

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-70-80



Вакцинация против SARS-COV-2 в онкологической практике

А.А. Поляков¹, В.В. Лунин¹, Ф.М. Аббайсбейли^{2,3}, О.Л. Тимофеева^{2,3}, В.Б. Ларионова⁴, П.А. Зейналова^{2,3}, А.А. Феденко¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Александр Александрович Феденко fedenko@eesg.ru

Цель исследования – провести детальный систематический обзор данных мировой литературы, включающий все аспекты, которые отражают рекомендации по вакцинации против SARS-COV-2 онкологических пациентов.

Материалы и методы. Поиск источников информации выполняли в системах PubMed, MedLine, Scopus, Web of Science, РИНЦ. В работу включали данные из источников литературы и информации, которые были опубликованы до февраля 2021 г.

Результаты. Проанализированы данные ретроспективных и проспективных клинических исследований. В настоящей работе отражены соображения и рекомендации по вакцинации онкологических больных российскими и зарубежными специалистами в условиях развившейся пандемии COVID-19. В обзоре представлены современные рекомендации по вакцинации против SARS-COV-2 больных с солидными опухолями, онкогематологических больных, реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии.

Заключение. На сегодняшний день выделены группы повышенного риска инфицирования новым коронавирусом. К таким группам относятся пациенты с онкологическими заболеваниями. Наличие опухолевого процесса не допускает задержки в проведении терапии, требует тщательного контроля и наблюдения. В связи с этим, несмотря на пандемию, лечение онкологических пациентов необходимо продолжать вне зависимости от обстоятельств. Онкологические больные не должны быть лишены возможности вакцинироваться против SARS-COV-2. С каждым больным вопрос должен решаться индивидуально. На данный момент не существует официально утвержденных рекомендаций по проведению вакцинации против SARS-COV-2 онкологическим пациентам. До создания и утверждения окончательных рекомендаций онкологическим больным необходимо сосредоточить свое внимание на соблюдении санитарно-противоэпидемических мер и профилактике заражения COVID-19. Мировое онкологическое сообщество продолжает активно разрабатывать рекомендации по оптимальному проведению вакцинации против SARS-COV-2 онкологических пациентов. Наиболее актуальные из них изложены в данной статье.

Ключевые слова: вакцинация, COVID-19, SARS-COV-2, пандемия, онкология, рак, иммунный ответ, лекарственное лечение опухолей, химиотерапия, онкогематология, солидная опухоль

Для цитирования: Поляков А.А., Лунин В.В., Аббайсбейли Ф.М. и др. Вакцинация против SARS-COV-2 в онкологической практике. Онкогематология 2021;16(2):70–80. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-70-80.

Vaccination against SARS-COV-2 in oncology

A.A. Polyakov¹, V.V. Lunin¹, F.M. Abbaysbeyli^{2,3}, O.L. Timofeeva^{2,3}, V.B. Larionova⁴, P.A. Zeynalova^{2,3}, A.A. Fedenko¹

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Aleksandr Aleksandrovich Fedenko fedenko@eesg.ru

The objective of the study a detailed, systematic review of the world literature data, which includes all aspects of recommendations for vaccination against SARS-COV-2 in cancer patients.

Materials and methods. Information search was carried out in PubMed, MedLine, Scopus, Web of Science, RSCI. The work included data from literature and information sources that were published before February 2021.

Results. The data of retrospective and prospective clinical studies are analyzed. This paper reflects considerations and recommendations for the vaccination of cancer patients by Russian and foreign specialists in the context of COVID-19 pandemic. The review presents current recommendations for vaccination against SARS-COV-2 in patients with solid tumors, hematological malignancies, recipients of hematopoietic stem cells and cell therapy.

Conclusion. To date, groups at increased risk of infection with the new coronavirus have been identified. These groups include patients with cancer. The presence of tumor does not allow a delay in start of therapy, and requires careful monitoring and observation. In this regard, despite the pandemic, the treatment of cancer patients must be continued regardless of the circumstances. Cancer patients should not be deprived of the opportunity to be vaccinated against SARS-COV-2. Every patient should be decided individually. At the moment, there are no officially approved recommendations for vaccination against SARS-COV-2 for cancer patients. Before the creation and approval of final recommendations for cancer patients, it is necessary to focus on compliance with sanitary and anti-epidemic measures and the prevention of COVID-19 infection. The global cancer community continues to actively develop recommendations for the optimal vaccination against SARS-COV-2 in cancer patients. The most relevant ones are outlined in this article.

Key words: vaccination, COVID-19, SARS-COV-2, pandemic, oncology, cancer, immune response, drug treatment of tumors, chemotherapy, oncohematology, solid tumor

For citation: Polyakov A.A., Lunin V.V., Abbaysbeyli F.M. et al. Vaccination against SARS-COV-2 in oncology. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(2):70–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-70-80.

Введение

Как известно, пациенты с онкологическими заболеваниями подвержены более высокому риску развития тяжелой формы COVID-19 [1]. Наиболее высокого уровня данный риск достигает у больных онкогематологического профиля, со злокачественными новообразованиями легких и при наличии метастатического процесса. Пациенты с солидными опухолями подвержены повышенному риску, особенно в 1-й год после постановки диагноза. Риск снижается до исходного уровня, если диагноз поставлен более 5 лет назад, т.е. риск можно считать высоким при наличии солидной опухоли в анамнезе <5 лет назад [2].

Любое активное злокачественное новообразование значительно повышает риск развития тяжелой формы COVID-19 [3, 4]. Однако наблюдения более высокой частоты развития и тяжести течения COVID-19 у онкологических больных по сравнению с таковыми у пациентов без онкологических заболеваний основаны на ретроспективных исследованиях.

Уровни тяжести заболевания и смертности онкологических больных из реестра COVID-19, Cancer Consortium (CCC19) и других когорт варьировали от 5 до 61 % (по данным метаанализа, 26 %), что намного выше, чем в общей популяции (~2–3 %), с оговоркой о том, что контингент онкологических пациентов преимущественно представлен более возрастным населением с большим количеством сопутствующих заболеваний, более низким статусом работоспособности и множеством неизмеряемых искажающих факторов.

Количество подтвержденной информации относительно вакцинации онкологических больных значительно ограничено, однако имеется достаточно данных

в поддержку оправданности противoinфекционной вакцинации в целом (за исключением живых аттенуированных вакцин и репликационно-компетентных векторных вакцин), даже у онкологических больных, получающих иммуносупрессивную терапию [5–7].

Исходя из экстраполяции данных по другим вакцинам и механизма действия вакцин против COVID-19 (неживых), вполне возможно, что эффективность и безопасность вакцинации против COVID-19 могут быть оценены как эквивалентные тем, которые наблюдаются у пациентов без онкологических заболеваний, хотя данные клинических испытаний, подтверждающих это, отсутствуют.

Иммунный ответ после вакцинации против SARS-COV-2 у онкологических больных

Данных о гуморальном и клеточном иммунном ответе на противовирусную вакцинацию у онкологических больных немного, и в основном они касаются вакцинации против гриппа [8, 9]. Результаты наблюдательных клинических исследований показывают, что более низкие показатели смертности и заболеваемости от гриппа регистрируются у онкологических больных, получающих вакцинацию против гриппа [10], что свидетельствует об эффективном иммунном ответе.

У пациентов с раком легкого и молочной железы гуморальный иммунный ответ на вакцинацию кажется адекватным, хотя не все пациенты получали химиотерапию [11, 12]. В исследовании у пациентов с различными солидными опухолями ответ на вакцинацию был лучше, чем у пациентов с лимфомой [13].

Ожидается, что у пациентов, получающих химиотерапию, уровни сероконверсии и серопротекции

будут ниже, чем в общей популяции [14], но не у пациентов, получающих монотерапию ингибиторами контрольных точек (ИКТ) [15].

У пациентов, получающих химиотерапию, несколько доз вакцины (единовременно) могут помочь достичь адекватных показателей сероконверсии и серопротекции [16].

По возможности вакцину следует вводить до начала лекарственного лечения опухолей [16]. Для пациентов, которые уже начали получать химиотерапию, существующих данных недостаточно для определения оптимального времени введения вакцины относительно инфузий химиотерапевтических агентов, в связи с этим может быть уместно проведение вакцинации в процессе лечения [9, 16].

Вакцинация может быть менее эффективной у пациентов, получающих анти-В-клеточные агенты (анти-CD19, анти-CD20, моноклональные антитела анти-CD19 и клетки CD19 CAR-T) или интенсивную химиотерапию, поскольку из-за истощения пула В-клеток эффективность выработки антител может быть значительно снижена, хотя роль и потенциальный защитный эффект Т-клеточного иммунитета широко не изучались [9, 17–21]. Ожидаемо, что уровень эффективности вакцинации будет снижен в некоторых популяциях онкологических больных с выраженной иммуносупрессией, например таких как реципиенты гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [5–7].

Помимо трансплантации стволовых клеток эффективность вакцин против COVID-19 также может снижаться у онкологических больных в зависимости от типа опухоли, стадии заболевания, характера иммуносупрессии. Тем не менее польза от вакцинации, по-видимому, может значительно перевешивать риск.

В случае введения 2-й дозы вакцины по прошествии рекомендованного временного интервала пациентам не следует вводить 3-ю дозу [22]. В настоящее время в случае введения вакцины в период иммуносупрессии ревакцинация не рекомендуется [22]. Онкологические больные, ранее перенесшие COVID-19, также подлежат вакцинации [22]. В связи с недостаточным количеством данных относительно продолжительности и полноценности «постковидного» иммунитета пациенты с положительным результатом теста на антитела к SARS-COV-2 также подлежат вакцинации [22]. Во избежание потенциального воздействия на формирующийся в результате введения вакцины против SARS-COV-2 иммунитет эксперты американского Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (MSK) рекомендуют отложить проведение вакцинации больным, получившим в процессе лечения COVID-19 моноклональные антитела или плазматерапию, на 90 дней [22]. В случае развития COVID-19 у вакцинированного пациента факт проведенной вакцинации не ограничивает применение в процессе лечения моноклональных антител, плазматерапии, кортикостероидов или про-

тивовирусных препаратов [22]. Предлагать в плановом порядке вакцинацию против SARS-COV-2 пациентам после контакта с носителем SARS-COV-2 не является целесообразным, так как наиболее ранние свидетельства возникновения частичной иммунной защиты от инфекции появляются примерно через 12 дней после введения первой дозы вакцины, что намного дольше, чем средний инкубационный период COVID-19 (5–7 дней) [22]. При интерпретации положительных результатов серологических тестов на SARS-COV-2 у вакцинированных лиц следует обращать внимание на наличие антинуклеокапсидных антител (Anti-Nucleocapsid) и антител к гликопротеину S (Anti-Spike): в случае проведенной вакцинации и наличия инфицирования в анамнезе будут определяться оба вида антител, в то время как у пациента, который не был инфицирован SARS-COV-2, — только антитела к гликопротеину S (табл. 1) [22].

Таблица 1. Интерпретация положительных результатов серологических тестов на SARS-COV-2 у вакцинированных лиц

Table 1. Interpretation of positive SARS-COV-2 serological test results in vaccinated individuals

Статус пациента Patient status	Антинуклеокапсидные антитела Antinucleocapsid antibodies	Антитела к гликопротеину S Antibodies to glycoprotein S
Предшествующее инфицирование ± вакцинация Prior infection ± vaccination	+	+
После вакцинации After vaccination	–	+

Взаимодействие вакцины против SARS-COV-2 с противоопухолевыми препаратами

Живые вакцины, как правило, противопоказаны пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию [9, 23], так как возможно развитие серьезных побочных эффектов, что наблюдалось при использовании вакцин БЦЖ (бацилла Кальметта–Герена) [23].

Нет опубликованных данных об иммуногенности и взаимодействии противовирусных вакцин с противоопухолевой терапией у онкологических больных. Некоторые из этих вакцин инкапсулированы в небольшие липосомы, векторы, которые, как ожидается, будут накапливаться в опухолевых тканях. Теоретически возможно повышенное поглощение этих липосом тканями опухоли, что может повлиять на иммуногенность таких вакцин [24].

Приоритетные группы для вакцинации против SARS-COV-2

Всемирная организация здравоохранения считает первоочередной задачей вакцинацию пожилых лиц и медицинских работников. Вслед за ними по уровню приоритета вакцинации подлежат онкологические больные [25, 26]. В США и Австралии приоритетными группами для вакцинации считают медицинских работников, онкологических больных и лиц в возрасте ≥ 65 лет [27, 28]. В Бельгии, Люксембурге и Швеции собираются в первую очередь проводить вакцинацию онкологических больных и медицинских работников [29–31].

По мнению экспертов Национальной сети по борьбе с раком (NCCN), при дефиците вакцин пациенты, получающие, готовые начать активную терапию (кроме гормональной) или завершившие ее в последние 6 мес, обладают приоритетом [32]. Они считают наиболее важной задачей проведение вакцинации онкологических больных, у которых COVID-19 (в случае заражения) может протекать особенно тяжело [32]. При этом NCCN обращает внимание на то, что, хотя одобренные в США вакцины доказали свои безопасность и эффективность для населения, эти показатели в группе онкологических пациентов не исследовались.

Рекомендации по вакцинации больных с солидными опухолями [22, 32]

Пациентам с солидными опухолями, получающим химиотерапию, вакцинация рекомендована сразу, как только она становится доступна. Принимая во внимание скудность имеющихся данных, эксперты NCCN и MSK

обращают внимание на то, что оптимальное время проведения вакцинации относительно цикла цитотоксической химиотерапии или другой противоопухолевой терапии не установлено. С учетом большого числа лекарств и интервалов между циклами нет возможности утверждать, будет ли иммунизация более эффективна при проведении одновременно с введением химиотерапии либо в середине цикла, когда уровень лейкоцитов находится в надире. Принимая во внимание отсутствие данных, сотрудники NCCN рекомендуют выполнять вакцинацию при первой возможности, ученые же MSK – при наличии возможности проводить вакцинацию в максимально отдаленный от воздействия цитотоксических препаратов период времени.

Пациентам с солидными опухолями, получающим таргетную, лучевую, иммунотерапию ИКТ или другую иммунотерапию, вакцинация рекомендована сразу, как только она становится доступна.

Пациентам с солидными опухолями, подлежащим хирургическому лечению, необходимо воздержаться от вакцинирования в течение нескольких дней до или после проведения операции, так как в случае развития побочных эффектов (например, повышения температуры тела) клиницистам будет затруднительно определить, чем они вызваны (операцией или вакциной). В случае необходимости проведения более серьезных операций (например, спленэктомии или тех, которые могут привести к иммунодепрессивному состоянию) рекомендуется выдерживать более продолжительный промежуток времени между операцией и вакцинацией (≥ 2 нед) (табл. 2) [33].

Таблица 2. Рекомендуемое время проведения вакцинации в зависимости от статуса пациента с солидным злокачественным новообразованием

Table 2. Recommended time for vaccination depending on the status of patient with solid malignant neoplasm

Статус пациента Patient status	Время проведения вакцинации Vaccination time
До начала иммуносупрессивной терапии Before starting immunosuppressive therapy	1-ю дозу вакцины следует вводить не менее чем за 2 нед до начала терапии 1 st dose of vaccine should be administered at least two weeks before the start of therapy
В процессе получения цитотоксических препаратов While receiving cytotoxic drugs	1-ю дозу вакцины следует вводить между циклами химиотерапии и вдали от периода надир 1 st dose of vaccine should be administered between chemotherapy cycles and away from the nadir period
Завершает цитотоксическую терапию Completes cytotoxic therapy	1-ю дозу вакцины следует вводить после завершения терапии и окончания периода надир 1 st dose of vaccine should be administered after the end of therapy and the end of the nadir period
Подлежит хирургическому лечению Surgical treatment planned	Необходимо воздержаться от вакцинирования в течение нескольких дней до или после проведения операции It is necessary to refrain from vaccination for a few days before or after surgery
Подлежит серьезному хирургическому лечению (спленэктомии или приводящему к иммунодепрессивному состоянию) Serious surgical treatment planned (splenectomy or resulting in an immunosuppressive condition)	Между проведением операции и вакцинацией необходим интервал не менее 2 нед An interval of at least 2 weeks is required between surgery and vaccination

В настоящее время нет противопоказаний для проведения вакцинации против SARS-COV-2 при использовании широкого спектра методов противоопухолевого лечения, включая цитотоксическую химиотерапию, лучевую, гормональную, таргетную терапию, иммунотерапию, лечение глюкокортикостероидами, хирургическое лечение. Клиницисты не должны приостанавливать противоопухолевое лечение для проведения вакцинации.

Для пациентов, которые еще не получают запланированную иммуносупрессивную терапию, рекомендуемое время введения 1-й дозы вакцины составляет ≥ 2 нед до начала лечения.

Если это возможно, для пациентов, уже получающих цитотоксическую химиотерапию, 1-ю дозу вакцины следует вводить между циклами химиотерапии и вдали от периода надира.

По возможности для пациентов, завершающих цитотоксическую терапию, введение 1-й дозы вакцины следует проводить после завершения терапии и окончания периода надира (см. табл. 2).

Для пациентов, получающих другую терапию, направленную против злокачественного новообразования, включая препараты, которые могут вызывать аддитивную иммуносупрессию (например, глюкокортикостероиды), рекомендаций относительно выбора времени введения вакцины нет.

Рекомендации по вакцинации онкогематологических больных [22, 32]

Следующие соображения должны определять соответствие пациентов критериям вакцинации и ее сроки.

1. Первостепенное значение имеет способность к развитию клеточного и гуморального иммунного ответа (табл. 3) [34, 35].

При первой же возможности следует вакцинировать следующих пациентов:

- которые еще не начали получать антилимфоцитарную терапию и могут получить 2 дозы вакцины за 14 дней до начала антилимфоцитарной терапии;
- завершивших терапию;
- со стабильным абсолютным количеством лимфоцитов (ALC) в процессе терапии (которое определяется как $ALC \geq 1,0$ (норма $1,3-4,0 \times 10^3$ клеток/мкл) или количество В-клеток ≥ 50 /мкл).

Для пациентов, которые получали антилимфоцитарную терапию (например, ритуксимаб, блинатумомаб, антитимоцитарный глобулин, алемтузумаб и др.), целесообразно отложить вакцинацию на 6 мес после завершения терапии или до наступления восстановления количества лимфоцитов ($ALC \geq 1,0$ и/или количество В-клеток ≥ 50 /мкл).

У пациентов с аплазией В-клеток иммунный ответ на вакцину, вероятно, будет снижен или отсутствовать. Однако с учетом того, что в ответ на вакцинацию в том числе формируется и Т-клеточная память, которая может обеспечить хотя бы частичную защиту от инфекции, в периоды наиболее высокого роста заболеваемости разумно вакцинировать даже тех пациентов, у которых мало шансов на развитие В-клеточного иммунного ответа.

Для принятия решения о целесообразности вакцинации каждого конкретного больного в качестве фактора прогноза предлагается использовать оценку ALC и/или количества В-клеток.

Таблица 3. Рекомендуемое время проведения вакцинации в зависимости от статуса пациента онкогематологического профиля

Table 3. Recommended time of vaccination depending on the status of patient with hematological malignancies

Статус пациента Patient status	Время проведения вакцинации Vaccination time
До начала антилимфоцитарной терапии может получить 2 дозы вакцины за 14 дней до начала лечения Before starting anti-lymphocyte therapy, may receive 2 doses of vaccine 14 days before starting treatment	
Завершил терапию или подлежит длительной поддерживающей терапии Completed therapy or long-term maintenance therapy planned	При первой же возможности At the earliest opportunity
Находится в процессе терапии, имеет стабильное абсолютное количество лимфоцитов или количество В-клеток ≥ 50 /мкл During therapy, has a stable absolute lymphocyte count or B-cell count $\geq 50/\mu L$	
Подлежит терапии глюкокортикостероидами Glucocorticoids therapy planned	Рекомендуется вакцинация до начала терапии Vaccination is recommended prior to start of therapy
Подлежит терапии ритуксимабом Rituximab therapy planned	Рекомендуется вакцинация за 2 нед до начала терапии Vaccination is recommended 2 weeks before starting therapy

2. Рекомендации по вакцинации зависят от специфики заболевания и соответствующей терапии в условиях достаточного и стабильного снабжения вакциной и при низких показателях распространения инфекции в обществе (табл. 4) [36, 37].

Злокачественное новообразование из лимфоидной ткани

Хронический лимфоцитарный лейкоз (особое внимание уделяется при лечении ритуксимабом, венетоклаксом, ибрутинибом). Для бессимптомных больных

Таблица 4. Рекомендуемое время проведения вакцинации в зависимости от онкогематологической нозологии

Table 4. Recommended time of vaccination depending on hematological nosology

Нозология Nosology		Рекомендация Recommendation
Хронический лимфоцитарный лейкоз Chronic lymphocytic leukemia	Бессимптомный Asymptomatic	Рекомендуется выполнять анти-В-клеточную терапию через 1 мес после вакцинации Anti-B-cell therapy is recommended 1 month after vaccination
	Есть симптомы Symptomatic	Рекомендуется проводить вакцинацию через 1 мес после завершения лечения It is recommended to vaccinate 1 month after completion of treatment
Острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia		Вакцинацию следует проводить во время поддерживающей фазы терапии (при восстановлении кроветворения) Vaccination should be carried out during the maintenance therapy (after hematopoietic recovery)
Агрессивные В-клеточные лимфомы Aggressive B cell lymphomas		Вакцинация должна проводиться при восстановлении В-клеточного пула после завершения терапии, когда пациент находится в ремиссии и его дальнейшее лечение не планируется Vaccination should be carried out after B-cell recovered after completion of therapy, when the patient is in remission and no further treatment is planned
Т-клеточные лимфомы T-cell lymphomas		Вакцину можно вводить во время индукционной терапии, предпочтительно после восстановления количества лимфоцитов The vaccine can be administered during induction therapy, preferably after recovery of lymphocyte count
Индолентные лимфомы Indolent lymphomas	Бессимптомные Asymptomatic	Рекомендуется проводить анти-В-клеточную терапию через 1 мес после вакцинации Anti-B-cell therapy is recommended 1 month after vaccination
	Есть симптомы Symptomatic	Рекомендуется выполнять индукционную терапию без использования поддерживающей терапии и вакцинироваться после ее завершения при восстановлении пула В-клеток и отсутствии планов на дальнейшее лечение It is recommended to perform induction therapy without maintenance therapy and vaccinate after its completion if the B-cell pool is recovered and no further treatment is planned
Множественная миелома Multiple myeloma		При получении антилимфоцитарной терапии рекомендуется вакцинация после восстановления числа лимфоцитов в соответствии с рекомендациями по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии When receiving anti-lymphocytic therapy, vaccination is recommended after recovery of lymphocyte count in accordance with the recommendations for hematopoietic stem cell transplantation and cell therapy
Миелодиспластический синдром, миелопролиферативные неоплазии Myelodysplastic syndrome, myeloproliferative neoplasms		Находящиеся под наблюдением пациенты с миелодиспластическим синдромом, эссенциальной тромбоцитемией, истинной полицитемией, первичным миелофиброзом или больные, получающие активную терапию, должны рассматриваться для проведения вакцинации Observed patients with myelodysplastic syndrome, essential thrombocythemia, polycythemia vera, primary myelofibrosis, or patients receiving active therapy should be considered for vaccination
Хронический миелоидный лейкоз Chronic myeloid leukemia		Пациенты, получающие ингибиторы тирозинкиназ, должны рассматриваться в качестве кандидатов на проведение вакцинации Patients receiving tyrosine kinase inhibitors should be considered for vaccination

хроническим лимфоцитарным лейкозом MSK рекомендует выполнять анти-В-клеточную терапию через 1 мес после проведения вакцинации. При низкомолекулярной терапии у пациентов с наличием клинических симптомов рекомендуется проводить вакцинацию через 1 мес после завершения лечения, как только будет наблюдаться восстановление пула В-клеток ($ALC \geq 1,0$; количество В-клеток ≥ 50 /мкл по данным проточной цитометрии). При необходимости выполнения длительной поддерживающей терапии пациентам с клинически выраженными симптомами следует рассмотреть вопрос о проведении вакцинации, поскольку все еще возможно формирование Т-клеточной памяти в условиях отсутствия восстановления пула В-клеток.

В- или Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз.

При впервые выявленном заболевании индукционную терапию не следует откладывать для проведения вакцинации. Вакцинацию следует проводить во время поддерживающей фазы терапии, когда у пациента появляются признаки восстановления нормального кроветворения. Также этот вариант можно рассматривать при выполнении индукционной терапии менее интенсивными схемами (например, стероиды + ингибиторы тирозинкиназ).

Диффузная В-крупноклеточная лимфома и другие агрессивные В-клеточные лимфомы. Выполнение системной индукционной терапии (включая антитела к CD20) при впервые выявленном заболевании не следует откладывать до момента проведения вакцинации. Вакцинация должна проводиться после завершения терапии, когда пациент находится в состоянии ремиссии, его дальнейшее лечение не планируется, при появлении признаков восстановления В-клеточного пула после терапии анти-CD20-препаратами ($ALC \geq 1,0$; количество В-клеток ≥ 50 /мкл по данным проточной цитометрии). В периоды высокой скорости распространения инфекции в обществе следует рассмотреть вопрос о проведении вакцинации, поскольку все еще возможно формирование Т-клеточной памяти в условиях отсутствия восстановления пула В-клеток.

Индолентные лимфомы. Для бессимптомных больных MSK рекомендует выполнять анти-В-клеточную терапию через 1 мес после проведения серии вакцинаций. Если пациенты нуждаются в системной терапии, рекомендуется выполнять индукционную терапию без использования поддерживающей терапии и вакцинироваться после завершения индукции при том условии, что дальнейшее проведение лечения не планируется и имеются признаки восстановления пула В-клеток ($ALC \geq 1,0$; количество В-клеток ≥ 50 /мкл по данным проточной цитометрии) после использования анти-CD20-терапии. В периоды высокой скорости распространения инфекции в обществе следует рассмотреть вопрос о проведении вакцинации, поскольку все еще возможно формирование Т-клеточной памяти в условиях отсутствия восстановления пула В-клеток.

Т-клеточные лимфомы. Терапия недавно диагностированного и прогрессирующего заболевания не должна откладываться в целях проведения вакцинации. Вакцину можно вводить во время индукционной терапии, предпочтительно после восстановления количества лимфоцитов.

Лимфома при рецидиве или рефрактерном течении заболевания. При наступлении рецидива или прогрессирования заболевания системную терапию с потенциальным терапевтическим эффектом не следует откладывать для проведения вакцинации.

Миелома. За исключением случаев выполнения антилимфоцитарной терапии нет специфических противопоказаний к вакцинации пациентов с множественной миеломой. Пациентов, получавших антилимфоцитарную терапию (например, высокие дозы мелфалана, цитоксана/флударабина или моноклональных антител к CD52), можно вакцинировать после того, как будет наблюдаться восстановление числа лимфоцитов в соответствии с рекомендациями по проведению ТГСК и клеточной терапии.

Злокачественное новообразование из миелоидной ткани

Острый миелоидный лейкоз. Индукционную терапию при впервые выявленном заболевании нельзя откладывать в целях проведения вакцинации. Вакцину следует вводить во время консолидирующей терапии, но не во время фазы индукции. Пациенты с рецидивом заболевания могут быть рассмотрены в качестве кандидатов на проведение вакцинации.

Миелодиспластический синдром. Находящиеся под наблюдением пациенты с миелодиспластическим синдромом или больные, получающие активную терапию гипометилирующими агентами, должны рассматриваться в качестве кандидатов на проведение вакцинации.

Миелопролиферативные неоплазии. Пациенты с эссенциальной тромбоцитемией, истинной полицитемией или первичным миелофиброзом, находящиеся под наблюдением или получающие активную терапию, должны рассматриваться в качестве кандидатов на проведение вакцинации.

Хронический миелоидный лейкоз. Пациенты, получающие ингибиторы тирозинкиназ (вне зависимости от достижения ремиссии), должны рассматриваться в качестве кандидатов для проведения вакцинации.

Рекомендации по вакцинации в зависимости от терапии [22, 32]

Глюкокортикостероиды. Пациенты, получавшие глюкокортикостероиды, могут иметь сниженный иммунный ответ на вакцинацию [38]. Таким пациентам рекомендуется вакцинироваться до начала терапии, если это возможно.

Внутривенные иммуноглобулины. Вакцины против COVID-19 можно вводить пациентам, получающим

плазмотерапию, неспецифичную для COVID-19 (например, внутривенные иммуноглобулины), поскольку это вряд ли существенно снизит выработку защитных антител.

Ритуксимаб. У пациентов, получающих ритуксимаб, наблюдается снижение интенсивности формирования гуморального иммунного ответа на вакцинацию. Пациенты, получавшие ритуксимаб и естественным образом инфицированные SARS-COV-2, относятся к одной из групп с самым высоким риском заболеваемости и смертности от COVID-19. Рекомендуется вакцинировать пациентов за 2 нед и более до начала терапии ритуксимабом, если это возможно. Если невозможно отложить терапию на основе ритуксимаба, все же разумно рассмотреть вопрос о проведении вакцинации в периоды высокой скорости распространения инфекции в обществе, поскольку все еще возможно формирование Т-клеточной памяти в условиях отсутствия восстановления пула В-клеток.

В соответствии с рекомендациями NCCN пациентам с онкогематологическими заболеваниями, получающим длительную поддерживающую терапию, вакцинация рекомендована сразу, как только она становится доступна.

Рекомендации по вакцинации реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии [22, 32]

По мнению специалистов NCCN, после проведения ТГСК или клеточной терапии (например, CAR-T) в целях максимизации эффективности вакцинирования оно должно быть отложено минимум на 3 мес.

В Европейском обществе медицинской онкологии (ESMO) считают, что при отсутствии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) вакцину можно применять через 6 мес после проведения ТГСК [39].

В MSK сроки введения вакцины определяют следующим образом (табл. 5) [40, 41]:

- При аутологичной ТГСК вакцинация может быть проведена через 2–3 мес после трансплантации. Пациентам, получающим тандемную аутогемopoэтическую клеточную трансплантацию, следует начинать вакцинацию после последней запланированной инфузии стволовых клеток.
- При аллогенной ТГСК без тяжелой РТПХ и без применения антител к CD20 вакцинация может быть проведена уже через 3 мес после трансплантации (срок 3–6 мес в зависимости от наличия вакцины на месте и скорости передачи инфекции в обществе).
- При гемопоэтической клеточной трансплантации на фоне истощения Т-клеток *ex vivo* вакцинация может быть проведена примерно через 6 мес после трансплантации при подтвержденном восстановлении пула В-клеток ($\geq 50/\text{мкл}$) и Т-клеток CD4+ (>100).
- При клеточной CAR-T-терапии и применении антител к CD20 вакцинация может быть проведена уже через 3 мес при установлении независимости в отношении внутривенных иммуноглобулинов и количестве В-клеток $\geq 50/\text{мкл}$.

Как РТПХ, так и подавление иммунитета в борьбе с ней снижают иммунный ответ на вакцину. Можно также дождаться окончания иммуносупрессивной терапии, а затем провести вакцинацию. Результаты исследований с другими вакцинами с хорошим потенциалом иммуногенности показали эффективность также у пациентов с продолжающейся умеренно тяжелой РТПХ без очевидных рисков, приводящих к усугублению РТПХ. Таким образом, эти пациенты должны быть вакцинированы. Пока нет данных, свидетельствующих о том, что иммунная активация

Таблица 5. Рекомендуемое время проведения вакцинации для реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии

Table 5. Recommended vaccination times for hematopoietic stem cell and cell therapy recipients

Терапия Therapy	Время проведения вакцинации Vaccination time
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Autologous hematopoietic stem cell transplantation	
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток без тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» и без применения антител к CD20 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without severe graft-versus-host disease and without the use of anti-CD20 antibodies	Через 3 мес после трансплантации 3 months after transplantation
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток на фоне истощения Т-клеток <i>ex vivo</i> Hematopoietic stem cells transplantation with <i>ex vivo</i> T-cell depleting	Через 6 мес после трансплантации при восстановлении пула В-клеток ($\geq 50/\text{мкл}$) и Т-клеток CD4+ (>100) 6 months after transplantation when the pool of B-cells ($\geq 50/\mu\text{L}$) and CD4+ T-cells (>100) is recovered
Клеточная CAR-T-терапия и применение антител к CD20 CAR-T therapy and use of anti-CD20 antibodies	Через 3 мес при количестве В-клеток $\geq 50/\text{мкл}$ After 3 months if B-cells $\geq 50/\mu\text{L}$

вследствие введения вакцины против COVID-19 будет усугублять РТПХ.

Поддерживающая терапия (например, ритуксимабом) также снижает эффективность вакцинации.

При развитии недостаточности костного мозга с низкими шансами на его полноценное восстановление рекомендовано проведение вакцинации сразу, как только она становится доступна.

Рациональными критериями для отсрочки вакцинации являются:

- тяжелая неконтролируемая острая РТПХ III–IV степени;
- реципиенты, которые получали антитела к CD20 в течение последних 6 мес и у которых абсолютное количество В-клеток составляет <50/мкл;
- пациенты с CAR-T-клетками с аплазией В-клеток (абсолютное количество В-клеток <50/мкл);
- проведенная недавно терапия антитимоцитарным глобулином или алемтузумабом.

Вакцинация и ингибиторы контрольных точек иммунитета [22, 32]

При ограничении поставок вакцин пациенты со злокачественным новообразованием легкого, получавшие лечение ИКТ, должны иметь приоритет для вакцинации среди других онкологических пациентов с высоким риском (возраст >74 лет, множественные сопутствующие заболевания, гематологические злокачественные новообразования, активное лечение и метастатическое заболевание) [42, 43].

Нет опубликованных данных об иммуногенности мРНК-вакцин у онкологических больных, в том числе получающих ИКТ.

Гуморальный и клеточно-опосредованный иммунный ответ на вакцину против гриппа более устойчив у пациентов, получавших ИКТ, чем у пациентов, получавших цитотоксическую химиотерапию [44, 45].

Нет данных, позволяющих предположить, что пациенты, получающие ИКТ, сталкиваются с более выраженными иммунологически опосредованными

нежелательными явлениями вследствие применения вирусной вакцины.

Результаты множественных исследований продемонстрировали безопасность вакцины против гриппа во время лечения ИКТ без каких-либо признаков усиления проявления нежелательных побочных эффектов, можно попытаться провести аналогию с вакциной против SARS-COV-2 [46–48].

Пациентов, получающих терапию ИКТ, следует вакцинировать против COVID-19. Клиницисты не должны приостанавливать терапию ИКТ для проведения вакцинации.

Нет рекомендаций по определению наиболее оптимального времени проведения вакцинации относительно недавней или продолжающейся терапии ИКТ.

Заключение

Таким образом, онкогематологические больные, пациенты с активной солидной опухолью или солидным злокачественным новообразованием в анамнезе <5 лет назад должны иметь высокий приоритет проведения вакцинирования против SARS-COV-2 независимо от любых других показаний (например, ограничение по возрасту).

Пациенты, участвующие в клинических испытаниях, не должны быть лишены возможности вакцинироваться против COVID-19.

Иммунизация рекомендована всем пациентам, получающим активную терапию, с пониманием того, что существуют ограниченные данные о безопасности и эффективности вакцины для этих пациентов.

Причины для отсрочки вакцинирования совпадают с таковыми для широкого населения (например, недавно перенесенное заболевание COVID-19) и с факторами, специфичными для онкологических заболеваний.

В целях оценки эффективности и продолжительности иммунитета к SARS-COV-2 у онкологических больных ESMO предлагает проводить мониторинг данных показателей в контексте регистров и специализированных клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rüttrich M.M., Giessen-Jung C., Borgmann S. et al. COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome-an analysis of the LEOSS registry. *Ann Hematol* 2021;100(2):383–93. DOI: 10.1007/s00277-020-04328-4.
2. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584(7821):430–6. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4.
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. Martín-Moro F., Marquet J., Piris M. et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2020;190(1):e16–20. DOI: 10.1111/bjh.16801.
5. Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesaro S. et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19(6): e200–12. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5.
6. Mikulska M., Cesaro S., de Lavallade H. et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19(6): e188–99. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30601-7.
7. Rieger C.T., Liss B., Mellinshoff S. et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors—Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO).

- Ann Oncol 2018;29(6):1354–65. DOI: 10.1093/annonc/mdy117.
8. Ward E.M., Flowers C.R., Gansler T. et al. The importance of immunization in cancer prevention, treatment, and survivorship. *CA Cancer J Clin* 2017;67(5):398–410. DOI: 10.3322/caac.21407.
 9. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):309–18. DOI: 10.1093/cid/cit816.
 10. Bitterman R., Eliakim-Raz N., Vinograd I. et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2(2):CD008983. DOI: 10.1002/14651858.CD008983.pub3.
 11. Anderson H., Petrie K., Berrisford C. et al. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1999;80(1–2):219–20. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690342.
 12. Brydak L.B., Guzy J., Starzyk J. et al. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 2001;9(1):65–8. DOI: 10.1007/s005200000186.
 13. Nordøy T., Aaberge I.S., Husebekk A. et al. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and Streptococcus pneumoniae. *Med Oncol* 2002;19(2):71–8. DOI: 10.1385/MO:19:2:71.
 14. Loulergue P., Alexandre J., Iurisci I. et al. Low immunogenicity of seasonal trivalent influenza vaccine among patients receiving docetaxel for a solid tumour: results of a prospective pilot study. *Br J Cancer* 2011;104(11):1670–4. DOI: 10.1038/bjc.2011.142.
 15. Bayle A., Khettab M., Lucibello F. et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Ann Oncol* 2020;31(7):959–61. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.290.
 16. Rousseau B., Loulergue P., Mir O. et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol* 2012;23(2):450–7. DOI: 10.1093/annonc/mdr141.
 17. Bedognetti D., Ansaldo F., Zanardi E. et al. Seasonal and pandemic (A/H1N1 2009) MF-59-adjuvanted influenza vaccines in complete remission non-Hodgkin lymphoma patients previously treated with rituximab containing regimens. *Blood* 2012;120(9):1954–7. DOI: 10.1182/blood-2012-06-438689.
 18. Bedognetti D., Zoppoli G., Massucco C. et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol* 2011;186(10):6044–55. DOI: 10.4049/jimmunol.1004095.
 19. Berglund A., Willén L., Grödeberg L. et al. The response to vaccination against influenza A(H1N1) 2009, seasonal influenza and Streptococcus pneumoniae in adult outpatients with ongoing treatment for cancer with and without rituximab. *Acta Oncol* 2014;53(9):1212–20. DOI: 10.3109/0284186X.2014.914243.
 20. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A. et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):75–81. DOI: 10.1002/art.25033.
 21. Yri O.E., Torfoss D., Hungnes O. et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood* 2011;118:6769–71.
 22. MSK COVID-19 Vaccine Interim Guidelines for Cancer Patients. Available at: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/covid-19/2021-MSK-COVID19-VACCINE-GUIDELINES.pdf>.
 23. Lopez A., Mariette X., Bachelez H. et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun* 2017;80:10–27. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.03.011.
 24. Fanciullino R., Cicolini J., Milano G. COVID-19 vaccine race: watch your step for cancer patients. *Br J Cancer* 2021;124(5):860–61. DOI: 10.1038/s41416-020-01219-3.
 25. WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of COVID-19 vaccination. 14 September 2020. World Health Organization, 2020 (19 December 2020, date last accessed).
 26. Evidence to recommendations for COVID-19 vaccines: Evidence framework. World Health Organization, 2020 (19 December 2020, date last accessed).
 27. Dooling K. Phase 1 allocation COVID-19 vaccine: Work Group considerations. ACIP COVID-19 Vaccines Work Group, 2020 (19 December 2020, date last accessed).
 28. Australian Technical Advisory Group on Immunization (ATAGI). Preliminary advice on general principles to guide the prioritisation of target populations in a COVID-19 vaccination program in Australia (19 December 2020, date last accessed).
 29. Conseil supérieur de la santé. Stratégie de vaccination contre le COVID-19 en Belgique. 2020 (19 December 2020, date last accessed).
 30. Recommandations générales du conseil supérieur des maladies infectieuses, concernant la stratégie vaccinale contre la COVID-19. Conseil Supérieur Des Maladies Infectieuses, 2020 (19 December 2020, date last accessed).
 31. Nationell plan för vaccination mot COVID-19 (19 December 2020, date last accessed).
 32. NCCN COVID-19 Vaccination Guidance V1.0, 01/22/2021. The official site of NCCN. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
 33. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html> (11 January 2021, date last accessed).
 34. Kamboj M., Shah M.K. Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33(2):593–609. DOI: 10.1016/j.idc.2019.02.007.
 35. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recommendations.html>.
 36. American Society of Hematology. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>.
 37. American Society of Clinical Oncology. Available at: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/covid-19-vaccines-patients-cancer>.
 38. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med* 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
 39. COVID-19 vaccination in cancer patients: ESMO statements. Available at: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>.
 40. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-02/COVID%20vaccines%20version%205.02%20-%202021-02-21.pdf>.
 41. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>.
 42. Luo J., Rizvi H., Egger J.V. et al. Impact of PD-1 blockade on COVID-19 severity in patients with lung cancer. *Cancer Discov* 2020;10(8):1121–8. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0596.
 43. Garassino M.C., Whisenant J.G., Huang L.C. et al. COVID-19 in patients with thoracic cancer (TERAVOLT): first results from an international registry-based cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21(7):914–22. DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30314-4.
 44. Kang S.K., Kim H.R., Song K.H. et al. Cell-mediated immunogenicity of influenza vaccination in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *J Infect Dis* 2020;222(11):1902–9. DOI: 10.1093/infdis/jiaa291.
 45. Keam B., Kang S.K., Jun K.I. et al. Immunogenicity of influenza vaccination in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin Infect Dis* 2020;71(2):422–5. DOI: 10.1093/cid/ciz1092.
 46. Failing J.J., Ho T.P., Yadav S. et al. The safety of influenza vaccine in cancer patients receiving pembrolizumab.

- JCO Oncol Pract 2020;16(7):e573–80.
DOI: 10.1200/JOP.19.00495.
47. Chong C.R., Park V.J., Cohen B. et al. Safety of inactivated influenza vaccine in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. Clin Infect Dis 2020;70(2):193–9. DOI: 10.1093/cid/ciz202.
48. Wijn D.H., Groeneveld G.H., Vollaard A.M. et al. Influenza vaccination in lung cancer patients receiving immunotherapy against the programmed death receptor 1 does not cause immune-related side effects. Eur J Cancer 2018;104:182–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.09.012.

Вклад авторов

А.А. Поляков: разработка концепции научной работы, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
В.В. Лунин, Ф.М. Аббайсбейли, О.Л. Тимофеева: обзор публикаций по теме статьи;
В.Б. Ларионова, П.А. Зейналова: анализ полученных данных, редактирование статьи;
А.А. Феденко: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

A.A. Polyakov: concept and design development, reviewing of publications on the article's topic, article writing;
V.V. Lunin, F.M. Abbaysbeyli, O.L. Timofeeva: reviewing of publications on the article's topic;
V.B. Larionova, P.A. Zeynalova: analysis of the obtained data, article editing;
A.A. Fedenko: analysis of scientific material, critical review with the addition of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Поляков / A.A. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-4117-0041>
В.В. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.