

50. Tang L, Gu S, Gong Y, et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. *Engineering*. 2020 Oct; 6 (10): 1178–1184. doi: 10.1016/j.eng.2020.05.013.
51. Khatiwada S, Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): possible link and implications. *Hum. Microb. J.* 2020; 17: 100073. doi: 10.1016/j.humic.2020.100073.
52. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012; 487: 477–481. doi: 10.1038/nature11228.
53. Perlot T, Penninger JM. ACE2-from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect.* 2020 Nov; 15 (13): 866–873. doi: 10.1016/j.micinf.2013.08.003.
54. van der Lelie D, Taghavi S. COVID-19 and the gut microbiome: more than a gut feeling. *MSystems*. 2020; 5: e00453–20. doi: 10.1128/mSystems.00453-20.
55. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159: 944–55.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
56. Fan J, Li X, Gao Y, et al. The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81: e64–7. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.047.
57. Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36: 85–98. doi: 10.1055/s-0034-1398388.
58. Schmulson M, Ghoshal UC, Barbara G. Managing the inevitable surge of post-COVID-19 functional gastrointestinal disorders. *Am. J. Gastroenterol.* 2021; 116 (1): 4–7. doi: 10.14309/ajg.0000000000001062.
59. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2020 Feb; 70 (2): 276–284. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322294.
60. Kalinkovich A, Livshits G. A cross talk between dysbiosis and gut-associated immune system governs the development of inflammatory arthropathies. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019 Dec; 49 (3): 474–484. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.05.007.
61. Bandy A. Ringing bells: *Morganella morganii* fights for recognition. *Public Health*. 2020; 182: 45–50. doi: 10.1016/j.puhe.2020.01.016.
62. Venegas DP, De La Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs) mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front. Immunol.* 2019; 10: 277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277.
63. Yeoh YK, Zuo T, Lui GCY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Apr; 70 (4): 698–706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
64. Laszkowska M, Kim J, Faye AS, et al. Prevalence of *Clostridioides difficile* and other gastrointestinal pathogens in patients with COVID-19. *Dig. Dis. Sci.* 2021 Dec; 66 (12): 4398–4405. doi: 10.1007/s10620-020-06760-y.
65. Konturek PC, Harsch IA, Neurath MF, Zopf Y. COVID-19—more than respiratory disease: a gastroenterologist's perspective. *J. Physiol. Pharmacol.* 2020; 71 (2): 179–189. doi: 10.26402/jpp.2020.2.02.
66. Gao QY, Chen YX, Fang JY. Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J. Dig. Dis.* 2020; 21 (3): 125–126. doi: 10.1111/1751-2980.12851.
67. He L-H, Ren L-F, Li J-F, et al. Intestinal Flora as a Potential Strategy to Fight SARS-CoV-2 Infection. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 1388. doi: 10.3389/fmicb.2020.01388.
68. Li Q, Cheng F, Xu Q, et al. The role of probiotics in coronavirus disease-19 infection in Wuhan: A retrospective study of 311 severe patients. *Int. Immunopharmacol.* 2021; 95: 107531. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107531.
69. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu AT, et al. Efficacy and safety of novel probiotic formulation in adult COVID-19 outpatients: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *MedRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2021.05.20.21256954.

© Коллектив авторов, 2022

DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-156-169
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-3-156-169>

Д.С. Фомина^{1,2}, М.С. Лебедкина^{1,2}, У.А. Маркина¹, И.А. Круулин², С.О. Котенко³,
 М.А. Лысенко^{1,4}, А.В. Караулов², Е.И. Алексеева^{2,5}

ВИРУСНЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ПРИ COVID-19: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

¹ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 ДЗМ, ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет),

³ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, ⁴ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,

⁵ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, г. Москва, РФ



Пандемия COVID-19 оказала глобальное влияние на все сферы современного мира. Способом эффективной профилактики новой коронавирусной инфекции для большинства людей стала вакцинация. Однако существует когорта пациентов, не способных сформировать полноценный иммунный ответ ввиду первичных или вторичных иммунодефицитных состояний, обусловлен-

Контактная информация:

Лебедкина Марина Сергеевна – клинический ординатор каф. клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
 Адрес: Россия, 119048, г. Москва,
 ул. Трубецкая, 8, стр. 2
 Тел.: (499) 196-29-88
 marina.ivanova0808@yandex.ru
 Статья поступила 12.04.22
 Принята к печати 16.05.22

Contact Information:

Lebedkina Marina Sergeevna – clinical resident, Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University
 Address: 8, bld. 2, Trubetskaya ul., Moscow, 119048, Russia
 Phone: (499) 196-29-88
 marina.ivanova0808@yandex.ru
 Received on Apr. 12, 2022
 Submitted for publication on May 16, 2022

ных генетическими нарушениями, тяжелым течением хронических заболеваний, возрастом и применением лекарственных препаратов, подавляющих иммунный ответ. Для иммунокомпрометированных пациентов наиболее оптимальным методом до-, постконтактной и даже долгосрочной профилактики, а также лечения коронавирусной инфекции является применение моноклональных вируснейтрализующих антител. Моноклональные антитела получают из В-лимфоцитов пациентов, выздоровевших от COVID-19. В результате дальнейшей модификации, направленной на повышение эффективности и снижение риска нежелательных явлений при применении, разработаны рекомбинантные моноклональные вируснейтрализующие антитела человека класса IgG₁, предназначенные для реализации профилактических и лечебных схем при COVID-19. Лечение новой коронавирусной инфекции препаратами с прямым этиотропным действием наиболее эффективно при назначении на ранних сроках заболевания, что особенно актуально у пациентов из групп риска тяжелого/критического течения заболевания и может проводиться в амбулаторно-поликлинических условиях. В статье проанализированы результаты клинических исследований эффективности и безопасности моно- и комбинированных препаратов моноклональных антител к SARS-CoV-2 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также потенциальные возможности их применения для лечения COVID-19, вызванной новыми штаммами SARS-CoV-2 с множественными мутациями на примере штамма омикрон.

Ключевые слова: COVID-19, доконтактная профилактика, постконтактная профилактика, рекомбинантные моноклональные вируснейтрализующие антитела, иммунокомпрометированные пациенты.

Цит.: Д.С. Фомина, М.С. Лебедкина, У.А. Маркина, И.А. Криулин, С.О. Котенко, М.А. Лысенко, А.В. Караулов, Е.И. Алексеева. Вируснейтрализующие моноклональные антитела при COVID-19: механизм действия и результаты исследований. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (3): 156–169. – DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-156-169.

D.S. Fomina^{1,2}, M.S. Lebedkina^{1,2}, U.A. Markina¹, I.A. Kriulin², S.O. Kotenko³,
M.A. Lysenko^{1,4}, A.V. Karaulov², E.I. Alexeeva^{2,5}

SARS-CoV-2-NEUTRALISING MONOCLONAL ANTIBODIES: MECHANISM OF ACTION AND RESEARCH RESULTS

¹Moscow City Clinical Hospital № 52 of the Moscow Department of Healthcare, ²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ³Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, ⁴Pirogov Russian National Research Medical University, ⁵National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

The COVID-19 vaccination has become a way of effective prevention of the disease for most people globally. However, there is a cohort of patients who are not able to form a full-fledged immune response due to primary or secondary immunodeficiency conditions caused by genetic disorders, severe course of chronic diseases, due to their age or the use of drugs that suppress the immune response. The use of monoclonal viral antibodies for immunocompromised patients is the most efficient method of pre- and post-contact and even long-term prevention, as well as the treatment of coronavirus infection. Monoclonal antibodies are obtained from B-lymphocytes of patients recovered from COVID-19. As a result of further modification aimed at increasing of the efficiency and reducing the risk of unwanted phenomena in the use, the virus-neutralizing recombinant monoclonal antibodies of the IgG1 class were designed to implement preventive and therapeutic schemes for COVID-19. Treatment of a new coronavirus infection with drugs with direct etiotropic action is most effective when prescribing in the early stages of the disease, which is especially relevant in patients at risk for a severe/critical clinical course of the disease and can be performed as outpatient clinical procedures. The article analyzes the results of clinical studies of efficacy and safety of mono- and combined drugs of monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 in patients with the new coronavirus infection, as well as potential possibilities for their use for the treatment of COVID-19 caused by the new SARS-CoV-2 strains with multiple mutations on the example of the Omicron strain.

Keywords: COVID-19, pre-exposure prophylaxis, post-exposure prophylaxis, neutralizing recombinant monoclonal antibodies, immunocompromised patients.

For citation: D.S. Fomina, M.S. Lebedkina, U.A. Markina, I.A. Kriulin, S.O. Kotenko, M.A. Lysenko, A.V. Karaulov, E.I. Alexeeva. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies: mechanism of action and research results. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022; 101 (3): 156–169. – DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-156-169.

Пандемия коронавирусной болезни, или COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019), привела к беспрецедентным изменениям во всех сферах мира. На 9 апреля 2022 г. в мире зарегистрировано 500 269 744 случая заражения и 6 192 488 смертей от COVID-19 [1]. Примерно у 80% пациентов заболевание протекает в легкой форме [2], у 15% развивается локализованное воспаление (пневмония, в том числе с гипоксией) со среднетяжелым течением, у 5% – критическая форма COVID-19, системный гипервоспалительный ответ (цитокиновый шторм), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), полиорганная недостаточность с высоким риском летального исхода [3–5]. Прогрессирование заболевания от легкой до критической формы может происходить в течение недели от появления первых симптомов заболевания.

Гипервоспалительный ответ иммунной системы при тяжелом течении COVID-19 – следствие комбинации дефектного (или отсроченного) первичного ИФН-I-опосредованного противовирусного ответа и последующей гиперпродукции провоспалительных цитокинов в сочетании с нарушенным NK- и T-клеточным ответом [6, 7].

У пациентов с критическим течением COVID-19 возникают нарушение клиренса клеток, подвергшихся апоптозу, или инфицированных/активированных макрофагов, усиление вирусной репликации и диссеминации с последующей ИЛ-18/ИФН- γ -персистирующей активацией макрофагов, завершающейся массивным высвобождением цитокинов, гемофагоцитозом, коагулопатией, тромбозом легочных капилляров, диффузным повреждением альвеол и ОРДС. Наиболее часто критическая форма COVID-19 наблюдается у пожилых пациентов мужского пола с избыточной массой тела и тяжелыми сопутствующими хроническими заболеваниями [8–10].

Вне зависимости от степени тяжести течения коронавирусная инфекция оставляет после себя различные неблагоприятные последствия.

Анализ состояния людей, перенесших COVID-19, независимо от степени тяжести показывает, что у многих развиваются нарушения психического здоровья [4], постковидный синдром, протекающий с длительными (более 12 нед.) физическими и психоневрологическими симптомами [5].

Пандемия COVID-19 оказала серьезное негативное влияние на системы здравоохранения [11] и экономику большинства стран мира [12].

Крайне важными в борьбе с новой коронавирусной инфекцией стали разработка и внедрение вакцинации, с помощью которой удалось добиться существенного снижения риска фульминантного развития инфекции, госпитализаций и летальных исходов [13]. Однако в процессе вакцинации было обнаружено, что у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, с

иммунодефицитными состояниями, развивающимися вследствие генетических нарушений или применения иммунодепрессантов [14], которые включены в схемы терапии онкогематологических заболеваний [15], системной красной волчанки [16], рассеянного склероза [17], ревматоидного артрита [18], других аутоиммунных заболеваний, а также применяются после трансплантации органов [19], полноценный иммунный ответ на вакцинацию не формируется [20].

В США приблизительно у 3% взрослого населения выявляются признаки иммунодефицитного состояния, обусловленного первичными или вторичными нарушениями иммунного ответа от умеренной до тяжелой степени выраженности [20].

Именно у этого контингента пациентов возможны низкая эффективность вакцинации, сочетание длительной персистенции вируса SARS-CoV-2 вследствие неадекватного иммунного ответа с последующим развитием тяжелой/критической формы COVID-19 [21].

Эффективность вакцин против COVID-19 у пациентов с ослабленным иммунитетом изучена в ряде исследований. Так, по данным P.J. Thuluvath и соавт., после введения одной дозы вакцины против COVID-19 титр антител (АТ) к спайк (S) белку SARS-CoV-2 был субоптимальным (0,4–250 Ед/мл) или не определялся (<0,4 Ед/мл) у пациентов с трансплантацией печени, получавших ≥ 2 иммунодепрессантов; через 4 нед. после второй дозы вакцины АТ не определялись у 18% реципиентов трансплантата печени, 4% пациентов с циррозом печени и 4% пациентов с хроническими заболеваниями печени без цирроза, а у 44%, 19% и 21% больных соответственно титр АТ был субоптимальным [22].

По данным J.J. Broseta и соавт., наиболее низкий титр АТ через 3 нед. после завершения (2 дозы) вакцинации был зарегистрирован у пациентов с исходной гипоальбуминемией, получавших иммунодепрессанты [23]. Значительное снижение иммуногенности вакцины у пациентов с ревматическими заболеваниями было связано не только с возрастом, но и с применением глюкокортикостероидов, ритуксимаба, мофетилла микофенолата и абатацепта [24]; у пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом – ингибиторов тирозинкиназы Брутона и дефицитом IgA отмечается неспособность генерировать антительный ответ после второй вакцины [25]. Гуморальный ответ с образованием пула специфических АТ к SARS-CoV-2 после перенесенной COVID-19 или вакцинации не формируется у пациентов с дефицитом АТ (X-сцепленная агаммаглобулинемия) и критически снижен у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) [26]. При этом результаты теста на АТ у данного контингента больных не позволяют судить о том, у кого сформировался защитный иммунитет, а у кого сохраняется восприимчивость к инфекции [26].

Этиотропная терапия COVID-19

С появлением инновационных технологий в этиотропной терапии COVID-19 для пациентов с иммунодефицитными состояниями и с высоким риском тяжелого течения коронавирусной инфекции открылись новые перспективы. Применение различных вируснейтрализующих АТ для лечения коронавирусной инфекции было одобрено FDA в 2020–2021 гг. [27–29]. В Российской Федерации действует разрешение на временное обращение в условиях пандемии однокомпонентных (сотровимаб, регданвимаб) и комбинированных препаратов (бамлавимаб/этезивимаб, касиривимаб/имдевивимаб, цилгавимаб/тиксагевимаб), созданных на основе рекомбинантных моноклональных АТ (МАТ) человека класса IgG₁ с прямым противовирусным действием.

Все МАТ к SARS-CoV-2 показаны для лечения взрослых и детей (в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг) с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, предназначены для применения в амбулаторных или стационар-замещающих условиях и наиболее эффективны при как можно более раннем назначении [30]. Действие МАТ опосредовано связыванием с непрерывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка SARS-CoV-2, блокированием его взаимодействия с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2) и подавлением, таким образом, инфицирования клеток хозяина и репликации вируса [31, 32]. В табл. 1 приведена сравнительная характеристика результатов клинических исследований эффективности и безопасности препаратов МАТ к SARS-CoV-2.

Однокомпонентные препараты МАТ

Сотровимаб – рекомбинантное гуманизированное МАТ IgG₁, которое нейтрализует SARS-CoV-2 и другие многочисленные сарбековirusы, включая вирус SARS-CoV, вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного синдрома (атипичной пневмонии) два десятилетия назад [33]. Сотровимаб был сконструирован на основе АТ, выделенного у пациента, пережившего SARS [34], обладает двойным механизмом действия: эффективно нейтрализует живой вирус *in vitro* и сохраняет эффекторные функции для уничтожения уже инфицированных клеток [33]. Участок связывания сотровимаба на шиповидном белке высококонсервативен у разных коронавирусов, что препятствует возникновению устойчивости вирусов к действию препарата [34]. Сотровимаб содержит 2-аминокислотную модификацию в Fc-участке (названную LS) для увеличения периода полувыведения и повышения биодоступности в слизистой оболочке дыхательных путей за счет усиления взаимодействия с неонатальным Fc-рецептором [35, 36].

Эффективность и безопасность сотровимаба в дозе 500 мг (однократное внутривенное введение) оценивались в III фазе многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого

исследования COMET-ICE у взрослых пациентов с симптомами COVID-19 (≤ 5 сут. с момента возникновения) и как минимум одним фактором высокого риска прогрессирования болезни от легкой или умеренной степени тяжести до тяжелой (возраст, коморбидные состояния) [37]. По итогам промежуточного анализа результатов исследования (291 пациент в группе сотровимаба и 292 – в группе плацебо) показано, что сотровимаб существенно (на 85% в сравнении с плацебо) снижал относительный риск наступления первичной конечной точки – госпитализации (> 24 ч) вследствие любой причины или смерти в течение 29 сут. после рандомизации (абсолютный риск 1% и 7% соответственно). Важно отметить, что все пациенты ($n=5$), госпитализированные в отделение неотложной терапии, получали плацебо. Частота побочных эффектов у больных, лечившихся сотровимабом и плацебо, не различались (17% и 19% соответственно); частота побочных эффектов 3–4-го класса тяжести, а также серьезных побочных эффектов была ниже в группе сотровимаба (2%/2%, 6% – в группе плацебо). С введением сотровимаба был связан один случай возникновения инфузионной реакции (одышки), у 1% пациентов ($< 1\%$ в группе плацебо) отмечалась диарея. Признаков антителозависимого усиления инфекции не зафиксировано [37, 38].

В последующем окончательном анализе результатов исследования COMET-ICE (1057 пациентов) показано, что у пациентов, лечившихся сотровимабом, риск госпитализаций или смерти по любой причине к 29-м суткам после рандомизации снизился на 79% по сравнению с больными, получавшими плацебо [39].

Регданвимаб – рекомбинантное человеческое МАТ класса IgG₁.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы I была показана многообещающая противовирусная активность регданвимаба (в дозах 20, 40 и 80 мг/кг) у взрослых пациентов ($n=18$) с легкой степенью тяжести COVID-19 [40]. По результатам исследования к 14-м суткам наблюдения элиминация вируса из отделяемого из носоглотки у пациентов, получавших регданвимаб, была более быстрой, чем при применении плацебо, особенно у пациентов с исходно высоким титром вируса (10^5 копий/мл). У всех больных, за исключением одного, получавшего плацебо, клиническое выздоровление наступило к 14-м суткам, при этом среднее время до выздоровления при применении регданвимаба (общая группа для всех режимов дозирования) составило 3,4 сут., при применении плацебо – 5,25 сут. [40].

Эффективность регданвимаба у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести оценивалась в международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II–III фазы. При анализе результатов первой части исследования (фаза

Сравнительная характеристика препаратов вируснейтрализующих АТ

Препарат	Дизайн исследования	Целевая группа	Конечная точка	Группы лечения	Результаты
Бамлани- вимаб+ этесевимаб	Рандомизи- рованное двойное слепое плацебо- контроли- руемое, фаза II (BLAZE-1) [54]	Больные с COVID-19 легкой и средней степени тяжести	Первичная: изменение вирусной нагрузки SARS-CoV-2 на 11-е сутки	Бамланивимаб 700 мг (n=101), 2800 мг (n=107) или 7000 мг (n=101) Бамланивимаб 2800 мг + этесевимаб 2800 мг (n=112) плацебо (n=156)	Среди 577 пациентов, которые были рандомизированы и получили инфузию (средний возраст 44,7 года; 315 [54,6%] женщин), 533 (92,4%) завершили период оценки эффективности (29-й день). Изменение логарифмической вирусной нагрузки по сравнению с исходным уровнем на 11-й день составило - 3,72 для 700 мг, - 4,08 для 2800 мг, - 3,49 для 7000 мг, -4,37 для комбинированного лечения и -3,80 для плацебо. По сравнению с плацебо различия в изменении log вирусной нагрузки на 11-й день составили 0,09 (95% ДИ, от -0,35 до 0,52, p=0,69) для 700 мг, -0,27 (95% ДИ, от -0,71 до 0,16, p=0,21) для 2800 мг, 0,31 (95% ДИ от -0,13 до 0,76, p=0,16) для 7000 мг и -0,57 (95% ДИ от -1,00 до -0,14, p=0,01) для комбинированного лечения
	Рандомизи- рованное двойное слепое плацебо- контроли- руемое, фаза III (BLAZE-1) [54]	Больные с COVID-19 легкой и средней степени тяжести + ≥ 1 фактора риска	Первичная: госпита- лизация или смерть в течение 29 сут. Вторичная: изменение вирусной нагрузки к 3-м, 5-м и 7-м суткам	Бамланивимаб 2800 мг + этесевимаб 2800 мг (n=518) плацебо (n=517)	К 29-му дню в общей сложности у 11 из 518 пациентов (2,1%) в группе бамланивимаба-этесевимаба была госпитализация или смерть от любой причины, связанной с COVID-19, по сравнению с 36 из 517 пациентов (7,0%) в группе плацебо (разница в абсолютном риске, -4,8 процентных пункта; 95% ДИ от -7,4 до -2,3; относительная разница в риске 70%, p<0,001). В группе бамланивимаба- этесевимаба смертельных случаев не произошло; в группе плацебо произошло 10 смертей, 9 из которых были определены исследователями как связанные с COVID-19
Сотровимаб	Многоцент- ровое рандоми- зированное двойное слепое плацебо- контроли- руемое, фаза III (COMET-ICE [37])	Больные с симпто- мами COVID-19	Первичная: госпита- лизация более чем на 24 ч или смерть от любой причины на 29-е сутки после рандомиза- ции Вторичная: поступление в отделение неотложной помощи, госпита- лизация или смерть; исполь- зование кислородной поддержки	Сотровимаб 500 мг (n=291) плацебо (n=292)	У 3 пациентов (1%) в группе сотровимаба по сравнению с 21 пациентом (7%) в группе плацебо наблюдалось прогрессирование заболевания, приводящее к госпитализации или смерти (относительное снижение риска на 85%; 97,24% ДИ от 44 до 96, p=0,002). В группе плацебо 5 пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, в том числе 1, который умер на 29-й день. Безопасность была оценена у 868 пациентов (430 в группе сотровимаба и 438 в группе плацебо). О нежелательных явлениях сообщили 17% пациентов в группе сотровимаба и 19% пациентов в группе плацебо; серьезные нежелательные явления (СНЯ) при применении сотровимаба встречались реже, чем при применении плацебо (у 2% и 6% пациентов соответственно)

Препарат	Дизайн исследования	Целевая группа	Конечная точка	Группы лечения	Результаты
Регданвимаб	Рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое однократно возрастающими дозами, фаза I [40]	Здоровые добровольцы	Первичная: безопасность и переносимость до 14-х суток после инфузии	4 группы возрастающих доз сотровимаба (10, 20, 40 и 80 мг/кг) или плацебо, в каждой 6 человек получали препарат, 2 – плацебо	На 14-й день после инфузии сообщалось о нежелательных явлениях (АЕС) у 2 человек, получавших регданвимаб в дозе 20 мг/кг (головная боль и повышенный уровень С-реактивного белка), и у 1 получавшего регданвимаб в дозе 40 мг/кг (пирексия) (все общие терминологические критерии для нежелательных явлений 1-й степени)
	Рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое однократно возрастающими дозами, фаза I [40]	Взрослые пациенты с легкой формой инфекции SARS-CoV-2	Первичная: безопасность и переносимость до 14-х суток после инфузии	3 группы возрастающих доз сотровимаба (20, 40 или 80 мг/кг) или плацебо, в каждой 5 пациентов получали препарат, 3 – плацебо	У 10 пациентов, получавших регданвимаб, было зарегистрировано 16 нежелательных явлений (НЯ). Сообщалось о большем снижении вирусных титров при применении регданвимаба, чем плацебо, у пациентов с максимальными титрами >10 ⁵ копий/мл. Среднее время восстановления составило 3,39 против 5,25 дня
	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое, фаза II–III [41]	Больные с COVID-19 легкой и средней степени тяжести	Первичная: выделение SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки до 28 сут.; время до клинического выздоровления до 14 сут. Вторичная: госпитализация, кислородная терапия или смерть из-за COVID-19	Регданвимаб 40 мг/кг (n=100) регданвимаб 80 мг/кг (n=103) плацебо (n=104)	Медиана (95% ДИ) времени до отрицательной конверсии ПЦР составила 12,8 (9,0–12,9) дня при приеме регданвимаба в дозе 40 мг/кг, 11,9 (8,9–12,9) дня при приеме регданвимаба в дозе 80 мг/кг и 12,9 (12,7–13,9) дня при приеме плацебо. Медиана (95% ДИ) времени до клинического выздоровления составила 5,3 (4,0–6,8) дня при применении регданвимаба в дозе 40 мг/кг, 6,2 (5,5–7,9) дня при применении регданвимаба в дозе 80 мг/кг и 8,8 (6,8–11,6) дня при применении плацебо. Доля (95% ДИ) пациентов, нуждающихся в госпитализации или кислородной терапии, была ниже при применении регданвимаба в дозе 40 мг/кг (4,0% [1,6%–9,8%]) и регданвимаба в дозе 80 мг/кг (4,9% [2,1%–10,9%]) против плацебо (8,7% [4,6%–15,6%]). Никаких серьезных побочных эффектов или смертельных исходов, связанных с лечением, не отмечено
Касиривимаб + имдевивимаб	Рандомизированное двойное слепое, фаза III [48]	Бессимптомные лица с выявленным в течение 96 ч после взятия положительным образцом теста на SARS-CoV-2	Первичная: появление симптомов COVID-19 в течение 28 сут. Вторичная: длительность симптоматической инфекции; длительность высокой вирусной нагрузки (>4 log ₁₀ копий/мл); безопасность терапии	Касиривимаб 1200 мг + имдевивимаб 1200 мг (n=158) плацебо (n=156)	Введение комбинации в дозе 1200 мг значительно предотвращало прогрессирование от бессимптомного до симптоматического заболевания по сравнению с плацебо (относительное снижение риска на 31,5%; 29/100 [29,0%] против 44/104 [42,3%] соответственно, p=0,0380). Комбинация препаратов уменьшила общее бремя недель с высокой вирусной нагрузкой среди населения (снижение на 39,7% по сравнению с плацебо; 48 против 82 нед. в целом, p=0,0010) и недель с симптомами (снижение на 45,3% по сравнению с плацебо; 89,6 против 170,3 нед. в целом, p=0,0273), что соответствует примерно 5,6-дневному сокращению продолжительности симптомов на одного участника с симптомами

Препарат	Дизайн исследования	Целевая группа	Конечная точка	Группы лечения	Результаты
Казиривимаб + имдевимаб					У 6 участников, получавших плацебо, была госпитализация или посещение «скорой помощи», связанные с COVID-19, по сравнению с ни одним из тех, кто получал препараты. Доля участников, получавших плацебо, у которых было 1 нежелательное событие, вызванное лечением, составила 48,1% по сравнению с 33,5% у тех, кто получал препараты, включая события, связанные (39,7% против 25,8% соответственно) или не связанные (16,0% против 11,0% соответственно) с COVID-19
	Ретроспективное когортное [75]	Больные с COVID-19 легкой и средней степени тяжести	Частота госпитализаций на 14-й, 21-й и 28-й дни после инфузии	Казиривимаб + имдевимаб 1200 мг + 1200 мг (n=696) нелеченые пациенты (n=696)	Средний возраст когорты, получавшей АТ, составил 63 года (межквартильный диапазон 52–71); 45,5% были старше 65 лет; 51,4% составляли женщины. Характеристиками высокого риска были гипертония (52,4%), индекс массы тела >35 кг/м ² (31,0%), сахарный диабет (24,6%), хронические заболевания легких (22,1%), хронические заболевания почек (11,4%), застойная сердечная недостаточность (6,6%) и нарушение иммунной функции (6,7%). По сравнению с сопоставимым по склонности нелеченым контролем у пациентов, получавших казиривимаб и имдевимаб, частота госпитализаций по всем причинам на 14-й день была значительно ниже (1,3% против 3,3%; абсолютная разница: 2,0%; 95% ДИ 0,5–3,7%), 21-й день (1,3% против 4,2%; абсолютная разница: 2,9%; 95% ДИ 1,2–4,7%) и 28-й день (1,6% против 4,8%; абсолютная разница: 3,2%; 95% ДИ 1,4–5,1%). Показатели госпитализации в отделение интенсивной терапии и смертности на 14-й, 21-й и 28-й дни были одинаково низкими как для групп, получавших АТ, так и для групп, не получавших лечения
Казиривимаб + имдевимаб	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое, фаза III (REGN-COV 2069 [49])	Лица без SARS-CoV-2 (верифицировано с помощью ОТ-ПЦР) или серонегативные	Первичная: симптомы COVID-19 на 28-е сутки	Казиривимаб 600 мг + имдевимаб 600 мг	Симптоматическая инфекция SARS-CoV-2 развилась у 11 из 753 участников в группе казиривимаба и имдевимаба (1,5%) и у 59 из 752 участников в группе плацебо (7,8%) (относительное снижение риска [1 минус относительный риск], 81,4%, p<0,001). Через 2–4 нед. в общей сложности у 2 из 753 участников группы препарата (0,3%) и у 27 из 752 участников группы плацебо (3,6%) была симптоматическая инфекция SARS-CoV-2 (относительное снижение риска на 92,6%). REGN-COV также предотвратил симптоматические и бессимптомные инфекции в целом (относительное снижение риска на 66,4%). Среди инфицированных участников с симптомами среднее время до исчезновения симптомов было на 2 нед. короче при лечении комбинацией препаратов, чем при приеме плацебо (1,2 нед. и 3,2 нед. соответственно), а продолжительность высокой вирусной нагрузки (>10 ⁴ копий на миллилитр) была короче (0,4 нед. и 1,3 нед. соответственно). Никаких ограничивающих дозу токсических эффектов отмечено не было

II) показано, что время до клинического выздоровления в группе регданвимаба (дозы 40 и 80 мг/кг; n=101 и 103 соответственно) соста-

вило 5,3 (4,0–6,8) и 6,2 (5,5–7,9) сут., в группе плацебо (n=103) – 8,8 (6,8–11,6) сут. (медиана и 95% ДИ). Были госпитализированы или нуж-

дались в кислородной терапии соответственно 4,0% (95% ДИ 1,6–9,8%), 4,9% (95% ДИ 2,1–10,9%) и 8,7% больных (95% ДИ 4,6–15,6%). Отрицательный результат ПЦР к 28-м суткам получен у 92,0%, 87,4% и 83,7% пациентов соответственно. Никаких серьезных побочных эффектов или смертельных исходов, связанных с препаратом, не зарегистрировано [41].

По итогам анализа побочных эффектов регданвимаба по данным исследования фазы I с участием 10 пациентов с легкой формой инфекции SARS-CoV-2 показано, что ни одно из 16 зарегистрированных НЯ не было связано с препаратом [40]. В клиническом исследовании фазы II–III общая частота побочных эффектов, связанных с лечением, была одинаковой в группах сравнения (29,5% и 24,5% при применении регданвимаба в дозе 40 и 80 мг/кг, 30,9% – при применении плацебо). НЯ 3-го класса тяжести (признаки гепатоцеллюлярного повреждения и повышение АЛТ) зарегистрированы у 2 пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, получавших регданвимаб, и у одного пациента в группе плацебо (пневмония). Реакций, связанных с инфузией регданвимаба, НЯ, приводящих к прекращению лечения, не выявлено [41]. Наиболее распространенным лабораторным НЯ была гипертриглицеридемия (2,9% при применении регданвимаба в дозе 40 мг/кг, 1,8% – в группе плацебо; в группе пациентов, получавших регданвимаб в дозе 80 мг/кг, НЯ не наблюдались). Большинство НЯ были 1–2-го класса тяжести, НЯ 3-го класса наблюдались у 4,8% и 3,6% пациентов, лечившихся регданвимабом в дозах 40 и 80 мг/кг, и у 1,8% пациентов – в группе плацебо, включая одно событие, связанное с лечением регданвимабом в дозе 40 мг/кг. До 28-х суток НЯ 4–5-го класса тяжести, а также серьезных НЯ или НЯ, приводящих к прекращению лечения или смерти, не зарегистрировано. Частота реакций, связанных с инфузией, была низкой (1% при применении регданвимаба в дозе 40 мг/кг, ни одного случая – в дозе 80 мг/кг, 1,8% – в группе плацебо). Частота появления АТ к препарату на 28-е сутки составила 2,7% при применении регданвимаба в дозе 80 мг/кг, 4,5% – в группе плацебо (ни одного случая при назначении регданвимаба в дозе 40 мг/кг) [41].

В систематическом обзоре результатов завершенных исследований показано, что регданвимаб увеличивает риск развития НЯ 3–4-го класса тяжести по сравнению с плацебо (коэффициенты риска (95% ДИ) 2,62 (0,52–13,12) при применении в дозе 40 мг/кг и 2,00 (0,37–10,70) – в дозе 80 мг/кг) [42].

Комбинированные препараты МАТ

Касиривимаб + имдевимаб – комбинация человеческих рекомбинантных иммуноглобулинов класса IgG₁ (касиривимаб – IgG_{1к}, имдевимаб – IgG_{1л}), производимая путем химического синтеза [43]. Комбинация препаратов одобрена

к применению в Великобритании и Японии [44, 45], в США и странах ЕС препарат разрешен для лечения и/или профилактики COVID-19 [46, 47]. Касиривимаб и имдевимаб действуют независимо друг от друга, связывая непрерывающиеся эпитопы S-белка SARS-CoV-2. Некомконтурентное действие МАТ – основа вируснейтрализующей активности комбинированного препарата против вновь возникающих вариантов SARS-CoV-2 (альфа В.1.1.7 – британский, бета В.1.351 – южноафриканский, гамма Р.1 – бразильский, каппа В.1.617.1/В.1.617.3 и дельта В.1.617.2/AY.3/AY.2/AY.1 – индийский и др.) [43]. Комбинированный препарат применяется в форме для внутривенного введения (однократно, лечение), а также в форме для подкожного введения (однократно, лечение и профилактика). Препарат с подкожным способом доставки не представлен на территории РФ.

Получены положительные результаты лечения касиривимабом с имдевимабом больных с COVID-19 разной степени тяжести, а также применения препарата для постконтактной профилактики коронавирусной инфекции [48, 49]. Эффективность и безопасность касиривимаба с имдевимабом оценивались в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании фазы III у амбулаторных пациентов (n=4567) в возрасте старше 12 лет с COVID-19 с появлением симптомов ≤7 суток до рандомизации без потребности в кислороде с высоким риском прогрессирования заболевания до тяжелой степени [48]. В исследовании была протестирована эффективность касиривимаба с имдевимабом в дозах 8 г, 2,4 г и 1,2 г в сравнении с плацебо (внутривенно, однократно). Итоговые результаты включали сравнение эффективности препарата в дозе 1,2 г и 2,4 г с плацебо. Первичной конечной точкой исследования были госпитализации в связи с COVID-19 или смерть от всех причин в течение 29 сут. со дня рандомизации. У всех пациентов был по крайней мере один фактор риска развития тяжелой/критической формы COVID-19, в том числе ожирение (58%), возраст >50 лет (51%) и сердечно-сосудистые заболевания, включая артериальную гипертензию (36%) [48]. В итоге было установлено, что при применении касиривимаба с имдевимабом в дозе 2400 мг риск наступления первичной конечной точки по сравнению с плацебо снизился на 71,3% (p<0,0001); в дозе 1200 мг – на 70,4% (p=0,0024). В исследовании также было отмечено сокращение продолжительности симптомов COVID-19 в среднем с 14 (в группе плацебо) до 10 сут. (в группе касиривимаб + имдевимаб). Серьезные НЯ были связаны преимущественно с COVID-19 и зарегистрированы у 1,1% пациентов, получавших касиривимаб с имдевимабом в дозе 1,2 г, у 1,3% – в дозе 2,4 г и у 4,0% – в группе плацебо [48].

Позднее были опубликованы результаты ретроспективного анализа эффективности тера-

пии COVID-19 (данные реальной клинической практики) у 1392 пациентов; половина из них получили касиривимаб с имдевивабом, остальным (контрольная группа) назначали стандартные схемы лечения. По итогам анализа результатов исследования показано, что у пациентов, получавших касиривимаб с имдевивабом, наблюдалась относительно низкая частота госпитализаций – на 14-е (1,3%), 21-е (1,3%) и 28-е сутки (1,6%) по сравнению с больными контрольной группы (3,3%, 4,2%, 4,8% соответственно) [46].

Согласно пресс-релизу компании Regeneron в другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III (REGN-COV 2069) оценивались эффективность и безопасность применения касиривимаба с имдевивабом в дозе 1200 мг для предотвращения развития COVID-19 с клиническими проявлениями у лиц, контактировавших с больными COVID-19 в домашних условиях. В исследование были включены 1505 пациентов, 753 получали касиривимаб с имдевивабом (группа REGEN-COV), 752 – плацебо. Инфекция SARS-CoV-2 с клиническими проявлениями развилась у 11/753 больных, лечившихся MAT (1,5%), и у 59/752 – плацебо (7,8%) (относительное снижение риска 81,4%, $p < 0,001$). Через 2–4 нед. COVID-19-инфекция с клиническими симптомами была зарегистрирована в общей сложности у 2/753 (0,3%) пациентов из группы REGEN-COV и у 27/752 (3,6%) из группы плацебо (относительное снижение риска на 92,6%) [49]. В ходе исследования серьезные НЯ были зарегистрированы у 0,8% пациентов, получавших касиривимаб с имдевивабом, и 1,1% – плацебо [49].

Перспективное направление применения касиривимаба с имдевивабом – лечение пациентов с прогрессирующей формой COVID-19, нуждающихся в кислородной терапии и ИВЛ (госпитализированные). В крупнейшем независимом рандомизированном исследовании с адаптивным дизайном RECOVERY были получены положительные результаты применения касиривимаба с имдевивабом у госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 [50]. В исследование включены 9785 пациентов (32% серонегативных, 54% серопозитивных, 14% пациентов с неизвестным статусом АТ к SARS-CoV-2). Все больные были рандомизированы в две группы. Пациентам первой группы была назначена стандартная терапия в комбинации с касиривимабом и имдевивабом (в дозе 4 г каждого компонента), пациентам второй группы – только стандартная терапия.

В течение 28 сут. в подгруппе серонегативных пациентов (целевая подгруппа для анализа первичной конечной точки – 28-дневной смертности от всех причин) умерли от любой причины 24% больных, получавших касиривимаб с имдевивабом, и 30%, лечившихся по стандартным схемам (отношение частот – rate ratio – 0,80; 95% ДИ 0,70–0,91). В общей группе пациентов без допол-

нительного ранжирования по статусу серопозитивности статистически значимых различий по показателю летальности не обнаружено. Следует отметить, что риск смерти в подгруппе серонегативных пациентов, леченных по стандартным схемам, был в 2 раза больше (30%), чем в подгруппе серопозитивных пациентов (15%).

Таким образом, по результатам исследования показана высокая эффективность касиривимаба с имдевивабом, в том числе у серонегативных пациентов [50].

Тиксагевимаб + цилгавимаб (AZD7442) – экспериментальная комбинация МАТ длительного действия, разработанная для профилактики и лечения COVID-19. Каждое МАТ связывается с отдельным участком S-белка SARS-CoV-2, усиливая действие друг друга и повышая таким образом эффективность вируснейтрализующей терапии [51].

Согласно пресс-релизу компании AstraZeneca, эффективность и безопасность применения комбинации тиксагевимаба с цилгавимабом (AZD7442) в дозе 600 мг (по 300 мг каждого компонента, внутримышечно) для лечения COVID-19 у взрослых больных в амбулаторных условиях оценивались в клиническом исследовании фазы III (TACKLE) [52]. Пациенты, включенные в исследование ($n=903$, симптомы болезни ≤ 7 сут. до рандомизации), были рандомизированы на две группы: основную, получавших тиксагевимаб с цилгавимабом, и группу плацебо (1:1). Высокий риск тяжелого течения COVID-19, в том числе из-за наличия сопутствующих заболеваний, был отмечен у 90% участников исследования. Риск наступления первичной конечной точки (тяжелое течение COVID-19 или летальный исход от любой причины) в группе экспериментальной терапии (по данным для 822 участников) был на 50% ниже, чем в группе плацебо (в 4,4% и 8,9% случаях соответственно). Еще большее снижение риска наступления первичной конечной точки наблюдалось в подгруппе пациентов, которым тиксагевимаб с цилгавимабом были назначены в течение первых 3 (на 88%) и 5 (на 67%) сут. с момента появления симптомов COVID-19 [52].

Эффективность и безопасность применения тиксагевимаба с цилгавимабом для профилактики COVID-19 по сравнению с плацебо оценивали в исследовании PROVENT, проведенном в условиях стационара. В исследование были включены 5197 взрослых невакцинированных пациентов с отрицательным результатом теста на SARS-CoV-2 [51]. Риск развития ПЦП-положительного COVID-19 с клиническими проявлениями (первичная конечная точка исследования) у пациентов, получавших тиксагевимаб с цилгавимабом, был на 77% (95% ДИ 46–90), а по результатам 6 месяцев наблюдения – на 83% ниже, чем в группе плацебо. В группе больных, лечившихся тиксагевимабом с цилгавимабом, случаев тяжелого течения COVID-19 или связанных с ним летальных исходов не зарегистриро-

вано, в группе плацебо таких случаев было 3 (из них 2 случая с летальным исходом). Время до первого случая развития COVID-19 было больше при применении тиксагевимаба с цилгавимабом по сравнению с плацебо (медиана продолжительности наблюдения составила 83 сут.). По предварительному анализу результатов исследования показано, что у комбинации тиксагевимаба с цилгавимабом отмечался благоприятный профиль переносимости, большинство зарегистрированных НЯ были легкой или средней степени тяжести, их частота достоверно не отличалась в сравниваемых группах [51, 52].

Эффективность и безопасность применения тиксагевимаба с цилгавимабом для профилактики развития COVID-19 по сравнению с плацебо оценивались в исследовании STORM CHASE у 1121 невакцинированного пациента без серологического подтверждения перенесенной ранее инфекции SARS-CoV-2 с подтвержденным контактом с больным с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 в течение последних 8 сут.

По результатам исследования, у пациентов с исходно отрицательным результатом ПЦР-теста применение тиксагевимаба с цилгавимабом в течение первых 7 сут. после контакта обеспечило снижение риска развития COVID-19 с клиническими проявлениями на 51% (95% ДИ), после 7 сут. – на 92% (95% ДИ) по сравнению с группой плацебо [53].

Бамланивимаб + этесевимаб – комбинация человеческих рекомбинантных иммуноглобулинов, которая может применяться для лечения взрослых и детей (в возрасте ≥ 12 лет с массой тела ≥ 40 кг) с COVID-19 легкой или умеренной степени тяжести с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 и высоким риском прогрессирования заболевания и (или) госпитализации. Одобрение на применение препарата основано на результатах рандомизированных исследований фазы II–III BLAZE-1 [54]. В BLAZE-1 оценивались результаты применения бамланивимаба с этесевимабом в дозе 2800 мг каждого компонента комбинированного препарата, в BLAZE-4 – в дозе 700 мг бамланивимаба и 1400 мг этесевимаба (разрешенные дозы), а также в дозе 2800 мг каждого МАТ в сравнении с плацебо [54]. Высокий риск тяжелого течения COVID-19 определяли при наличии таких факторов как возраст ≥ 55 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м² и/или сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хроническое заболевание почек, сердечно-сосудистое заболевание, хроническое респираторное заболевание, заболевание, сопровождаемое иммунодефицитным состоянием или применением иммунодепрессантов) [54].

В исследовании фазы II BLAZE-1 оценивали влияние монотерапии бамланивимабом в дозировке 700 мг, 2800 мг и 7000 мг и его комбинации с этесевимабом на изменение вирусной нагрузки SARS-CoV-2 к 11-м суткам лечения [54, 55]. По результатам исследования, влия-

ние монотерапии бамланивимабом на вирусную нагрузку SARS-CoV-2 к 11-м суткам лечения достоверно не отличалось от влияния плацебо. Напротив, на фоне лечения комбинацией бамланивимаба с этесевимабом зарегистрировано большее снижение вирусной нагрузки, чем на фоне применения плацебо ($-0,57 \log$ [95% ДИ от $-1,00$ до $-0,14$]) [55].

Терапия бамланивимабом или его комбинацией с этесевимабом обеспечила снижение частоты госпитализаций пациентов из группы риска (возраст ≥ 65 лет или ИМТ ≥ 35 кг/м²). В группе пациентов, лечившихся бамланивимабом в дозе 700 мг, риск госпитализаций снизился на 2,7%, в дозе 2800 мг – на 3,3%, в дозе 7000 мг – на 5,9%, в группе пациентов, получавших комбинацию компонентов препарата, не было зарегистрировано ни одного случая госпитализации; при этом в группе плацебо частота госпитализаций составила 13,5%.

В исследовании BLAZE-1 зарегистрировано 10 случаев смерти в группе плацебо (все случаи в исследовании фазы III) и ни одного случая смерти в группе пациентов, получавших бамланивимаб с этесевимабом [54].

Безопасность применения бамланивимаба и его комбинации с этесевимабом в амбулаторных условиях оценивалась в исследовании BLAZE-1 (фаза II) у 577 пациентов с COVID-19, которых наблюдали не менее 28 сут. после лечения [55]. Большинство НЯ были легкой или средней степени тяжести (самые частые – тошнота, головокружение, сыпь). Частота тяжелых НЯ у пациентов, получавших бамланивимаб или его комбинацию с этесевимабом, была одинаковой (не более 1% участников), случаев смерти или отмены терапии в связи с НЯ не было [54].

В ходе продолжающихся клинических исследований сообщалось о случаях анафилаксии и других серьезных инфузионных реакций при введении бамланивимаба или его комбинации с этесевимабом, однако данный риск среди взрослых пациентов был невелик [56]. При возникновении реакций инфузии препарата прекращали, проводили соответствующую терапию, в одном случае – введение адреналина. Все инфузионные реакции разрешились без последствий. У 2% пациентов, получавших бамланивимаб с этесевимабом, и у 1% – плацебо, зарегистрированы зуд, покраснение кожи, отек лица. НЯ были легкими, и лишь в одном случае выраженность отека лица была оценена как умеренной степени тяжести.

Перспективы применения вируснейтрализующих АТ

Последний вариант SARS-CoV-2 – штамм омикрон (BA.1/B.1.1.529) вызвал озабоченность во всем мире в связи его мутациями, повышающими вирулентность [57], и мутациями, позволяющими «избегать» влияния поствакцинальных вируснейтрализующих АТ [57].

Сообщение об этом штамме впервые поступило в ВОЗ из Ботсваны в ноябре 2021 г.; вариант был охарактеризован как имеющий высокий иммуноустойчивый потенциал [58]. Описано уже 59 мутаций SARS-CoV-2, 36 из которых располагаются в области, кодирующей S-белок [59–61]. Опасения также вызывает тот факт, что АТ после перенесенной COVID-19-инфекции, вызванной другими штаммами вируса (дельта, альфа, дикие штаммы), не обеспечивают достаточной защиты от омикрона [62]. Вакцины против COVID-19, которые используют в настоящее время, в основном нацелены на S-белок. Омикрон имеет 32 замены аминокислот, включая три небольшие делеции и одну небольшую вставку в шиповидном белке [63]. Эти мутации могли быть спровоцированы вакцинацией [63]. В результате эти мутации могут значительно усилить способность вируса штамма омикрон уклоняться от иммунной защиты, формируемой существующими вакцинами [63]. Тем более что разные типы вакцин могут привести к активации разных механизмов иммунного ответа у одного и того же человека [63]. Кроме того, разные люди в зависимости от пола, национальности, расы, возраста и сопутствующих заболеваний могут продуцировать различные наборы АТ на одну и ту же вакцину [64].

В последнее время возникла необходимость расширения показаний для применения МАТ с целью доконтактной и постконтактной профилактики COVID-19. Есть также мнение, что неконкурентное сочетание двух МАТ, блокирующих разные участки S-белка SARS-CoV-2, повышает эффективность лечения [42].

С другой стороны, описана противовирусная активность применения моноварианта МАТ – регданвимаба для лечения COVID-19-инфекции, вызванной новым штаммом SARS-CoV-2, в частности штаммом омикрон [65, 66], хотя его применение сопряжено с высоким риском развития побочных эффектов [67]. В исследовании Ye-Fan Hu и соавт. [68] было показано, что из всех МАТ, разрешенных для экстренного применения, эффективность этесевимаба (LY-cov016) [69] и бамланвивимаба (LY-cov555) [70], касиривимаба (REGN10933) и имдевивимаба (REGN10987) [71], силгавимаба (AZD1061) и тиксагевимаба (AZD8895) [72], сотровимаба (Vir-7831 или S309) [73] и регданвимаба (CT-P59) [74] может быть снижена из-за множественных мутаций в S-белке вируса штамма омикрон (табл. 2).

Заключение

Вспышка заболеваемости, вызванная SARS-CoV-2, впервые была зафиксирована в Ухане, Китай, в декабре 2019 г.; 30 января 2020 г. ВОЗ объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта 2020 г. – пандемией. В настоящее время в мире зарегистрировано свыше 500 млн. случаев забо-

Таблица 2

Мутации вируса SARS-CoV-2 (штамм омикрон), ассоциированные с низкой эффективностью препаратов вируснейтрализующих МАТ (адаптировано из [68])

Препараты	Мутации
Бамланвивимаб	E484A
Этесевимаб	K417N
Касиривимаб	K417N, E484A, Q493R
Имдевивимаб	G446S
Сотровимаб	G339D, N440K
Цилгавимаб	N440K, G446S
Тиксагевимаб	S477N, T478K, E484A
Регданвивимаб	K417N, E484A, Q493R, Y505H

левания и более 6,0 млн. летальных исходов заболевания.

Пандемия COVID-19 стала причиной серьезных социально-экономических последствий, она привела к переносу или отмене множества спортивных, религиозных, политических и культурных мероприятий, а широко распространенный дефицит поставок усугубился паническими покупками. Школы, университеты и колледжи были закрыты либо на общенациональной, либо на местной основе в 172 странах, что затронуло приблизительно 98,5% мирового населения школьного и студенческого возрастов.

Прорывом в борьбе с коронавирусной инфекцией стала разработка вакцин. Первую общедоступную вакцину «Гам-КОВИД-Вак» зарегистрировали в России 11.08.2020. Позже было зарегистрировано более 20 вакцин.

При вакцинации в организм вводится антиген, и иммунная система вырабатывает на него АТ, при этом они нацелены на разные мишени и эффект проявляется через 2–3 нед. У большинства людей вакцинация против SARS-CoV-2 обладает высокой иммуногенностью и сопровождается синтезом защитного оптимального уровня вируснейтрализующих АТ.

Несомненно, вакцинация остается высокоэффективным способом предотвращения заражения SARS-CoV-2, которому пока нет альтернатив.

Именно вакцинопрофилактика приводит к формированию длительного и напряженного иммунитета. Однако в ряде случаев возникает необходимость так называемой постконтактной профилактики у тех, кто контактировал с больными и инфицирован SARS-CoV-2 и находится в риске развития тяжелого/критического течения коронавирусной инфекции. К этой группе относятся пациенты с первичным иммунодефицитным состоянием, с онкогематологическими и аутоиммунными заболеваниями, с пересаженными органами, получающие цитостатики, иммунодепрессанты и/или генно-инженерные биологические препараты. К группе риска тяжелого/критического течения COVID-19 также относятся люди в возрасте старше 65 лет, пациенты с ожирением, тяжелыми хроническими

заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, сахарным диабетом.

У иммунокомпрометированных пациентов, с одной стороны, очень высок риск развития тяжелого/критического течения COVID-19, а, с другой, вакцинация сопровождается синтезом либо субоптимального титра вируснейтрализующих АТ, либо АТ не продуцируются совсем.

Новым шагом в профилактике и лечении коронавирусной инфекции у этого контингента пациентов стали разработка и внедрение в клиническую практику вируснейтрализующих специфичных для COVID-19 моноклональных АТ.

Преимущество МАТ над вакцинацией у иммунокомпрометированных пациентов заключается в их избирательном (специфичном) связывании с определенным участком возбудителя, быстром достижении эффекта и высокой терапевтической и профилактической эффективности.

Применяются как однокомпонентные препараты, содержащие МАТ к одному из участков вируса, так и комбинированные, включающие несколько АТ к определенным мишеням. Доступные сегодня препараты имеют различные мишени в рецепторном участке вируса.

В многочисленных клинических исследованиях была показана высокая эффективность как однокомпонентных, так и комбинированных препаратов вируснейтрализующих МАТ, которые обеспечивают до- и постконтактную профилактику COVID-19, предотвращают развитие тяжелых/критических форм заболевания, снижают риск госпитализации и летального исхода.

Однако в связи с появлением новых мутаций SARS-CoV-2 и угрозой возникновения новых вспышек инфекции необходимы дополнительные усилия по адаптации методов производства

МАТ к смене иммунологических мишеней. Такие действия должны сопровождаться непрерывным мониторингом не только распространения самой инфекции, но и эффективности существующих МАТ, а также совершенствованием технологий получения новых биологических молекул для терапии и профилактики COVID-19.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.


Fomina D.S.  0000-0002-5083-6637

Lebedkina M.S.  0000-0002-9545-4720

Markina U.A.  0000-0002-6646-4233

Kriulin I.A.  0000-0003-2370-3182

Kotenko S.O.  0000-0002-7553-2277

Lysenko M.A.  0000-0001-6010-7975

Karaulov A.V.  0000-0002-1930-5424

Alexeeva E.I.  0000-0002-3874-4721

Список литературы

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Доступно на 09.04.22 по ссылке: <https://covid19.who.int/table>.
2. Bestetti RB, Furlan-Daniel R, Silva VM. Pharmacological Treatment of Patients with Mild to Moderate COVID-19: A Comprehensive Review Int J Environ Res Public Health. 2021 Jul 5; 18 (13): 7212. doi: 10.3390/ijerph18137212.
3. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, et al. Severe COVID-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. BMJ. 2021 Mar 10; 372: n436. doi: 10.1136/bmj.n436.
4. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. Lancet. 2021 Nov 6; 398 (10312): 1700–1712. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7.
5. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, et al. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? Lung. 2021 Apr; 199 (2): 113–119. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z.
6. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 146: 206–208.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.029>.
7. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькром И.Ю., Дворянская Т.М., Сурков А.Г., Крцулин И.А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов. Вестник РАМН. 2021; 76 (1): 51–66. <https://doi.org/10.15690/vramn1410>.
8. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. Front. Immunol. 2019; 10: 119. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>.
9. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. Pediatr. Rheumatol. Online J. 2017; 15: 5. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0130-4>.
10. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome and Potential for Cytokine-Directed Therapies. Annu. Rev. Med. 2015; 66: 145–159. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061813-012806>.
11. Johnston K, O'Reilly CL, Cooper G, et al. The burden of COVID-19 on pharmacists. J. Am. Pharm. Assoc. 2021 Mar-Apr; 61 (2): e61–e64. doi: 10.1016/j.japh.2020.10.013.
12. Pei S, Yamana TK, Kandula S, et al. Burden and characteristics of COVID-19 in the United States during 2020. Nature. 2021 Oct; 598 (7880): 338–341. doi: 10.1038/s41586-021-03914-4.
13. CDC COVID-19 Vaccine Breakthrough Case Investigations Team. Доступно по ссылке: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/hd-breakthrough.html>.
14. Parker EPK, Desai S, Marti M, et al. Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. Lancet Glob. Health. 2022 Mar; 10 (3): e326–e328. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00593-3.
15. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. Blood. 2020 Dec 17; 136 (25): 2881–2892. doi: 10.1182/blood.202008824.

16. *Spihlman AP, Gadi N, Wu SC, et al.* COVID-19 and Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Immune Response and Therapeutics. *Front. Immunol.* 2020 Oct 30; 11: 589474. doi: 10.3389/fimmu.2020.589474.
17. *Mares J, Hartung HP.* Multiple sclerosis and COVID-19. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2020 Sep; 164 (3): 217–225. doi: 10.5507/bp.2020.033.
18. *Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, et al.* COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun. Rev.* 2020 May; 19 (5): 102523. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102523.
19. *Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, et al.* COVID-19 and Kidney Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jun 18; 382 (25): 2475–2477. doi: 10.1056/NEJMc2011117.
20. *Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, et al.* Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci. Immunol.* 2021 Jun 15; 6 (60): eabj1031. doi: 10.1126/sciimmunol.abj1031.
21. *Van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al.* Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA.* 2020 Aug 18; 324 (7): 663–673. doi: 10.1001/jama.2020.13719.
22. *Thuluvath PJ, Robarts P, Chauhan M.* Analysis of antibody responses after COVID-19 vaccination in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases. *J. Hepatol.* 2021 Dec; 75 (6): 1434–1439. doi: 10.1016/j.jhep.2021.08.008.
23. *Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Rodríguez N, et al.* Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2021 Oct; 78 (4): 571–581. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.002.
24. *Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al.* Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann. Rheum. Dis.* 2021 Oct; 80 (10): 1330–1338. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647.
25. *Parry H, McIlroy G, Bruton R, et al.* Antibody responses after first and second COVID-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Blood Cancer J.* 2021 Jul 30; 11 (7): 136. doi: 10.1038/s41408-021-00528-x.
26. *Ameratunga R, Longhurst H, Steele R, et al.* Common Variable Immunodeficiency Disorders, T-cell Responses to SARS-CoV-2 Vaccines, and the Risk of Chronic COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021 Oct; 9 (10): 3575–3583. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.019.
27. FDA Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19 2020. [(доступно на 30 марта 2021)] Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>.
28. FDA Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19 2020. [(доступно на 21 ноября 2020)] Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>.
29. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes New Long-Acting Monoclonal Antibodies for Pre-exposure Prevention of COVID-19 in Certain Individuals (доступно на 8 декабря 2021), доступно по ссылке: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-new-long-acting-monoclonal-antibodies-pre-exposure>.
30. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Доступно по ссылке: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.
31. *Chen P, Nirula A, Heller B, et al.* SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 229–237. doi: 10.1056/NEJMoA2029849.
32. *Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al.* REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 238–251. doi: 10.1056/NEJMoA2035002.
33. *Pinto D, Park YJ, Beltramello M, et al.* Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature.* 2020; 583: 290–295. doi: 10.1038/s41586-020-2349-y.
34. *Laamarti M, Alouane T, Kartti S, et al.* Large scale genomic analysis of 3067 SARS-CoV-2 genomes reveals a clonal geo-distribution and a rich genetic variations of hotspots mutations. *PLoS One.* 2020 Nov 10; 15 (11): e0240345. doi: 10.1371/journal.pone.0240345.
35. *Ko SY, Pegu A, Rudicell RS, et al.* Enhanced neonatal Fc receptor function improves protection against primate SHIV infection. *Nature.* 2014 Oct 30; 514 (7524): 642–645. doi: 10.1038/nature13612.
36. *Zalovsky J, Chamberlain AK, Horton HM, et al.* Enhanced antibody half-life improves in vivo activity. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28: 157–159. doi: 10.1038/nbt.1601.
37. *Anil Gupta, Yaneicy Gonzalez-Rojas, Erick Juarez, et al.* Early COVID-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385: 1941–1950. doi: 10.1056/NEJMoA2107934.
38. *Arvin AM, Fink K, Schmid MA, et al.* A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature.* 2020 Aug; 584 (7821): 353–363. doi: 10.1038/s41586-020-2538-8.
39. *Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al.* Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Mar 14; e222832. doi: 10.1001/jama.2022.2832.
40. *Kim JY, Jang YR, Hong JH, et al.* Safety, virologic efficacy, and pharmacokinetics of CT-P59, a neutralizing monoclonal antibody against SARS-CoV-2 spike receptor-binding protein: two randomized, placebo-controlled, phase I studies in healthy individuals and patients with mild SARS-CoV-2 infection. *Clin. Ther.* 2021; 43 (10): 1706–1727. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.08.009>.
41. *Eom JS, Ison M, Streinu-Cercel A, et al.* Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Res. Sq.* 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-296518/v1>.
42. *Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, et al.* SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013825.pub2>.
43. *Deeks ED.* Casirivimab/Imdevimab: First Approval. *Drugs.* 2021 Nov; 81 (17): 2047–2055. doi: 10.1007/s40265-021-01620-z.
44. Regeneron Pharmaceuticals. UK authorizes Regeneron antibody cocktail to prevent and treat acute COVID-19 infection [media release]. 20 августа 2021. Доступно по ссылке: <https://investor.regeneron.com/node/25501/pdf>.
45. Regeneron Pharmaceuticals. Japan becomes first country to approve Regeneron antibody cocktail (casirivimab and imdevimab) for the treatment of mild to moderate COVID-19 [медиа-релиз]. Доступ от 19 июля 2021 по ссылке: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/japan-becomes-first-country-approve-regeneron-antibody-cocktail>.
46. Regeneron Pharmaceuticals. Regeneron's REGN-COV2 is first antibody cocktail for COVID-19 to receive FDA emergency use authorization [медиа-релиз]. 21 ноября 2020. <http://www.regeneron.com>.
47. European Medicines Agency. EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab/imdevimab) [медиа-релиз]. Доступ 26 февраля 2021 по ссылке: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>.
48. *O'Brien MP, Eduardo Forleo-Neto, Bret J Musser, et al.* Subcutaneous REGN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021 Sep 23; 385 (13): 1184–1195. doi: 10.1056/NEJMoA2109682.
49. Пресс-релиз компании REGENERON. Доступ от 12.04.2021, по ссылке: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-prevention-trial-showed-81-reduced-risk-symptomatic-sars/#:~:text=The%20trial%2C%20which%20was%20jointly,symptomatic%20infections%20by%2081%25%20in>.
50. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022 Feb 12; 399 (10325): 665–676. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00163-5.
51. *Levin M, Ustianowski A, De Wit S, et al.* PROVENT: Phase 3 Study of Efficacy and Safety of AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults. *Open Forum Infectious Diseases.* 2021; 8 (Suppl. 1): S810–S810.

52. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. New analyses of two AZD7442 COVID-19 Phase III trials in high-risk populations confirm robust efficacy and long-term prevention [press release]. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/new-analyses-of-two-azd7442-covid-19-phase-iii-trials-in-high-risk-populations-confirm-robust-efficacy-and-long-term-prevention.html>. Опубликовано November 18, 2021. По состоянию November 18, 2021.
53. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Update on AZD7442 STORM CHASER trial in post exposure prevention of symptomatic COVID-19 [пресс-релиз]. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/update-on-azd7442-storm-chaser-trial.html>. Опубликовано 15 июня 2021 г. По состоянию на 11 октября 2021 г.
54. Fact sheet for healthcare providers. Emergency Use Authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. US Food and Drug Administration (FDA). 2021, доступно по ссылке: <https://www.fda.gov/media/145802/download>.
55. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19. *JAMA*. 2021; 325 (7): 632–644. doi: 10.1001/jama.2021.0202.
56. Wolf J, Abzug MJ, Anosike BI, et al. Updated Guidance on Use and Prioritization of Monoclonal Antibody Therapy for Treatment of COVID-19 in Adolescents. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2022 Feb 2; piab124. doi: 10.1093/jpids/piab124.
57. Science Brief: Omicron (B.1.1.529) Variant PMID: 34932278. Bookshelf ID: NBK575856.
58. WHO Director-General's opening remarks at the Member State Information Session on the Omicron variant of SARS-CoV-2. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-member-state-information-session-on-the-omicron-variant-of-sars-cov-2>.
59. Cele S, Gazy I, Jackson L, et al. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma. *Nature*. 2021; 593 (7857): 142–146. doi: 10.1038/s41586-021-03471-w.
60. Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*. 2021; 184 (9): 2372–2383.e9. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.013.
61. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021; 184 (9): 2348–2361.e6. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.037.
62. Ferré VM, Peiffer-Smadja N, Visseaux, et al. Omicron SARS-CoV-2 variant: What we know and what we don't. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2021 Dec 10; 41 (1): 100998. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100998.
63. Jiahui Chen, Rui Wang, Nancy Benovich Gilby, et al. Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. ArXiv. 2021 Dec 1; arXiv:2112.01318v1. PMID: PMC8647651. PMID: 34873578.
64. Chen J, Wang R, Gilby NB, et al. Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. ArXiv [Preprint]. 2021 Dec 1; arXiv:2112.01318v1. Update in: *J. Chem. Inf. Model.* 2022 Jan 24; 62 (2): 412–422. PMID: 34873578. PMID: PMC8647651.
65. Ryu DK, Kang B, Noh H, et al. The in vitro and in vivo efficacy of CT-P59 against gamma, delta and its associated variants of SARS-CoV-2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021 Nov 12; 578: 91–96. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.09.023.
66. Ryu DK, Song R, Kim M, et al. Therapeutic effect of CT-P59 against SARS-CoV-2 South African variant. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021 Aug 20; 566: 135–140. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.06.016.
67. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013825.pub2>.
68. Ye-Fan Hu, Hu JC, Hin Chu, et al. In-Silico Analysis of Monoclonal Antibodies against SARS-CoV-2 Omicron Viruses. 2022 Feb 14; 14 (2): 390. doi: 10.3390/v14020390.
69. Starr TN, Greaney AJ, Dingens AS, et al. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. *Cell Rep. Med.* 2021; 2: 100255. doi: 10.1101/2021.02.17.431683.
70. Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, et al. The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. *Sci. Transl. Med.* 2021 May 12; 13 (593): eabf1906. doi: 10.1126/scitranslmed.abf1906.
71. Hansen J, Baum A, Pascal KE, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science*. 2020; 369: 1010–1014. doi: 10.1126/science.abd0827.
72. Dong J, Zost SJ, Greaney AJ, et al. Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. *Nat. Microbiol.* 2021; 6: 1233–1244. doi: 10.1038/s41564-021-00972-2.
73. Piccoli L, Park Y-J, Tortorici MA, et al. Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology. *Cell*. 2020 Nov 12; 183 (4): 1024–1042. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.037.
74. Kim C, Ryu DK, Lee J, et al. A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein. *Nat. Commun.* 2021; 12: 288. doi: 10.1038/s41467-020-20602-5.
75. Razonable RR, Pawlowski C, O'Horo, et al. Casirivimab–Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19. *The Lancet's Eclinical Medicine*. 2021; 40: 101102. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101102.