

Современные возможности в профилактике COVID-19 у особых групп пациентов

Загребнева Алена Игоревна
Долгов Владислав Владимирович

ГКБ №52 ДЗМ



Загребнева Алена Игоревна



Главный внештатный специалист - ревматолог
г. Москвы

Заведующая клинико-диагностическим отделением №2 ГБУЗ «ГКБ
№52 ДЗМ»



Доцент кафедры общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО Российский
Национальный Исследовательский Медицинский Университет им.



Н.И. Пирогова

К.м.н., врач-ревматолог высшей категории



Долгов Владислав Владимирович



Врач-ревматолог клинико-диагностического отделения №2 ГБУЗ
«ГКБ №52 ДЗМ»



Специалист ОМО по ревматологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»

Неудовлетворенная потребность и повышенная заболеваемость в группах высокого риска

**В США
приблизитель-
но у 3 %**

взрослого населения наблюдается иммунодефицит от умеренной до тяжелой степени, что приводит к повышенной восприимчивости к COVID-19¹⁻³



Гемобластозы³



Текущая химиотерапия³



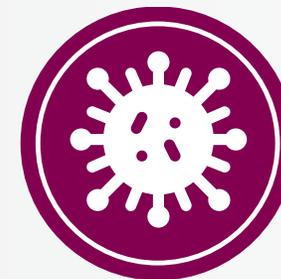
Трансплантация органов³



Диализ⁴



Прием иммуносупрессантов^a



Первичный иммунодефицит

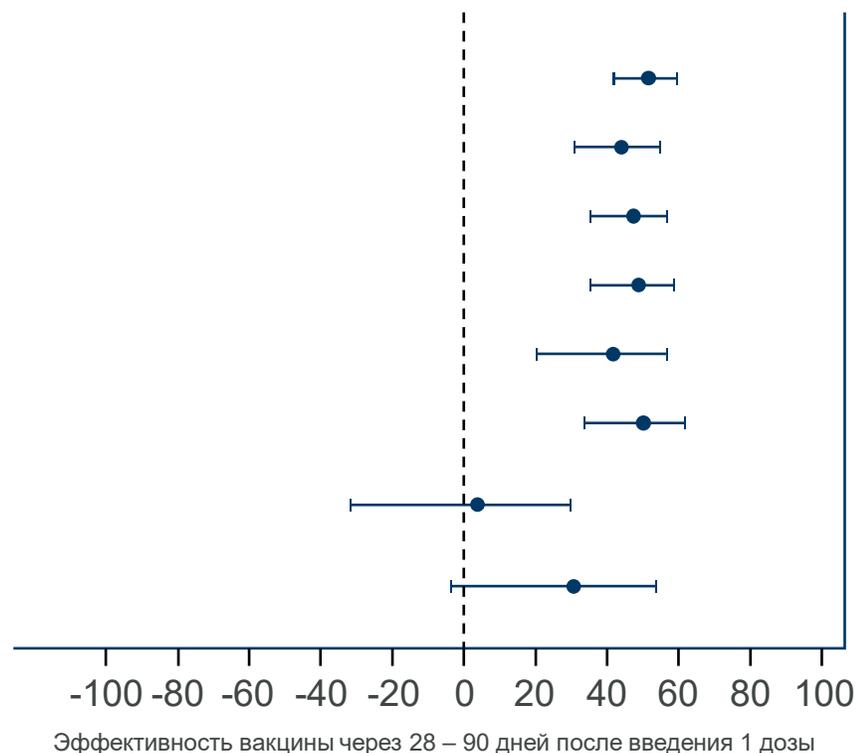
^aИммуносупрессанты могут быть представлены лекарственными препаратами для лечения неходжкинской лимфомы, системной красной волчанки, рассеянного склероза, ревматоидного артрита.^{3,5} COVID-19 (coronavirus disease 2019) – коронавирусная инфекция 2019 г.; США – Соединенные штаты Америки.

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.

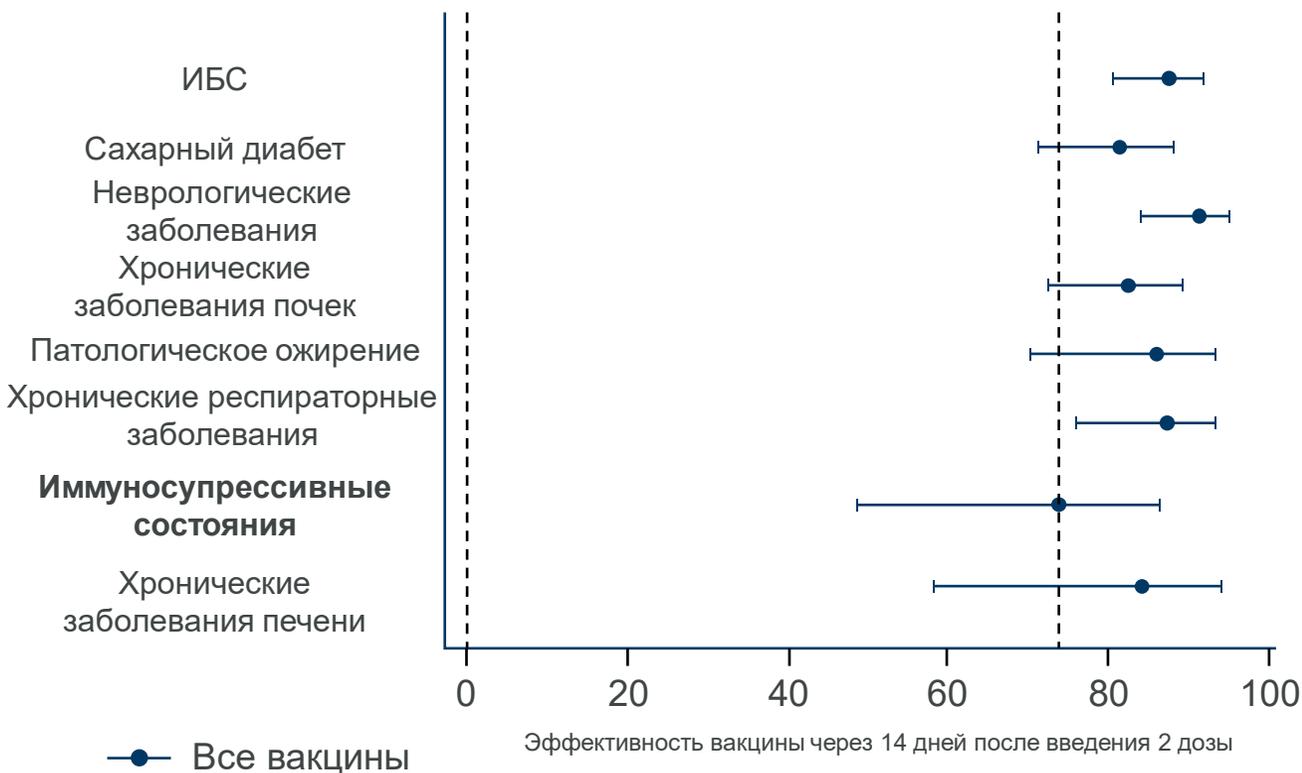
Эффективность вакцины против COVID-19^a у лиц с нарушением функции иммунной системы

В Великобритании проведены когортное исследование и исследование случай-контроль с использованием метода вложенной выборки среди участников с отрицательным результатом для оценки эффективности вакцины^а:
из 5 642 687 человек 1 054 510 относились к группе риска

Эффективность вакцины через 28-90 дней после введения первой дозы



Эффективность вакцины более чем через 14 дней после введения второй дозы



^aЭВ в отношении предотвращения заболевания с клиническими проявлениями, потребовавшего обращения за медицинской помощью.

4 ИБС – ишемическая болезнь сердца и заболевание сосудов; COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 г.; ЭВ – эффективность вакцины.

Whitaker HJ et al. Preprint published online. Knowledge Hub. 2021. <https://khub.net/documents/135939561/430986542/RCGP+VE+riskgroups+paper.pdf/a6b54cd9-419d-9b63-e2bf-5dc796f5a91f>



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			
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)

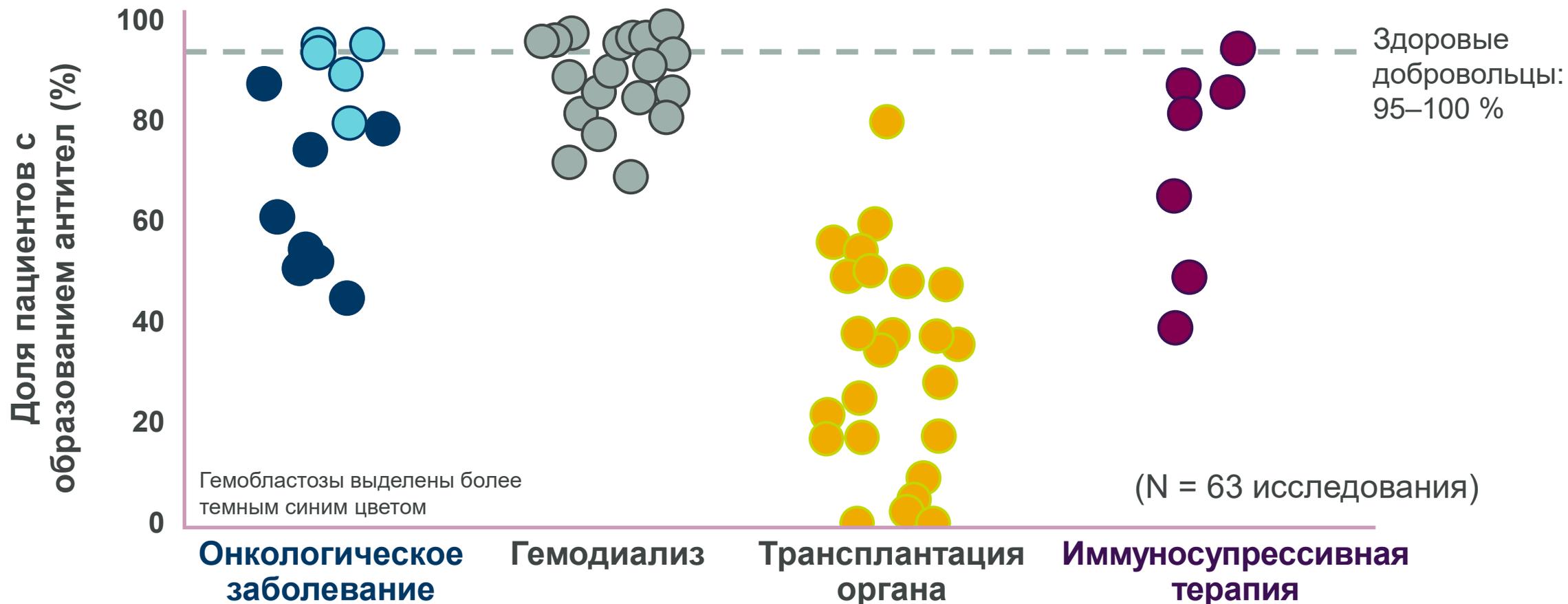
^aЭффективность вакцинации оценивали, сравнивая отношения шансов при предварительной вакцинации мРНК-вакциной между пациентами, госпитализированными с COVID-19, и контрольными госпитализированными пациентами с отрицательным результатом теста на SARS-CoV-2. Представленная информация основана на препринте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

5 доверительный интервал; мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота; США - Соединенные Штаты Америки.

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

Доля лиц с образованием антител после двух доз мРНК-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

Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups

Clodoveo Ferri ^{a, b, c, d, e}, Francesco Ursini ^e, Laura Gragnani ^d, Vincenzo Raimondo ^b, Dilia Giuggioli ^a, Rosario Foti ^e, Maurizio Caminiti ^f, Domenico Olivo ^g, Giovanna Cuomo ^h, Marcella Visentini ⁱ, Fabio Cacciapaglia ^j, Roberta Pellegrini ^k, Erika Pigatto ^l, Teresa Urraro ^m, Caterina Naclerio ^m, Antonio Tavoni ⁿ, Lorenzo Puccetti ⁿ, Giuseppe Varcasia ^o, Ilaria Cavazzana ^p, Massimo L'Andolina ^q ... Alessandro Antonelli ^u

478 невыбранных пациентов с ИВРЗ (средний возраст 59 ± 15 лет)

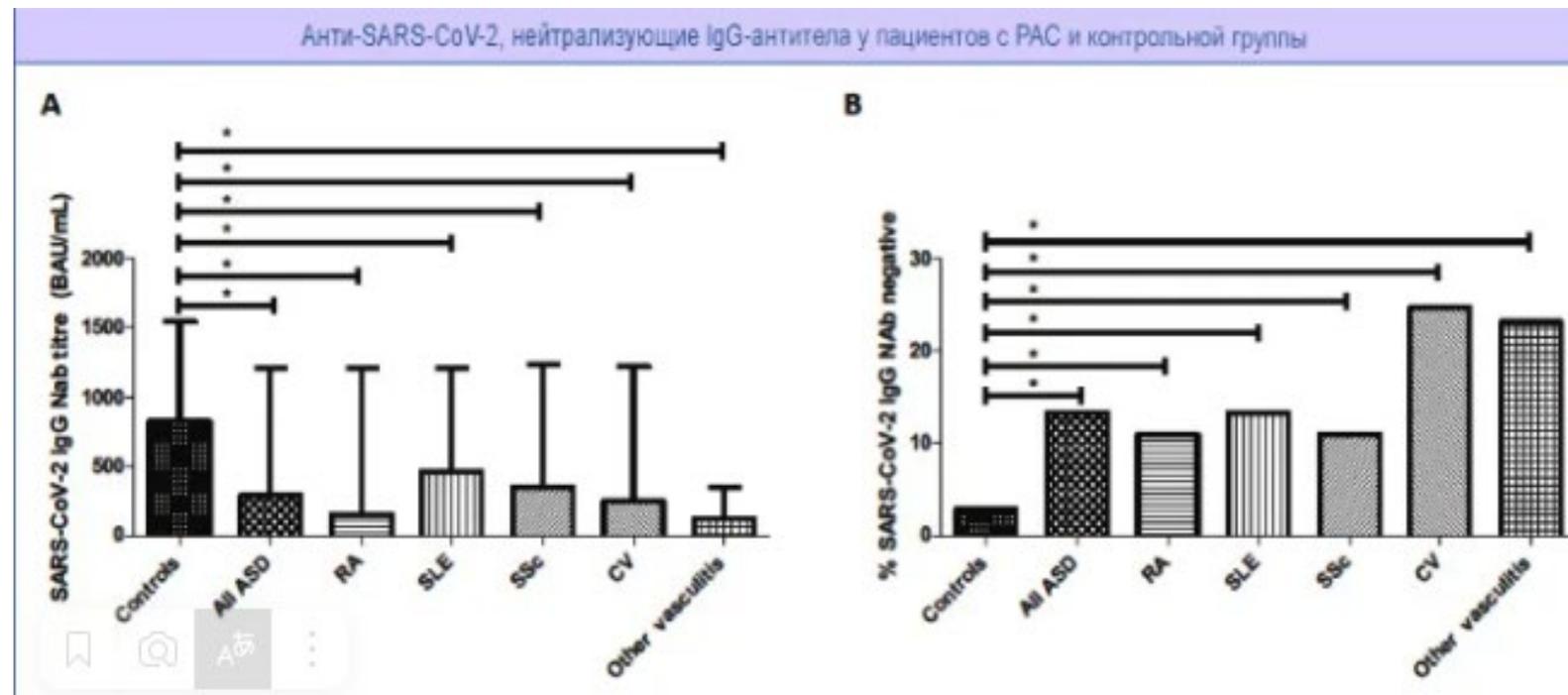
- 101 пациент с РА
- 38 пациентов с СКВ
- 265 пациентов с ССД
- 61 пациент с криоваскулитом
- 13 пациент с другими видами васкулитов

Контрольная группа: 502 человека из общей популяции (средний возраст 59 ± 14 лет).

Иммуногенность вакцин против COVID-19 с мРНК* (BNT162b2 и mRNA-1273) оценивали путем измерения сывороточных IgG-нейтрализующих антител (NAb) на образцах, полученных в течение 3 недель после цикла вакцинации.

Нарушение иммуногенности к вакцинам COVID-19 при аутоиммунных системных заболеваниях.

Высокая распространенность отсутствия ответа в разных подгруппах пациентов



Титр IgG-нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 (NAb) (А) и процентная доля не ответивших (Б) при аутоиммунных системных заболеваниях (РАС) и контроле. NAb анти-SARS-CoV-2 IgG был измерен через 1-3 недели после второй дозы вакцины у пациентов с РАС и контрольной группы.

Из-за недостаточного ответа на вакцину лица со сниженной функцией иммунной системы 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:

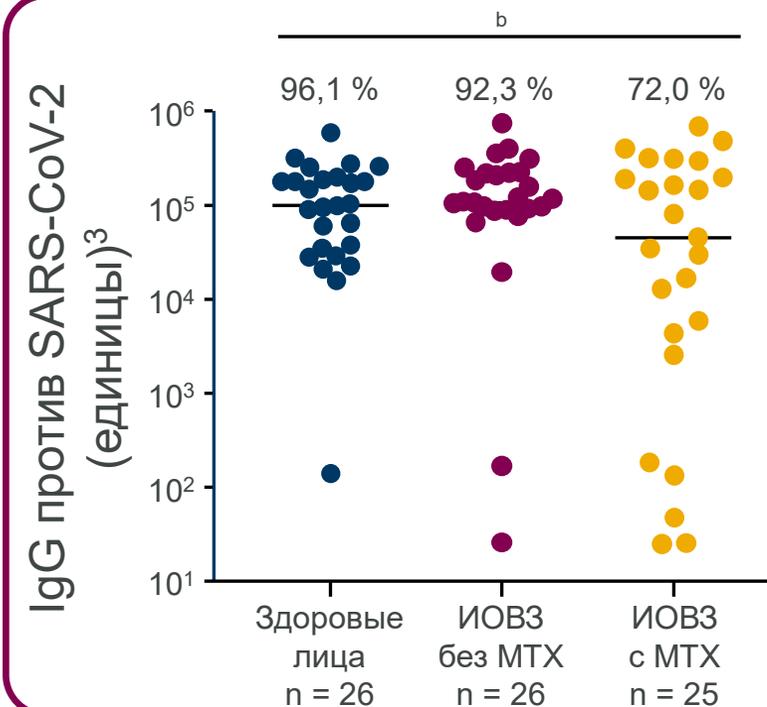
Трансплантация органа

Гемобластозы

Лечение иммуномодуляторами

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,a}

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



^aBNT162b2 мРНК-вакцина против COVID-19 ³; ^bp < 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; ИОВЗ - иммуноопосредованное воспалительное заболевание; мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота; ГИБП – генно-инженерные 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.

Из-за недостаточного ответа на вакцину лица со сниженной функцией иммунной системы 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

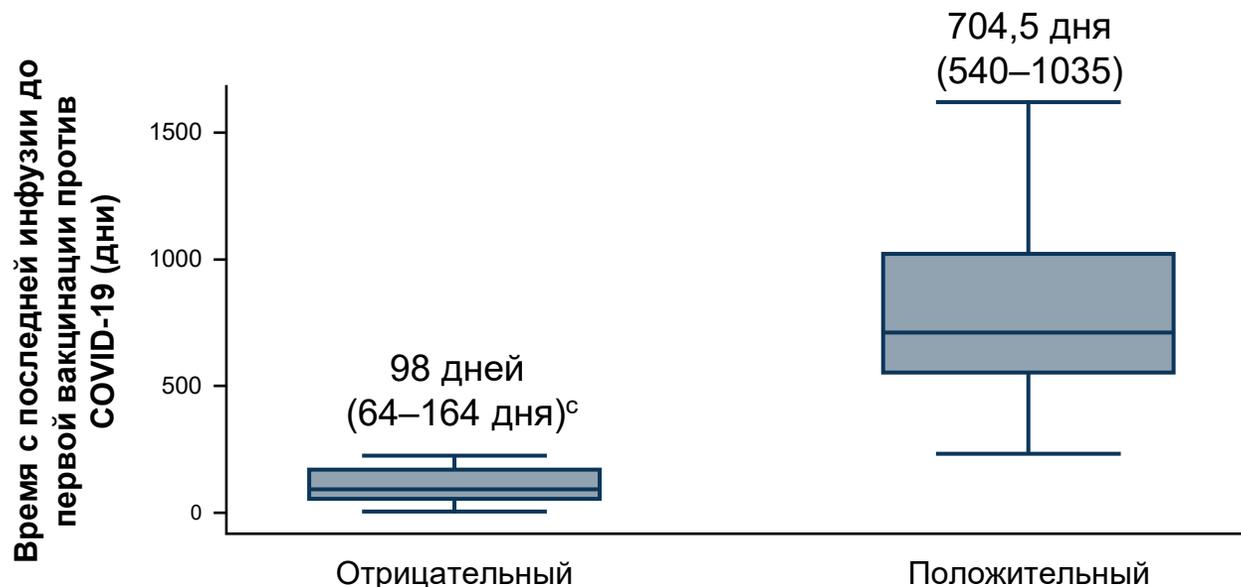
Иммуносупрессивная терапия

При ретроспективном анализе амбулаторных карт пациентов с ревматическими заболеваниями, получивших не менее одной дозы вакцины против COVID-19, проводили серологический скрининг на наличие антител к шиповидному белку вируса SARS-CoV-2⁴

95 %
(n = 20/21)

Среди 21 пациента с отрицательным серологическим результатом 20 пациентов получали лечение ритуксимабом^{4,a}

Время с последней инфузии ритуксимаба до серологического ответа на вакцину против COVID-19^{4,b}



^aТолько один пациент с отрицательным серологическим результатом получал лечение белимуабом⁴; ^bМедиана дней от последней инфузии ритуксимаба составила 98 дней у пациентов с отрицательным ответом (n = 20) и 704 дня у пациентов (n = 10) с положительным ответом⁴; ^cp < 0,001. Часть представленной информации 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 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.

An update on the considerations for patients with rheumatic disease being treated with rituximab during the COVID-19 pandemic and the potential drug treatment strategies

Benjamin Bennett , Hasan Tahir , Sujata Ganguly & Arumugam Moorthy

Pages 1695-1700 | Received 27 May 2022, Accepted 28 Sep 2022, Accepted author version posted online: 30 Sep 2022, Published online: 05 Oct 2022

 Download citation

 <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2131395>



Основные положения

- Ритуксимаб в значительной степени коррелирует с увеличением заболеваемости и смертности от COVID-19 в целом ряде исследований у пациентов с ревматическими заболеваниями.
- Пациенты, получающие ритуксимаб, часто не могут обеспечить эффективный гуморальный ответ как на первичную вакцинацию против SARS-CoV-2, так и на программы бустера.
- Вакцинация против SARS-CoV-2, тем не менее, вызывает T-клеточный ответ даже у пациентов, у которых не происходит сероконверсии.
- Там, где позволяет активность заболевания, некоторым группам пациентов может быть полезно отложить прием ритуксимаба, чтобы провести полную вакцинацию.
- Для лечения и профилактики COVID-19 может использоваться нейтрализующая терапия антителами.

Из-за недостаточного ответа на вакцину лица со сниженной функцией иммунной системы остаются в группе риска инфицирования SARS-CoV-2¹⁻⁵

Пациенты могут оставаться в группе риска по SARS-CoV-2, если они имеют или получают¹⁻⁵:

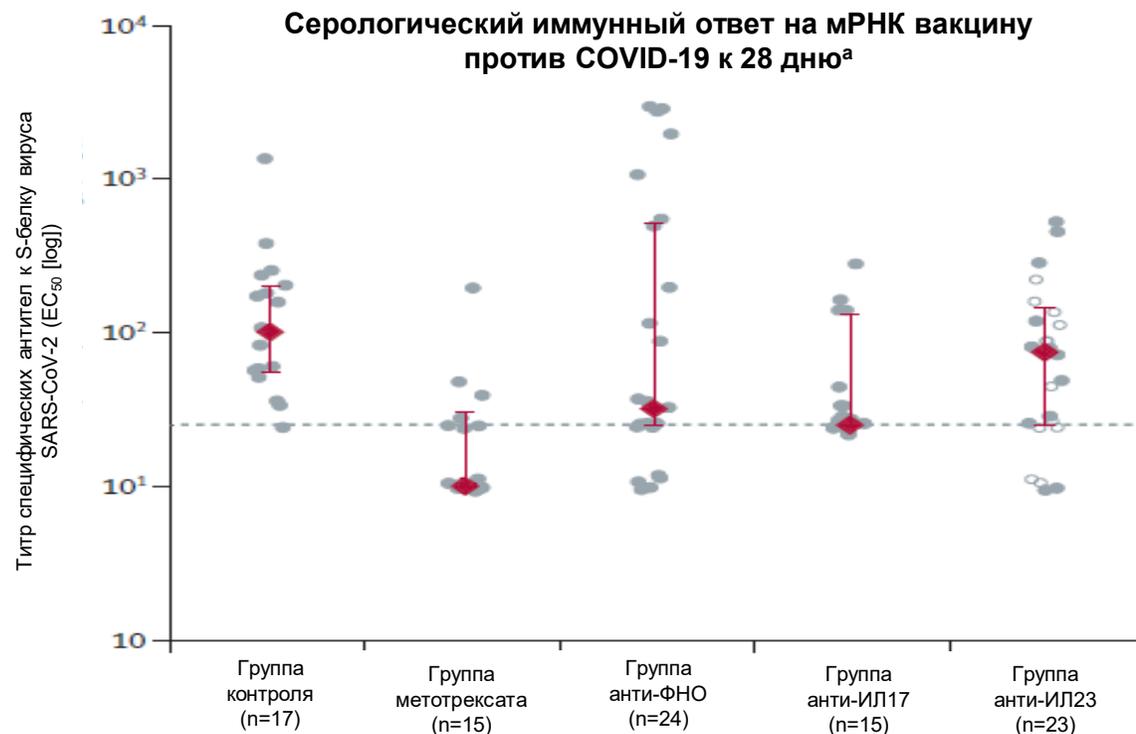
Трансплантация органа

Гемобластозы

Иммуносупрессивная терапия

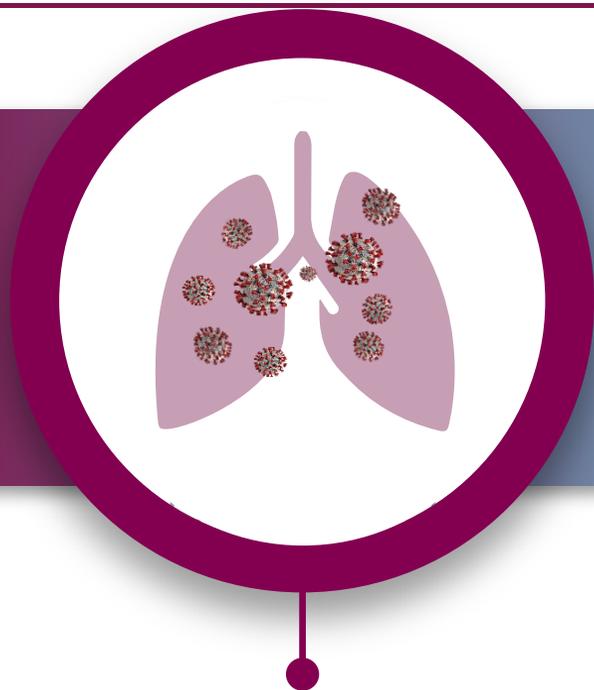
В когортном исследовании с участием пациентов ревматологического профиля, получивших не менее одной дозы вакцины против COVID-19, проводили серологический скрининг на наличие антител к шиповидному белку вируса SARS-CoV-2⁵

78% пациентов на иммуносупрессивной терапии имели ответ на вакцинацию, при этом самый низкий уровень сероконверсии в группе пациентов, получавших метоптрексат – 47% (7 из 15)⁵



^aКружки отражают отдельные значения. Красные ромбы и линии диапазона указывают медиану и IQR. В группе анти-ИЛ23 заштрихованные кружки обозначают участников, получавших ингибиторы ИЛ-23p19, а пустые кружки обозначают участников, получавших ингибитор ИЛ-12/23p40. Горизонтальная пунктирная линия указывает порог сероконверсии. 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, ФНО – фактор некроза опухоли, ИЛ – интерлейкин, мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота, EC₅₀ – половина максимальной эффективной концентрации, IQR – межквартильный интервал
 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. Mahil SK et al *Lancet Rheumatol* 2021; 3: e627–37 [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00212-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00212-5) дата доступа 20.03.2022

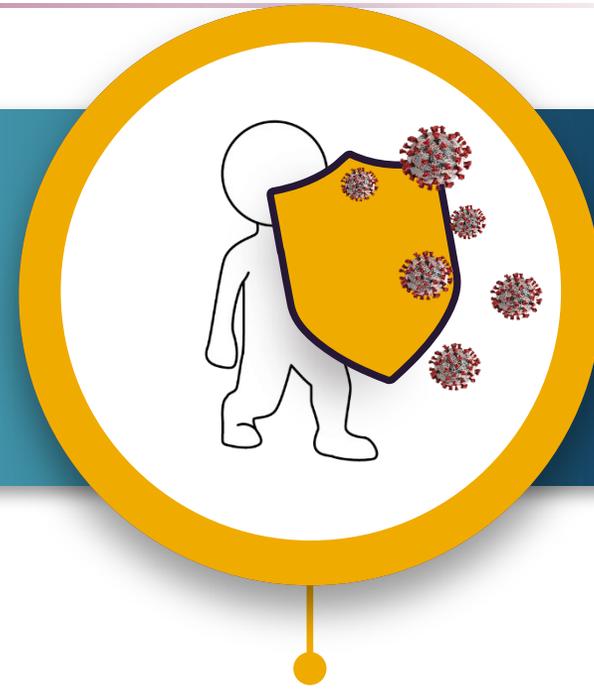
COVID-19: нерешенные вопросы



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.

Моноклональные антитела: подход к профилактике и лечению вирусных инфекций

АТ являются важным компонентом иммунного ответа клетки-хозяина на вирусные патогены¹

мАТ синтезируются в лаборатории² с целью имитации естественных АТ и нейтрализации чужеродных веществ³

мАТ связываются с одним и тем же антигеном и вырабатываются одним клоном В-клеток⁴

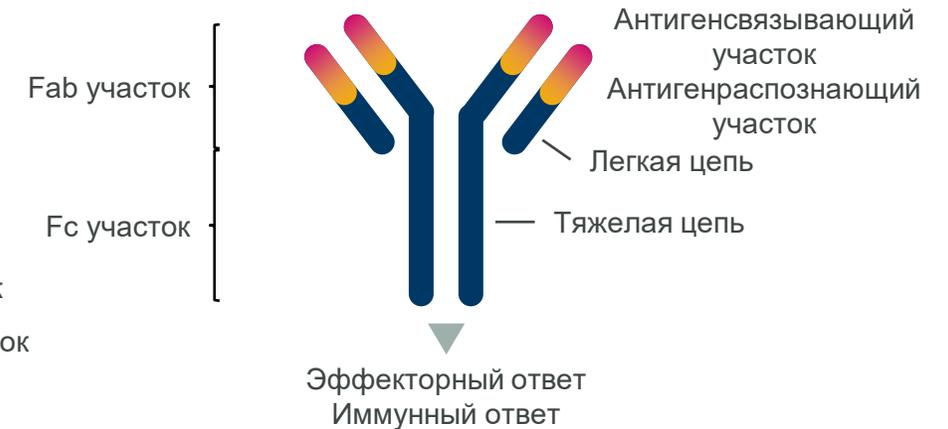
Благодаря уникальному процессу созревания, мАТ могут становиться высокоспецифичными по отношению к вирусным антигенам¹

мАТ являются одним из терапевтических решений в лечении инфекционных болезней¹

мАТ могут быть модифицированы с целью продления периода полураспада и снижения вероятности развития антителозависимого усиления инфекции^{5,6}

Общая структура мАТ

- Константный участок
- Варибельный участок

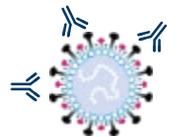
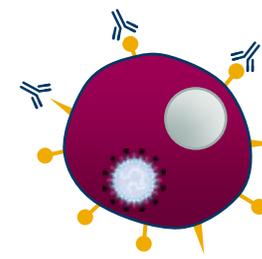
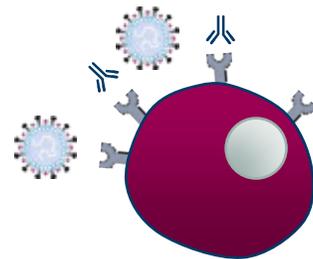


мАТ могут вызывать нейтрализацию вируса различными путями³

Связывание с клеточным рецептором, необходимое для проникновения вируса

Связывание со свободными вирусными антигенами, расположенными на поверхности клетки

Связывание со свободно циркулирующим вирусом



АТ – антитело; мАТ – моноклональное антитело; Fab (fragment antigen-binding) – антигенсвязывающий фрагмент; Fc (fragment crystallizable) – кристаллизуемый фрагмент

1. Salazar G et al. *NPI Vaccines*. 2017. <https://dx.doi.org/10.1038/s41541-017-0019-3>. Accessed July 16, 2020; 2. Payne WJ Jr et al. *Clin Microbiol Rev*. 1988. <https://dx.doi.org/10.1128/cmr.1.3.313>. Accessed July 17, 2020; 3. Pelegrin M et al. *Trends Microbiol*. 2015. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2015.07.005>. Accessed July 17, 2020; 4. Liu JKH. *Ann Med Surg (Lond)*. 2014. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2014.09.001>. Accessed July 16, 2020; 5. Saunders KO. *Front Immunol*. 2019;10:1296. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01296>. Accessed April 29, 2021; 6. Taylor PC et al. Online ahead of print. *Nat Rev Immunol*. 2021

Группы пациентов, нуждающиеся в пассивной иммунизации против COVID-19¹⁻⁵

Пациенты со сниженной функцией иммунной системы



Пациенты с первичным иммунодефицитом



Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию



Пациенты с онкогематологическими заболеваниями



Пациенты с хронической болезнью почек, находящиеся на гемодиализе

ЛИЦА, ИМЕЮЩИЕ ПОВЫШЕННЫЙ РИСК ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19:



Ожирение (ИМТ \geq 35)



Сердечно-сосудистое заболевание, включая артериальную гипертензию



Хроническое заболевание легких, включая бронхиальную астму, ХОБЛ



Сахарный диабет 1 или 2 типа

Концепция по приоритетной доконтактной профилактике комбинированными МАТ

Стратификация пациентов с ревматическими заболеваниями по рискам инфицирования COVID-19

Очень высокий риск	Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
Беременные + ревматическое заболевание (наличие цитостатической терапии риски увеличивает)	Ревматические заболевания с проведением патогенетической терапии (с использованием <u>глюкокортикостероидов</u> в дозах более 7,5 мг/сут в перерасчете на преднизолон, <u>пиклофосамида</u> , <u>метотрексата</u> , <u>лефлуномида</u> , ММФ, <u>азатиоприна</u>)	Ревматические заболевания с проведением патогенетической терапии (<u>сульфасалазин</u> , <u>гидроксихлорохин</u> , <u>дозы ГКС</u> менее 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон)	Ревматические заболевания в ремиссии, с поддерживающей терапией <u>гидроксихлорохином</u>
Ревматические заболевания с проведением патогенетической терапии <u>ритуксимабом</u> (деплегия В-клеток)		Ревматические заболевания с проведением патогенетической терапии <u>ГИБП</u> (за исключением препарата <u>ритуксимаб</u>)	
Интерстициальное поражение легких в рамках ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, системная склеродермия, синдром <u>Шегрена</u> , смешанное заболевание соединительной ткани, <u>дермато- и полимиозит</u> , др)			
Вторичный иммунодефицит на фоне патогенетической терапии ревматических заболеваний			

Профилактика COVID-19

Специфическая

- Вакцинация
- Использование комбинации моноклональных антител длительного действия*

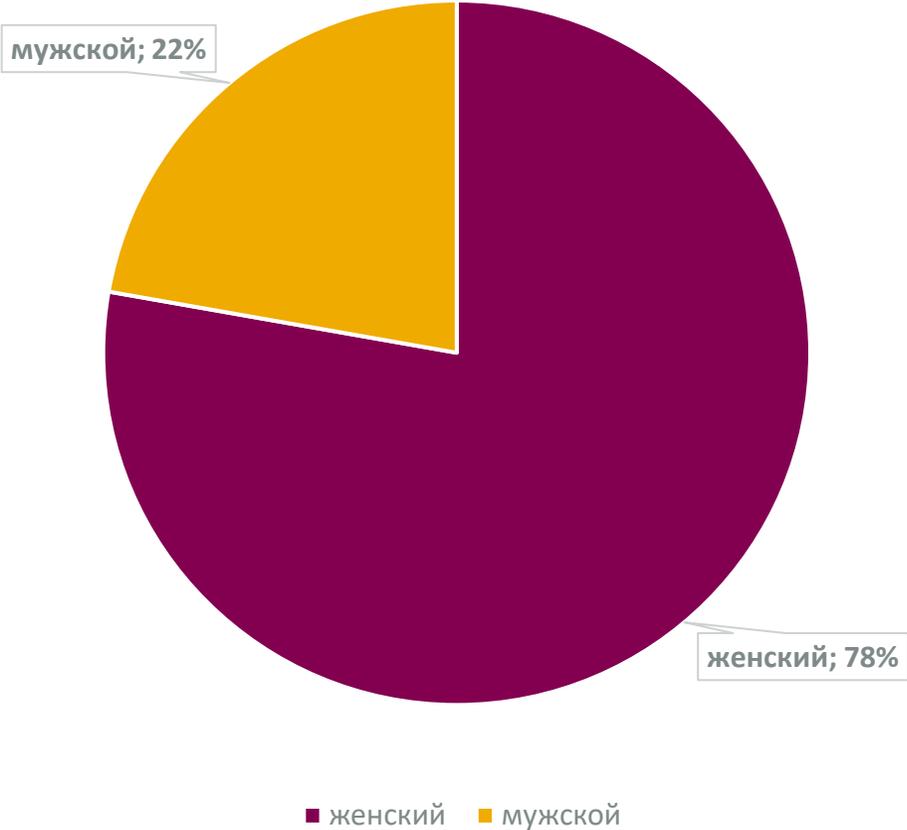
Неспецифическая

- мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции



Доконтактная профилактика комбинированными моноклональными антителами

Пол



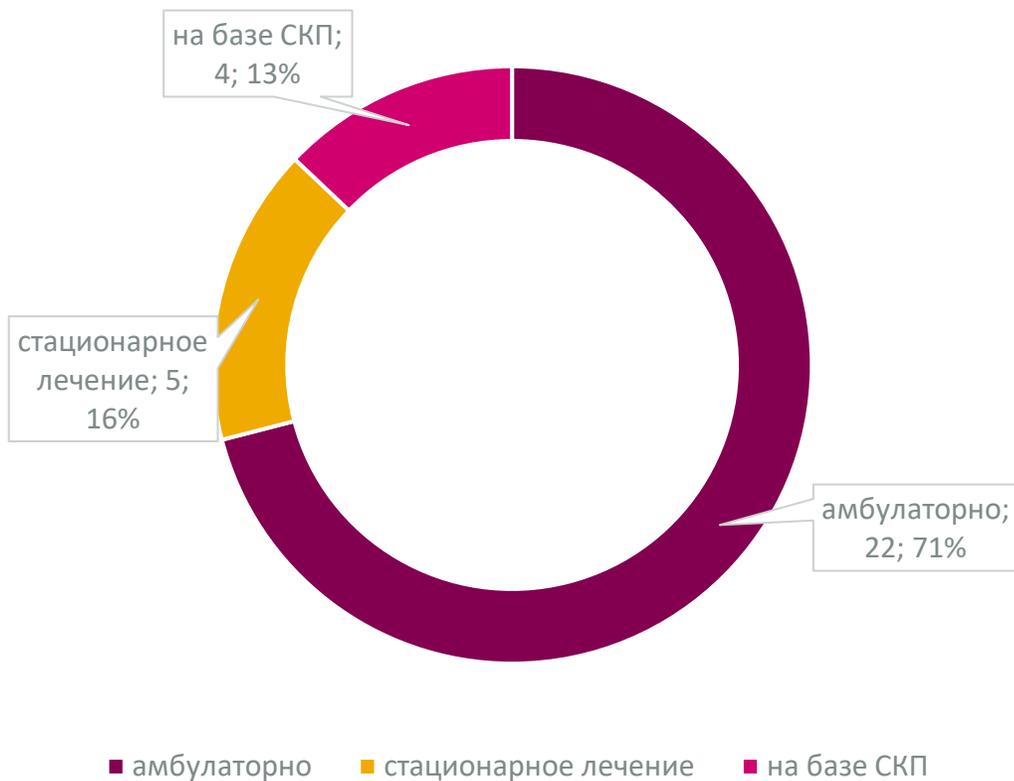
Диагноз



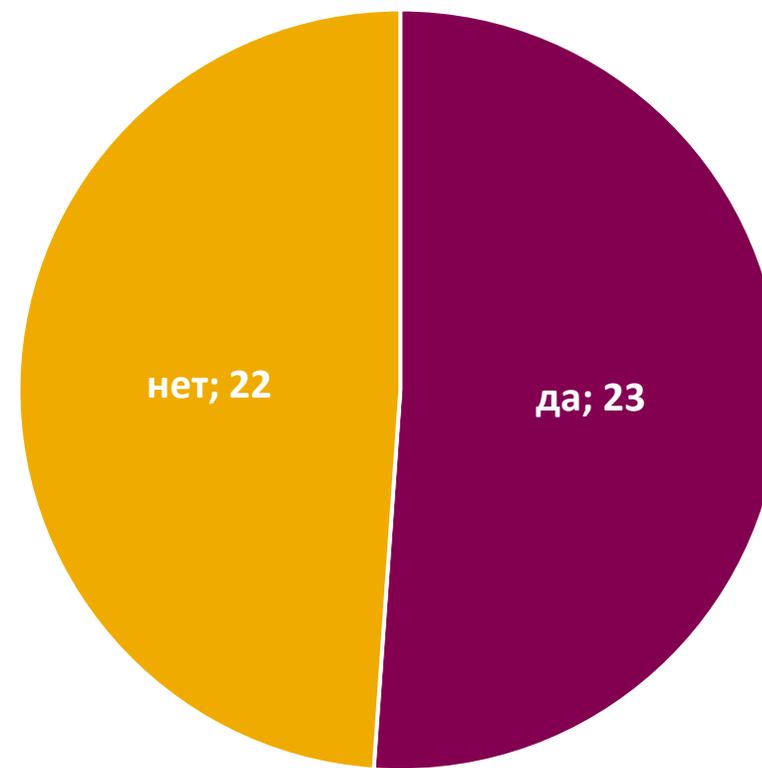
* Препараты не зарегистрированы на территории Российской Федерации
Антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA, от англ. anti-neutrophilic antibodies)

Доконтактная профилактика комбинированными моноклональными антителами

Пациенты, перенесшие COVID-19 до проведения доконтактной профилактики



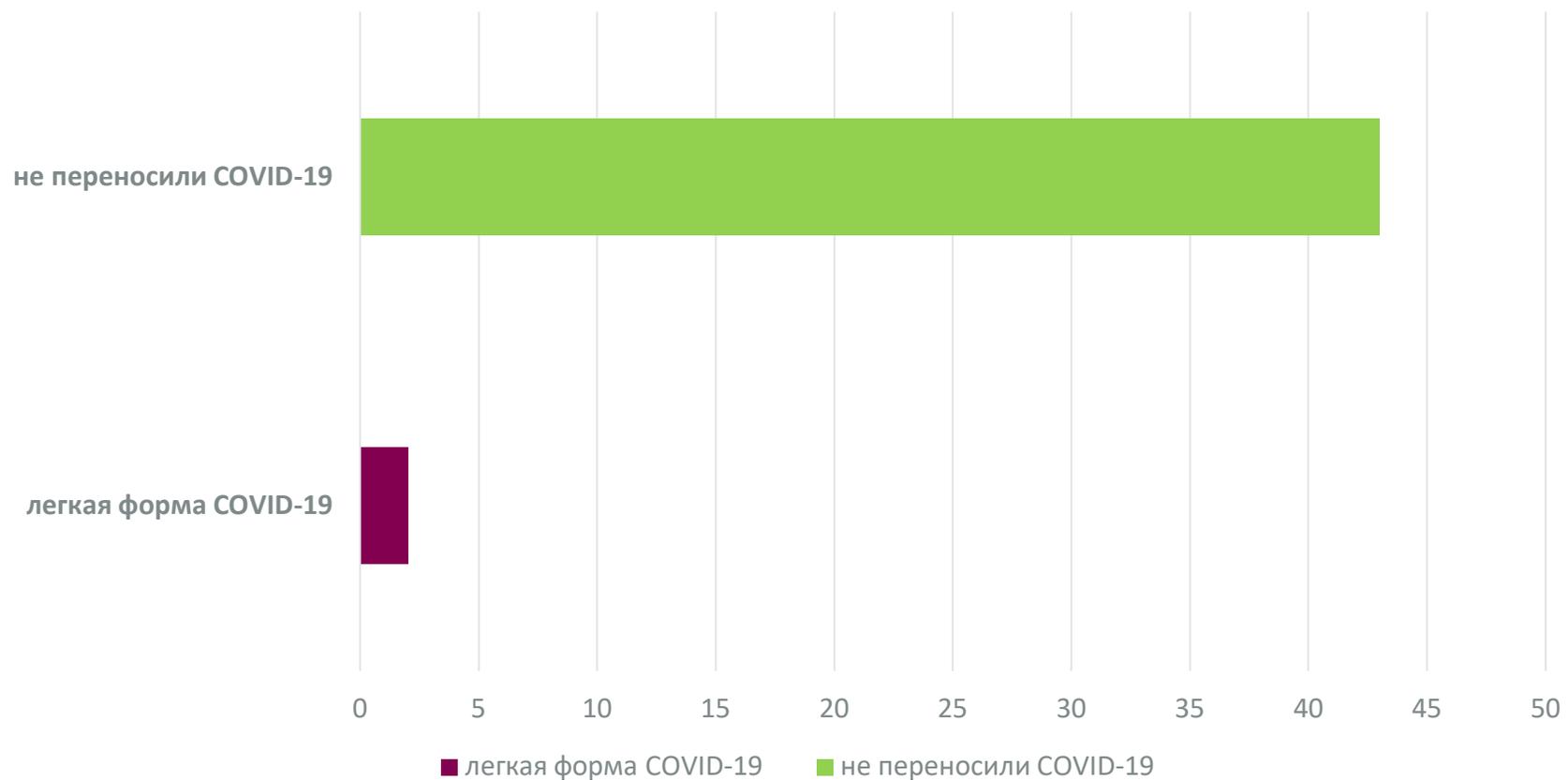
Пациенты, вакцинированные от COVID-19, до проведения доконтактной профилактики



COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 г., СКП – стационар кратковременного пребывания
* Препараты не зарегистрированы на территории Российской Федерации

Доконтактная профилактика комбинированными моноклональными антителами

Состояние пациентов, после проведения доконтактной профилактики



52

Как получить препарат?

- ❑ Консультация врача-ревматолога, выявление группы риска (приказ ДЗМ№495 от 27.05.2022)
- ❑ Определение показаний к доконтактной профилактике МАТ
- ❑ Направление форма 057/у в ГБУЗ ГКБ№52 ДЗМ в консультативно -диагностическое отделение
- ❑ Запись самостоятельная по телефонам:
8 (499) 190-43-05, 8 (495) 870-36-07
- ❑ Ул. Пехотная 3, строение 16, 1-й подъезд, 3 этаж, регистратура

Иметь документы:

- Заключение специалиста
- Направление
- Паспорт (копия)
- СНИЛС (копия)
- Полис ОМС (копия)



Благодарю за внимание!

