

МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. Г.Н.ГАБРИЧЕВСКОГО

ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №52, г. Москва

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. С.М.КИРОВА  
(филиал), г. Москва



*Г. Габричевский*

# Возможности иммунобиологических препаратов при лечении COVID-19 у больных, получающих заместительную почечную терапию

*М.Л. Зубкин, Н.Ф. Фролова, Е.В. Володина*

Санкт-Петербург, 27 мая 2022 года

# Частота летальных исходов у больных COVID-19 в общей популяции и на заместительной почечной терапии

Доклад Зубкина М.Д.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
совместно с Ассоциацией Нефрологов и

Группы больных	Летальность, %	Публикации
Общая популяция	1,4 – 8	Wang F. et al. RENAL FAILURE 2021, VOL. 43, NO. 1, 1394–1407
ГД	6,5 – 52	Wang F. et al. RENAL FAILURE 2021, VOL. 43, NO. 1, 1394–1407
	22,4	Chen CY. et al. Healthcare (Basel). 2021;9(1):47 (систематический обзор и мета-анализ)
АТП	10 – 65	Mysore Phanish et al. Kidney Int Rep (2021) 6, 574–585
	21	Kumar Jayant, J Clin Med. 2021 Oct; 10(19): 4533 (систематический обзор и мета-анализ)

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
совместно с Ассоциацией Нефрологов и  
«XXI Северо-Западная нефрологическая конференция РДО»  
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

# Варианты иммунотерапии у пациентов с COVID-19 в зависимости от стадии заболевания (на основе клинических рекомендаций ВОЗ)

Доклад Зубкина М.Л.

Immunomodulatory treatment options according to WHO Clinical Progression Score



Доклад Зубкина М.Л.

Рандомизированные исследования – синий цвет.

Обсервационные или с небольшим числом наблюдений исследования – светло-голубой цвет.

FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating factor; IL-1/6, interleukin-1/6; JAK, Janus kinase; NIV, noninvasive ventilation; pO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen; SpO<sub>2</sub>, oxygen saturation; TNF, tumor necrosis factor

# Эффективность терапии иммуномодуляторами при COVID-19 у больных, получающих лечение гемодиализом

Доклад Зубкина М.Л.



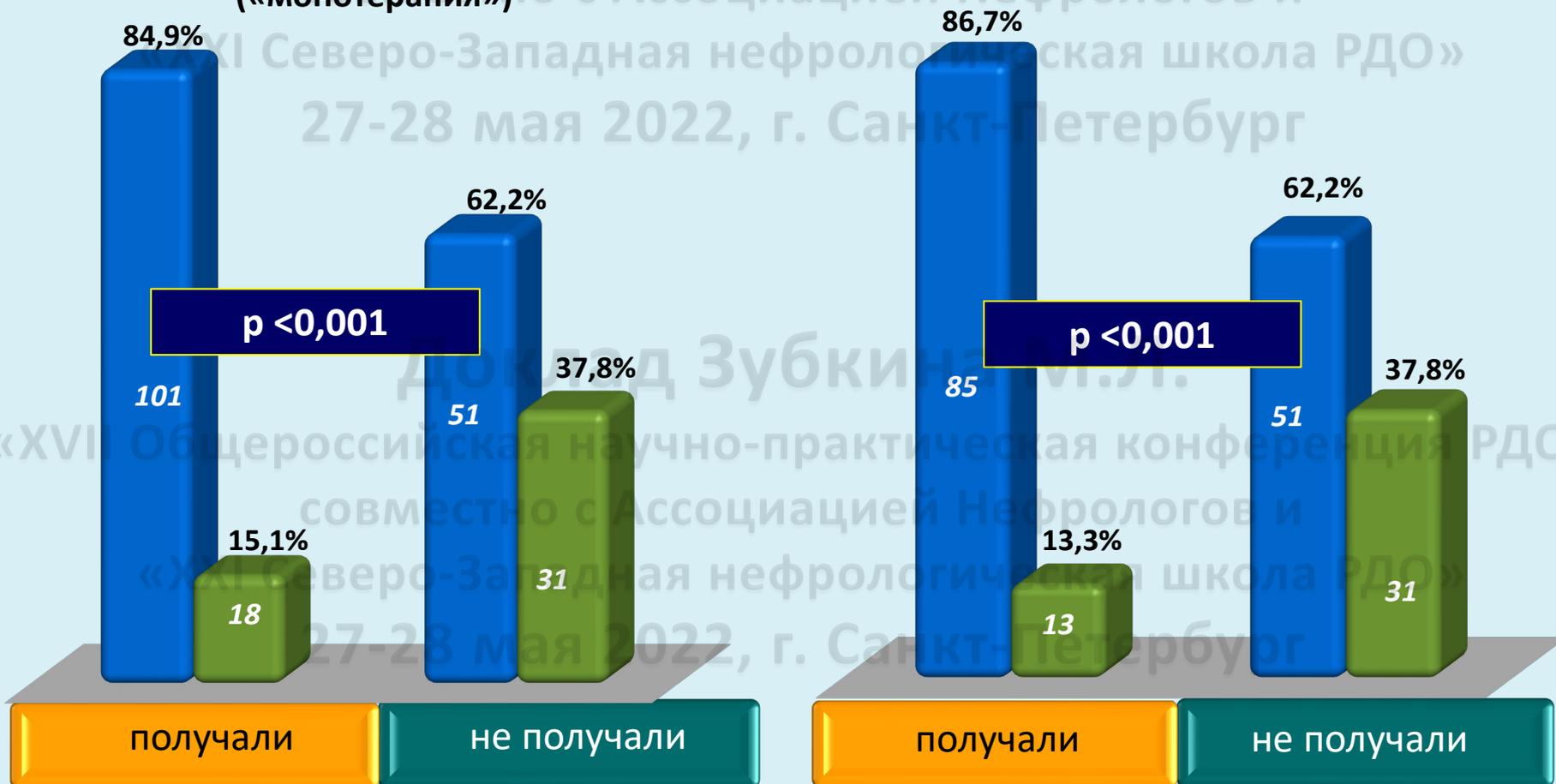
благоприятный



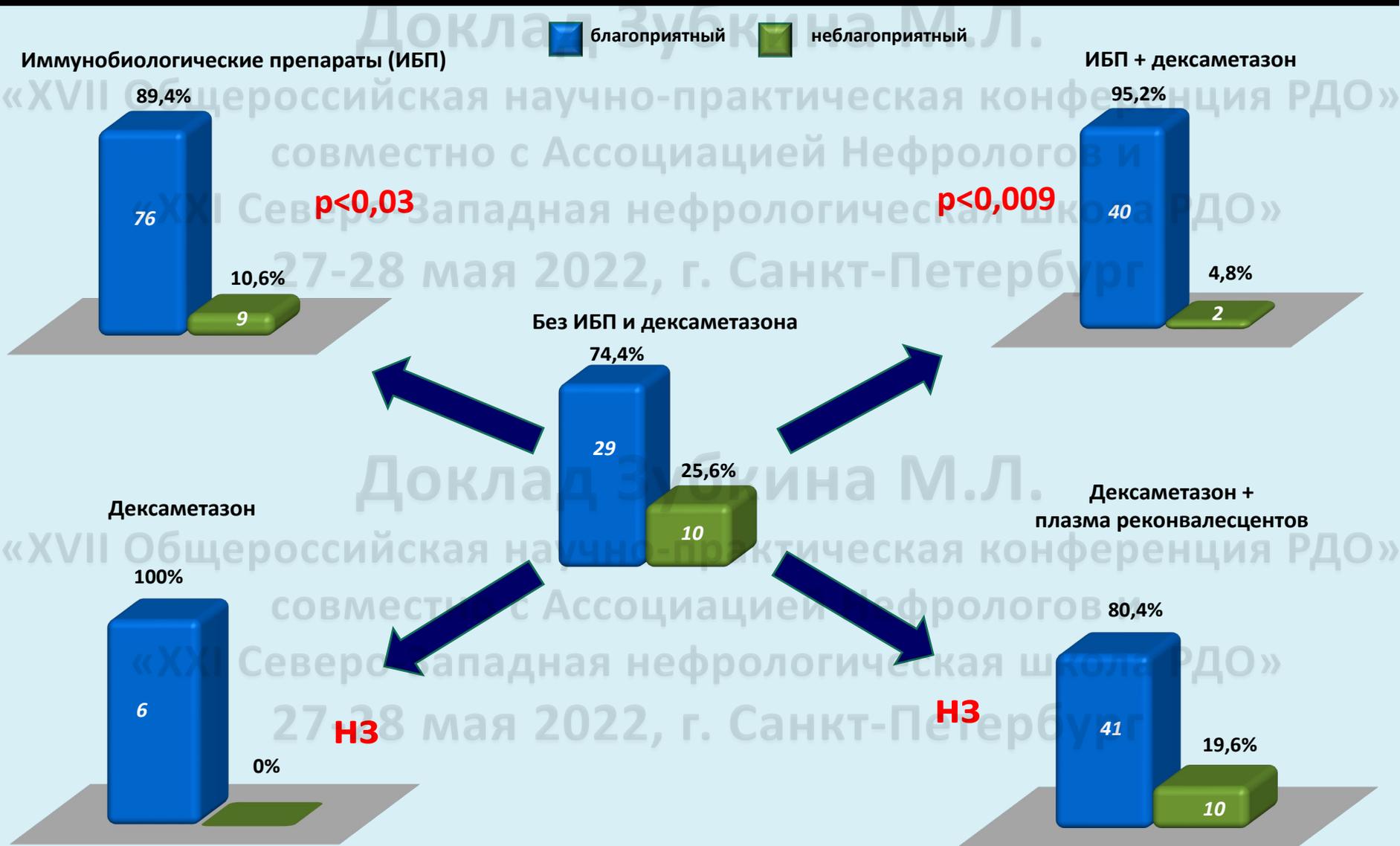
неблагоприятный

Тоцилизумаб  
(«монотерапия»)

Тоцилизумаб + КС



# Эффективность терапии иммуномодуляторами при COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата



# Эффективность применения тоцилизумаба в группах больных с благоприятным и неблагоприятным исходом COVID-19 в зависимости от срока назначения препарата и результатов КТ



$p < 0,04$

$p < 0,4$

# Терапевтические препараты на основе моноклональных нейтрализующих антител

Одобрены в США и/или Европейском Союзе

Эвинакумаб  
Достарлимаб  
Лонкастуксимаб  
Тезирин  
Амивантамаб  
Адуканумаб  
Тралокинумаб  
Анифролумаб  
Бимекизумаб  
Тисотумаб  
Ведотин

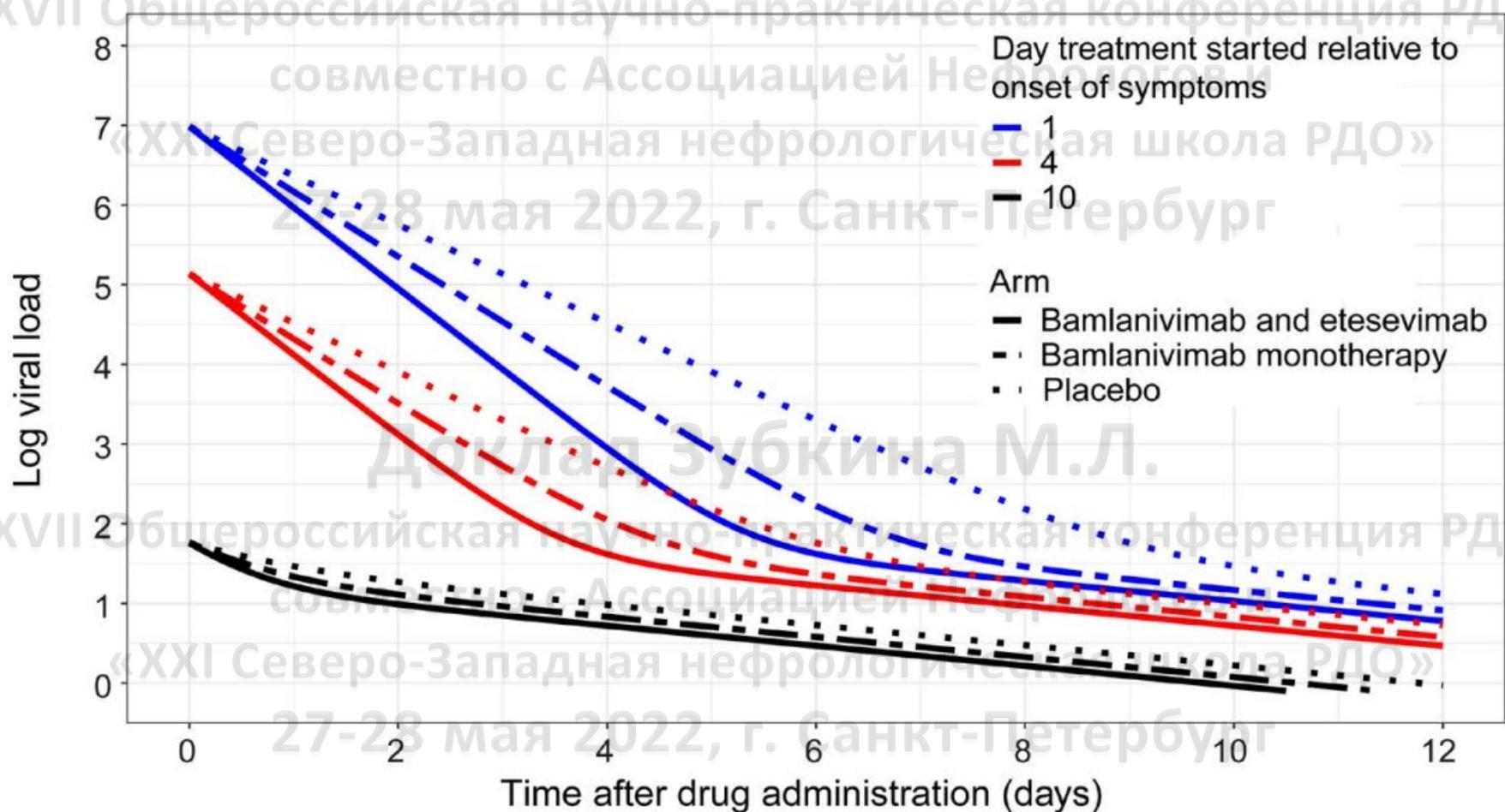
Бамланивимаб/этесевимаб  
Касиривимаб/имдевимаб (РЕГЕН-КОВ)  
Сотровимаб (Ксевуди)  
Регданвимаб (Регкирон)

Во всем мире проходят проверку регулирующими органами

27

препаратов

# Связь вирусной нагрузки со сроками назначения нейтрализующих mAb/плацебо при COVID-19



# Критерии назначения моноклональных нейтрализующих антител для лечения COVID-19

(бамланивимаб/этесевимаб; касиривимаб/имдевимаб; регданвимаб; сотровимаб)

- амбулаторные больные или пациенты в стационарах с длительностью COVID-19, не превышающую 7 дней;
- COVID-19, подтвержденный результатом ПЦР (мазок из рото-носоглотки) при отрицательном результате исследования на антитела к вирусу;
- предпочтительно стадия КТ не выше 2-ой;
- по крайней мере один симптом легкой или средней степени тяжести COVID-19, включая лихорадку, кашель, одышку, утомляемость, гипоксию, агевзия, аносмия, тахипноэ, боль в горле, тошнота, рвота, диарея, миалгия, артралгия, спутанность сознания, головная боль, конъюнктивит;
- как минимум один фактор риска, включая: индекс массы тела (ИМТ)  $>35$  кг/м<sup>2</sup>; хроническая болезнь почек 3-5 стадии, в том числе лечение программным гемодиализом; декомпенсированный сахарный диабет; первичная или вторичная иммуносупрессия, в том числе трансплантация солидных органов; терапия, вызывающая деплецию В-лимфоцитов, возраст  $\geq 65$  лет при наличии хотя бы одного из вышеуказанных состояний; возраст  $\geq 55$  лет у больных с хроническими заболеваниями легких и/или цереброваскулярной болезнью.

Доклад Зубкина М.Л.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

**Применение моноклональных  
нейтрализующих антител при COVID-19  
у больных, получающих лечение ГД**

Доклад Зубкина М.Л.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

# Характеристика ГД-больных, получавших лечение в Московском городском нефрологическом центре (ГКБ №52)

с 1 сентября по 31 декабря 2021 года

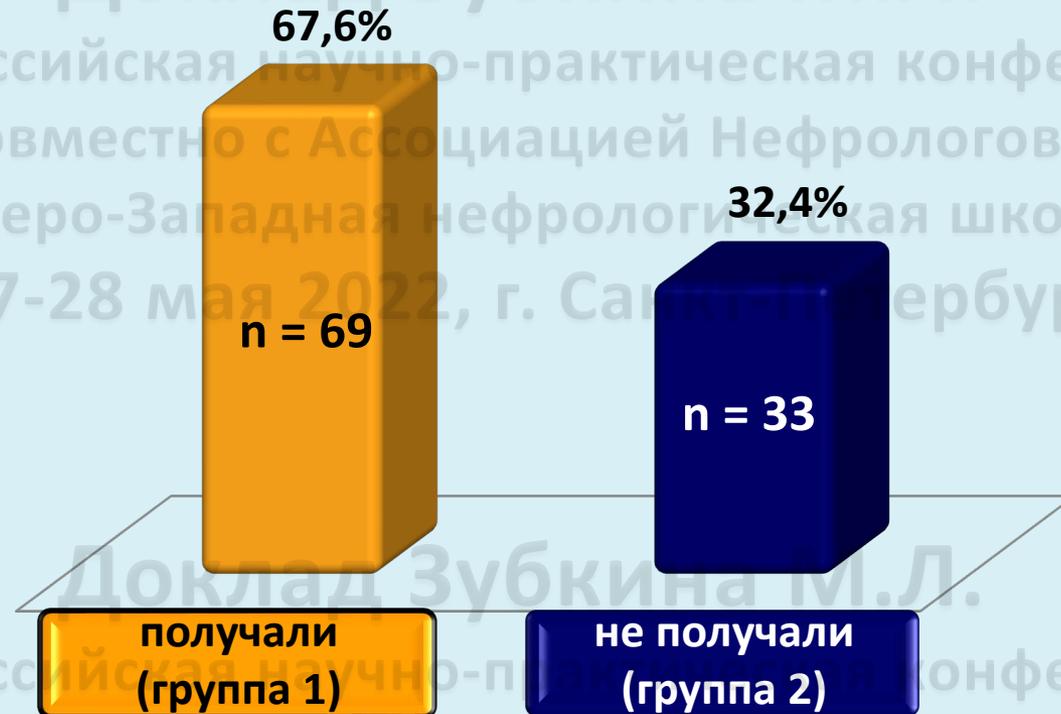
Параметры	Показатели
Количество больных (м/ж)	<b>102</b> (67;65,7%/35;34,3%)
Возраст, лет	<b>57,2</b> ± 15,3
Продолжительность лечения ГД, мес.	<b>73,9</b> (23,0; 93,0)
Срок от начала COVID-19 до госпитализации, дни	<b>5,9</b> ± 3,6

Верификация COVID-19	подтверждено	не подтверждено
РНК SARS-CoV-2, n (%)	<b>102</b> (100)	0
КТ органов грудной клетки ст. 0-2, n (%)	<b>102</b> (100)	0

# Применение моноклональных нейтрализующих антител (mAb) при COVID-19 у больных, получающих лечение гемодиализом

Доклад Зубкина М.Л.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
совместно с Ассоциацией Нефрологов и  
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»  
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



Доклад Зубкина М.Л.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
совместно с Ассоциацией Нефрологов и  
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»  
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

**mAb:**

бамланевимаб/этесевимаб (700/1400 мг) - 59 чел

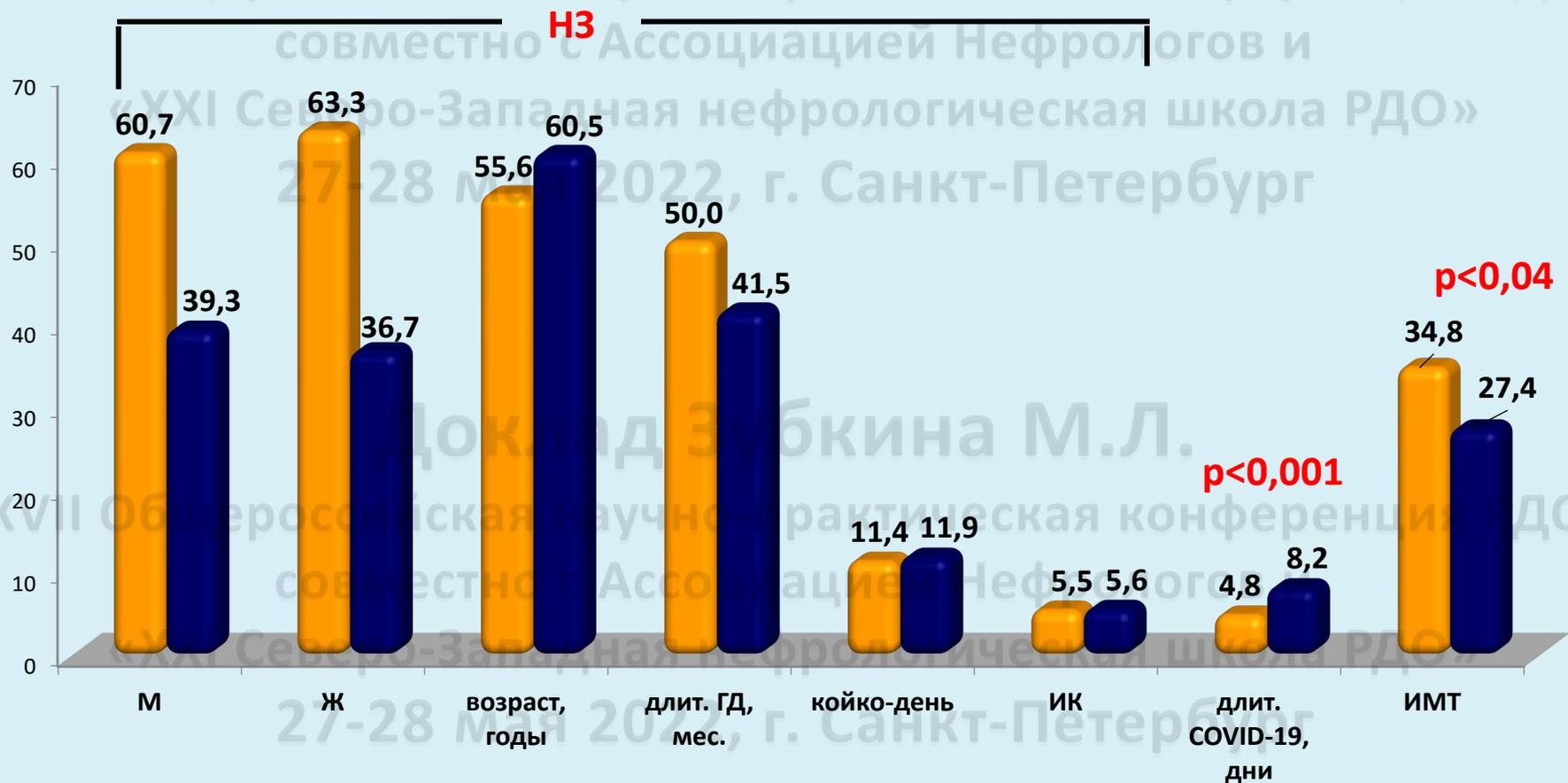
сотровимаб (500 мг)- 5 чел

регданвимаб (40 мг/кг) – 4 чел

касиривимаб/имдевимаб (1200/1200) – 1 чел

# Характеристика групп ГД-больных с COVID-19, получавших и не получавших моноклональные нейтрализующие антитела

ПОЛУЧАЛИ (группа 1) НЕ ПОЛУЧАЛИ (группа 2)



Доклад Зубкина М.Л.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»  
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

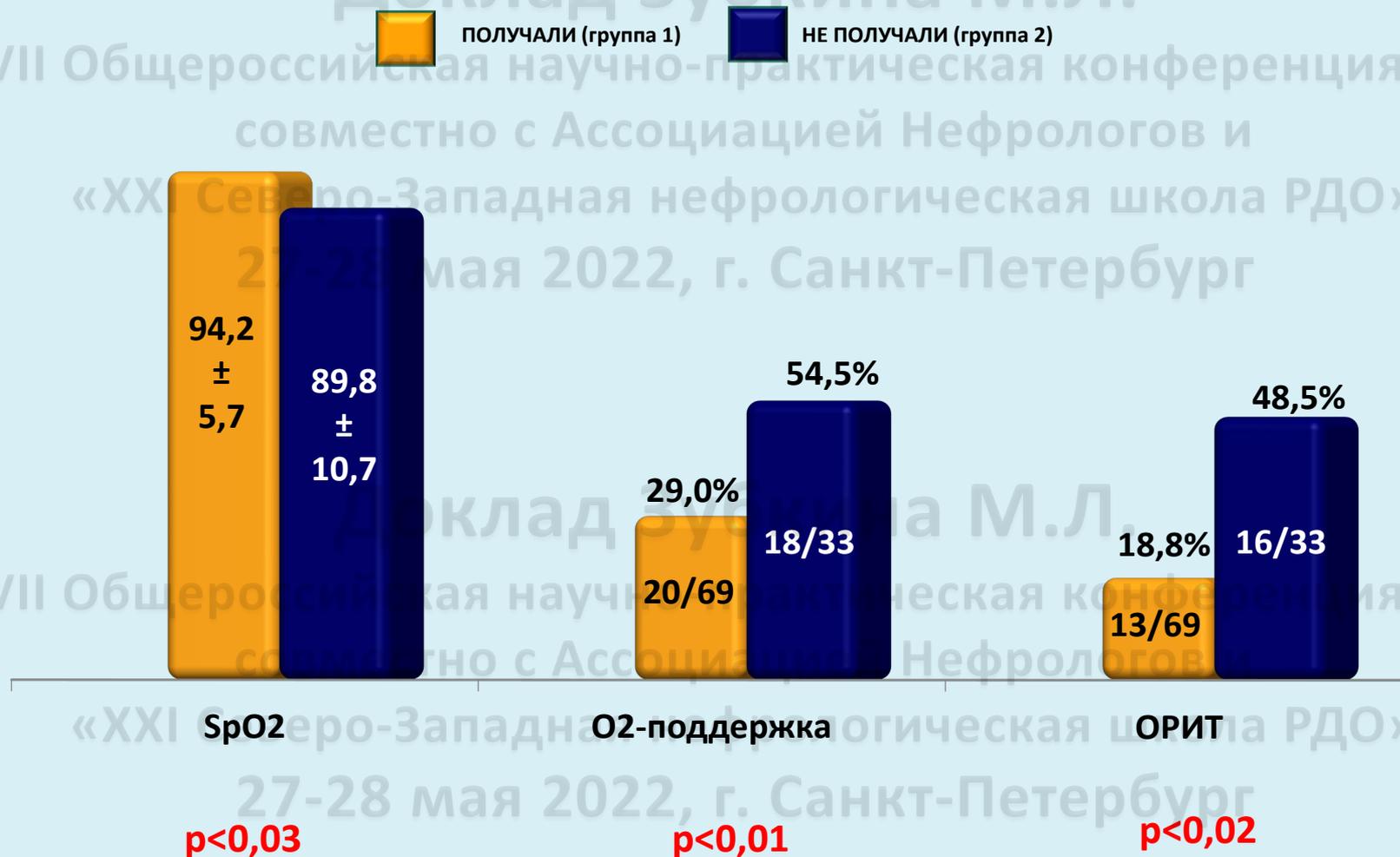
**Эффективность моноклональных  
нейтрализующих антител  
к S-белку вируса при COVID-19  
у больных, получающих лечение  
гемодиализом**

Доклад Зубкина М.Л.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»  
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

# Клинические показатели в группах ГД-больных с COVID-19 в зависимости от применения моноклональных нейтрализующих антител



# Исходы COVID-19 у ГД-больных в зависимости от применения моноклональных нейтрализующих антител



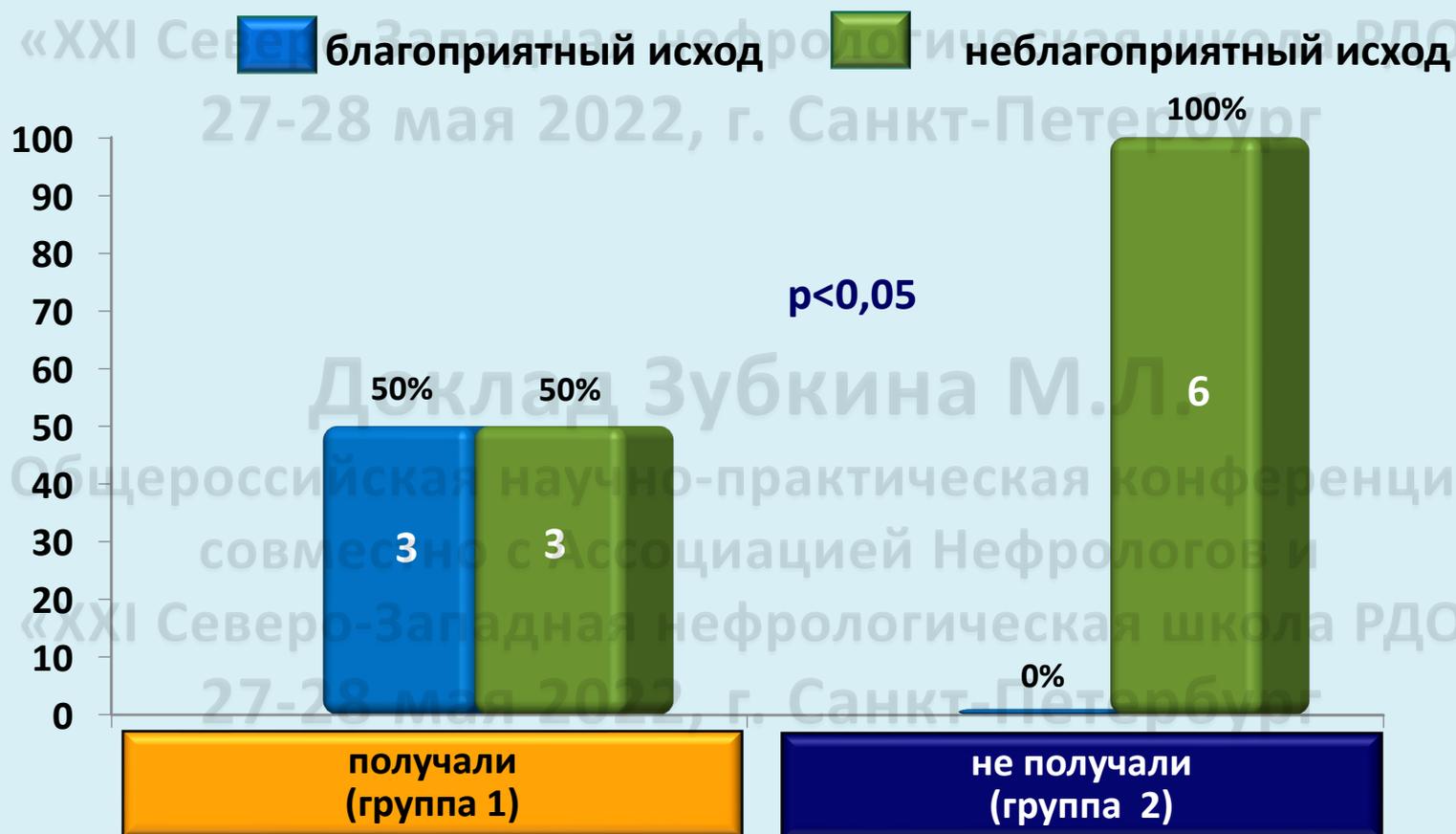
## Причины смерти

- 1 б-й (71 год; КТ1; ИК 8) – ОНМК
- 2 б-й (71 год; КТ1→КТ4; ИК 6) – ОРДС
- 3 б-й (76 лет; КТ2→КТ3; ИК 12) – ОРДС, СПОН, сепсис
- 4 б-й (78 лет; КТ2→КТ3; ИК 10) – ОРДС, СПОН, сепсис

Причина смерти	Количество больных
ОРДС	4
ОРДС + СПОН	1
ОРДС + сердечная недостаточность	1

# Исход COVID-19 у ГД-больных с нарастающим поражением легких в динамике (КТ 0-2 → 3-4) в зависимости от применения исследуемых препаратов (mAb)

Трансформация КТ 0-2 → КТ 3-4; n=12



# Характеристика исследуемых групп в зависимости от применения другой иммуномодуляторной терапии

ПОЛУЧАЛИ (группа 1) НЕ ПОЛУЧАЛИ (группа 2)



**НЗ**

**p<0,02**

**НЗ**

**НЗ**

Доклад Зубкина М.Л.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

**Применение моноклональных  
нейтрализующих антител при COVID-19  
у реципиентов почечного трансплантата**

Доклад Зубкина М.Л.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

# Характеристика реципиентов почечного трансплантата, получавших лечение в Московском городском нефрологическом центре (ГКБ №52) с 1 сентября по 31 декабря 2021 года

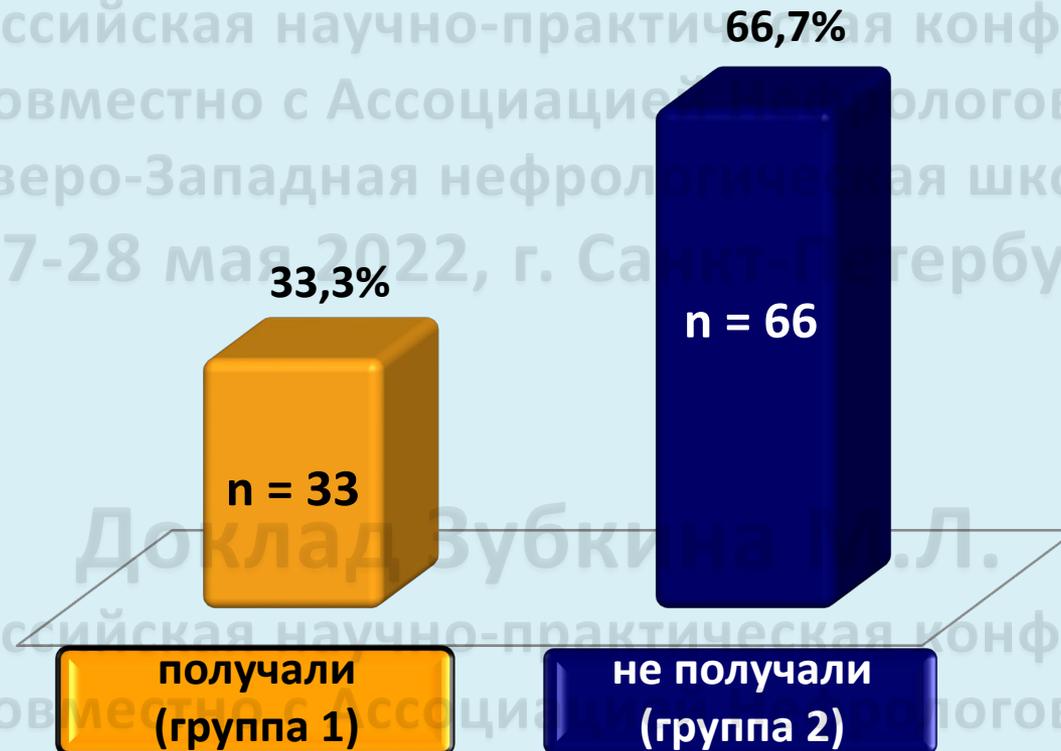
Параметры	Показатели
Количество больных (м/ж)	99 (47; 47,2%/52;52,8%)
Возраст, лет	52,0 ± 11,5
Срок после АТП, мес.	100,3 ± 89,9
Срок от начала COVID-19 до госпитализации, дни	6,6 ± 3,1

Верификация COVID-19	подтверждено	не подтверждено
РНК SARS-CoV-2, n (%)	95 (95,5)	4 (4,5)
КТ органов грудной клетки, ст. 0-2 n (%)	99 (100)	0

# Применение моноклональных нейтрализующих антител (mAb) при COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата

Доклад Зубкина М.Л.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
совместно с Ассоциацией нефрологов и  
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»  
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



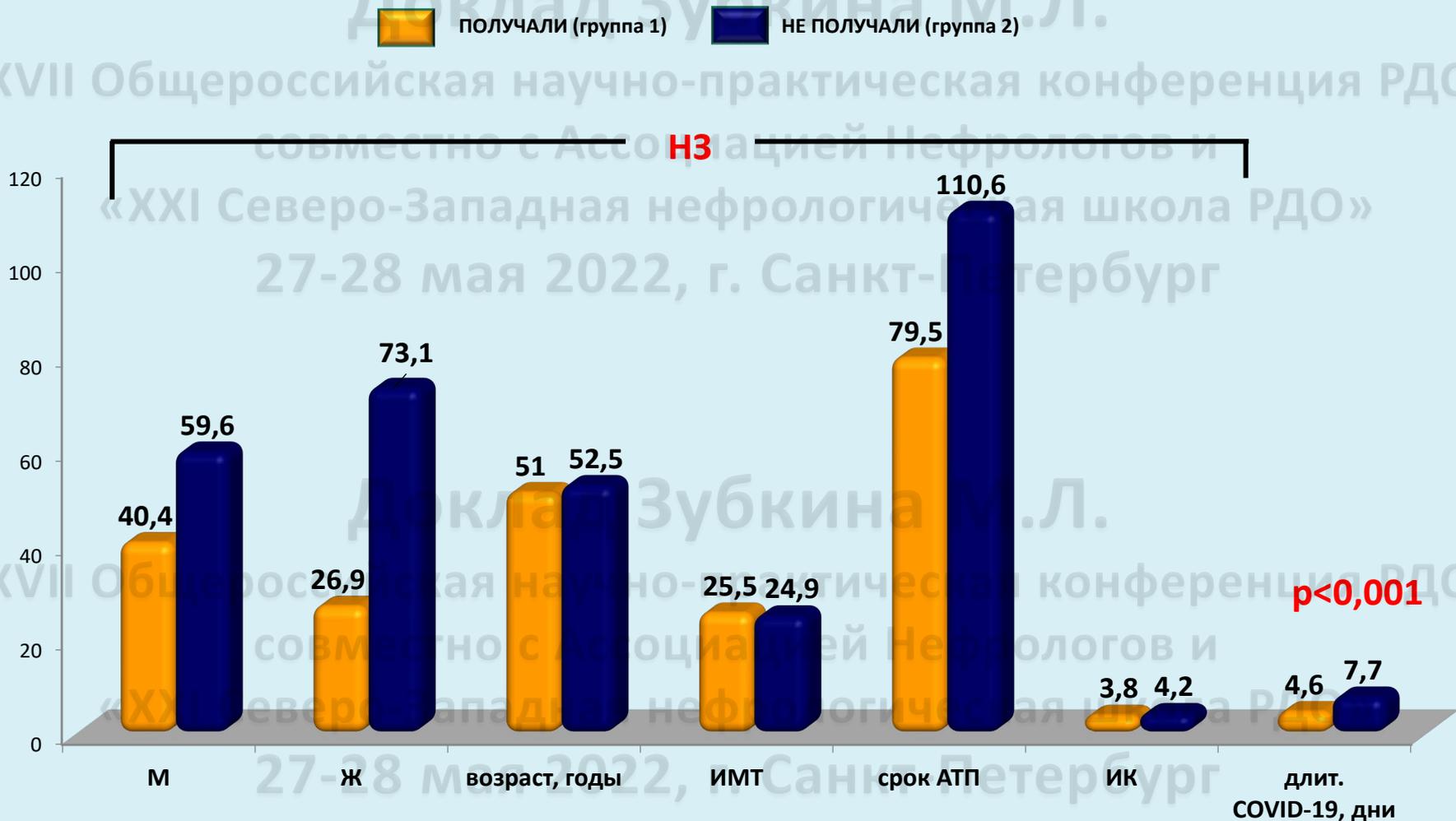
получали  
(группа 1)

не получали  
(группа 2)

mAb:  
бамланевимаб/этесевимаб (700/1400 мг)

# Характеристика групп реципиентов почечного трансплантата с COVID-19, получавших и не получавших моноклональные нейтрализующие антитела

Доклад Зубкина М.Л.  
«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»  
совместно с Ассоциацией Нефрологов и  
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»  
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



Доклад Зубкина М.Л.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

**Эффективность моноклональных нейтрализующих  
антител к S-белку вируса при COVID-19  
у реципиентов почечного трансплантата  
(*бамланевимаб/этесевимаб*)**

Доклад Зубкина М.Л.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

# Клиническая характеристика реципиентов почечного трансплантата с COVID-19 в зависимости от применения моноклональных нейтрализующих антител

Доклад Зубкина М.Л.

ПОЛУЧАЛИ (группа 1) НЕ ПОЛУЧАЛИ (группа 2)



«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО» совместно с Ассоциацией Нефрологов и «XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО» 27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

# Исходы COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата в зависимости от применения моноклональных нейтрализующих антител

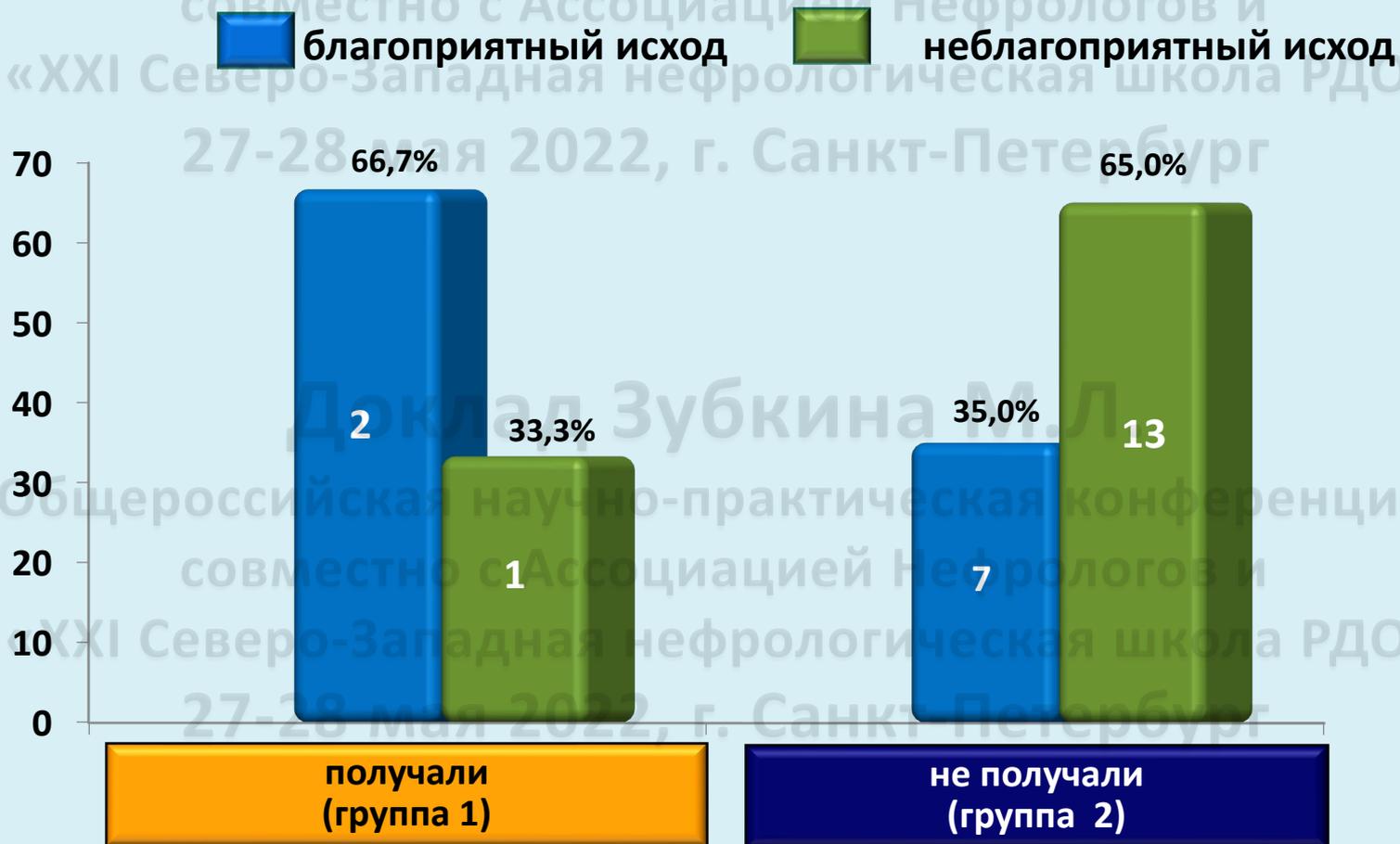


1 б-й (45 лет; КТ1→КТ3; ИК 1; срок АТП 16 мес.; менее 1 мес. назад массивная иммуносупрессивная терапия криза отторжения) – ОРДС

Причина смерти	К-во больных
ОРДС	6
ОРДС + сепсис	3
ОРДС + кровотечение	2
ОРДС + ТЭЛА	2

# Исход COVID-19 у РПТ с нарастающим поражением легких в динамике (КТ 0-2 → 3-4) в зависимости от применения исследуемых препаратов (mAb)

Трансформация КТ 0-2 → КТ 3-4; n=23

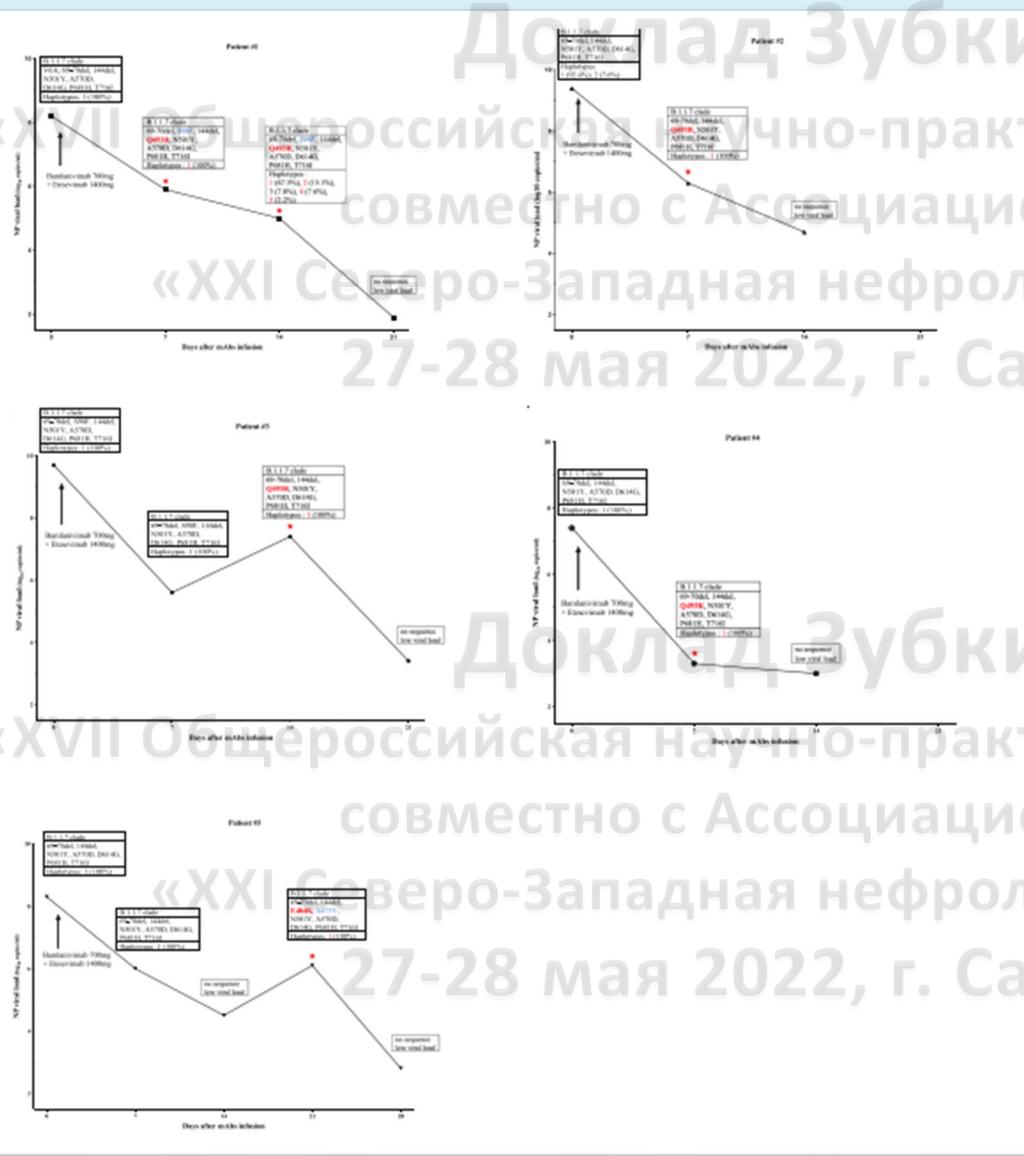


# Характеристика исследуемых групп в зависимости от применения другой иммуномодуляторной терапии

ПОЛУЧАЛИ (группа 1) НЕ ПОЛУЧАЛИ (группа 2)



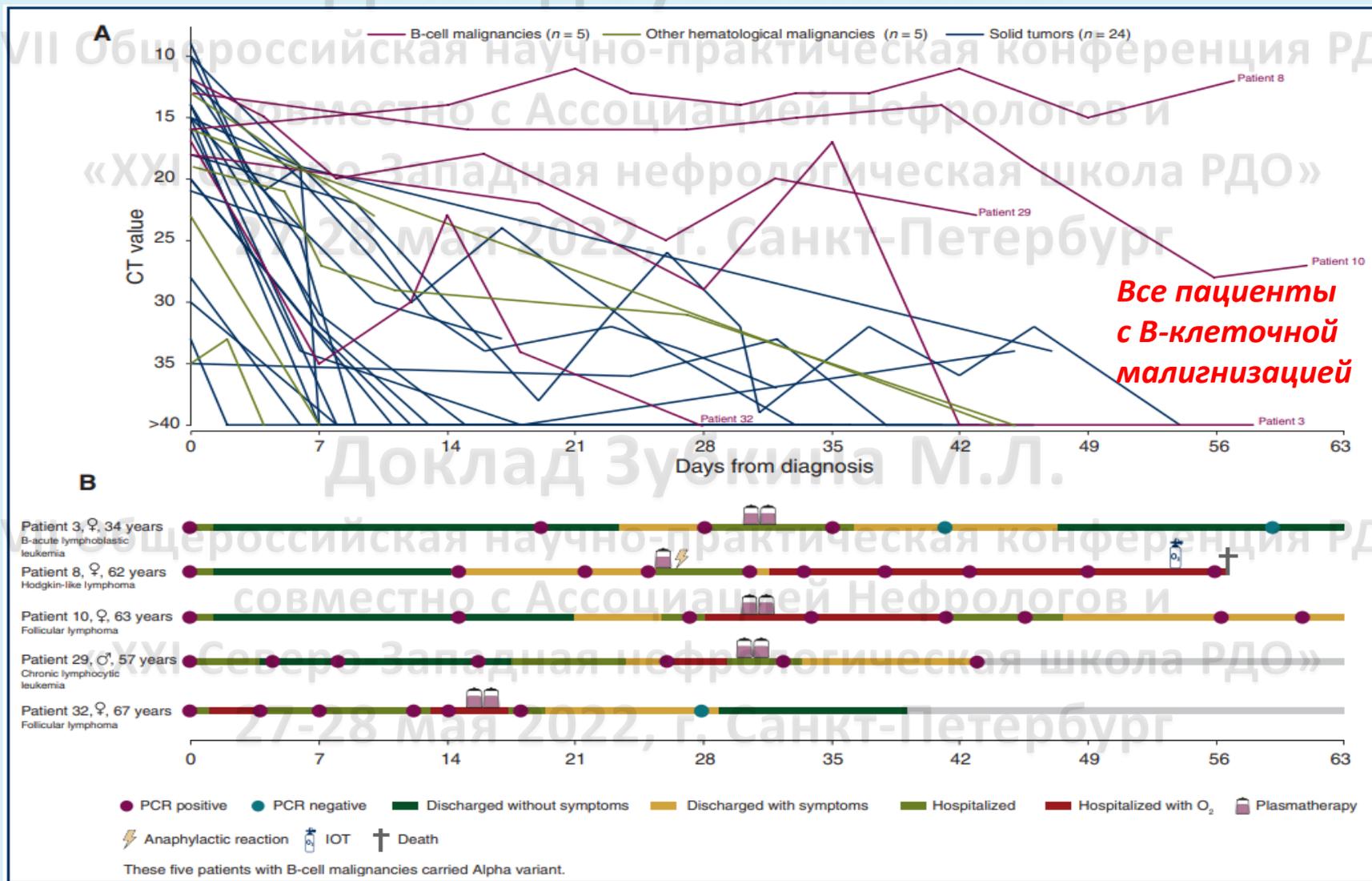
# Мутации генов спайкового белка, в том числе связанные со снижением нейтрализующей активности mAb, у пациентов COVID-19, получавших лечение Бамланивимаб/Этесевимаб



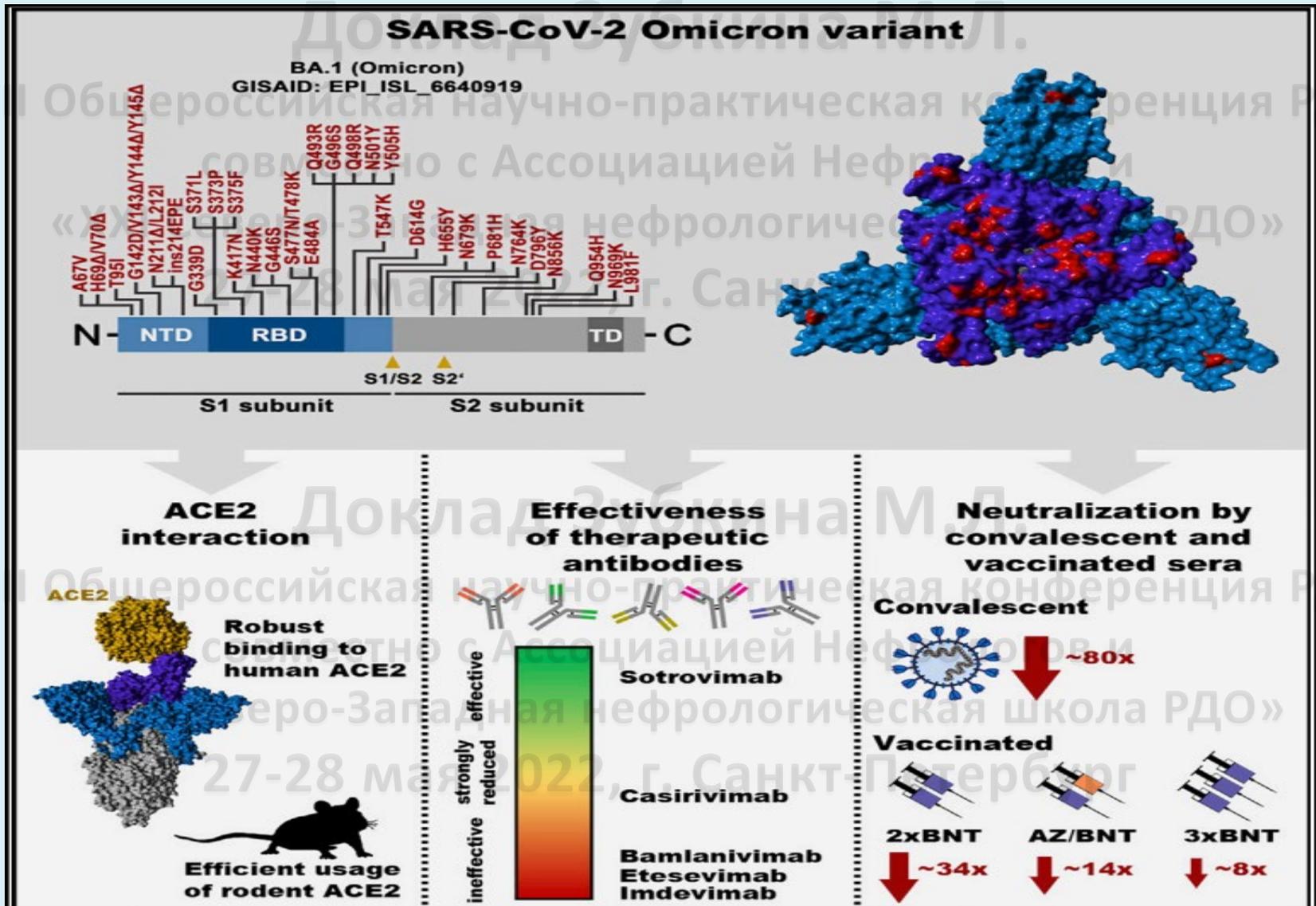
- ✓ 1-й день – при spike-sequencing среди 23 больных мутаций, связанных со снижением нейтрализующей активности (МСНА) mAb не выявлено.
- ✓ МСНА mAb в spike-белке выявлены у 5 больных (**все реципиенты трансплантатов солидных органов**).
- ✓ Spike-мутация Q493R выявлены на 7-14 дни после введения препарата у 1-го, 2-го и 3-го пациентов.
- ✓ Spike-мутация E484K выявлена у 4-го больного на 7 день, а у 5-го пациента – на 21 день.
- ✓ у 3-го и 5-го пациентов (мутации Q493R и E484K соответственно) возник rebound-эффект после появления МСНА.

# Мутации спайкового белка, в том числе связанные со снижением нейтрализующей активности mAb, у пациентов COVID-19, получавших лечение Бамланивимаб/Этесевимаб

Доклад Зубкина М.Л.



# Терапевтический эффект антител при SARS-CoV-2 (вариант омикрон)



# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

1. COVID-19 у больных, получающих ЗПТ, отличается тяжелым течением; летальность в этой группе пациентов существенно выше, чем в общей популяции.
2. Назначение блокаторов рецепторов ИЛ-6 в виде «монотерапии» или в комбинации с КС оказалось эффективным у больных на ГД и реципиентов почечного трансплантата с COVID-19, также как раннее назначение моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 (в первые 3 суток после госпитализации) у диализных больных с небольшой распространенностью легочного процесса (КТ 1-2).
3. Моноклональные нейтрализующие антитела к SARS-CoV-2 при высоком уровне безопасности, улучшают прогноз заболевания у больных, получающих лечение ГД, и у реципиентов почечного трансплантата.
4. В условиях применения моноклональных нейтрализующих антител целесообразно учитывать возможность мутаций генов S-белка SARS-CoV-2, ассоциированных со снижением их эффективности.
5. Применение этих препаратов должно быть ориентировано на эпидемиологические данные о преобладающем штамме вируса в определенном регионе.