Boyarsky B.J., Werbel W.A., Avery R.K., et al. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2021; 325(21): 2204–6. DOI: 10.1001/jama.2021.7489.
23. Rabinowich L., Grupper A., Baruch R., et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021; 75(2): 435–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.020.
24. Grupper A., Rabinowich L., Schwartz D., et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant*. 2021; 21(8): 2719–26. DOI: 10.1111/ajt.16615.
25. Marion O., Del Bello A., Abravanel F., et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in recipients of solid organ transplants. *Ann Intern Med*. 2021; M21–1341. DOI: 10.7326/m21-1341.
26. Benotmane I., Gautier-Vargas G., Cognard N., et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int*. 2021; 99(6): 1498–1500. DOI: 10.1016/j.kint.2021.04.005.
27. Herishanu Y., Avivi I., Aharon A., et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021; 137(23): 3165–73. DOI: 10.1182/blood.2021011568.
28. Gavriatopoulou M., Terpos E., Kastritis E., et al. Low neutralizing antibody responses in WM, CLL and NHL patients after the first dose of the BNT162b2 and AZD1222 vaccine. *Clin Exp Med*. 2021; DOI: 10.1007/s10238-021-00746-4.
29. Roeker L.E., Knorr D.A., Thompson M.C., et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2021; 35(9): 2703–5. DOI: 10.1038/s41375-021-01270-w.
30. Pimpinelli F., Marchesi F., Piaggio G., et al. Fifth-week immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with multiple myeloma and myeloproliferative malignancies on active treatment: preliminary data from a single institution. *J Hematol Oncol*. 2021; 14(1):1–12. DOI:10.1186/s13045-021-01090-6.
31. Monin L., Laing A.G., Muñoz-Ruiz M., et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: Interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021; 22(6): 765–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00213-8.

32. Agha M., Blake M., Chilleo C., et al. Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients. medRxiv. 2021; 2021.04.06.21254949. DOI: 10.1101/2021.04.06.21254949.
33. WHO. AZD1222 vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and Astra Zeneca: Background paper. Prepared by the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization Working Group on COVID-19 vaccines 10 February 2021; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339474>
34. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 397(10275): 671–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
35. Shimabukuro T.T., Cole M., Su J.R. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US – December 14, 2020 – January 18, 2021. *JAMA*. 2021; 325(11): 1101–2. DOI: 10.1001/jama.2021.1967.
36. Platten S., Bartlett A., MacCallum P., et al. Evaluation of laboratory assays for anti-platelet factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(8): 2007–13. DOI: 10.1111/jth.15362.
37. Xie X., Liu Y., Liu J., et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med*. 2021; 27(4): 620–1. DOI: 10.1038/s41591-021-01270-4.
38. Wang Z., Schmidt F., Weisblum Y., et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*. 2021; 592(7855): 616–22. DOI: 10.1038/s41586-021-03324-6.
39. Thompson C.N., Hughes S., Ngai S., et al. Rapid emergence and epidemiologic characteristics of the SARS-CoV-2 B.1.526 variant – New York City, New York, January 1 –April 5, 2021. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70(19): 712–6. DOI: 10.15585/mmwr.mm7019e.
40. EBMT COVID Recommendations. COVID-19 vaccines. Version 6.0, May 27, 2021. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-05/COVID%20vaccines%20version%206.0%20-%202021-05-28.pdf>
41. Expert opinions for COVID-19 vaccination in patients with hematologic cancer <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/>
42. American Society of Hematology COVID-19 resources <https://www.hematology.org/covid-19>
43. Algassim A.A., Elghazaly A.A., Alnahdi A.S., et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol*. 2021; 100(1): 37–43. DOI: 10.1007/s00277-020-04256-3.
44. Cecinati V., Principi N., Brescia L., et al. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccines Immunother*. 2013; 9(5): 1158–62. DOI: 10.4161/hv.23601.
45. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003; 120(4): 574–96. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x.
46. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA – Second update. 10.12.2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/coronavirus-disease-2019-covid-19-and-supply-substances-human-origin>
47. Robin C., Bahuaud M., Redjoul R., et al. Antipneumococcal seroprotection years after vaccination in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(8): e301–7. DOI: 10.1093/cid/ciz1168.
48. Cordonnier C., Labopin M., Chesnel V., et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(10): 1392–401. DOI: 10.1086/598324.
32. Agha M., Blake M., Chilleo C., et al. Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients. medRxiv. 2021; 2021.04.06.21254949. DOI: 10.1101/2021.04.06.21254949.
33. WHO. AZD1222 vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and Astra Zeneca: Background paper. Prepared by the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization Working Group on COVID-19 vaccines 10 February 2021; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339474>
34. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 397(10275): 671–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
35. Shimabukuro T.T., Cole M., Su J.R. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US – December 14, 2020 – January 18, 2021. *JAMA*. 2021; 325(11): 1101–2. DOI: 10.1001/jama.2021.1967.
36. Platten S., Bartlett A., MacCallum P., et al. Evaluation of laboratory assays for anti-platelet factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(8): 2007–13. DOI: 10.1111/jth.15362.
37. Xie X., Liu Y., Liu J., et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med*. 2021; 27(4): 620–1. DOI: 10.1038/s41591-021-01270-4.
38. Wang Z., Schmidt F., Weisblum Y., et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*. 2021; 592(7855): 616–22. DOI: 10.1038/s41586-021-03324-6.
39. Thompson C.N., Hughes S., Ngai S., et al. Rapid emergence and epidemiologic characteristics of the SARS-CoV-2 B.1.526 variant – New York City, New York, January 1 –April 5, 2021. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70(19): 712–6. DOI: 10.15585/mmwr.mm7019e.
40. EBMT COVID Recommendations. COVID-19 vaccines. Version 6.0, May 27, 2021. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-05/COVID%20vaccines%20version%206.0%20-%202021-05-28.pdf>
41. Expert opinions for COVID-19 vaccination in patients with hematologic cancer <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/>
42. American Society of Hematology COVID-19 resources <https://www.hematology.org/covid-19>
43. Algassim A.A., Elghazaly A.A., Alnahdi A.S., et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol*. 2021; 100(1): 37–43. DOI: 10.1007/s00277-020-04256-3.
44. Cecinati V., Principi N., Brescia L., et al. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccines Immunother*. 2013; 9(5): 1158–62. DOI: 10.4161/hv.23601.
45. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003; 120(4): 574–96. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x.
46. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA – Second update. 10.12.2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/coronavirus-disease-2019-covid-19-and-supply-substances-human-origin>
47. Robin C., Bahuaud M., Redjoul R., et al. Antipneumococcal seroprotection years after vaccination in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(8): e301–7. DOI: 10.1093/cid/ciz1168.
48. Cordonnier C., Labopin M., Chesnel V., et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(10): 1392–401. DOI: 10.1086/598324.

Информация об авторах

Гаврилина Ольга Александровна*, кандидат медицинских наук, заведующая наблюдательным отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Васильева Анастасия Николаевна, клинический ординатор наблюдательного отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vasilnastia@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4316-4833>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 19.06.2020

Принята в печать: 01.08.2021

Information about the authors

Olga A. Gavrilina*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Observational Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Anastasia N. Vasileva, Clinical Resident, Observatory Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: vasilnastia@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4316-4833>

* Corresponding author

Received 19.06.2020

Accepted 01.08.2021