

УДК 616-08-035

ПРИМЕНЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Данила Евгеньевич Ленков¹, Дарья Даниловна Ромашина¹, Владимир Николаевич Баканов¹, Павел Леонидович Кузнецов^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

²ГАУЗ СО «Городская клиническая больница №40»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Большинство пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести выздоравливают без специального лечения, но в 8-30% случаев прогрессируют до тяжелого или критического состояния. Одним из возможных терапевтических подходов является воздействие на шиповидный белок (S) SARS-CoV-2, который отвечает за проникновение коронавируса в клетки хозяина путем связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). **Цель исследования** – оценить эффективность применения моноклональных антител при лечении новой коронавирусной инфекции. **Материал и методы.** Данные историй болезней пациентов в возрасте от 16 до 90 лет (средний возраст от 50 до 80 лет) за период 2022 года; лечение проводилась препаратами (МА) моноклональных антител (монотерапия): сотровимаб, регданвимаб; (комплексная терапия): бамланивимаб+этесевимаб, касиривимаб+имдевимаб, тиксагевимаб+цилгавимаб. Применен статистический анализ цифровых данных (t критерий Стьюдента и хи-квадрат). **Результаты.** Из 51 пациента – 31 получали монотерапию; 20 комплексную терапию. МА вводили через 1-3 (максимум 10) дня с момента госпитализации. **Выводы.** Раннее назначение препаратов МА позволяет предотвратить активное прогрессирование COVID-19. Эффективность терапии МА находится в зависимости от коморбидной патологии пациента, совместном, сочетанном использовании с другими противовирусными препаратами. Требуется дальнейшего изучения эффективности применения моноклональных антител при различных штаммах COVID-19.

Ключевые слова: моноклональные антитела, новая коронавирусная инфекция.

APPLICATION OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE THERAPY OF NEW CORONAVIRUS INFECTION

Danila E. Lenkov¹, Darya D. Romashina¹, Vladimir N. Bakanov¹, Pavel L. Kuznecov^{1,2}.

¹Ural state medical university

²City Clinical Hospital № 40

Yekaterinburg, Russia

Abstract.

Introduction. Most patients with mild to moderate COVID-19 recover without specific treatment, but in 8-30% of cases progress to severe or critical status. One possible therapeutic approach is to target the SARS-CoV-2 spike protein (S), which is

responsible for coronavirus entry into host cells by binding to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor. **The purpose of the study** was to evaluate the efficacy of monoclonal antibodies in the treatment of new coronavirus infection. **Material and methods.** Data from case histories of patients aged 16 to 90 years (mean age 50 to 80 years) for the period 2022; monoclonal antibodies (monotherapy): sotrovimab, regdanvimab; (combination therapy): bamlanivimab+etsevimab, kasirivimab+imdevimab, tixaghevimeb+cilgavimab. Statistical analysis of the numerical data was applied (Student's t test). **Results.** Of the 51 patients, 31 received monotherapy; 20 complex therapy. MA was administered 1-3 (maximum 10) days after hospitalization. **Conclusions.** Early administration of MA drugs helps prevent the active progression of COVID-19. The effectiveness of MA therapy depends on the patient's comorbid pathology, joint, combined use with other antiviral drugs. Requires further study of the effectiveness of the use of monoclonal antibodies in various strains of COVID-19.

Keywords: monoclonal antibodies, new coronavirus infection.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, продолжает оказывать серьезное влияние на здоровье людей во всем мире. Большинство пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести выздоравливают без специального лечения, но в 8-30% случаев заболевание прогрессирует [1]. Разработаны различные схемы лечения COVID-19. Одним из терапевтических методов является воздействие на шиповидный белок (S) SARS-CoV-2, который отвечает за проникновение коронавируса в клетки хозяина путем связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [1,2,4]. Текущие разработки сосредоточены на блокировании сайтов связывания шиповидных белков с помощью нейтрализующих антител [2,3]. Терапия антителами против SARS-CoV-2 представляет собой категорию схем лечения COVID-19, которые находятся в стадии активного клинического изучения из-за их многообещающих механизмов действия, особенно учитывая постоянные мутации вируса [3,5]. В данной статье мы описываем опыт применения моноклональных антител (МА) в лечении пациентов с COVID-19 и сопутствующей патологией.

Цель исследования- оценить эффективность применения различных моноклональных антител при лечении новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное исследование включены взрослые с диагностированным COVID-19 и различными сопутствующими заболеваниями, которые проходили лечение в инфекционных отделениях №1 и №2 ГАУЗ СО ГКБ№40 г. Екатеринбург. Статистический анализ для оценки истинности положительного влияния препаратов МА на течение новой коронавирусной инфекции (НКВИ) проводился с использованием описательной статистики в программе Microsoft Excel 2016. Для категориальных переменных использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Для непрерывных переменных использовался критерий Стьюдента. Значение $P < 0,05$ определено для обозначения статистической значимости.

В течение декабря 2021 года по декабрь 2022 исследован 51 пациент в возрасте от 16 до 90 лет (средний возраст от 50 до 80 лет). Больным по показаниям назначалась оксигенотерапия или искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ); в динамике проведен общеклинический и биохимический анализ крови и мочи, коагулограмма, компьютерная томограмма легких. Пациентов выписывали в соответствии с критериями текущей версии клинических рекомендаций, утвержденных Министерством здравоохранения РФ.

При лечении использовали монопрепараты МА: сотровимаб (500 мг внутривенно (в/в) однократно), регданвимаб (960 мг/мл, 1920 мг/мл, 2880 мг/мл, 3840 мг/мл в/в капельно 16 или 48 мл); комплексные препараты: бамланвивимаб 700 мг+этесевимаб 1400 мг в/в однократно, касиривимаб 600 мг+имдевимаб 600 мг в/в однократно, тиксагевимаб 1,5 мл/150 мг +цилгавимаб 1,5 мл/150 мг внутримышечно однократно. Показания к назначению МА: взрослые (возраст >16 лет) с НКВИ, осложнённой пневмонией, и минимум одним хроническим заболеванием: сахарным диабетом, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями или хроническими заболеваниями легких. Имела место беременность на сроке 24-25 недель – 1 чел.; применение гемодиализа – 1 чел.; с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией – 1 чел., с муковисцидозом – 1 чел. Все пациенты, получили однократную в/в инфузию моноклональных антител в течение 1-10 дня с момента госпитализации. Дополнительно по показаниям назначались: противовирусные препараты (умифеновир, фавипиравир, ремдесивир, молнупиравир), антибиотики (ципрофлоксацин, цефотаксим, цефтриаксон, левофлоксацин, амикацин, ванкомицин, тиенам, цемеვენ, метронидазол), стероидные гормоны (преднизолон, метилпреднизолон), гормональные препараты (эритропоэтин, тироксин), антикоагулянты (гепарин, эноксапарин натрия), интерферон альфа (гриппферон).

Проведена оценка демографических данных, хронических заболеваний, статуса вакцинации против COVID-19, симптомов, лабораторных данных, тяжести заболевания, продолжительности госпитализации, исходы заболевания. Летальный исход зафиксирован в 3 случаях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 51 пациента были включены 12 пациентов, получавших сотровимаб, 19– регданвимаб, 11 – бамланвивимаб+этесевимаб, 6 – касиривимаб+имдевимаб, 3–тиксагевимаб+цилгавимаб. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были: артериальная гипертензия (72,5%), анемия разной степени тяжести (29,4%), сахарный диабет (25,4%), хроническая болезнь почек (19,6%). Пациентов госпитализировали через 1-6 дней после появления симптомов. МА вводили через 1-3 (максимум 10) дня с момента госпитализации.

Для оценки эффективности МА выборка была разделена на 2 группы: получающие комплексную терапию препаратами МА (бамланвивимаб+этесевимаб, касиривимаб+имдевимаб, тиксагевимаб+цилгавимаб) – основная группа; и получающие монотерапию препаратами МА (сотровимаб, регданвимаб) – контрольная группа.

Соотношение пациентов (комплексная терапия/монотерапия) составило 1:1,5. Пациенты обеих групп были сопоставлены по показателю предрасположенности с использованием следующих факторов: пол, возраст, индекс коморбидности Чарлсона и наличие пневмонии при поступлении.

Исходные демографические характеристики и характеристики заболеваний обобщены в табл. 1. Хотя группа, получавшая монотерапию МА, старше (средний возраст: 57 против 56 лет) и с более высокой распространенностью пневмонии на исходном уровне (74,2% против 55%) при сопоставлении показателей различия между группами не были статистически значимыми для анализа эффективности, за исключением наличия пневмонии ($P = 0,0123$). Таким образом, исходные характеристики в наборе эффективности были хорошо сбалансированы между двумя группами лечения (Табл. 1); 37 (72,5%) пациентов были женщинами, средний возраст составил 56,5 лет (диапазон: 16–83).

Таблица 1

Исходные демографические данные и характеристики заболевания

Характеристика	Комплексная терапия (n = 20)	Монотерапия (n = 31)	P-значение
<i>Возраст, лет</i>			
Медиана (диапазон)	56 (24–80)	57 (16–83)	0,6962
Женщины, n (%)	17 (85%)	20 (64,5)	0,5023
Индекс коморбидности Чарлсона	4,87	4,85	0,9779
<i>Тяжесть заболевания, n (%)</i>			
Легкая форма болезни	1 (5)	1 (3,3)	Нет данных
Умеренное заболевание	19 (95,0)	30 (96,7)	
<i>Частота симптомов, n (%)</i>			
Чувство лихорадки	14 (70,0)	26 (83,8)	
Одышка или затрудненное дыхание	18 (90,0)	19 (61,3)	
Кашель	17 (85,0)	22 (71,0)	
Диарея	2 (10,0)	3 (9,7)	
Аносмия	5 (25,0)	2 (6,5)	
Слабость	19 (95,0)	28 (90,3)	
Миалгия	2 (10,0)	11 (35,5)	
Тошнота или рвота	2 (10,0)	1 (3,2)	
<i>Наличие пневмонии, n (%)</i>	11 (55)	23 (74,2)	0,0123

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение эффективности 2-х групп основывалось на подсчете койко-дней, проведенных в стационаре, и на изменении данных лабораторной диагностики до начала терапии МА и после проведенного лечения. Наиболее значимыми для оценки эффективности выделены показатели: количество лейкоцитов, КФК, СРБ. В качестве конечных точек эффективности рассмотрены критерии: количество пациентов, нуждавшихся в ИВЛ и дополнительной оксигенотерапии, их продолжительность; количество пациентов, нуждавшихся в терапии Ремдесивиром; продолжительность лихорадки, количество умерших (табл. 2).

Анализ лабораторной диагностики не показал статистической значимости ($p > 0,05$), хотя в группе лечения монотерапии МА отмечались лучшие результаты. Средняя продолжительность госпитализации была значительно короче в группе комплексной терапии, чем в контрольной группе (12,55 против 15,8 дней, $P = 0,3483$). 2 (10%) пациентам основной группы потребовалась ИВЛ по сравнению с 4 (12,9%) пациентами контрольной группы. Дополнительная оксигенотерапия потребовалась 50,0% и 61,3% пациентам основной и контрольной группы соответственно ($P = 0,0389$). Отмечалось увеличение продолжительности оксигенотерапии в контрольной группе, но без статистической значимости. Более низкий процент пациентов в контрольной группе нуждался в лечении Ремдесивиром по сравнению с основной (6 против 2, $P = 0,0046$). Средняя продолжительность лихорадки составила 2,46 дня в группе комплексной терапии по сравнению с 2,68 дня в контрольной группе, но без статистической значимости ($P = 0,8375$). Ни один пациент в основной группе не умер во время нахождения в ЛПУ по сравнению с 3 (9,7%) пациентами в контрольной группе.

Таблица 2

Данные лабораторной диагностики и продолжительности лечения, и
ИСХОДЫ

Характеристика	Комплексная терапия (n = 20)	Монотерапия (n = 31)	P - значение
Число проведенных койко-дней	12,55 (7-28)	15,8 (4–82)	0,3483
Количество лейкоцитов ($10^9/л$) ДО лечения	5,56	6,07	0,5347
Количество лейкоцитов ($10^9/л$) ПОСЛЕ лечения	5,89	6,19	0,7489
Уровень КФК (Ед/л) ДО лечения	109,8	182,7	0,4658
Уровень КФК (Ед/л) ПОСЛЕ лечения	83,4	83,0	0,9894
Уровень СРБ (мг/л) ДО лечения	32,45	42,8	0,4117
Уровень СРБ (мг/л) ПОСЛЕ лечения	21,3	21,9	0,9518

Характеристика	Комплексная терапия (n = 20)	Монотерапия (n = 31)	Р - значение
Больные, нуждавшиеся в ИВЛ, n (%)	2 (10%)	4 (12,9%)	0,3173
Продолжительность ИВЛ, дни (сред)	2	5,5	0,3291
Пациенты, нуждавшиеся в дополнительной оксигенотерапии, n (%)	10 (50%)	19 (61,3%)	0,0389
Продолжительность дополнительной оксигенотерапии, дни (сред)	7,3	7,55	0,9168
Пациенты, нуждавшиеся в терапии Ремдесивиром, n (%)	6	2	0,0046
Продолжительность лихорадки, дни (сред)	2,46	2,68	0,8375
Умершие от любой причины, n (%)	0	3 (9,7%)	0,0832

ВЫВОДЫ

1. Терапия препаратами моноклональных антител значительно снижает риск тяжелого течения заболевания или смерти из-за инфекции SARS-CoV-2 среди пациентов с легкой или средней степенью тяжести COVID-19;

2. Сравнение двух групп лечения препаратами комплексной терапии МА и монотерапии показало незначительное преимущество в назначении комплекса моноклональных антител, что было подтверждено данными описательной статистики;

3. Требуется дальнейшего изучения эффективности применения моноклональных антител при различных штаммах COVID-19.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Lee, S. Regdanvimab in patients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection: A propensity score-matched retrospective cohort study/ Lee S., S. O. Lee, J. E. Lee, K. H. Kim, S. H. Lee, S. Hwang // International Immunopharmacology. – 2022. – Т. 106. – С. 108570.

2. Hong, S. I. Real world experience with regdanvimab treatment of mild-to-moderate coronavirus disease-19 in a COVID-19 designated hospital of Korea/ S. I. Hong S, B. H. Ryu, K. W. Hong, I. G. Bae, O. H. Cho// Infection & Chemotherapy. – 2022. – Т. 54, № 1. – С. 114.

3. Bellino, S. COVID-19 treatments approved in the European Union and clinical recommendations for the management of non-hospitalized and hospitalized patients // Annals of Medicine. – 2022. – Т. 54, № 1. – С. 2856-2860.

4. Deng, J. et al. Differential efficacy and safety of anti-SARS-CoV-2 antibody therapies for the management of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis/ J. Deng, K. Heybati, H. B. Ramaraju, F. Zhou, D. Rayner, S. Heybati // Infection. – 2023. – Т. 51, № 1. – С. 21-35.

5. Hu, Y. F. et al. In-silico analysis of monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 omicron/ Y. F. Hu, J. C. Hu, H. Chu, T. Yau, B. Z. Zhang, J. D. Huang// Viruses. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 390.

Сведения об авторах

Д. Е. Ленков* – студент

Д. Д. Ромашина – студент

В. Н. Баканов – студент

П. Л. Кузнецов – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

D. E. Lenkov* – student

D. D. Romashina – student

V. N. Bakanov – student

P. L. Kuznecov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)**

lenckov.danila@yandex.ru

УДК 614.2:616-002.5:616.98:578.828

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СЛОЖНОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ДИАГНОЗОМ ТУБЕРКУЛЕЗ + ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Татьяна Витальевна Мелихова, Анастасия Владимировна Солоп, Виктория

Газинуровна Гильмиярова, Елена Венидиктовна Сабадаш

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Туберкулез и ВИЧ-инфекции патогенетически взаимно дополняют друг друга, в эпидемический процесс вовлечены одни и те же группы риска высокая инфицированность МБТ и ВИЧ населения. Также туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, опасен более высокой частотой МЛУ и низкой долей успешного его излечения. **Цель исследования** - проанализировать особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и функциональным поражением почек. **Материал и методы.** Аналитический, логический. Клинический случай пациента с диагнозом туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией и функциональным поражением почек. Научные статьи. **Результаты.** Мужчина В., 44 года. Неработающий. Диагноз направившего учреждения: А18.0+, Туберкулез костей и суставов. Клинический DS: сочетанный туберкулез: туберкулезный спондилит Th6-Th7, Th9-L1 спондилитическая стадия, фаза разгара, ВМК 2 ст., паравертебральные и эпидуральный абсцессы, нижний вялый парализ 2-3 балла справа, 3-4 балла слева, кифотическая деформация грудного отдела позвоночника, хр.торакалгия, люмбаалгия, рефлекторный мышечно-тонический синдром; туб.остит основания II, III, IV, V пястных костей и костей запястья правой кисти, активная фаза; туб.остит головки и шейки правой бедренной кости, активная фаза, ЛУ (H, R);