



Герасимович О.В.¹✉, Искров И.А.², Лендина И.Ю.¹, Смольникова В.В.¹

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Вакцинопрофилактика у пациентов с острыми лейкозами: опыт одного центра

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Герасимович О.В. – концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи к опубликованию; Искров И.А. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, интерпретацию данных, написание статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Лендина И.Ю. – предоставление материалов исследования, участие в написании статьи, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания.

Подана: 03.05.2024

Принята: 10.06.2024

Контакты: gerasimovichov@gmail.com

Резюме

Вакцинопрофилактика – искусственное воспроизведение иммунного ответа путем введения вакцины с целью создания невосприимчивости к инфекциям. В основе вакцинации лежит иммунологическая память – способность иммунной системы к быстрому и эффективному ответу на тот антиген (чужеродное или потенциально опасное для организма вещество, против которого начинается выработка собственных антител), с которым организм встречался ранее. Важная задача вакцинопрофилактики – иммунизация пациентов, наиболее тяжело болеющих. Это пациенты с иммунодефицитами, различными хроническими и другими тяжелыми заболеваниями, в том числе онкологическими. Хотя многочисленные исследования доказывают эффективность и безопасность вакцинации, использование ее в рутинной практике при острых гемобластозах требует дополнительных исследований.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2021–2023) включено 27 взрослых пациентов с диагнозом «острый лейкоз», получивших индукционный и консолидирующий этапы терапии. Группа интервенции (вакцинопрофилактика) и контрольная группа были сопряжены по клинико-демографическим показателям. За первичный исход в анализе было принято статистически значимое различие в изменениях от исходного уровня исследуемых параметров в группах.

Результаты. Восстановление популяций В-клеток у пациентов с острым лейкозом коррелирует с увеличением времени после химиотерапии. Вследствие этого вакцинацию не следует проводить во время фазы индукции ремиссии из-за слабого иммунного ответа в течение этого периода. Полученные в исследовании иммунологические данные позволяют планировать введение первой дозы конъюгированной пневмококковой вакцины уже через 60 дней после окончания индукционной терапии у пациентов с острым лейкозом.



Заключение. Имеет смысл при постановке онкологического диагноза сразу планировать индивидуальный календарь вакцинации с возможным хронологическим разделением блоков химиотерапии и вакцинации. При этом вакцинация снижает частоту эпизодов фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений (в частности пневмоний) у пациентов с острым лейкозом.

Ключевые слова: инфекции в гематологии, вакцинопрофилактика, приобретенный иммунодефицит, острый лейкоз

Gerasimovich O.¹, Iskrov I.², Lendina I.¹, Smolnikova V.¹

¹ Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Belarus

² Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

Vaccinal Prophylaxis in Patients with Acute Leukemia: Experience from One Center

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Gerasimovich O. – concept, design and writing of the article, data collection and processing, analysis and interpretation of results, preparation of the article for publication; Iskrov I. – significant contribution to the idea and design of the study, interpretation of data, writing of the article, final approval of the version of the article for publication; Lendina I. – provision of research materials, participation in writing an article, a critical revision of the article in terms of meaningful intellectual content.

Submitted: 03.05.2024

Accepted: 10.06.2024

Contacts: gerasimovichov@gmail.com

Abstract

Vaccinal prophylaxis is the artificial reproduction of the immune response by administering a vaccine in order to create immunity to infections. Vaccination is based on immunological memory – the ability of the immune system to quickly and effectively respond to an antigen (a foreign or potentially dangerous substance for the body, against which the production of its own antibodies begins) that the body has encountered previously. An important task of vaccine prevention is the immunization of patients who are most seriously ill. These are patients with immunodeficiencies, with various chronic and other serious diseases, including cancer. Although numerous studies prove the effectiveness and safety of vaccination, its use in routine practice for acute hematological malignancies requires additional research.

Material and methods. The prospective study (2021–2023) included 27 adult patients diagnosed with acute leukemia who received induction and consolidation stages of therapy. The intervention (vaccination) and control groups were matched according to clinical and demographic indicators. The primary outcome in the analysis was a statistically significant difference in changes from the initial level of the studied parameters in the groups.

Results. Restoration of B cell populations in patients with AL correlates with an increase in time after chemotherapy. As a consequence, vaccination should not be performed during

the remission induction phase due to the weak immune response during this period. The immunological data obtained in the study make it possible to plan the administration of the first dose of conjugate pneumococcal vaccine within 60 days after the end of induction therapy in patients with AL.

Conclusion. When making an oncological diagnosis, it makes sense to immediately plan an individual vaccination calendar, with a possible chronological division of chemotherapy and vaccination blocks. At the same time, vaccination reduces the frequency of episodes of febrile neutropenia and infectious complications (in particular pneumonia) in patients with acute leukemia.

Keywords: infections in hematology, vaccine prophylaxis, acquired immunodeficiency, acute leukemia

■ ВВЕДЕНИЕ

Вакциноуправляемые инфекции, в том числе грипп, инвазивные пневмококковые инфекции, а также инфекция COVID-19 характеризуются высоким риском неблагоприятного исхода именно у взрослых иммунокомпрометированных пациентов [1].

Согласно действующим международным рекомендациям, ежегодная вакцинация инактивированной вакциной против гриппа показана пациентам в возрасте ≥ 6 месяцев с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани или солидными злокачественными опухолями, за исключением периодов введения анти-В-клеточных антител или интенсивной химиотерапии (периоды индукции / консолидации ремиссии при остром лейкозе, период кондиционирования и ранний период при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток), конъюгированная 13-валентная пневмококковая вакцина должна рекомендоваться к введению пациентам с впервые диагностированным опухолевым заболеванием кроветворной ткани или злокачественным новообразованием.

У многих онкологических пациентов имеется временной период перед началом курса химиотерапии, в течение которого пациент может считаться иммунокомпетентным и не имеет особых противопоказаний к вакцинации. Однако важно подчеркнуть, что лечение основного заболевания не следует откладывать для достижения целей вакцинации или профилактики инфекций [2, 665–95]. Тем не менее достоверно показано, что эффективность вакцинации выше до начала курса иммуносупрессии. Считается также, что после введения живых вирусных вакцин период репликации вируса и развития иммунного ответа составляет обычно до 3 недель, поэтому вакцинация живыми вакцинами возможна не менее чем за 4 недели до планируемой иммуносупрессии. Введение живых вакцин менее чем за 2 недели до химиотерапии сопровождается высоким риском осложнений и строго противопоказано. В противоположность живым вакцинам имеющиеся многочисленные доказательства указывают на то, что инактивированные вакцины обычно имеют такой же профиль безопасности у пациентов с ослабленным иммунитетом, как у иммунокомпетентных пациентов.

Терапия онкологических и гематологических заболеваний в настоящее время переживает второе рождение: режимы стали более интенсивными, широко используются моноклональные антитела и таргетные лекарственные средства [3, 2349–61;



4, 309–24]. Поскольку многие исследования в области вакцинологии проводились в эпоху более слабых иммуносупрессантов, результаты таких исследований, к сожалению, могут не всегда точно отражать текущие риски и преимущества вакцинации на фоне отдельных режимов химиотерапии. Важно отметить, что вакцины не следует вводить во время фазы индукции и консолидации ремиссии из-за слабого иммунного ответа в течение этих периодов. Хотя вакцины, вводимые на фоне других, менее интенсивных фаз химиотерапии, отличаются меньшей иммуногенностью по сравнению с теми случаями, когда на момент иммунизации химиотерапия прекращалась, они не вредны и, по-видимому, обеспечивают серопротекцию у части пациентов.

Хотя иммунотерапевтические стратегии поддержания ремиссии после интенсивной химиотерапии у пациентов логичны и апробируются в клинических исследованиях [5, 207–14], существует неполное описание состояния адаптивной иммунной системы у пациентов с ОЛ, завершивших химиотерапию. Исследования по восстановлению лимфоцитов периферической крови при ОЛ после индукции демонстрируют перекоп компартмента Т-клеток в сторону периферически размножающихся олигоклонально активированных Т-регуляторных клеток (T-reg) сразу после химиотерапии [6, 2245–55]. Тем не менее функциональная способность иммунной системы у пациентов с ОЛ после завершения интенсивной химиотерапии в значительной степени неизвестна, и это имеет важные последствия для успеха любой последующей иммунотерапии, направленной на предотвращение рецидива, особенно вакцинации и блокады иммунных контрольных точек, предназначенных для увеличения эндогенного иммунитета и клеточно-опосредованный противоопухолевый ответ [7; 8, 608–17].

Тактика индивидуальной рутинной ревакцинации монодозами у взрослой популяции может быть обоснована в ряде случаев. Наиболее адекватным решением у взрослых пациентов после химиотерапии может быть серологическое тестирование вакциноуправляемых заболеваний, имеющих доказанные серологические корреляции (например, дифтерийный анатоксин, HiB, HerA, HerB, ИПВ, краснуха, корь, столбнячный анатоксин, вакцины против ветряной оспы), и решение о вакцинации только тех, у кого отмечена недостаточная концентрация защитных антител в сыворотке крови [7].

Вакцинацию рекомендуют даже во время проведения химиотерапии, даже при проведении интенсивной цитотоксической терапии. Единственное, рекомендуется отложить введение до восстановления абсолютного числа нейтрофилов [9, 1186–98; 10]. При этом гранулоцитопения сама по себе существенно не влияет на иммунологический ответ на вакцинацию, в условиях глубокой иммуносупрессии уровень гранулоцитов может быть использован только как признак восстановления иммунной системы для планирования вакцинации.

Недавние исследования выявили наличие клеточных сигнатур, индуцированных вакциной против гриппа, которые позволяют прогнозировать устойчивые иммунные реакции у широкого спектра здоровых людей [11, 4099–107; 12, 46–53; 13, 1089–92]. Грипп является значимой причиной заболеваемости и смертности пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [14, 686–94; 15, 890–901].

Поскольку нарушения в адаптивной иммунной системе после химиотерапии имеют серьезные последствия для успеха любой иммунотерапии, особенно методов, основанных на вакцинах, мы стремились изучить восстановление и наличие

или отсутствие популяций иммунных клеток, потенциально предсказывающих ответ на вакцинацию у пациентов с ОЛ. Мы провели комплексное фенотипическое и функциональное иммунное профилирование непосредственно перед, через 30 и 60 дней после проведения индукционного курса полихимиотерапии у 27 пациентов с ОЛ в первой ремиссии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение оптимальных сроков начала вакцинации и клинической эффективности вакцинации сезонных вакциноуправляемых инфекций (пневмококковая инфекция, грипп, инфекция COVID-19) у пациентов с острым лейкозом (ОЛ).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021–2023 гг. на базе гематологического отделения № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» было проведено когортное проспективное исследование.

В исследование были включены 27 взрослых пациентов с впервые выявленным диагнозом «острый лейкоз», получивших индукционный этап терапии: 11 пациентов с ОМЛ, получавших курс индукционной химиотерапии по схеме «7+3», 2 пациента со смешанным клеточным вариантом с миелоидным преобладанием и 6 пациентов с ОМЛ с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией, получивших индукционный курс полихимиотерапии по схеме «FLAG-Ida», 6 пациентов с ОЛЛ на программной терапии согласно протоколу Hyper-CVAD/HMA (курс Hyper-CVAD-1) и 2 пациента с ОЛЛ на программной терапии по протоколу CALGB. Пациентов наблюдали в течение одного месяца (проведение индукционного этапа терапии).

Анализ выполнялся по данным иммунологического исследования периферической крови методом проточной цитофлуориметрии на аппарате FACS Lyric (Becton Dickinson, США), оснащенного тремя лазерами 488 нм, 633 нм и 405 нм с детекцией 10 каналов флуоресценции. Сбор и анализ данных проводили в рабочей программе FACS Suite (v.5.1). Иммунофенотипирование выполнялось для всех пациентов, включенных в этап исследования: базовый уровень (до индукционной полихимиотерапии), день +30, день +60.

Для всех исходных параметров была рассчитана описательная статистика по группам сравнения. Различия в изменениях от исходного уровня между группами оценивались с помощью непараметрических тестов (Вилкоксона – Манна – Уитни).

Для статистического анализа динамического состава клеточных линий, необходимых для динамического ответа на вакцинацию, применялись методы графического анализа и критерий Краскела – Уоллиса (ANOVA) как непараметрическая альтернатива одномерному (межгрупповому) дисперсионному анализу. Для подробного уточнения характеристик выполнялся апостериорный анализ (англ. post-hoc analysis) по Конову.

Группа исследования: 27 пациентов с диагнозом ОЛ, из них 14 проведена вакцинопрофилактика (грипп, пневмококк, COVID-19).

Вакцинопрофилактика проводилась в период поддерживающей химиотерапии (межкурсовая отстройка кроветворения) или наблюдения после снятия с лечения (период после проведения интенсивной химиотерапии).



Грипп: инактивированная тетрасплит-вакцина, т. е. расщепленная вакцина, содержащая наружные (гемагглютинин и нейраминидазу) и внутренние антигены вируса гриппа (V1).

Пневмококк: конъюгированная 13-валентная пневмококковая вакцина PSV-13 (V1, V2, R1).

Инфекция COVID-19: очищенные инактивированные цельновирионные (V1, R1, R2).

Группа сравнения (без вакцинопрофилактики) и контрольная группа были сопоставимы по демографическим показателям и статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

За первичный результат анализа было принято статистически значимое различие в изменениях от исходного уровня исследуемых параметров в группах.

Для уточнения достоверности различий выполнялся анализ с помощью критерия Краскела – Уоллиса (ANOVA) с апостериорным анализом (англ. post-hoc analysis) по Конову, результаты представлены в табл. 2.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам динамического анализа иммунологических параметров у 27 пациентов с ОЛ после проведения индукционного курса полихимиотерапии был установлен ряд закономерностей (табл. 1, рис. 4, 5).

На этапе скрининга клеточное распределение у пациентов с ОЛ: соотношение Т-/В-/ЕК-клеток соответствует референтным значениям иммунограммы; в пуле Т-лимфоцитов преобладают в процентном и абсолютном количестве Т-хелперы (CD3+ CD4+), в то время как пул В-клеток представлен в основном зрелыми наивными В-клетками (CD19+ CD27- IgD+ IgM-) (рис. 1).

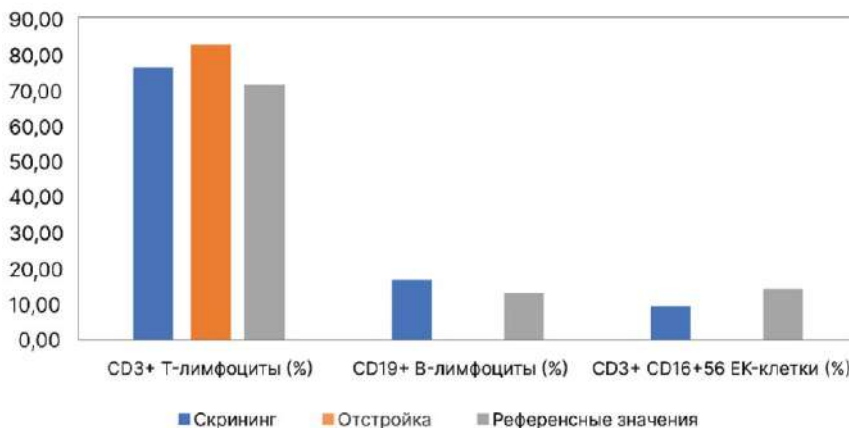


Рис. 1. Доли основных субпопуляций лимфоцитов в периоды скрининга и отстройки кроветворения на этапе индукционной терапии (%)

Fig. 1. Proportions of the main subpopulations of lymphocytes during the periods of screening and hematopoietic development at the stage of induction therapy (%)

На этапе отстройки кроветворения (день +30): абсолютное и процентное соотношение Т- и В-лимфоцитов смещается в сторону Т-лимфоцитов (абсолютный и относительный дефицит В-клеток). При этом пул Т-клеток представлен в более чем 75% Т-хелперами (соотношение Тх/Тс от нормы в 1–1,5 смещается к 10).

В группе пациентов с ОМЛ медиана уровня CD3+-лимфоцитов 0,636 тыс/мкл (при референсном интервале нормы 1,1–1,7 тыс/мкл), медиана CD19+-лимфоцитов – 0,0025 тыс/мкл (0,2–0,4 тыс/мкл). Распределение в группе пациентов с ОЛЛ: CD3+-клетки – 0,41 тыс/мкл, CD19+-клетки – 0,0365 тыс/мкл. При этом доля CD3+-клеток в общем пуле лимфоцитов у пациентов с ОМЛ – 87,8%, у пациентов с ОЛЛ – 85,15%. Соотношение клеток CD3+/CD19+ на этапах скрининга и отстройки кроветворения составило 5,5 : 1 и 8,5 : 1 соответственно. В пуле CD19+-клеток преобладающим классом клеток являются В-клетки памяти (CD19+ CD27+ IgD- IgM-) – как в группе пациентов с ОМЛ, так и у пациентов с ОЛЛ: 71,15% и 64,9% соответственно.

По результатам исследования лишь к 60-му дню уровень наивных В-клеток возвращается к исходному значению (критерий Краскела – Уоллиса 41,93; 4 степени свободы; $P < 0,001$), что позволяет планировать проведение вакцинации после 2 месяцев от индукционной терапии у пациентов с ОЛ.

Известно, что иммунный ответ на пневмококковую вакцинацию является оптимальным у пациентов с числом CD34+-клеток более 200 кл/мкл. В исследуемой выборке начиная от 30-го дня уровень CD4+ ниже 200 кл/мкл не опускался, что говорит об эффективности вакцинации Т-зависимыми вакцинами у пациентов с ОЛ.

Наблюдалось также увеличение относительного и абсолютного показателей дендритных клеток с преобладанием уровня дендритных клеток типа 1 (mDCs CD11c+ CD123low HLA-DR+) (рис. 3).

В совокупности эти данные подчеркивают гетерогенность в нашей когорте ОЛ, более серьезные нарушения в компартменте В-клеток у пациентов с ОЛ после химиотерапии и популяции клеток, которые могут быть особенно затронуты у пациентов с ОЛ, у которых может наблюдаться отсутствие ответа на вакцинацию против гриппа.

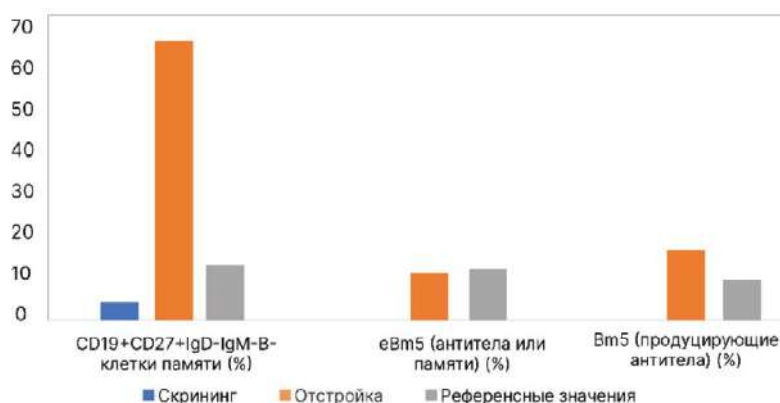


Рис. 2. Распределение В-клеток (памяти / антитела / продуцирующие антитела) на этапах скрининга и отстройки кроветворения после индукционной терапии (%)

Fig. 2. Distribution of B cells (memory / antibodies / producing antibodies) at the stages of screening and hematopoietic development after induction therapy (%)

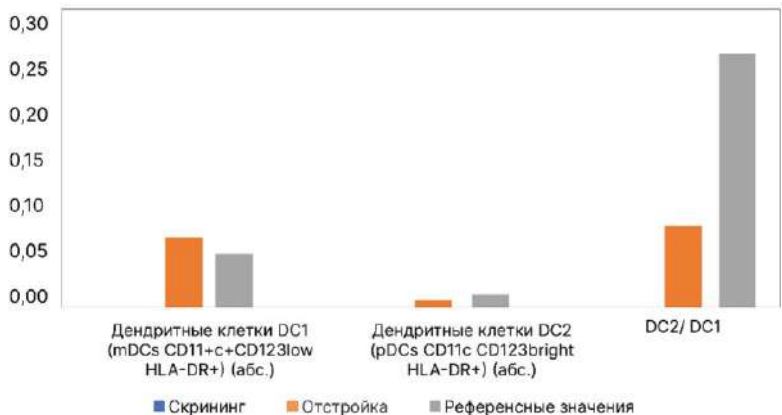


Рис. 3. Распределение субпопуляций дендритных клеток (DC1/DC2/DC2:DC1) на этапах скрининга и отстройки кроветворения после индукционной терапии (%)
 Fig. 3. Distribution of dendritic cell subpopulations (DC1/DC2/DC2:DC1) at the stages of screening and hematopoietic development after induction therapy (%)

Таблица 1
 Динамика восстановления иммунного ответа после проведения индукционной терапии по поводу ОЛ
 Table 1
 Dynamics of restoration of the immune response after induction therapy for AL

День	Абсолютное число пациентов (n)	Ср. значение, [*10 ⁹ /л]	Медиана, [*10 ⁹ /л]
Динамика восстановления NvB (наивных В-клеток)			
0	27	0,0521	0,0390
+30	23	0,0059	0,0019
+60	20	0,0562	0,0450
Динамика восстановления MnSw-клеток (memory non-switched В-клеток)			
0	27	0,0110	0,0069
+30	23	0,0001	0,0001
+60	20	0,0003	0,0002
Динамика восстановления MSw-клеток (memory switched В-клеток)			
0	27	0,0213	0,0149
+30	23	0,0013	0,0004
+60	20	0,0028	0,0034
Динамика восстановления CD4+клеток			
0	27	0,7167	0,6450
+30	23	0,3141	0,3300
+60	20	0,3374	0,2700
Динамика восстановления дендритных (DC1) клеток			
0	27	0,0511	0,0443
+30	23	0,1087	0,0920
+60	20	0,0755	0,0590
Динамика восстановления дендритных (DC2) клеток			
0	27	0,0039	0,0031
+30	23	0,0064	0,0050
+60	20	0,0075	0,0086

Первичное восстановление MnSw-клеток и MSw-клеток также происходило к 60-му дню, однако статистической значимости в данном исследовании различия не имели, так как данные клетки являются одними из последних в ряду дифференциации В-клеток и будут формироваться уже при введении вакцинного препарата.

Восстановление NvB-клеток происходит у большинства пациентов с ОЛ к 60-му дню после проведения курса интенсивной химиотерапии (рис. 4, табл. 2).

Что немаловажно, дендритные клетки восстанавливаются уже к 30-му дню после проведенного курса индукционной химиотерапии, как DC1, так и DC2, что еще раз подтверждает обоснованность проведения вакцинопрофилактики уже через 2 месяца при необходимости.

Одним из важных результатов исследования явилась находка того, что восстановление двух типов дендритных клеток (DC1 и DC2) у пациентов с ОЛ после интенсивной химиотерапии проходило параллельно, так как соотношение DC2/DC1 не менялось в течение времени (рис. 5).

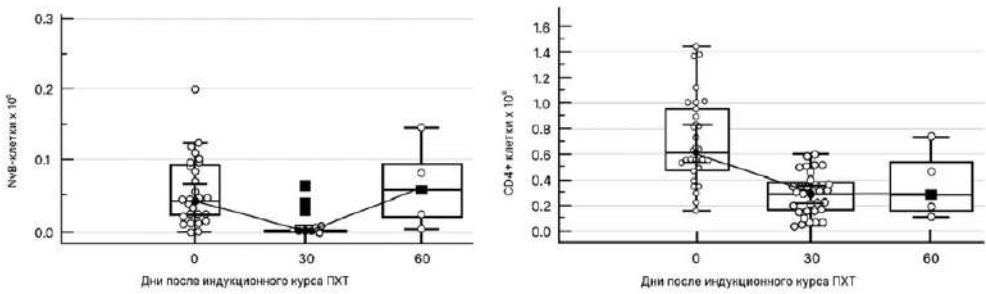


Рис. 4. Динамика восстановления NvB (наивных В-клеток) и CD4+-клеток после индукционного курса полихимиотерапии у пациентов с ОЛ
Fig. 4. Dynamics of recovery of NvB (naïve B cells) and CD4+ cells after an induction course of polychemotherapy in patients with AL

Таблица 2
Результаты анализа различий в уровнях NvB-клеток после проведения индукционной терапии по поводу ОЛ с помощью критерия Краскела – Уоллиса
Table 2
Results of analysis of differences in the levels of NvB cells after induction therapy for AL using the Kruskal – Wallis test

Критерий	41,9134		
Корр. критерий	41,8987		
Степень свободы	4		
Значение р	< 0,000001		
Апостериорный анализ (по Коноверу)			
Фактор	N	Среднее значение ранга	Отличия от (p<0.05) фактора №
(1) 0	27	49,41	(2)
(2) 30	23	19,72	(1)(3)
(3) 60	20	48,74	(2)

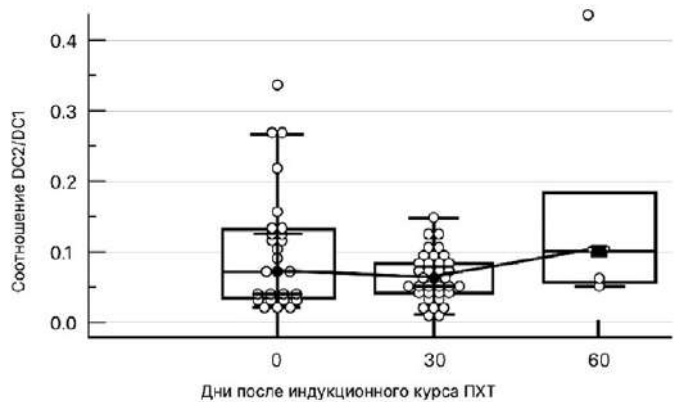


Рис. 5. Динамика соотношения дендритных DC2/DC1-клеток у пациентов с ОЛ индукционного курса полихимиотерапии
 Fig. 5. Dynamics of the ratio of dendritic DC2/DC1 cells in patients with AL during an induction course of polychemotherapy

Таблица 3
 Результаты анализа различий в уровнях дендритных (DC1 и DC2) клеток после проведения индукционной терапии по поводу ОЛ с помощью критерия Краскела – Уоллиса
 Table 3
 Results of analysis of differences in the levels of dendritic (DC1 and DC2) cells after induction therapy for AL using the Kruskal – Wallis test

Критерий	25,7110		
Корр. критерий	25,7900		
Степень свободы	4		
Значение р	0,000031		
Апостериорный анализ (по Коноверу)			

Фактор	n	Среднее значение ранга	Отличия от (p<0.05) фактора №
(1) 0	27	27,57	(2)
(2) 30	23	59,58	(1)(3)
(3) 60	20	43,40	(2)

Критерий	11,1542
Корр. критерий	11,1954
Степень свободы	4
Значение р	0.024615
Апостериорный анализ (по Коноверу)	

Фактор	n	Среднее значение ранга	Отличия от (p<0.05) фактора №
(1) 0	27	31,12	(2)
(2) 30	23	45,63	(1)(3)
(3) 30	20	62.10	(1)

Таблица 4
Результаты анализа клинического эффекта внедрения пневмококковой вакцинации у пациентов с ОЛ
Table 4
Results of the analysis of the clinical effect of the introduction of pneumococcal vaccination in patients with acute leukemia

Характеристика	Группа вакцинации (n=13)	Группа контроля (n=14)	Значение P
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	
Возраст, мед. (интеркв. интервал)	31	33	0,5021
Пол (муж.)	9 (69,23)	7 (50)	0,6367
Эпизоды ФН	1	9	0,0710
Пневмонии	1	5	0,2641
Инфекция COVID-19	1	4	0,2213
ОРИ неуточненное	0	4	0,1792

Достоверность различий в уровнях дендритных (DC1 и DC2) клеток в динамике выполнялась ниже с помощью критерия Краскела – Уоллиса (табл. 3).

При анализе графиков интересно отметить, что уровень дендритных клеток на 30-й день был выше, чем даже в 0 (т. е. до химиотерапии). Этот феномен объясняется хорошими результатами проведенного индукционного курса полихимиотерапии (достижение первой полной ремиссии), т. е. элиминацией/снижением иммуносупрессивного действия опухолевой массы на дендритные клетки, что и дает описанный подъем.

По результатам исследования в группе пациентов с выполненной вакцинопрофилактикой развился 1 эпизод пневмонии, 1 эпизод подтвержденной коронавирусной инфекции против 5 эпизодов пневмонии, 5 эпизодов коронавирусной инфекции и 4 эпизодов острой респираторной инфекции неуточненной этиологии в группе без вакцинопрофилактики. Результаты оценки клинического эффекта внедрения вакцинопрофилактики гриппа, пневмококковой инфекции и инфекции COVID-19 представлены в табл. 4.

Таким образом, отмечено влияние вакцинации инактивированной тетрасплит-вакциной, конъюгированной пневмококковой вакциной и очищенной инактивированной цельновирионной вакциной против COVID-19 на частоту фебрильной нейтропении ($p=0,0710$). При этом в отношении клинико-рентгенологически подтвержденных пневмоний и лабораторно подтвержденных инфекций COVID-19 имеется тенденция к снижению частоты данных осложнений у пациентов с ОЛ после вакцинации ($p=0,2641$ и $0,2213$ соответственно).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На этапе индукционной терапии ОЛ наблюдается угнетение клеточного (подавление лимфоцитопоза) и гуморального (функциональная гипогаммаглобулинемия) иммунитета, что играет значительную роль в развитии инфекционных эпизодов у пациентов с ОЛ.

Абсолютный дефицит Т-лимфоцитов и абсолютный и относительный дефицит В-лимфоцитов у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ после проведения индукционного этапа



полихимиотерапии приводит к состоянию вторичного иммунодефицита, являющегося показателем повышенного риска развития инфекционных эпизодов разной этиологии.

Уровень наивных В-клеток у пациентов с ОЛ после индукционного этапа лечения возвращается к исходному значению к 60-му дню (критерий Краскела – Уоллиса 41,93; 4 степени свободы; $P < 0,001$). Полученные данные позволяют планировать проведение вакцинации после 2 месяцев от индукционной терапии у пациентов с ОЛ с перспективой внедрения индивидуализированного календаря вакцинации на основе иммунологических параметров.

Дендритные клетки (DC1 и DC2) параллельно восстанавливаются уже к 30-му дню после проведения курса химиотерапии у пациентов с ОЛ (критерий Краскела – Уоллиса 25,71; 4 степени свободы; $P < 0,001$ для DC1 и критерий Краскела – Уоллиса 11,15; 4 степени свободы; $P < 0,025$ для DC2), что подтверждает обоснованность ранней вакцинации у данной категории пациентов.

Внедрение вакцинопрофилактики у пациентов с ОЛ на фоне проведения химиотерапии позволяет снизить частоту эпизодов фебрильной нейтропении, пневмонии, инфекции COVID-19.

Мы показали, что возможно нарушение реакции на вакцинацию против гриппа у пациентов с ОЛ в связи с изменением состава В-клеток и нарушением В-клеточного иммунитета. Успешные ответы на вакцинацию требуют как функционального клеточного, так и гуморального адаптивного иммунитета, а описанные нами несвязанные В-клеточные и Т-клеточные реакции имеют значение для успеха некоторых видов иммунотерапии. Эти результаты могут иметь значение для использования вакцинопрофилактики у пациентов с ОЛ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Welch JS, Ley TJ, Link DC, Miller CA, Larson DE, Koboldt DC, et al. The EHA Research Roadmap: Infections in Hematology. *HemaSphere*. 2021;5(12):pe662. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000662.
2. Ramos NR, Mo CC, Karp JE, Hourigan CS. Current approaches in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Med*. 2015;4(4):665–95. DOI: 10.3390/jcm4040665.
3. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009;301(22):2349–61. DOI: 10.1001/jama.2009.813.
4. Hourigan CS, Levitsky HI. Evaluation of current cancer immunotherapy: hemato-oncology. *Cancer J*. 2011;17(5):309–24. DOI: 10.1097/PP0.0b013e3182341fde.
5. Lichtenegger FS, Krupka C, Kohnke T, Subklewe M. Immunotherapy for acute myeloid leukemia. *Semin Hematol*. 2015;52(3):207–14. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.03.006.
6. Rezvani K, Yong AS, Tawab A, Jafarpour B, Eniafe R, Mielke S, et al. Ex vivo characterization of polyclonal memory CD8+ T-cell responses to PRAME-specific peptides in patients with acute lymphoblastic leukemia and acute and chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;113(10):2245–55. DOI: 10.1182/blood-2008-03-144071.
7. Rosenblatt J, Stone RM, Uhl L, Neuberg D, Joyce R, Levine JD, et al. Individualized vaccination of AML patients in remission is associated with induction of antileukemia immunity and prolonged remissions. *Sci Transl Med*. 2016;8(368):368ra171. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag1298.
8. Kanakry CG, Hess AD, Gocke CD, Thoburn C, Kos F, Meyer C, et al. Early lymphocyte recovery after intensive timed sequential chemotherapy for acute myelogenous leukemia: peripheral oligoclonal expansion of regulatory T cells. *Blood*. 2011;117(2):608–17. DOI: 10.1182/blood-2010-04-277939.
9. Nakaya HI, Hagan T, Duraisingham SS, Lee EK, Kwissa M, Roupael N, et al. Systems analysis of immunity to influenza vaccination across multiple years and in diverse populations reveals shared molecular signatures. *Immunity*. 2015;43(6):1186–98. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.11.012.
10. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, Zanzudana A, Agboado G, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis from a public health policy perspective. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e29249. DOI: 10.1371/journal.pone.0029249.
11. Robins HS, Campregher PV, Srivastava SK, Wachter A, Turtle CJ, Kahsai O, et al. Comprehensive assessment of T-cell receptor beta-chain diversity in alphabeta T cells. *Blood*. 2009;114(19):4099–107. DOI: 10.1182/blood-2009-04-217604.
12. Reilly A, Kersun LS, Luning Prak E, Boyer J, McDonald K, Jawad AF, et al. Immunologic consequences of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(1):46–53. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318266c0c8.
13. Xhaard A, Moins-Teisserenc H, Busson M, Robin M, Ribaud P, Dhedin N, et al. Reconstitution of regulatory T-cell subsets after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(8):1089–92. DOI: 10.1038/bmt.2014.105.
14. Tangye SG, Avery DT, Deenick EK, Hodgkin PD. Intrinsic differences in the proliferation of naive and memory human B cells as a mechanism for enhanced secondary immune responses. *J Immunol*. 2003;170(2):686–94. DOI: 10.4049/jimmunol.170.2.686.
15. Good KL, Avery DT, Tangye SG. Resting human memory B cells are intrinsically programmed for enhanced survival and responsiveness to diverse stimuli compared to naive B cells. *J Immunol*. 2009;182(2):890–901. DOI: 10.4049/jimmunol.182.2.890.