



Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова

Вируснейтрализующие моноклональные антитела в лечении COVID-19: новые возможности в меняющихся условиях

Кулаева Наталья Николаевна
К.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии
СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Санкт-Петербург, 26.05.2023г.

Лекция при поддержке компании АстраЗенека.

Представлена информация только в рамках зарегистрированных в РФ показаний. Мнение лектора не всегда может совпадать с точкой зрения компании АстраЗенека

Номер материала: EVU-066-11-2022

Дата одобрения: 30.11.2022

Дата использования: 29.11.2024

COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) – коронавирусная болезнь 2019

- **4 марта 2020 года** в Санкт-Петербурге появились первые сообщения о коронавирусной инфекции: среди инфицированных оказались журналист, вернувшийся 21 февраля из Италии; студент-итальянец и четверо его соседей, жившие в корпусе общежития СГЗМУ имени И.И. Мечникова.
- Забыть и с радостью оставить в прошлом коронавирусную инфекцию, к сожалению, не получается.
- В первой половине января 2023 года стартовала в США и Китае новая седьмая волна коронавируса, где новый штамм «Кракен» распространялся с катастрофической скоростью.
- В апреле 2023г. обнаружен новый штамм коронавируса «Арктур».

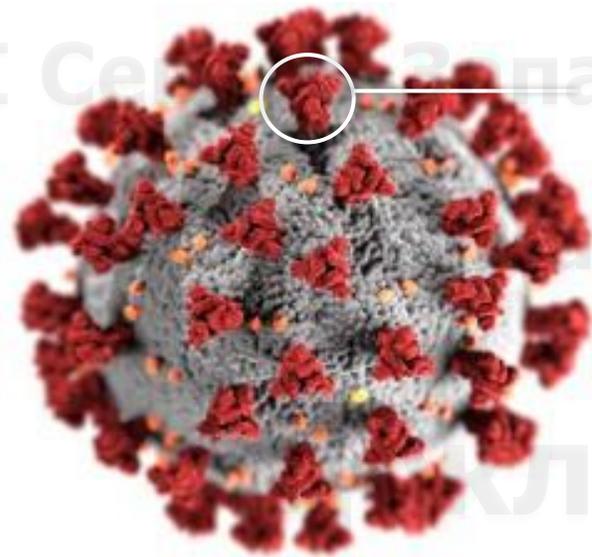
26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

- Источник данных: стопкоронавирус.рф

Роль вируса SARS-CoV-2 в развитии COVID-19



COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) – коронавирусная болезнь 2019



S – белок (spike) – спайк (шиповидный)

- **Название болезни связано со строением вируса: S-белки имеют шиповидные отростки, которые напоминают корону¹**
- **S-белок является мишенью для вакцин и моноклональных антител²**

Эндемические коронавирусы человека (229E, NL63, OC43, HKU1)

- **Впервые выявлены у человека в 1960-х³**
- **Вызывают различные инфекции верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей³**

Новые коронавирусы (CoV (coronavirus))

- **2002–2003 SARS-CoV³ – тяжелый острый респираторный синдром**
- **2012 MERS-CoV³ - (Middle East respiratory syndrome) – ближневосточный респираторный синдром**
- **2019 SARS-CoV-2⁴ - (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный штаммом коронавируса 2-го типа**

CoV (coronavirus) - коронавирус; MERS (Middle East respiratory syndrome) - ближневосточный респираторный синдром; SARS (severe acute respiratory syndrome) – тяжелый острый респираторный синдром; S (spike) – спайк (шиповидный) белок; SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный штаммом коронавируса 2-го типа; COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) - коронавирусная болезнь 2019

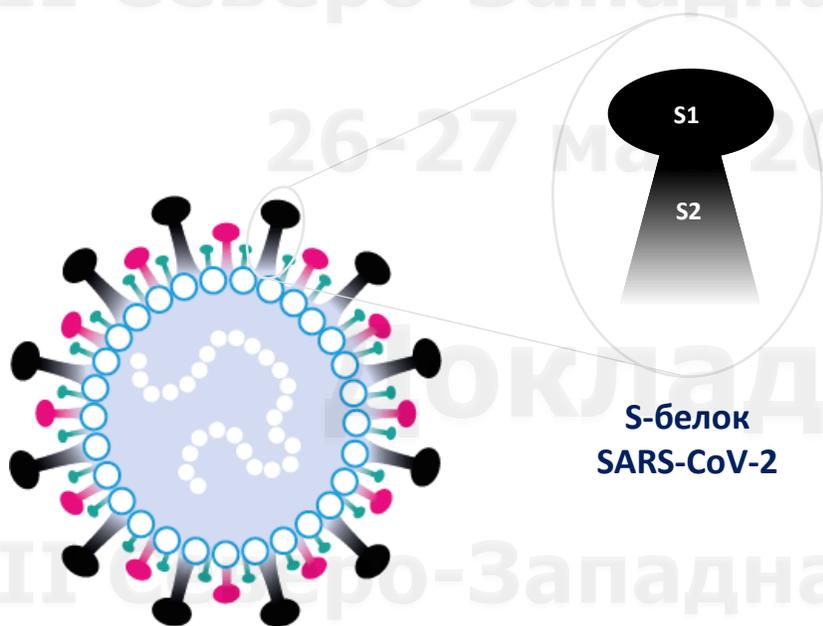
1. Belouzard S et al. *Viruses*. 2012;4:1011-1033; 2. Du L et al. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:223-236; 3. Corman VM et al. *Adv Virus Res*. 2018;100:163-188; 4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Nat Microbiol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>. Accessed June 25, 2020.

S-белок SARS-CoV-2: строение и функции

Доклад Кулаевой Н.Н.



Структура SARS-CoV-2¹



- **S-белок** обеспечивает прикрепление и последующее проникновение вируса в клетку-хозяина, что делает S-белок основной терапевтической мишенью²
- S-белок состоит из двух субъединиц (S1 и S2)¹

- На субъединице S1 располагается рецептор-связывающий домен (RBD) и связывается с АПФ-2²
- S2 активируется мембранно-связанной сериновой протеазой клетки-хозяина и инициирует слияние вируса и клетки¹.

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) - Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2-го типа; S (spike) – спайк (шиповидный) белок; АПФ2 - ангиотензинпревращающий фермент 2; RBD (receptor-binding domain) – рецептор-связывающий домен

1. Jiang S, Hillyer Y, Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol.* 2020;41:355-359

2. Tai W, Zhang X, Pu, J, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:613-620.



Проникновение и репликация вируса SARS-CoV-2 происходят быстро, и пик инфекции наблюдается в течение 1й недели



Вирус SARS-COV-2

1

2 минуты Проникновение вируса в клетку-хозяина²

20–30 минут SARS-CoV-2 экспоненциально реплицируется в клетках верхних дыхательных путей^a (время удвоения вирусных частиц ~ 6 часов)^{2,3}

12–24 часа Зрелые вирусные частицы высвобождаются из инфицированных клеток и распространяются на соседние клетки или проникают в нижние дыхательные пути^{2,3}

2

День 3⁴

Результаты, полученные в исследованиях на NHP, указывают на инфицирование (+):

3

В течение 1й недели

В пик заболевания обнаруживается около 10^9 – 10^{11} вирусных частиц^{1,5}

^aЗрелые вирусные частицы у некоторых людей также проникают в ЖКТ
NHP (nonhuman primates) - нечеловекообразные приматы; SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный штаммом коронавируса 2-го типа, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
1. Cevik M et al. *BMJ*. 2020;371:m3862. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3862>, дата доступа 24.09.2021; 2. Elrashdy F et al. *J Biomol Struct Dyn*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2020.1790426>, дата доступа 16.08.2021; 3. Cheemarla NR et al. *J Exp Med*. 2021;218:e20210583. <https://dx.doi.org/10.1084/jem.20210583>, дата доступа 24.09.2021; 4. Munster VJ et al. *Nature*. 2020;585:268-272; 5. Sender R et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118:e2024815118. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.2024815118>, дата доступа 24.09.2021

У большинства пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 заболевание протекает в легкой форме^{1,2}



Спектр клинических проявлений у пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 (%)^{2-9,а}

Бессимптомное (33 %) Легкое (81 %) Тяжелое (14 %) Крайне тяжелое (5 %)



Шкала ВОЗ для оценки клинического прогрессирования COVID-19¹⁰

Статус инфекции	Клиническое описание	Балл
Не инфицирован	Не заражен, вирусная РНК не определяется	0
Легкая форма, амбулаторное лечение	Бессимптомное течение, определяется вирусная РНК	1
	Есть симптомы, пациент не нуждается в уходе с участием посторонних лиц	2
	Есть симптомы, пациент нуждается в дополнительном уходе с участием посторонних лиц	3
Среднетяжелая форма заболевания, госпитализация	Госпитализирован, не получает оксигенотерапию ^b	4
	Госпитализирован, получает кислород через маску или назальную канюлю	5
Тяжелая форма заболевания, госпитализация	Госпитализирован; проводится НИВЛ или высокопоточная оксигенотерапия	6
	Интубация и механическая вентиляция, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ или $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Механическая вентиляция $pO_2/FiO_2 < 150$ или ($SpO_2/FiO_2 < 200$) или применение вазопрессоров	8
	Механическая вентиляция $pO_2/FiO_2 < 150$ и применение вазопрессоров, проведение диализа или ЭКМО	9
Летальный исход	Скончался	10

^aТяжесть клинических симптомов: бессимптомное течение — положительный результат теста на вирусную нуклеиновую кислоту при отсутствии типичных симптомов; легкая форма — без пневмонии или с пневмонией легкой степени тяжести; тяжелая форма — одышка, частота дыхания >30/мин, сатурация <93%, отношение парциального давления артериального кислорода к содержанию кислорода во вдыхаемой газовой смеси <300 и/или инфильтраты в легких составляют >50% в течение 24–48 часов; крайне тяжелая форма — дыхательная недостаточность, септический шок и/или полиорганная дисфункция или недостаточность²; ^bПри госпитализации только с целью изоляции пациента статус регистрируют как амбулаторный пациент¹⁰. COVID-19 = коронавирусная инфекция 2019 г.; FiO_2 (fraction of inspired oxygen) - содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси; pO_2 (partial pressure of oxygen) - парциальное давление кислорода; SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2-го типа; SpO_2 - сатурация; ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения; НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких; РНК - рибонуклеиновая кислота; ЭКМО - экстракорпоральная мембранная оксигенация.

1. Gandhi RT et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1757-1766; 2. Wu Z et al. *JAMA.* 2020;323:1239-1242; 3. Oran DP et al. *Ann Intern Med.* 2021;174:655-6624; Li J et al. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8:147-159; 4. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>; 5. Schett G et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:465-470; 6. Weng LM et al. *J Pain Res.* 2021;14:147-159; 7. Li J et al. *J Med Internet Res.* 2020;22:e19636. <http://dx.doi.org/10.2196/19636>; 8. Li J et al. *J Med Internet Res.* 2020;22:e19636. <http://dx.doi.org/10.2196/19636>; 9. Ferreira-Santos D et al. *BMJ Open.* 2020;10:e041079. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041079>. По состоянию на 24 сентября 2021 г.; 10. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. Published correction in *Lancet Infect Dis.* 2020;20:e250.

Повышенная заболеваемость в группах высокого риска



Проведено исследование в США: ~ у 3 % взрослого населения наблюдается иммунодефицит от умеренной до тяжелой степени

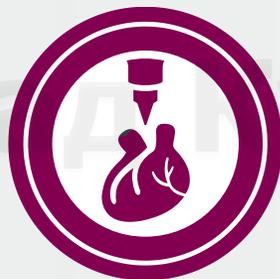
К повышенной восприимчивости к COVID-19¹⁻³ приводит иммунодефицит от умеренной до тяжелой степени выраженности



Гемобластозы³



Текущая химиотерапия³



Трансплантация органов³



Диализ⁴



Прием иммуносупрессантов^a



Первичный иммунодефицит

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

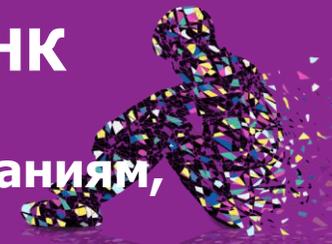
^aИммуносупрессанты могут быть представлены лекарственными препаратами для лечения неходжкинской лимфомы, системной красной волчанки, рассеянного склероза, ревматоидного артрита.^{3,5}

COVID-19 (coronavirus disease 2019) – коронавирусная инфекция 2019 г.; США – Соединенные штаты Америки.

1. Harpaz R et al. *JAMA*. 2016;316:2547-2448; 2. COVID-19 Vaccines for Moderately to Severely Immunocompromised People. Centers for Disease Control and Prevention. Updated September 2, 2021. Accessed October 1, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>; 3. Abbasi J. *JAMA*. 2021;325:2033-2035; 4. Rincon-Arevalo H et al. *Sci Immunol*. 2021;6:eabj1031. <https://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1031>. Accessed September 24, 2021; 5. Richard-Eaglin A et al. *Nurs Clin N Am*. 2018;53:319-334.

Исследование: сравнивали иммунный ответ после введения мРНК вакцины (мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота)*.

Доля пациентов с образованием антител после двух доз вакцины* по заболеваниям, приводящим к снижению иммунного статуса



- Исследования, в которых сравнивали иммунный ответ после введения первой и второй дозы, показали недостаточный ответ на 1-ю дозу
- Измерения титра антител и пороговые уровни в протоколах исследований варьировали

COVID-19 (coronavirus disease 2019) - коронавирусная инфекция 2019 г.; *мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

Evidence to recommendation framework: an additional dose of mRNA COVID-19 vaccine following a primary series in immunocompromised people. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/covid-19-immunocompromised-etr.html>. дата доступа 02.11.2021 г.

* Вакцинация против COVID-19 - коронавирусная инфекция 2019 г

Эффективность вакцины против COVID-19^a снижается у лиц с нарушением функции иммунной системы



Эффективность вакцины против COVID-19 оценивали в многоцентровом анализе «случай-контроль» среди взрослых пациентов, госпитализированных в США с 11 марта по 5 мая 2021 г.^a (N = 1210 из 18 клинических центров)

Подгруппа	Эффективность среди вакцинированных (95 % ДИ)	Доля (случаи среди вакцинированных пациентов/сумма всех случаев), %	Доля (контрольная группа вакцинированных пациентов/все контрольные пациенты), %
Введения всех доз вакцины			
Всего	86,9 (80,4-91,2)	9,0 (45/499)	44,0 (215/489)
от 18 до 49 лет	97,3 (78,9-99,7)	0,5 (1/186)	17,9 (25/140)
от 50 до 64 лет	74,7 (47,2-87,9)	7,6 (14/185)	28,7 (39/136)
≥ 65 лет	87,2 (77,6-92,7)	23,4 (30/128)	70,9 (151/213)
Сопутствующее заболевание			
Хроническое сердечно-сосудистое заболевание	82,8 (72,3-89,3)	14,5 (38/263)	48,2 (150/311)
Отсутствие хронического сердечно-сосудистого заболевания	95,4 (88,5-98,1)	3,0 (7/236)	36,5 (65/178)
Хроническое заболевание легких	82,1 (60,3-91,9)	14,3 (14/98)	45,6 (72/158)
Отсутствие хронического заболевания легких	89,0 (82,1-93,2)	7,8 (31/398)	43,2 (143/331)
Сахарный диабет	81,6 (64,5-90,5)	12,6 (19/151)	45,1 (73/162)
Отсутствие сахарного диабета	89,8 (82,8-94,0)	7,5 (26/347)	43,4 (142/327)
Нарушение функции иммунной системы	59,2 (11,9-81,1)	25,3 (20/79)	48,3 (56/116)
Без нарушения функции иммунной системы	91,3 (85,5-94,7)	6,0 (25/417)	42,6 (159/373)
Ожирение	88,7 (79,7-93,8)	7,3 (21/289)	44,2 (95/215)
Без ожирения	84,6 (72,8-91,3)	11,8 (24/203)	44,0 (120/273)

^aЭффективность вакцинации оценивали, сравнивая отношения шансов при предварительной вакцинации мРНК-вакциной между пациентами, госпитализированными с COVID-19, и контрольными госпитализированными пациентами с отрицательным результатом теста на SARS-CoV-2. Представленная информация основана на препринте статьи, которая еще не прошла рецензирование.

COVID-19 (coronavirus disease 2019) - коронавирусная инфекция 2019 г.; SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) - тяжелый острый респираторный синдром, вызванный штаммом коронавируса 2-го типа; ДИ - доверительный интервал; мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота; США - Соединенные Штаты Америки.

Tenforde MW et al. Preprint published online. medRxiv. 2021.

Лица со сниженной функцией иммунной системы из-за недостаточного ответа на вакцину остаются в группе риска инфицирования SARS-CoV-2¹⁻⁴



Пациенты могут оставаться в группе риска по SARS-CoV-2, если они имеют или получают¹⁻⁴:

Трансплантация органа

Гемобластозы

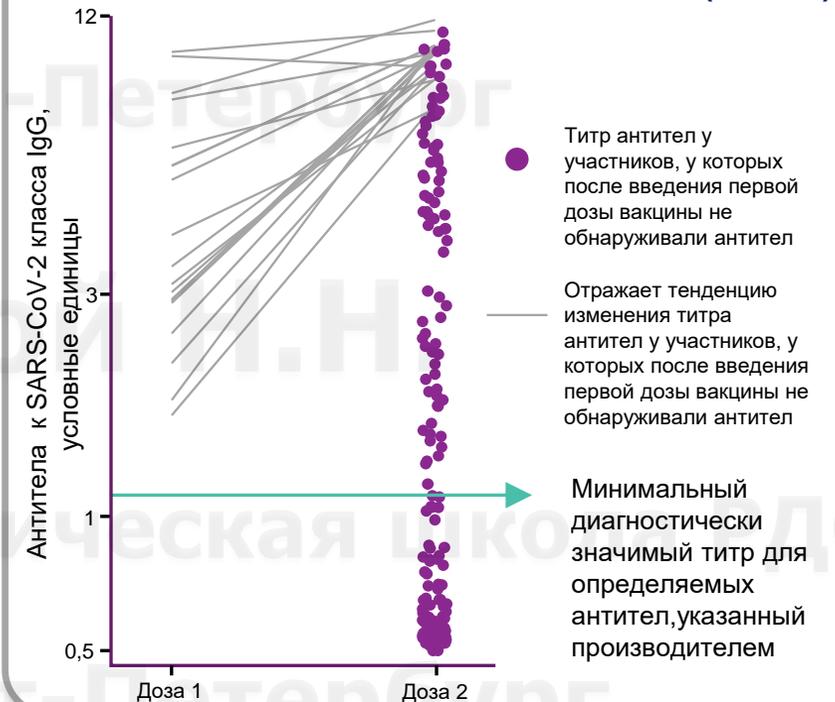
Иммуносупрессивная терапия

В проспективном когортном исследовании измеряли титр антител против SARS-CoV-2 у пациентов с трансплантацией органов^a (N = 658), после введения двух доз мРНК-вакцины⁵

46 %

пациентов не имели антител после двух доз вакцины (n = 301/658)⁵

Иммуноанализ на выявление антител против S1-домена шиповидного белка SARS-CoV-2 (n = 188)⁵



8 %

пациентов, получавших антиметаболиты, имели иммунный ответ с образованием антител после первой и второй дозы вакцины (n = 38/473)^{5,b}

^aВключая пациентов с трансплантацией почки, печени, сердца, легкого, поджелудочной железы и нескольких органов⁵; ^bВключая микофенолата мофетил, микофеноловую кислоту или азатиоприн⁵. Часть представленной информации основана на препринте статьи, которая еще не прошла рецензирование.

IgG - иммуноглобулин класса G; S1 - S1-домен шиповидного белка SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) - тяжелый острый респираторный синдром, вызванный штаммом коронавируса 2-го типа; мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота.
1. Rincon-Arevalo H et al. *Sci Immunol.* 2021;6:eabj1031. <https://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1031>. дата доступа 24.09.2021 г.; 2. Agha M et al. Preprint published online. *medRxiv.* 2021; 3. Haberman RH et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1339-1344; 4. Spiera R et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1357-1359; 5. Boyarsky BJ et al. *JAMA.* 2021;325:2204-2206.

Лица со сниженной функцией иммунной системы из-за недостаточного ответа на вакцину остаются в группе риска инфицирования SARS-CoV-2¹⁻⁴



Пациенты могут оставаться в группе риска по SARS-CoV-2, если они имеют или получают¹⁻⁴:

Трансплантация органа

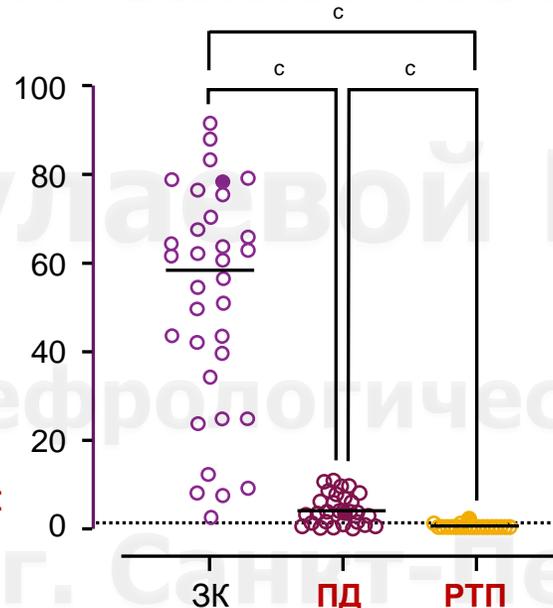
Гемобластозы

Иммуносупрессивная терапия

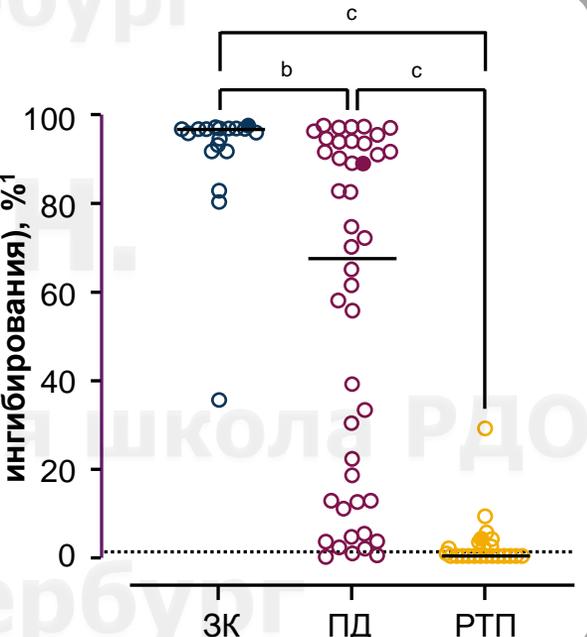
Гуморальный иммунный ответ у пациентов с почечной недостаточностью оценивали после введения вакцины против COVID-19 (первая и вторая доза)^{1,a}

Гуморальный иммунный ответ был отсрочен у пациентов на диализе и существенно уменьшен у реципиентов почечного трансплантата¹

Отношение ОП для IgG против S1-домена S-белка SARS-CoV-2¹



Доля (показатель ингибирования), %¹



^aBNT162b2¹; ^bp < 0,001; ^cp < 0,0001. Часть представленной информации основана на препринте статьи, которая еще не прошла рецензирование.

COVID-19 (coronavirus disease 2019) - коронавирусная инфекция 2019 г.; IgG - иммуноглобулин класса G; S (Spike) - шиповидный белок SARS-CoV-2; S1 - S1-домен шиповидного белка SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) - тяжелый острый респираторный синдром, вызванный штаммом коронавируса 2-го типа; ЗК - здоровый контроль; ОП - оптическая плотность; ПД - пациент на диализе; РТП - реципиент почечного трансплантата

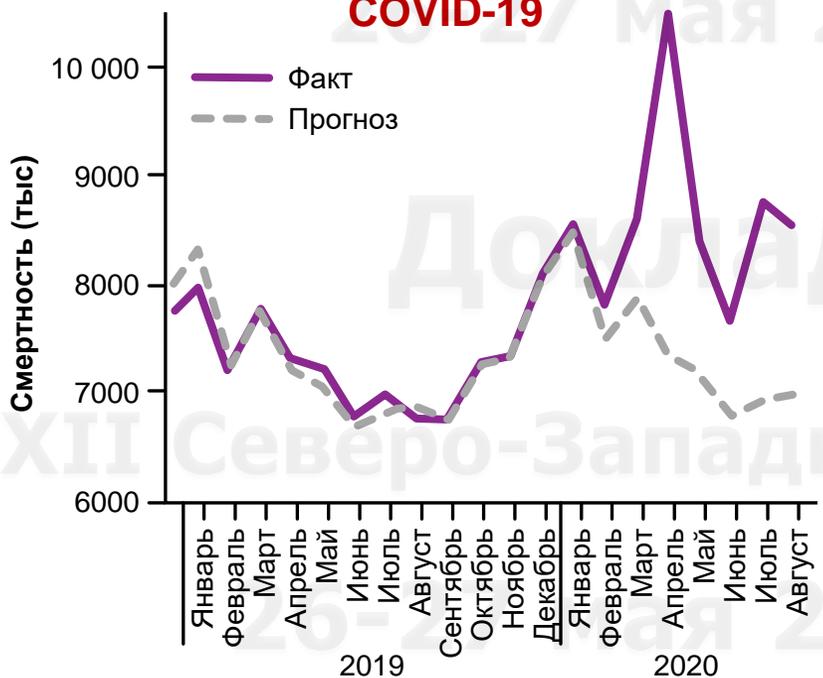
1. Rincon-Arevalo H et al. *Sci Immunol.* 2021;6:eabj1031. <https://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1031>. дата доступа 24.09.2021 г.; 2. Agha M et al. Preprint published online. *medRxiv.* 2021; 3. Haberman RH et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1339-1344; 4. Spiera R et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1357-1359.

Пациенты с терминальной стадией хронической почечной недостаточности входят в группу высокого риска по заболеваемости и смертности, связанным с COVID-19



В ESRD NCC проанализировали летальные исходы, сообщаемые в CROWNWeb — систему, помогающую собирать данные о пациентах, получающих лечение в сертифицированных Medicare **центрах диализа и трансплантации почек**

Увеличение избыточной смертности на терминальной стадии хронической почечной недостаточности во время пандемии COVID-19



В популяции ~800 000 пациентов с тХПН в США с февраля по август 2020 г. отмечено около **10 300** избыточных летальных исходов

Избыточные летальные исходы на 1000 пациентов с тХПН

Все пациенты с тХПН
8,7–12,9

Пациенты с трансплантацией почки
2,6–5,5

Пациенты, получающие диализ
10,8–16,6

Распространенность и влияние COVID-19 на диализную популяцию

По данным многочисленных многоцентровых исследований со всего Мира показатели смертности от COVID-19 в краткосрочной перспективе у пациентов, находящихся на диализе достигали 20-30%.

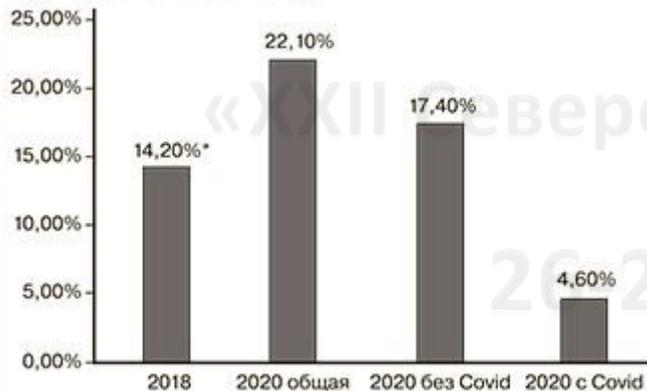
В начале 2020 года среди диализной популяции США, наблюдалась избыточная смертность на 15-20% (что соответствует 7000 - 10 000 смертей).

Численность населения США, находящегося на диализе, сократилась на 1,6% в 2020 году

Weinhandl ED, Wetmore JB, Peng Y, Liu J, Gilbertson DT, Johansen KL. Initial Effects of COVID-19 on Patients with ESKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2021;32(6):1444-1453. doi:10.1681/ASN.2021010009

Weinhandl ED, Gilbertson DT, Wetmore JB, Johansen KL. COVID-19-Associated Decline in the Size of the End-Stage Kidney Disease Population in the United States. *Kidney Int Rep*. 2021;6(10):2698-2701. doi:10.1016/j.ekir.2021.07.019

Рис. 1. Прирост общей смертности больных на ЗПТ в 2020 году по сравнению с 2018 годом



*экстраполировано из данных РДО: Нефрология и диализ, 2020, т. 22, приложение №1.

ТАБЛИЦА 1. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ НА ЗПТ В 2020 ГОДУ

	Число больных на ЗПТ				Заболевшие Covid-19				Умершие от всех причин					
	01.01. 2020 (А)		Новые случаи в 2020(В)	Всего больных за 2020 (С)	Заболевшие Covid-19		Из них умерло		Всего		Из них умершие с Covid-19		Из них умершие без Covid-19	
	01.01. 2021	Абс.			%**	Абс.	%***	Абс. (D)	%***	Абс. (E)	%	Абс.	%	
Всего	58397	56688	14337	72734	13585	18,7	3318	24,4	16046	22,1	3318	4,6	12728	17,4
ГД	45836	44495	11735	57571	11796	20,5	2948	25,0	13940	24,2	2948	5,1	10992	19,0
ПД	2391	2066	954	3345	423	12,6	136	32,1	546	16,3	136	4,0	410	12,3
АТП	10170	10127	1648	11818	1366	11,6	234	17,1	1560	13,2	234	1,9	1326	11,2

Динамика пациентов на ЗПТ в СПб 2020 -2022 гг.*

• Декабрь 2019:

ПД — 150

ГД — 1999

• Декабрь 2020:

ПД — 135

ГД — 1847

• Декабрь 2021:

ПД — 114

ГД — 1830



ЗПТ- заместительная почечная терапия

ПД- перитонеальный диализ

ГД-гемодиализ

*Кулаева Н.Н. К.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

СЗГМУ им. И.И. Мечникова (из личного архива)

Лица со сниженной функцией иммунной системы из-за недостаточного ответа на вакцину остаются в группе риска инфицирования SARS-CoV-2¹⁻⁴



Пациенты могут оставаться в группе риска по SARS-CoV-2, если они имеют или получают¹⁻⁴:

Трансплантация органа

Гемобластозы

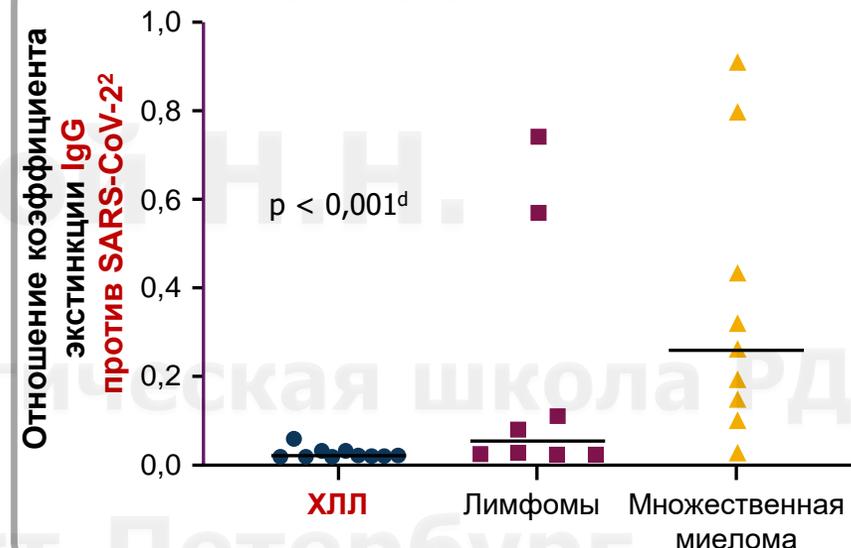
Иммуносупрессивная терапия

Измеряли у пациентов с гемобластозами (N = 67) образование антител против SARS-CoV-2^a после введения двух доз мРНК-вакцины^{2,с}

46 %

пациентов
расценены
как
не ответившие
на вакцину
(31/67; 95 % ДИ,
35,4–60,3 %)²

Среди пациентов, не ответивших на введение вакцины, у пациентов с **ХЛЛ** вероятность образования антител против SARS-CoV-2 **была меньше** в сравнении с пациентами без ХЛЛ²



^aПри измерении антител выявляли IgM и IgG против RBD S1-субъединицы шиповидного белка²; ^bСопутствующие злокачественные новообразования: В-клеточный ХЛЛ (19,4 %, 13/67), лимфомы (31,3 %, 21/67), множественная миелома (43,3 %, 29/67) и прочие миелобластные злокачественные новообразования (5,97 %, 4/68)²; ^cЛибо мРНК-1273, либо BNT162b2²; ^dСравнения между пациентами с ХЛЛ и без ХЛЛ². Часть представленной информации основана на препринте статьи, которая еще не прошла рецензирование.

IgG - иммуноглобулин класса G; RBD (receptor-binding domain) - рецептор-связывающий домен; SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) - тяжелый острый респираторный синдром, вызванный штаммом коронавируса 2-го типа; ДИ - доверительный интервал; мРНК - матричная РНК; ХЛЛ - хронический лимфоцитарный лейкоз.

1. Rincon-Arevalo H et al. *Sci Immunol.* 2021;6:eabj1031. <https://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1031>. дата доступа 24.09.2021 г.; 2. Agha M et al. Preprint published online. *medRxiv.* 2021; 3. Haberman RH et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1339-1344; 4. Spiera R et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1357-1359.

Лица со сниженной функцией иммунной системы из-за недостаточного ответа на вакцину остаются в группе риска инфицирования SARS-CoV-2¹⁻⁴



Пациенты могут оставаться в группе риска по SARS-CoV-2, если они имеют или получают¹⁻⁴:

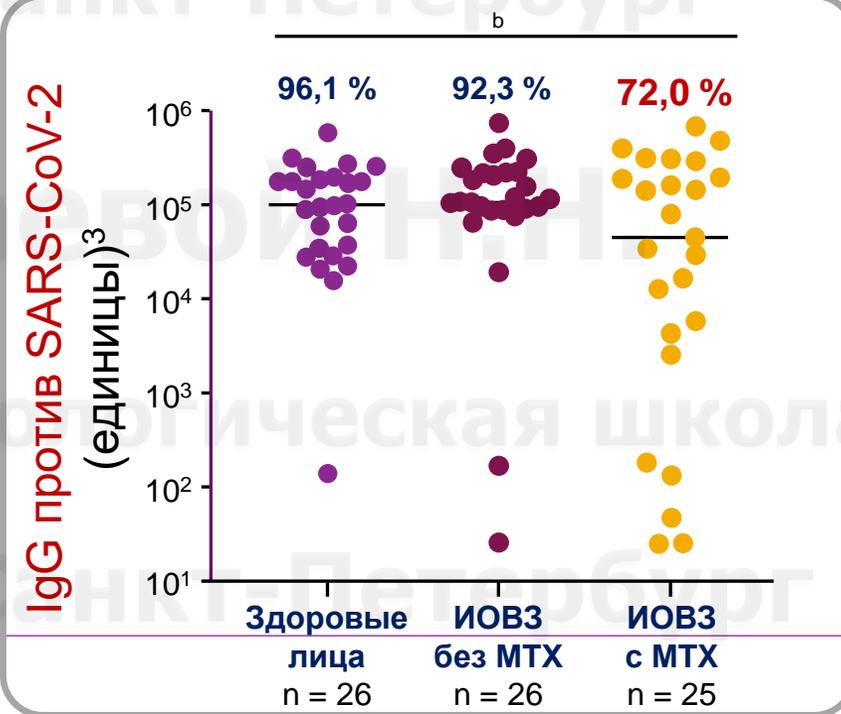
Трансплантация органа

Гемобластозы

Иммunosuppressивная терапия

Гуморальный иммунный ответ у пациентов с ИОВЗ, получающих болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (например, метотрексат, ГИБП или комбинацию), оценивали после введения вакцины против COVID-19 (первой и второй дозы)^{3,а}

У пациентов с ИОВЗ, получающих МТХ, наблюдали уменьшение иммунного ответа на вакцину против COVID-19^{3,а}



^аBNT162b2 мРНК-вакцина против COVID-19³; ^бp < 0,05³. Часть представленной информации основана на препринте статьи, которая еще не прошла рецензирование.

COVID-19 (coronavirus disease 2019) - коронавирусная инфекция 2019 г.; IgG - иммуноглобулин класса G; МТХ - метотрексат; SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) - тяжелый острый респираторный синдром, вызванный штаммом коронавируса 2-го типа; мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота; ГИБП - генно-инженерные ИОВЗ - иммуноопосредованное воспалительное заболевание биологические препараты

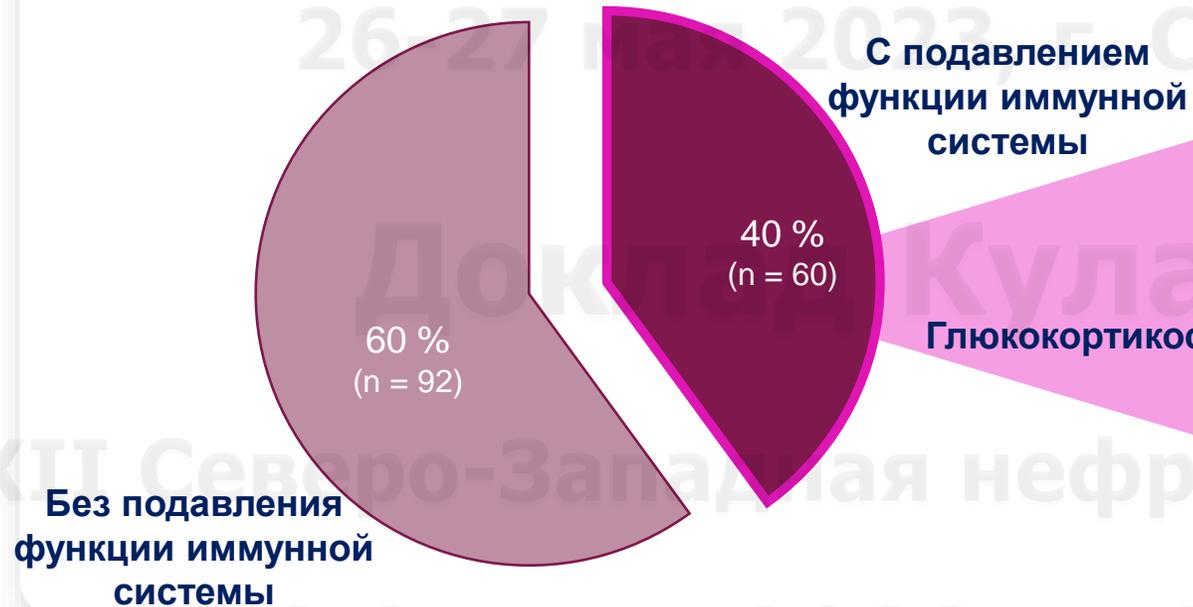
1. Rincon-Arevalo H et al. *Sci Immunol.* 2021;6:eabj1031. <https://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1031>. дата доступа 24.09.2021 г.; 2. Agha M et al. Preprint published online. *medRxiv.* 2021; 3. Haberman RH et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1339-1344; 4. Spiera R et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1357-1359.

Развитие инфекции после вакцинации — редкое явление, у некоторых вакцинированных лиц может развиваться COVID-19^a



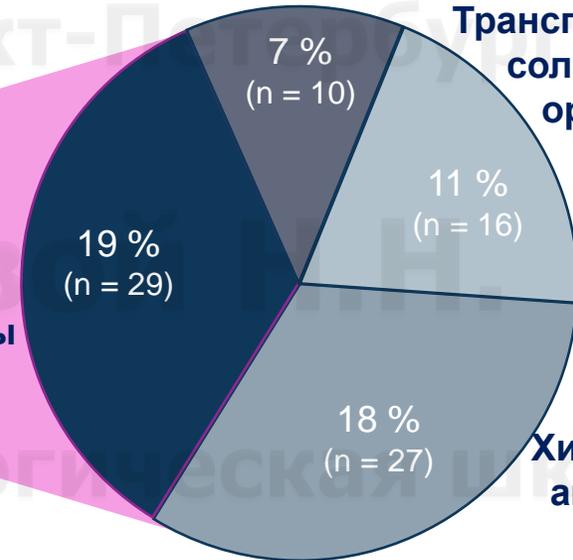
Многоцентровое когортное исследование включало вакцинированных пациентов^{b,c} (N = 152), госпитализированных в одну из 17 участвующих клиник в Израиле с тяжелым течением COVID-19 и диагнозом, подтвержденным ПЦР-тестом

Доля пациентов с иммуносупрессией среди госпитализированных пациентов



Частые причины подавления функции иммунной системы включали:

Антитела против CD20



Глюкокортикостероиды

Химиотерапия или антиметаболиты

^aмРНК-вакцины против COVID-19 высокоэффективны: ~94–95 % эффективности в исследованиях III фазы; ^bу всех пациентов, принимавших участие в исследовании, начало заболевания наступало через 8 или более дней после введения второй дозы вакцины, хотя в большинстве случаев начало заболевания наступало значительно позже, при этом медиана временного периода до госпитализации превышала 1 месяц; ^cBNT162b2 вакцина против COVID-19, показавшая эффективность 80–91 % после однократной дозы.

COVID-19 (coronavirus disease 2019) - коронавирусная инфекция 2019 г.; мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота; ПЦР - полимеразная цепная реакция; CD (Cluster of Differentiation) – кластер дифференцировки Brosh-Nissimov T et al. Online ahead of print. *Clin Microbiol Infect.* 2021.

Доля смертей и госпитализаций по причине COVID-19 у лиц с ХОБЛ



Доля смертей и госпитализаций по причине COVID-19 у лиц с/без ХОБЛ

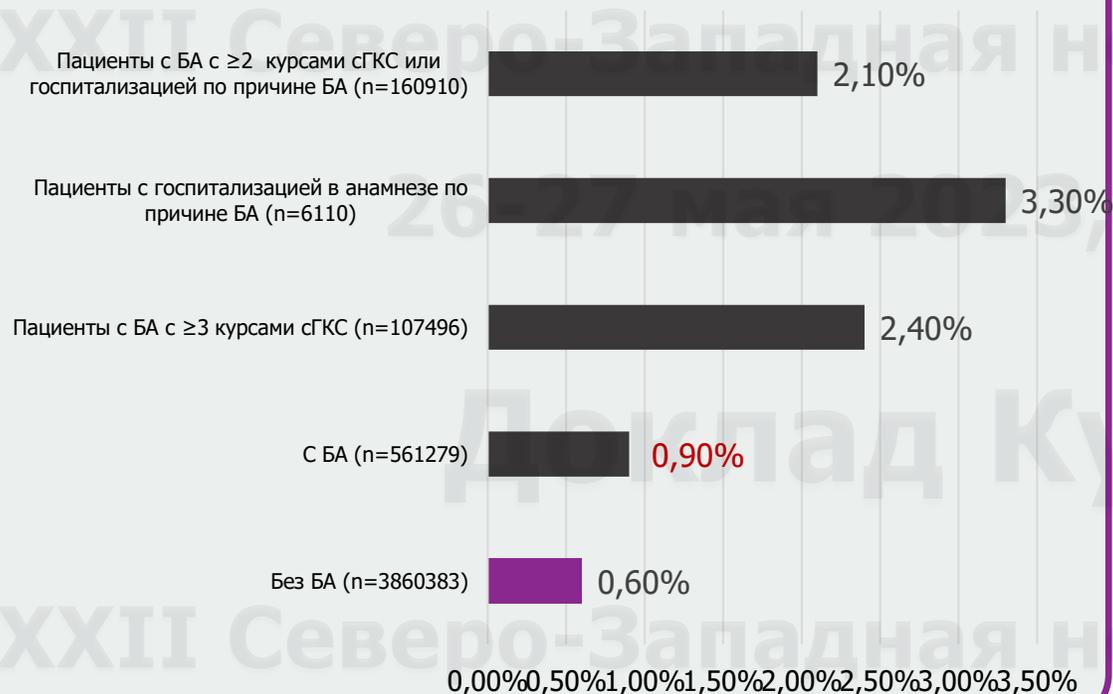


Летальность и частота госпитализаций от COVID-19 у пациентов с ХОБЛ была выше, чем у пациентов у лиц без ХОБЛ

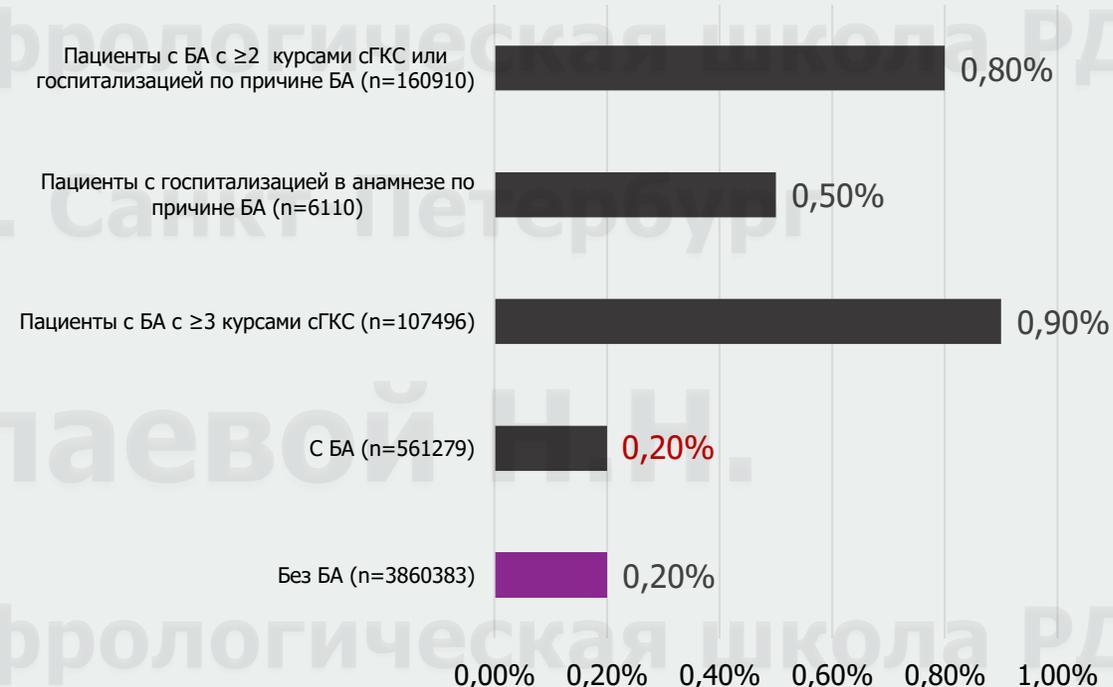
Доля смертей и госпитализаций по причине COVID-19 у лиц с бронхиальной астмой



Доля госпитализаций по причине COVID-19 у лиц с/без БА



Доля смертей по причине COVID-19 у лиц с/без БА



Летальность и частота госпитализаций по причине COVID-19 у лиц с бронхиальной астмой была выше при более тяжелом течении заболевания

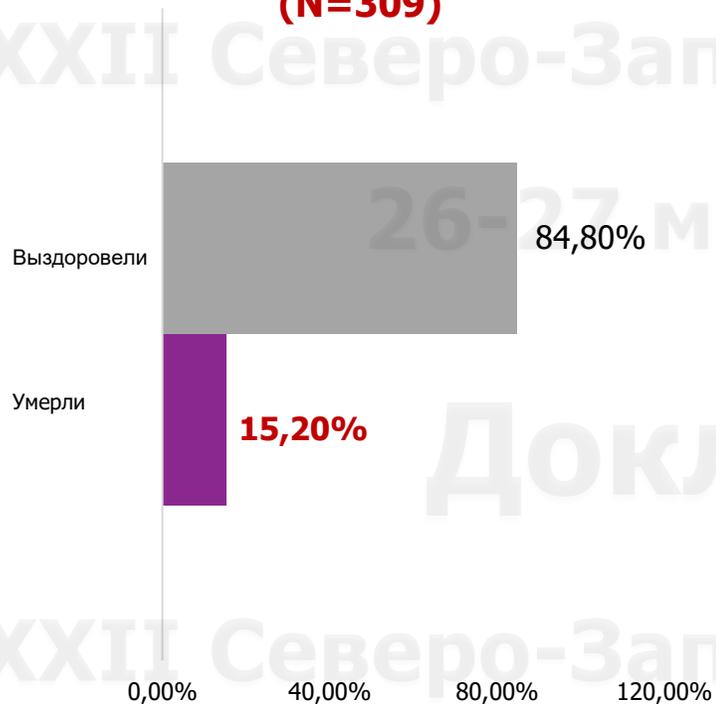
COVID-19 (coronavirus disease 2019) – коронавирусная инфекция 2019 г.; БА – бронхиальная астма; сГКС – системные глюкокортикостероиды

1. Shi T et al Risk of serious COVID-19 outcomes among adults with asthma in Scotland: a national incident cohort study Lancet Respir Med 2022; 10: 347–54 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00543-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00543-9)

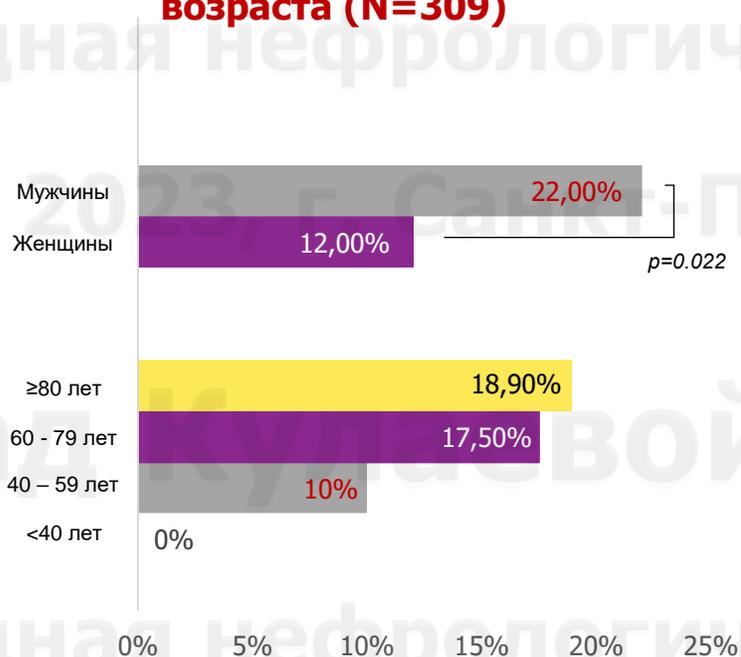
Увеличение летальности от COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом



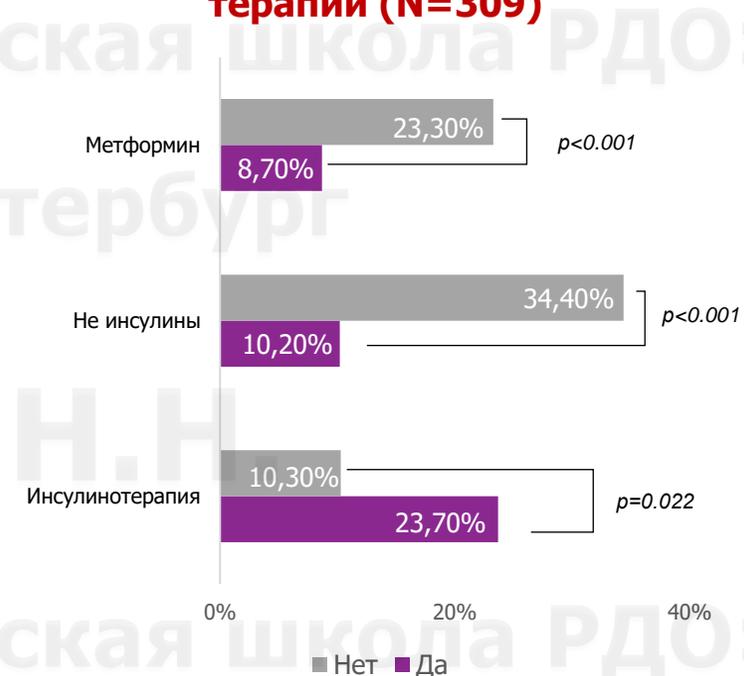
Летальность пациентов с сахарным диабетом 2 типа (N=309)



Увеличение летальности в зависимости от пола и возраста (N=309)

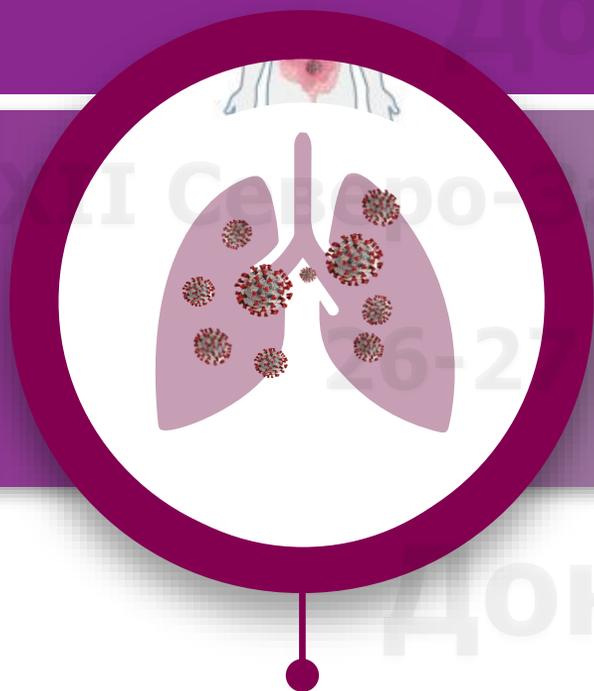


Уровень летальности в зависимости от параметров терапии (N=309)



**Летальность от COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа составила 15,2%
Была выше у лиц мужского пола и пациентов на инсулинотерапии**

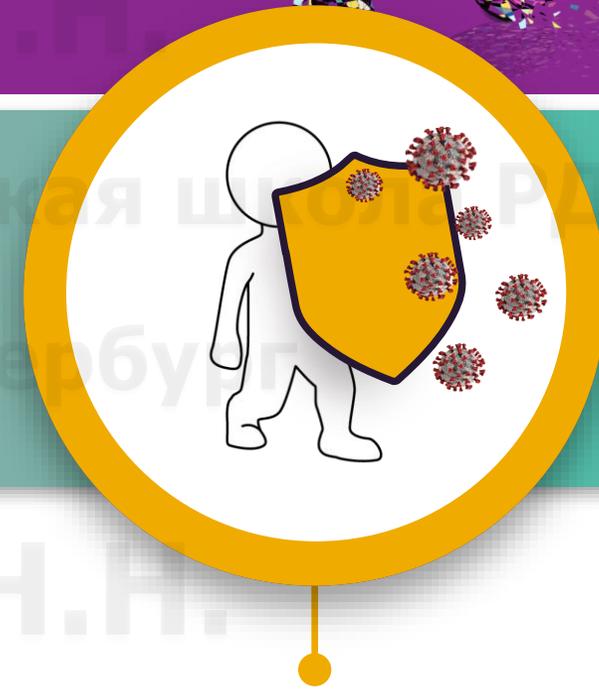
COVID-19: нерешенные вопросы



Нарушение функции иммунной системы может привести к увеличению бремени COVID-19^{1,2}



Эффективность вакцин против COVID-19 может снижаться у лиц с нарушенной функцией иммунной системы^{3,а}



Лицам с нарушенной функцией иммунной системы могут потребоваться дополнительные методы профилактики COVID-19⁴

^аКогортное исследование показало, что единственной группой с недостаточным эффектом от вакцинации была группа лиц со сниженным иммунным статусом; часть предоставленной информации основана на препринте исследования, которое еще не прошло рецензирование³

COVID-19 (coronavirus disease 2019) - коронавирусная инфекция 2019 года

1. Ziemba R et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:825-829; 2. Fisher AM et al. *Clin Transplant.* 2021;35:e14216. <https://doi.org/10.1111/ctr.14216>. Accessed September 28, 2021;

3. Whitaker HJ et al. Preprint published online. *Knowledge Hub.* 2021; 4. Haidar G et al. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e1397-e1401.

Профилактика коронавирусной инфекции



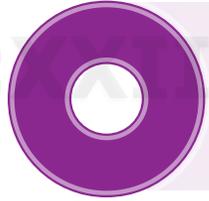
Специфическая

- Вакцинация
- Использование комбинации моноклональных антител длительного действия

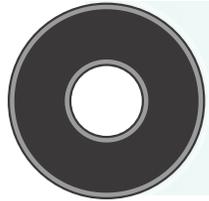
Неспецифическая

- Мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции

Комбинация моноклональных антител длительного действия для профилактики и лечения COVID-19



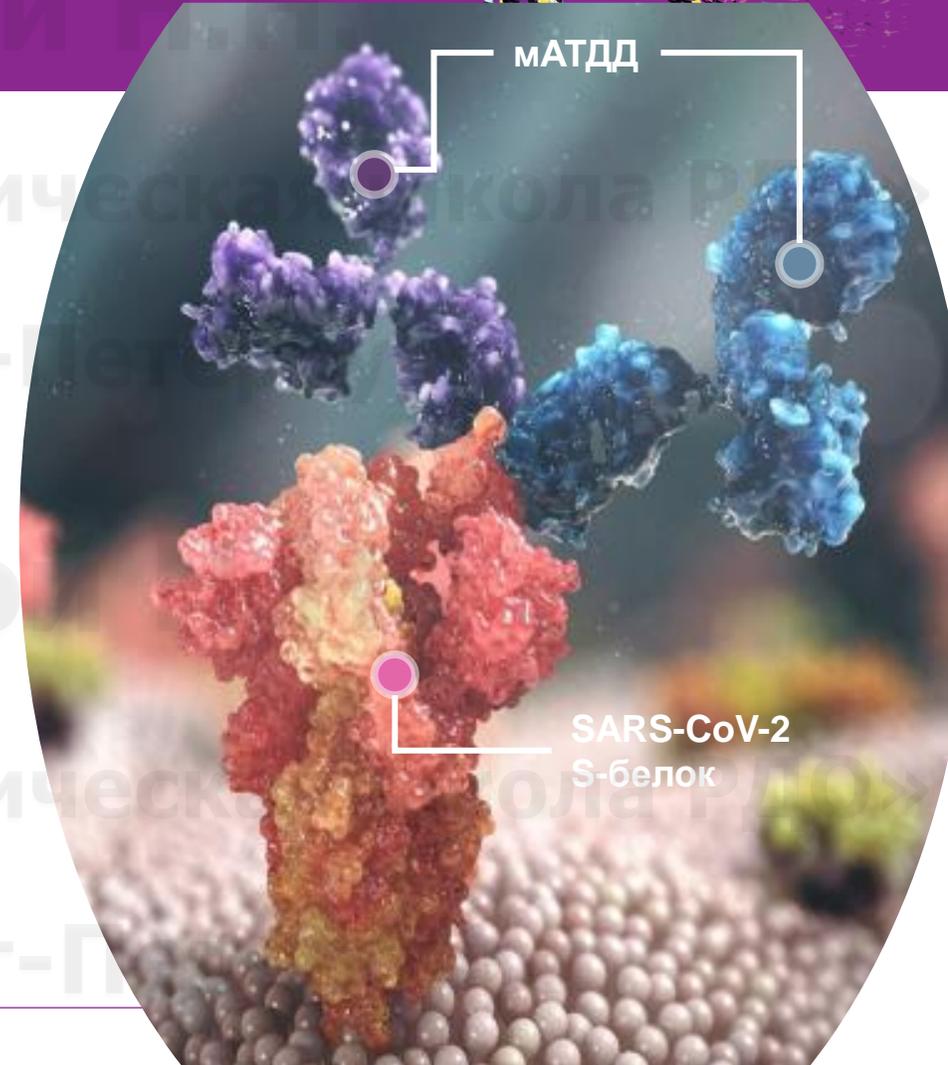
Комбинация двух МАТДД, полученных от реконвалесцентов COVID-19¹, искусственно синтезированных и модифицированных



Каждое МАТДД связывается с отдельным участком S-белка, усиливая действие друг друга и повышая эффективность терапии²



МАТДД имитируют естественные АТ и применяются в лечении и профилактике COVID-19¹



МАТДД – моноклональное антитело длительного действия; АТ – антитело; COVID-19 (coronavirus disease 2019) – коронавирусная болезнь 2019; S (spike) - шип; SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2 типа

1. AstraZeneca Pharmaceuticals LP press release. Published October 9, 2020; 2. AstraZeneca Pharmaceuticals LP press release. Published June 9, 2020.

Приоритетные группы для доконтактной профилактики моноклональными антителами (ВМР в.17-30.03.2023г.)

- Пациенты с первичным иммунодефицитом
- Пациенты с вторичным иммунодефицитом, обусловленным иммуносупрессией:
 - лечение онкогематологического заболевания: хронический лимфолейкоз, множественная миелома. Пациенты, имеющие онкогематологическое заболевание и получающие в настоящий момент, или получившие в течение последних 12 месяцев терапию моноклональными антителами, анти-CD20 или иммунохимиотерапию
 - на фоне трансплантации костного мозга или органов
 - применение лекарственных препаратов, ослабляющих иммунитет (цитостатики, ГИБП)
- Ожирение (ИМТ ≥ 35)
- Сердечно-сосудистое заболевание, включая артериальную гипертензию
- Хроническое заболевание легких, включая бронхиальную астму, ХОБЛ
- Сахарный диабет 1 или 2 типа
- Хроническое заболевание почек, требующее диализа.

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ИМТ – индекс массы тела, CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки.

ВМР – Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17 [Электронный ресурс], дата доступа: 30.03.2023 доступно по ссылке: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf

Доконтактная профилактика COVID-19 лицам с заболеваниями почек

- Пациенты с нефротическим синдромом различной этиологии
- Пациенты с терминальной почечной недостаточностью, в т.ч. получающих гемодиализ (вследствие невозможности изоляции и необходимости присутствия в диализных центрах, а также в связи с коморбидностью, нарушениями нутриционного статуса, иммунодефицитом)
- Реципиенты трансплантированных органов (почек), получающие иммуносупрессивную терапию
- Пациенты с иммунопатологией почек, которым проводится патогенетическая терапия иммунодепрессантами различных классов, высокими дозами глюкокортикостероидов, рядом моноклональных антител.

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Лечение COVID-19: группы пациентов согласно ВМР в.17

Комбинация моноклональных антител длительного действия (тиксагевимаб + цилгавимаб) может использоваться для лечения COVID-19 у взрослых и детей в возрасте от 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, имеющих:

- подтвержденную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2: положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК или антигенов SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа. Положительный результат лабораторного исследования, зарегистрированный в анамнезе, приемлем, если образец был взят за ≤ 72 часов до исходного визита;
- высокий риск развития тяжелой инфекции, вызванной COVID-19; и не нуждаются в кислороде;

Препарат следует вводить в максимально короткие сроки после получения положительного теста на вирус SARS-CoV-2 и в течение 7 дней после появления симптомов.

Высокий риск определяется как (но не ограничивается этим):

- пожилой возраст ≥ 60 лет;
- ожирение;
- сердечно-сосудистое заболевание, включая артериальную гипертензию;
- хроническое заболевание легких, включая бронхиальную астму, ХОБЛ;
- сахарный диабет 1 или 2 типа;
- хроническое заболевание почек, включая заболевания, требующие диализа;
- иммуносупрессия, по оценке лечащего врача.

Примеры включают лечение онкологического заболевания, трансплантацию костного мозга или органов, иммунодефицит, ВИЧ-инфекция (при недостаточном контроле или при наличии СПИДа), серповидно-клеточную анемию, талассемию и длительное применение лекарственных препаратов, ослабляющих иммунитет.



Важно! Препарат следует вводить в течение 7 дней после появления симптомов COVID-19



300 мг тиксагевимаба

+



300 мг цилгавимаба

Согласно ВМР в.17², режим дозирования – 600 мг в/м для профилактики и лечения. Повторная иммунизация через 6 месяцев

Рекомендуемая доза для взрослых и подростков старше 12 лет и с массой тела более 40 кг составляет:



300 мг тиксагевимаба

+



300 мг цилгавимаба

В виде двух отдельных последовательных в/м инъекций, предпочтительно по одной в каждую ягодичную мышцу

Для длительной профилактики COVID-19 рекомендуется введение повторных доз: 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба один раз в 6 месяцев.

Повторная иммунизация после применения начальной дозы:

Пациенты, которые уже получили ранее одобренную начальную дозу препарата (150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба), должны как можно скорее получить дополнительную дозу препарата согласно следующим условиям:

- Если пациент получил начальную дозу препарата **3 и менее месяца назад**, он должен получить 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба
- Если пациент получил начальную дозу препарата **более 3 месяцев назад**, он должен получить 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба.

Срок повторного введения следует отсчитывать с даты самого последнего введения препарата.

Информационный бюллетень доступен по ссылке: hcpinstruction.ru



COVID-19 = коронавирусная инфекция 2019 г.; в/м = внутримышечно; ДКП = доконтактная профилактика.

1. Fact sheet for healthcare providers. Emergency Use Authorization (EUA) of EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). June 2022; 2. AstraZeneca Pharmaceuticals LP release. Published July 14, 2022

2. ВМР – Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17 [Электронный ресурс], дата доступа: 30.03.2023 доступно по ссылке: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf

Препарат ЭВУШЕЛД применяют в виде 2 в/м инъекций для ДКП COVID-19

Каждая упаковка препарата ЭВУШЕЛД содержит два флакона



Флакон с раствором тиксагевимаба (с крышкой темно-серого цвета), 150 мг / 1,5 мл (100 мг/мл)



Флакон с раствором цилгавимаба (с крышкой белого цвета), 150 мг / 1,5 мл (100 мг/мл)

Доза препарата ЭВУШЕЛД^а

Доза антитела	Объем, извлекаемый из флакона(-ов)	Необходимое количество флаконов
Тиксагевимаб 300 мг	1,5 мл из флакона (Общий объем 3 мл)	2 флакона
Цилгавимаб 300 мг	1,5 мл из флакона (Общий объем 3 мл)	2 флакона

Храните неокрытые флаконы в холодильнике при температуре от 2 °С до 8 °С в оригинальной картонной упаковке, защищая от света.

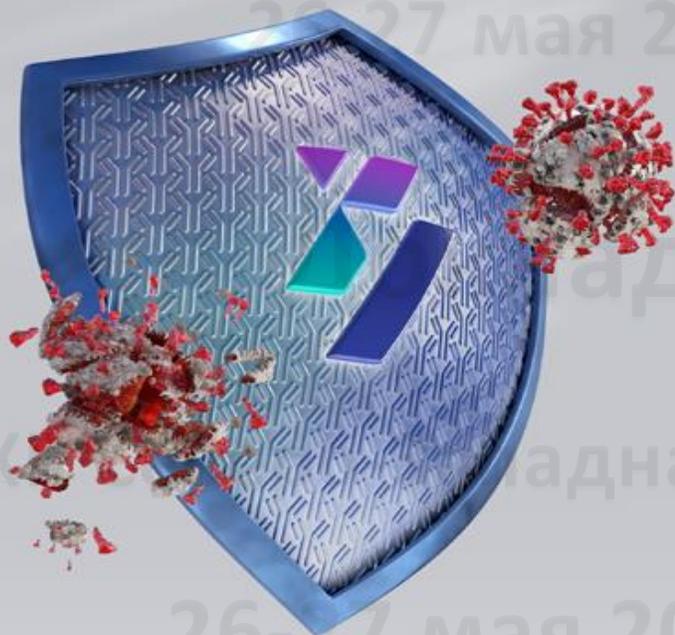
Весь неиспользованный препарат необходимо утилизировать.

НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ!

НЕ ВСТРЯХИВАТЬ!

Выполняйте в/м инъекции в разные участки тела, предпочтительно по одной в каждую ягодичную мышцу, последовательно друг за другом
Убедитесь, что выбранные участки подходят для введения необходимого объема препарата (3 мл на одну инъекцию)

2022г. - Эвушелд зарегистрирован в России



**ЭВУШЕЛД
ЗАРЕГИСТРИРОВАН
В РОССИИ!**

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Заключение

- Комбинация двух мАТДД, получены от реконвалесцентов COVID-19, искусственно синтезированы и модифицированы.¹
- Оказывают нейтрализующее действие на вирус и характеризуются отсутствием феномена антителозависимого усиления инфекции.¹
- Позволяют сохранять нейтрализующую активность против вновь возникающих мутаций вируса SARS-CoV-2.
- мАТДД показаны в первую очередь в лечении и профилактике COVID-19 лицам с нарушенной функцией иммунной системы (гемобластозы, текущая химиотерапия, трансплантация органов, диализ, получающих иммуносупрессивную терапию).¹
- Популяция диализных пациентов показала высокие показатели смертности за первый год эпидемии COVID-19, особенно уязвимой оказались пациенты на вводе в ГД.²
- Для пациентов с ХБП характерно более быстрое развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Абсолютно обосновано раннее упреждающее назначение моноклональных антител для терапии цитокинового шторма, на минимально продвинутых стадиях поражения легких.²

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

1- AstraZeneca Pharmaceuticals LP press release. Published October 9, 2020;

2-Кулаева Н.Н. К.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова (из личного архива)

мАТДД – моноклональное антитело длительного действия; **АТ** – антитело; **COVID-19** (coronavirus disease 2019) – коронавирусная болезнь 2019; **S** (spike) - шип; **SARS-CoV-2** (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2 типа

ГД -гемодиализ

Благодарю за внимание!

