



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ РЕКОМБИНАНТНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

С.А. Сокотун, А.И. Симакова, А.О. Михайлов, Н.Г. Плехова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Experience in using specific recombinant monoclonal antibodies in comorbid patients with coronavirus infection

S.A. Sokotun, A.I. Simakova, A.O. Mikhailov, N.G. Plekhova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Резюме

Введение: на фоне продолжающейся заболеваемости коронавирусной инфекцией подбор терапии зачастую требует индивидуальных подходов, особенно у коморбидных пациентов. Несмотря на появление методов специфической профилактики и новых противовирусных препаратов, существуют группы риска тяжелого течения заболевания и высокой летальности.

Цель: оценить эффективность и безопасность применения SARS-CoV-2-нейтрализующих антител для лечения коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы: проведено ретроспективное исследование по оценке клинической эффективности применения вирус-нейтрализующих антител для лечения коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией, находившихся на стационарном лечении в 2022 г. Проанализировано 244 истории болезни пациентов (средний возраст $60,0 \pm 14,2$ года) с подтвержденной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Первую группу составили пациенты, получавшие моноклональные вирус-нейтрализующие антитела (монотерапия Сотровимабом, либо Регданвимабом, комбинированная терапия Казиривимаб и Имдевивамаб, либо Бамланвивамаб и Этесевимаб), а вторую – пациенты без терапии. Все пациенты были коморбидны. Наиболее часто наблюдались следующие нозологии: гипертоническая болезнь (74,1%), хроническая болезнь почек (55,2%), злокачественные новообразования (31%), 1–3 степень ожирения (22,4%), сахарный диабет (17,2%) и аутоиммунные заболевания (17,2%). В группах сравнения оценивали длительность течения заболевания, площадь поражения легочной ткани, длительность респираторной поддержки, процент осложнений, необходимость использования иммуносупрессивной терапии, а также процент летальных исходов.

Результаты: длительность болезни пациентов, получивших моноклональные вирус-нейтрализующие антитела, составила $16,0 \pm 8,1$ дней, площадь поражения легочной ткани в среднем $14,9 \pm 13,0\%$, длительность респираторной поддержки $2,2 \pm 3,1$ дней, осложнения коронавирусной инфекции отмечены у 31%, летальность снизилась до 1,7%. У пациентов без терапии указанными препаратами осложнения заболевания были обнаружены

Abstract

Introduction: against the background of the ongoing incidence of coronavirus infection, the selection of therapy often requires individual approaches, especially in comorbid patients. Despite the emergence of specific prevention methods and new antiviral drugs, there are risk groups for severe disease and high mortality.

Target. To evaluate the effectiveness and safety of the use of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies for the treatment of comorbid patients with coronavirus infection.

Materials and methods: A retrospective study was conducted to evaluate the clinical efficacy of virus-neutralizing antibodies for the treatment of comorbid patients with coronavirus infection who were hospitalized in 2022. A total of 244 patient records (mean age 60.0 ± 14.2 years) with confirmed SARS-CoV-2 coronavirus infection were analyzed. The first group consisted of patients who received monoclonal virus-neutralizing antibodies (monotherapy with Sotrovimab or Regdanvimab, combination therapy with Casirivimab and Imdevimab, or Bamlanivimab and Etesevimab), and the second group consisted of patients without therapy. All patients were comorbid. The most frequently observed nosologies were: hypertension (74.1%), chronic kidney disease (55.2%), malignant neoplasms (31%), 1–3 degree of obesity (22.4%), diabetes mellitus (17.2%), and autoimmune diseases (17.2%). In the comparison groups, the duration of the disease, the area of lung tissue damage, the duration of respiratory support, the percentage of complications, the need to use immunosuppressive therapy, as well as the percentage of fatal outcomes, were assessed.

Results: The duration of the disease in patients who received monoclonal virus-neutralizing antibodies was 16.0 ± 8.1 days, the area of lung tissue damage was on average $14.9 \pm 13.0\%$, the duration of respiratory support was 2.2 ± 3.1 days, complications of coronavirus infection were noted in 31%, the mortality rate decreased to 1.7%. In patients without therapy with these drugs, complications of the disease were detected 2 times more often – in 64% of cases, the duration of the disease was 20.0 ± 6.1 days, the area of lung tissue damage was on average $21.7 \pm 12.1\%$, and the duration of respiratory support was 8.0 ± 6.1 days. Immunosuppressive therapy was used significantly more often in patients without therapy with antiviral monoclonal antibodies (51.2%) than with it (3.4%). A study of the clinical efficacy of

в 2 раза чаще — в 64 % случаев, длительность заболевания составляла $20,0 \pm 6,1$ дней, площадь поражения легочной ткани составляла в среднем $21,7 \pm 12,1$ %, а длительность респираторной поддержки — $8,0 \pm 6,1$ дней. Иммуносупрессивная терапия значительно чаще применялась пациентам без терапии противовирусными моноклональными антителами (51,2 %), чем с ней (3,4 %). Изучение клинической эффективности различных моноклональных антител показало преимущество в использовании Регданвимаба у коморбидных пациентов, на что указывало отсутствие летальных исходов и сокращение сроков заболевания до $9,8 \pm 4,8$ дней.

Выводы: препараты синтетических рекомбинантных моноклональных нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 при условии их использования в ранние сроки болезни значительно уменьшают тяжесть течения коронавирусной инфекции, развитие осложнений и значимо снижают летальность у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, моноклональные антитела, иммунитет, лечение, коморбидные пациенты.

Введение

Начиная с 2019 г., продолжают диагностироваться случаи коронавирусной инфекции, ассоциированные с вирусом SARS-CoV-2. Вначале медицинское сообщество сосредоточило свои силы на поиске эффективных противовирусных препаратов, в связи с чем использовались самые разные группы лекарств — противомаларийные, антиретровирусные, индукторы интерферонов, антибактериальные и глюкокортикоиды [1]. В настоящее время определены группы риска по тяжелому течению и высокой летальности, что требует значительной коррекции их терапии [2]. Известно, что особо уязвимыми группами являются лица с сердечно-сосудистыми, эндокринологическими, аутоиммунными, гематологическими, лимфопролиферативными заболеваниями, пациенты с хронической почечной патологией [3]. Начиная с 2022 г., на территории Российской Федерации зарегистрированы препараты нейтрализующих моноклональных антител против SARS-CoV-2, оказывающие влияние на репликацию вируса и снижающие период вирусемии [4]. Исследования клинической эффективности данной группы препаратов находятся в начальной стадии, и практически не приведены данные опыта их использования для лечения коморбидных пациентов при коронавирусной инфекции.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения SARS-CoV-2-нейтрализующих антител для лечения коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией.

various monoclonal antibodies showed an advantage in using Regdanvimab in comorbid patients, as indicated by the absence of fatal outcomes and a reduction in the duration of the disease to 9.8 ± 4.8 days.

Conclusions: Preparations of synthetic recombinant monoclonal neutralizing antibodies to SARS-CoV-2, provided that they are used in the early stages of the disease, significantly reduce the severity of coronavirus infection, the development of complications and significantly reduce mortality in comorbid patients.

Key words: coronavirus infection, monoclonal antibodies, immunity, treatment, comorbid patients.

Материалы и методы исследования

Проанализировано 244 истории болезни пациентов с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции, в возрасте от 24 до 92 лет, которые проходили стационарное лечение в инфекционном отделении Краевой клинической больницы № 2 в период циркуляции варианта «Омикрон» SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации с января по март 2022 г. Пациенты были не вакцинированы. Этиологическая верификация диагноза осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по определению наличия РНК SARS-CoV-2 в отделяемом, полученном со слизистой рото-/носоглотки. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на использование SARS-CoV-2-нейтрализующих антител, включенных во временные методические рекомендации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Краевой клинической больнице № 2 (г. Владивосток), протокол № 2/1 от 01.12.2021.

Для анализа сведений из историй болезни использовали следующие критерии включения:

- длительность заболевания на момент поступления в стационар от 3 до 6 сут;
- подтвержденная методом ПЦР коронавирусная инфекция, ассоциированная с SARS-CoV-2;
- наличие пневмонии по данным компьютерной томографии;
- наличие сопутствующих заболеваний — гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), миело- и лимфопролиферативные заболевания, хроническая болезнь почек (ХБП);

— уровень С-реактивного белка (СРБ) более 10 мг/л.

Пациенты были разделены на 2 группы.

Первой группе на фоне основной терапии вводились нейтрализующие SARS-CoV-2 противовирусные моноклональные антитела после получения согласия, а именно: комбинация препаратов Казиривимаб (120 мг/мл) и Имдевимаб (120 мг/мл, $n = 20$ чел) или Бамланивимаб (2800 мг) и Этесевимаб (2800 мг, $n = 20$ чел.), либо монотерапия Сотровимабом (500 мг, $n = 20$ чел) или Регданвимабом (40 мг/кг, $n = 20$ чел.). Введение лекарственных препаратов происходило в 1-е сутки поступления в стационар.

Во вторую группу были включены пациенты, не давшие согласие на введение моноклональных антител к структурным компонентам коронавируса SARS-CoV-2 ($n = 164$ чел.). Всем больным назначалась стандартная терапия, согласно актуальной версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В зависимости от клинической ситуации и особенностей течения инфекции в дальнейшем принималось решение о назначении упреждающей иммуносупрессивной терапии системными глюкокортикостероидами или ингибиторами провоспалительных цитокинов.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 10 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты исследования

Учитывая особенности региональной маршрутизации пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией в Приморском крае, в инфекционное отделение Клинической краевой больницы № 2 направлялись коморбидные пациенты, имевшие несколько сопутствующих заболеваний, а также пациенты, находившиеся на программном гемодиализе, по поводу хронической почечной недостаточности и после перенесенных чрескожных коронарных вмешательств и аортокоронарного шунтирования. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составлял $60,0 \pm 14,2$ года. При этом доля мужчин и женщин была неравнозначной за счет преобладания последних — 67%. Среднее время от момента появления первых клинических симптомов коронавирусной инфекции до подтверждения заболевания и госпитализации в стационар по клиническим показаниям составляло $3,3 \pm 2,7$ дня. Различий между вышеуказанными показателями групп пациентов, получавших и не получавших моноклональные антитела, не установлено.

При анализе коморбидности пациентов у 74,1% первой группы и 59,1% второй группы встречалась

гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек — у 55,2% и 57,0% соответственно (рис. 1). Наиболее часто причинами ХБП были либо вторично сморщенные почки в исходе гипертонической болезни, либо нефросклероз в исходе диабетической нефропатии, причем все пациенты с этой патологией имели сопутствующую гипертонию и/или сахарный диабет. Больные с наличием злокачественных заболеваний лимфоидной (Ходжкинская и неходжкинская лимфомы, макроглобулинемия Вальденстрема) и кроветворной ткани (множественная миелома, острые и хронические миелоидный и лимфоидные лейкозы) составляли 31% в первой и 26,8% во второй группе и в качестве сопутствующей болезни также имели артериальную гипертензию. Такие пациенты часто поступали в стационар в промежутках между очередным курсом химиотерапии, иногда с впервые установленным диагнозом, что требовало инициации специфической терапии и постоянного наблюдения врача-гематолога. Ишемическая болезнь сердца была у 29,3% пациентов 1 группы и у 42,7% пациентов 2 группы. Пациенты с различными формами ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, стенокардия высокого функционального класса и риска) в большинстве случаев требовали постоянного участия врача-кардиолога для согласования тактики лечения, в том числе и при выборе противотромботической терапии. Ожирение 1 — 3 степени чаще являлось сопутствующим заболеванием у пациентов с сахарным диабетом и гипертонической болезнью, у 5 пациентов было морбидным (индекс массы тела составлял более 40 кг/м^2). 22,4% пациентов 1 группы и 29,9% пациентов 2 группы имели различную степень ожирения. Пациенты с сахарным диабетом составляли 17,2%, так же, как и с наличием аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) против 21,3% и 12,4% в группе сравнения. Часто течение диабета было декомпенсированным, отмечалась высокая вариабельность гликемии, что требовало постоянного динамического наблюдения, оптимизации сахароснижающей терапии и инициации инсулинотерапии в базис-боллусном режиме при тесном взаимодействии с врачом-эндокринологом.

При наличии тяжелой сопутствующей патологии применение противовирусных препаратов первого выбора при среднетяжелом и тяжелом течении коронавирусной инфекции (Фавипиравир и Ремдесевир) может быть ограничено противопоказаниями к использованию либо выраженными побочными эффектами [5]. Таким пациентам назначались только препараты Интерферона 2 бета и Умифеновир, что сопровождалось прогрессией заболевания, более частым развитием тяжелых осложнений, таких как дыхательная недостаточ-

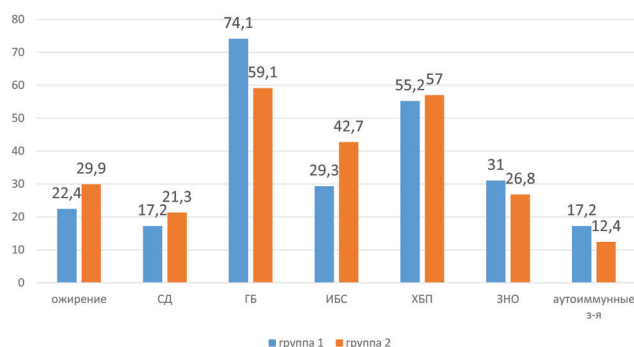


Рис. 1. Структура сопутствующей патологии у пациентов с коронавирусной инфекцией, %: группа 1 — пациенты, получавшие препараты моноклональных антител против коронавирусной инфекции, $n=80$; группа 2 — пациенты на стандартной противовирусной терапии без назначения моноклональных антител, $n=164$; СД — сахарный диабет 2 типа, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХБП — хроническая болезнь почек, ЗНО — злокачественные новообразования

ность, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, кровотечение и тромбоз. Все вышеперечисленное служило основанием для прерогативы в назначении противовирусных моноклональных антител данной когорте больных.

Продолжительность болезни оценивалась с момента появления клинических симптомов заболевания и получения положительного результата носогастрального смыва на коронавирус SARS-CoV-2 методом ПЦР на амбулаторном этапе, включала периоды до поступления в стационар, стационарное лечение и наблюдение за пациентом вплоть до отрицательного результата на наличие вируса. У пациентов, получавших лечение противовирусными моноклональными антителами, она была короче на 4 дня и составила в среднем $16,0 \pm 8,1$ дней, тогда как в группе без использования моноклональных антител — $20,0 \pm 6,1$ дней (табл.). Таким

образом, отмечалось уменьшение продолжительности болезни с более ранним восстановлением трудоспособности у пациентов 1 группы. У пациентов 2 группы продолжительность болезни была больше за счет более длительного вирусовыделения, более тяжелого течения, статистически значимые различия данного показателя отсутствовали. Разница в площади поражения легочной ткани у лиц без использования моноклональных антител составляла в среднем $21,7 \pm 12,1\%$, тогда как у пациентов 1 группы — $14,9 \pm 13,0\%$ и была статистически значима ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов 1 группы существенно уменьшалась длительность респираторной поддержки с использованием высокопоточного кислорода через лицевую маску до $2,2 \pm 3,1$ дней ($p < 0,05$) против $8,0 \pm 6,1$ дней в группе контроля.

Отмечены статистически значимые различия между 2 выборками в развитии осложнений коронавирусной инфекции, таких как острый респираторный дистресс-синдром, появление или нарастание дыхательной недостаточности в динамике, а также перевод пациентов на искусственную вентиляцию легких, развитие сепсиса, бактериальные осложнения, неконтролируемая гипертермия. Так, осложнения заболевания встречались у 31% в группе пациентов при терапии противовирусными моноклональными антителами, а без нее обнаруживались в 2 раза чаще и составляли 64% (рис. 2). Также при использовании вируснейтрализующих антител статистически значимо снизилась летальность в 5,8 раза, до 1,7% по сравнению с группой контроля (9,8%). Назначение по клиническим показаниям иммуносупрессантов, таких как Олокизумаб, Барицитиниб, Тоцилизумаб, Левилимаб, используется с целью упреждающей «цитокиновый шторм» терапии и предотвращения тяжелого течения коронавирусной инфекции. Иммуносупрессия в 15 раз чаще применялась пациентам без терапии противовирусными моноклональными антителами (51,2%), чем с ней (3,4%).

Таблица

Клинические показатели коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией

Характеристика пациентов	Длительность кислородной поддержки, дни	Площадь поражения легочной ткани, %	Длительность болезни, дни
Пациенты без терапии МКА	$8,0 \pm 6,1$	$21,7 \pm 12,1$	$20,0 \pm 4,7$
Пациенты, получавшие МКА	$2,2 \pm 2,6^*$	$14,9 \pm 13,0^*$	$16,0 \pm 5,1$
Монотерапия Сотровимабом	$3,6 \pm 0,9$	$16,8 \pm 3,3^*$	$16,8 \pm 3,6$
Монотерапия Регданвимабом	$1,5 \pm 0,5$	$10,1 \pm 3,2^*$	$14,4 \pm 5,5$
Комбинация препаратов Казиривимаб и Имдевиаб	$2,8 \pm 1,2$	$19,0 \pm 3,0^*$	$18,2 \pm 3,3$
Комбинация препаратов Бамланивимаб и Этесевимаб	$1,9 \pm 0,7$	$13,9 \pm 3,5$	$16,0 \pm 5,4$

МКА — моноклональные антитела;

* различия между показателями значимы при $p < 0,05$.

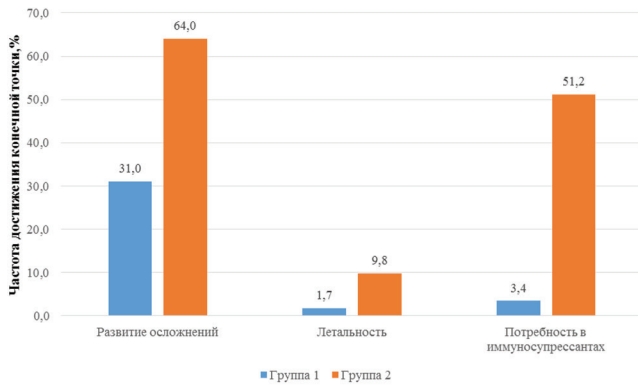


Рис. 2. Частота встречаемости исходов и осложнений коронавирусной инфекции, %: группа 1 — пациенты, получавшие препараты моноклональных антител против коронавирусной инфекции, $n = 80$; группа 2 — пациенты на стандартной противовирусной терапии без назначения моноклональных антител, $n = 164$

При сравнительном анализе эффективности терапии коронавирусной инфекции между препаратами моноклональных антител минимальная продолжительность болезни наблюдалась при использовании препарата Регданвимаб, она составляла $14,4 \pm 5,5$ дней против от $16,0 \pm 5,4$ до $18,2 \pm 3,3$ дней при других комбинациях ($p > 0,05$) (см. табл.). У таких пациентов также отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение тяжести течения заболевания и патологических изменений паренхимы легких до $10,1 \pm 3,2\%$ площади поражения. Наибольшая площадь поражения легочной ткани по данным МС КТ отмечалась у пациентов, получавших комбинацию Казиривимаба и Имдевимаба, и составила $19,0 \pm 3,0\%$. Наименее продолжительный период кислородотерапии отмечен для пациентов, получавших комбинацию препаратов Бамланивимаб и Этесевимаб ($1,9 \pm 0,7$ дня) либо Казиривимаб и Имдевимаб ($2,8 \pm 1,2$ дня), тогда как при монотерапии Сотровимабом он составил $3,6 \pm 0,9$ дня ($p > 0,05$). При сравнении эффективности использования моноклональных антител между собой в зависимости от наличия осложнений, летальных исходов и потребности в иммуносупрессивной терапии мы видим, что наименьшее количество осложнений наблюдалось у пациентов, получивших в 1-е сутки госпитализации Регданвимаб (17,6%), данный показатель был статистически значимый, при сравнении с группами пациентов, принимавших Казиривимаб и Имдевимаб либо Сотровимаб (60% и 54,5% соответственно). Летальных случаев и потребности в терапии иммуносупрессантами также не было отмечено у пациентов при использовании Регданвимаба (рис. 3). На фоне терапии Сотровимабом необходимость в использовании упреждающей иммуносупрессии была у 18,2%, летальные исходы были в 9,1% случаев.

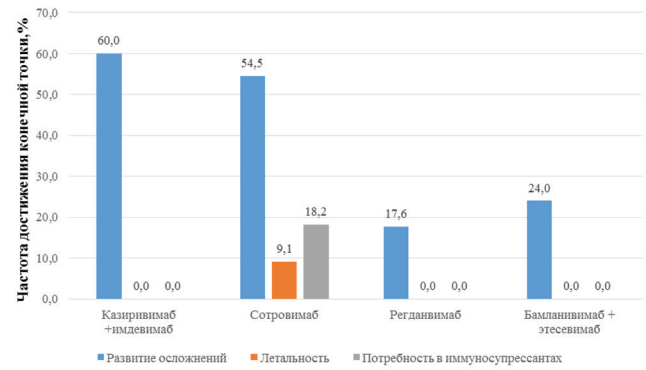


Рис. 3. Частота встречаемости осложнений и исходов у пациентов, леченных моноклональными антителами против коронавирусной инфекции, %

Обсуждение

Поскольку у пациентов эндокринологического, онкогематологического профиля и при других сопутствующих хронических заболеваниях вирусная инфекция COVID-19 зачастую приобретает тяжелое течение, есть необходимость использования тактики раннего применения моноклональных антител к специфическим белкам коронавируса [6–8]. Альтернативным профилактическим методом могла бы быть вакцинация у коморбидных пациентов, которая если не всегда предотвращала заражение, то способствовала более легкому течению заболевания, но с учетом частых мутаций вируса SARS-CoV-2 и иммуносупрессии у пациентов групп риска, после вакцинации зачастую не происходило формирование антител. Это дает преимущество в использовании моноклональных антител над вакцинацией у иммунокомпрометированных пациентов, так как связано с их избирательным связыванием с определенным участком возбудителя, быстрым достижением эффекта и высокой терапевтической эффективностью [4]. На территории Российской Федерации и в целом в мире такие биопрепараты появились практически одновременно, с небольшим интервалом, что определяет потребность в оценке эффективности проводимой терапии с применением лекарственных средств нового поколения [9, 10]. Применение таких препаратов позволило ускорить период элиминации вируса, снижало риски развития возможных осложнений у возрастных пациентов с сопутствующей патологией, что доказано в нашем исследовании. Сравнивая клиническое течение коронавирусной инфекции на фоне хронических заболеваний у пациентов, получавших и не получавших моноклональные антитела, мы пришли к заключению об эффективности использования противовирусных моноклональных антител. Это подтверждается уменьшением количества дней на кислородной поддержке, снижени-

ем количества возникающих осложнений и смертности у пациентов, принимавших указанные препараты. При введении моноклональных антител наблюдалась не только более быстрая элиминация возбудителя, но и инактивация вирусных частиц, а соответственно, не происходило парадоксальной реакции иммунной системы в виде «цитокинового шторма», требующей использования упреждающих иммунных препаратов. Ввиду того, что у пациентов 1 группы вирус быстрее элиминировался и уменьшалось время экспозиции по представлению вируса иммунорегуляторным клеткам, снижалась вероятность неконтролируемой их активации и запуска иммуноопосредованных некробиотических процессов. Данный тезис находит подтверждение в минимальной потребности в использовании иммуносупрессивной терапии. Различия в эффективности противовирусных моноклональных антител при терапии коморбидных пациентов, на наш взгляд, связаны с возможными генными мутациями вируса, что также обсуждается в публикации [11]. Так, наименьшая эффективность отмечена при использовании комбинации препаратов Казиривимаба и Имдевиваба и монотерапии Сотровимабом. В результате мутагенеза появляются ускользающие из-под противовирусного контроля новые штаммы, способные вызывать рецидив вирусемии и продолжение клинической симптоматики COVID-19 [12]. В нашем исследовании у 3 пациентов с наличием хронического миелолейкоза вирус SARS-CoV-2 обнаруживался более полугода, причем эти больные получали различные сочетания противовирусных препаратов и моноклональных антител, а также инфузии патогенредуцированной антиковидной плазмы и иммуноглобулина против COVID-19. Ответ на лечение был отмечен только к 9–10-му месяцу после начала коронавирусной болезни, но была прервана плановая схема химиотерапии, что усугубило течение основного заболевания. Подобные наблюдения свидетельствуют о возможных генетических мутациях SARS-CoV-2 у пациентов с иммунодефицитом на фоне имеющих миелопролиферативных заболеваний [13–15].

Вопросы безопасности терапии вирус-нейтрализующими моноклональными антителами обсуждаются в литературе, и в доступных исследованиях подчеркивается минимальное количество нежелательных явлений [16–18]. По данным RECOVERY Collaborative Group, в течение первых 72 ч после введения препарата у 4% пациентов наблюдались лихорадка и внезапная гипотензия, у 2% — тромботические события, у 21% прогрессировала дыхательная недостаточность [19]. В нашей практике не было зарегистрировано ни одного серьезного события на фоне проводимой терапии, в единичных случаях у пациентов после введения препара-

тов наблюдались кратковременная слабость, тошнота и головокружение.

Заключение

Препараты синтетических рекомбинантных моноклональных нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 при условии их использования в ранние сроки болезни значительно уменьшают тяжесть течения коронавирусной инфекции, вероятность развития осложнений и значимо снижают летальность у коморбидных пациентов. Продемонстрирована целесообразность использования моноклональных антител ввиду ускорения срока элиминации вируса, что предотвращает назначение иммуносупрессивной терапии, развитие осложнений и снижает летальность. Среди данной группы препаратов в нашем исследовании преимущество имел Регданвимаб, на что указывало отсутствие летальности пациентов и сокращение сроков заболевания.

Вклад авторов в работу над статьей

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Литература

1. Колодей, Л.В. Алгоритмы медикаментозной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с удлинением интервала QT / Л.В. Колодей, В.А. Снежицкий, А.В. Ардашев // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2020. — Т. 18, № 2. — С. 203–210.
2. Шестакова, М.В. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации / М.В. Шестакова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66, № 1. — С. 35–46.
3. Зинченко, А.В. COVID-19 в гематологическом стационаре, течение и исходы / А.В. Зинченко [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2021. — Т. 7, № 2. — С. 131–141.
4. Фомина, Д.С. Вируснейтрализующие моноклональные антитела при COVID-19: механизм действия и результаты исследований / Д.С. Фомина [и др.] // *Pediatrics named after GN Speransky*. — 2022. — № 3.
5. Балыкова, Л.А. Изучение клинико-патогенетических эффектов противовирусного препарата на основе фавипиравина у коморбидных пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе лечения / Л.А. Балыкова [и др.] // Фармация и фармакология. — 2021. — Т. 9, № 6. — С. 454–464.
6. Клыпа, Т.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения / Т.В. Клыпа [и др.] // Клиническая практика. — 2020. — Т. 11, № 2. — С. 6–20.
7. Иванова, М.З. Предикторы тяжелого течения заболевания и высокой летальности у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом / М.З. Иванова [и др.] // Фарматека. — 2021. — Т. 28, № 4. — С. 10–15.
8. Мазуров, В.И. Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями / В.И. Мазуров [и др.] // РМЖ. — 2020. — Т. 28, № 11. — С. 4–8.

9. Аронова, Е.С. Противоревматические препараты и COVID-19: разочарования и надежды / Е.С. Аронова, Б.С. Белов // Медицинский совет. — 2021, № 10. — С. 134–139.

10. Балькова, Л.А. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир / Л.А. Балькова [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2020. — Т. 9, № 3 (34). — С. 16–29.

11. Маркина У.А. Эффективность и безопасность регданвиба у пациентов с легким/среднетяжелым течением COVID-19 и высоким риском прогрессирования заболевания: ретроспективное исследование в условиях стационара кратковременного пребывания / У.А. Маркина [и др.] // Терапевтический архив. — 2022. — Т. 94, № 5. — С. 675–682.

12. Хайтович, А.Б. Коронавирусные инфекции (мутации, генотипы) / А.Б. Хайтович, П.А. Ермачкова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. — 2021. — Т. 11, № 1. — С. 61–75.

13. Капуста, А.А. Молекулярно-генетические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 (литературный обзор) / А.А. Капуста // Новые импульсы развития: вопросы научных исследований. — 2021. — № 1. — С. 17–30.

14. Мишина А.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), сочетанная с туберкулезом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом / А.В. Мишина [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2021. — Т. 13, № 1. — С. 80–87.

15. Сахоненко, Л.В. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Л.В. Сахоненко, М.В. Мокшина // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2021. — № 2 (84). — С. 99–100.

16. Баклаушев, В.П. Предварительные итоги исследования безопасности и эффективности плазмы реконвалесcentов в терапии COVID-19 / В.П. Баклаушев [и др.] // Клиническая практика. — 2020. — Т. 11, № 2. — С. 38–50.

17. Крюков, А.В. Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19: обзор литературы / А.В. Крюков [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. — 2022. — Т. 10, № 4. — С. 326–344.

18. Лебедкина, М.С. Применение комбинации вируснейтрализующих моноклональных антител касиривимаба и имдевимаба при легком и среднетяжелом течении COVID-19 у пациентов с высоким риском прогрессии. Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования / М.С. Лебедкина [и др.] // Терапевтический архив. — 2023. — Т. 95, № 6. — С. 494–499.

19. Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399:665-76. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00163-5.

References

1. Kolocey L. V., Snezhitsky V. A., Ardashev A. V. Algorithms for drug therapy of coronavirus infection (COVID-19) in patients with prolongation of the QT interval // *Journal of Grodno State Medical University*. — 2020. — Vol. 18. — No. 2. — P. 203-210.

2. Shestakova M. V. et al. Diabetes mellitus and COVID-19: analysis of clinical outcomes according to the diabetes registry of the Russian Federation // *Problems of Endocrinology*. — 2020. — Vol. 66. — No. 1. — P. 35-46.

3. Zinchenko A. V. et al. COVID-19 in a hematology hospital, course and outcomes // *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. — 2021. — Vol. 7. — No. 2. — P. 131-141.

4. Fomina D. S. et al. Virus-neutralizing monoclonal antibodies in COVID-19: mechanism of action and research results // *Pediatrics named after G.N. Speransky*. — 2022. — No. 3.

5. Balykova L. A. et al. Study of clinical and pathogenetic effects of an antiviral drug based on favipiravir in comorbid patients with COVID-19 at the outpatient stage of treatment // *Pharmacy and Pharmacology*. — 2021. — Vol. 9. — No. 6. — P. 454-464.

6. Klypa T. V. et al. Clinical characteristics of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. Predictors of severe course // *Clinical practice*. — 2020. — Vol. 11. — No. 2. — P. 6-20.

7. Ivanova M. Z. et al. Predictors of severe disease course and high mortality in patients with COVID-19 and diabetes mellitus // *Pharmateka*. — 2021. — Vol. 28. — No. 4. — P. 10-15.

8. Mazurov V. I. et al. Features of the course and factors of unfavorable prognosis of coronavirus infection COVID-19 in patients with immunoinflammatory diseases // *RMJ*. — 2020. — Vol. 28. — No. 11. — P. 4-8.

9. Aronova E. S., Belov B. S. Antirheumatic drugs and COVID-19: disappointments and hopes // *Medical Council*. — 2021. — No. 10. — P. 134-139.

10. Balykova LA et al. New Possibilities of Targeted Antiviral Therapy for COVID-19: Results of a Multicenter Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Areplivir // *Infectious Diseases: News. Opinions. Training*. — 2020. — Vol. 9. — No. 3 (34). — P. 16-29.

11. Markina UA et al. Efficacy and Safety of Regdanvimab in Patients with Mild/Moderate COVID-19 and a High Risk of Disease Progression: A Retrospective Study in a Short-Stay Hospital // *Therapeutic Archives*. — 2022. — Vol. 94. — No. 5. — P. 675-682.

12. Khaitovich A. B., Ermachkova P. A. Coronavirus infections (mutations, genotypes) // *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. — 2021. — Vol. 11. — No. 1. — P. 61-75.

13. Kapusta A. A. Molecular genetic features of coronavirus infection COVID-19 (literature review) // *New impulses of development: issues of scientific research*. — 2021. — No. 1. — P. 17-30.

14. Mishina A. V. et al. Novel coronavirus infection (COVID-19), combined with tuberculosis, in patients at late stages of HIV infection with immunodeficiency // *HIV infection and immunosuppression*. — 2021. — Vol. 13. — No. 1. — P. 80-87.

15. Sakhonenko L. V., Mokshina M. V. Clinical features of gastrointestinal tract damage in a new coronavirus infection (COVID-19) // *Pacific Medical Journal*. — 2021. — No. 2 (84). — P. 99-100.

16. Baklaushev V. P. et al. Preliminary results of the study of the safety and efficacy of convalescent plasma in the treatment of COVID-19 // *Clinical practice*. — 2020. — Vol. 11. — No. 2. — P. 38-50.

17. Kryukov A. V. et al. Safety of pharmacotherapy in patients with COVID-19: a literature review // *Safety and risk of pharmacotherapy*. — 2022. — Vol. 10. — No. 4. — P. 326-344.

18. Lebedkina M. S. et al. Use of a combination of virus-neutralizing monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab in mild and moderate COVID-19 in patients with a high risk of progression. Results of a non-interventional observational study // *Therapeutic archive*. — 2023. — Vol. 95. — No. 6. — P. 494-499.

19. Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399:665-76. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00163-5.

Авторский коллектив:

Сокотун Светлана Анатольевна — доцент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: sokotun.s@mail.ru

Симакова Анна Ивановна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; e-mail: anna-inf@yandex.ru

Михайлов Александр Олегович — доцент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: mao1991@mail.ru

Плехова Наталья Геннадьевна — заведующая междисциплинарным научно-исследовательским центром Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.б.н., доцент; e-mail: pl_nat@hotmail.com