Применение вируснейтрализующих антител для экстренной профилактики и лечения COVID-19

Сизикова Т.Е.¹,
Лебединская Е.В.²,
Лебедев В.Н.¹,
Борисевич С.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, г. Сергиев Посад-6, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, г. Москва, Российская Федерация

Проведен анализ эффективности медицинских средств защиты на основе вируссpezifических антител, предназначенных для экстренной профилактики и лечения COVID-19. В этой группе препаратов ведущее место занимает плазма, полученная из крови реконвалесцентов. Отмечено, что плазма реконвалесцентов, содержащая вируснейтрализующие антитела против вируса SARS-CoV-2, может быть использована для экстренной профилактики на ранних стадиях заболевания. В группе риска, для которой актуальна проблема проведения экстренной профилактики, – медицинские работники.

Другие препараты на основе вируссpezifических антител, в том числе очищенные препараты моноклональных антител, которые могут иметь несомненные преимущества перед плазмой реконвалесцентов с учетом их безопасности и высокой активности ввиду сложности производства и предположительно большей стоимости, вряд ли в ближайшее время будут доступными для массового использования в практической медицине.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Вклад авторов. Сбор и обобщение данных о разрабатываемых антителосодержащих препаратах против COVID-19, написание текста статьи – Сизикова Т.Е.; сбор и обобщение данных об испытаниях антителосодержащих препаратов против COVID-19 – Лебединская Е.В.; сбор и обобщение данных о возможности побочных эффектов при применении антителосодержащих препаратов против COVID-19 – Лебедев В.Н.; постановка задачи проводимых исследований, подготовка заключительного варианта текста статьи – Борисевич С.В.

Для цитирования: Сизикова Т.Е., Лебединская Е.В., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Применение вируснейтрализующих антител для экстренной профилактики и лечения COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 4. С. 98–104. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-98-104>

Статья поступила в редакцию 15.06.2021. Принята в печать 01.10.2021.

Ключевые слова:

вирус SARS-CoV-2, COVID-19, коронавирусы, вируснейтрализующие антитела, экстренная профилактика, лечение

The therapeutics, based on virus specific antibodies, for special prophylactic and current of COVID-19

Sizikova T.E.¹, Lebedinskaya E.V.²,
Lebedev V.N.¹, Borisevich S.V.¹

¹ 48 Central Research Institute, 141306, Sergiev Posad-6, Russian Federation

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 127051, Moscow, Russian Federation

The analyses of effectiveness of medical means of protection based on virus specific antibodies, intended for special prophylactic and current of COVID-19 is conducted.

The plasma of patients, obtained from the blood takes the leading part among these prepares. It is concluded, that convalescents plasma, containing virus neutralizing antibodies, may be used for emergency prevention or in the early stages of the disease.

A risk group, that primarily needs in such drugs for special prophylactics, is medical workers.

The other prepares, based on virus specific antibodies, including purified prepares of monoclonal antibodies, that may have certain advantages to convalescent's plasma due to their safety and high activity, due to complexity of their production and presumably high cost are unlikely to be available in the near future for mass use in the practice of medicine.

The use of convalescents plasma for the prevention and treatment of COVID-19 can be based on the experience of their application in specialized medical centers and summarizing data from randomized clinical trials.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Collection and synthesis of data on developed antibody-containing prepares against COVID-19, writing of article – Sizikova T.E.; collection and synthesis of data on trials of antibody-containing prepares against COVID-19 – Lebedinskaya E.V.; collection and synthesis of data on the possibility of side effects by used of antibody-containing prepares against COVID-19 – Lebedev V.N.; the determination of the purpose of the conducted research, preparation of the final version of the article – Borisevich S.V.

For citation: Sizikova T.E., Lebedinskaya E.V., Lebedev V.N., Borisevich S.V. The therapeutics, based on virus specific antibodies, for special prophylactic and current of COVID-19. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (4): 98–104. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-98-104> (in Russian)

Received 15.06.2021. **Accepted** 01.10.2021.

Keywords:

SARS-CoV-2 virus, COVID-19, coronaviruses, virus specific antibodies, prevention, treatment of viral infectious diseases

Возбудитель COVID-19 в начале 2020 г. вызвал пандемию, оказавшую глобальное воздействие не только на системы здравоохранения многих стран мира, но и на экономику и политику. COVID-19 является одним из самых контагиозных заболеваний за всю историю человечества, в настоящее время оно распространено повсеместно [1, 2]. Спектр клинических проявлений COVID-19 очень разнообразный, от легкого респираторного заболевания до тяжелой пневмонии с дистресс-синдромом. Критическую роль при этом играет клеточный и гуморальный иммунный ответ на вирус SARS-CoV-2 [3].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, важнейшим компонентом экстренной профилактики и лечения вирусных инфекционных заболеваний являются препараты на основе вирусспецифических антител [плазма реконвалесцентов, гетерологичные и гомологичные иммуноглобулины с высоким титром вируснейтрализующих антител (ВНА), человеческие и гуманизированные моноклональные антитела].

ВНА представляют собой иммуноглобулины, снижающие инфекционность вируса путем связывания поверхностных эпитопов вирионов и тем самым блокирующие вход возбудителя в чувствительные клетки [4, 5].

Эффективность терапии, основанной на применении ВНА, значительно варьирует при различных нозологических формах, однако она может оказаться действенной для профилактики и лечения эмерджентных инфекционных заболеваний. В ходе пандемии 2009–2019 гг., вызванной вирусом гриппа А/Н1N1, сыворотку крови реконвалесцентов использовали для лечения больных с тяжелым течением гриппа, которым требовалась интенсивная терапия [6]. У больных, получавших сыворотку крови реконвалесцентов, отмечено снижение уровня респираторных проявлений, уровня цитокинового ответа и показателя летальности. Сыворотки крови реконвалесцентов были использованы во время вспышки лихорадки Эбола в Западной Африке в 2013–2016 гг. В исследованиях, выполненных в Сьерра-Леоне, установлен меньший показатель летальности у больных, которым вводили

сыворотку крови реконвалесцентов по сравнению с больными, получавшими стандартное симптоматическое лечение [7]. Комбинация сыворотки крови реконвалесцентов и противовирусных препаратов показала свою эффективность при лечении 2 завозных случаев лихорадки Эбола в США [8].

Имеется опыт использования плазмы реконвалесцентов против коронавирусных инфекций. В XXI в. были зарегистрированы 2 вспышки эмерджентных коронавирусных инфекций с высокой летальностью SARS (2002) и MERS (2012). Высокая летальность при этих заболеваниях и отсутствие эффективных этиотропных препаратов явились причиной использования в терапевтических целях сывороток крови реконвалесцентов [9]. У 3 больных из Тайваня, которым было введено по 500 мл иммунной плазмы, отмечено значительное снижение уровня вирусемии, и все они выздоровели [9]. Наблюдение за 89 больными COVID-19 в Гонконге показало, что пациенты, получившие плазму реконвалесцентов в течение первых 14 сут после начала заболевания, перенесли его более легко, наиболее эффективным было раннее введение препарата [10].

Очевидным достоинством терапии гуманизированными моноклональными антителами является то, что антитела, выделенные из сывороток реконвалесцентов, могут использоваться для лечения COVID-19 уже сейчас [11].

Антитела к SARS-CoV-2 могут происходить из сыворотки крови реконвалесцентов, препаратов гетерологичных иммуноглобулинов, гуманизированных моноклональных антител (МКАт), включая полученные от генно-модифицированных животных, например от коров, продуцирующих человеческие антитела [12].

Цель обзора – анализ эффективности использования медицинских средств на основе ВНА для экстренной профилактики и лечения COVID-19. Рассмотрены препараты ВНА, полученные из крови реконвалесцентов и препараты на основе МКАт.

Геном вируса SARS-CoV-2 кодирует несколько структурных и неструктурных белков, воздействующих на ключевые функции чувствительных клеток [13]. Критическими неструктурными белками, принимающими участие в репликации вируса,

являются геликаза, главная протеаза, пепсинподобная протеаза, РНК-зависимая РНК-полимераза [14, 15]. Структурными белками коронавируса являются S-белок, белки мембраны (М и Е) и белок нуклеокапсида (N). Ведущую роль в формировании иммунного ответа играет S-белок гликопротеин, который формирует «шипики» на поверхности вириона, образующие уникальную структуру [13, 16].

Коронавирусы осуществляют вход в клетку в результате взаимодействия S-белка с клеточной мембраной. В дальнейшем происходит высвобождение геномной РНК в цитоплазме инфицированных клеток с ее последующей репликацией. S-белок состоит из 2 субъединиц, S1 и S2. Рецептор-связывающий участок, расположенный на субъединице S1, непосредственно реагирует с рецепторами клеток хозяина. Структурно-функциональный анализ вируса SARS-CoV-2 показал, что S-белок связывается с ACE2-рецептором альвеолярных эпителиальных клеток человека [17–19], т.е. вирус SARS-CoV-2 для входа в клетки использует тот же рецептор, что и вирус SARS-CoV. Однако S-белок вируса SARS-CoV-2 имеет в 10–20 раз большую аффинность к рецептору ACE2 по сравнению с S-белком вируса SARS-CoV, что свидетельствует о различном механизме распознавания рецептора ACE2 для данных возбудителей, следствием которого может являться более выраженная трансмиссия от человека к человеку вируса SARS-CoV-2 по сравнению с вирусом SARS-CoV [20]. S-белок коронавируса может рассматриваться в качестве основной мишени для ВНА. Показано, что важную роль при разрушении коронавируса и индукции иммунного ответа в мукозально-ассоциированных лимфоцитах играют макрофаги и дендритные клетки [21].

Благодаря гомеостазу, макрофагам и дендритным клеткам в качестве средств доставки происходит диссеминация вируса через лимфатическую систему. Активация макрофагов и дендритных клеток вирусом SARS-CoV приводит к интенсивному выбросу воспалительных цитокинов [22]. Радикальное повышение уровня воспалительных цитокинов и хемокинов наблюдается в тканях и сыворотке крови больных, инфицированных SARS. Уровни интерферона α (ИФН α), интерлейкинов (ИЛ) -1 β , -6, -12, -8, MCP-1 и IP-10 обычно возрастают в начале инфекции и впоследствии снижаются по мере выздоровления. Неконтролируемый выброс цитокинов (известный как «цитокиновый шторм») в дальнейшем приводит к осложнениям в течении болезни. Схожий «цитокиновый шторм» наблюдается и при COVID-19. Воспалительные цитокины и хемокины, ИЛ-1 β , ИФН γ , ИЛ-8 и MCP-1, которые могут активировать Т-хелперный клеточный ответ, находятся в повышенной концентрации [23, 24]. Однако у больных COVID-19 происходит секреция ИЛ-4 и ИЛ-10, которые могут подавлять воспалительный процесс через Т-хелперный клеточный ответ [25]. Это составляет существенное отличие COVID-19 от SARS-CoV.

При «антительной» терапии используют плазму крови реконвалесцентов. ВНА, находящиеся в плазме, способны нейтрализовать вирус CoV-2 [11].

Для получения плазмы реконвалесцентов COVID-19 необходимы следующие условия [11]: наличие доноров; наличие сертифицированных банков крови; возможность контроля присутствия в крови вируса SARS-CoV-2 и выявления специ-

фических ВНА к данному возбудителю; наличие вирусологической лаборатории, выполняющей необходимый комплекс исследований.

Для того чтобы серотерапия была эффективной, необходимо введение достаточной концентрации антител. Однако перенесенное заболевание еще не гарантирует наличие высокого титра ВНА в сыворотке крови [26]. Проведенный анализ 99 образцов сывороток крови реконвалесцентов после перенесенного COVID-19 выявил, что в 87 из них присутствовали ВНА, при этом их концентрация была относительно низкой (среднее геометрическое значение титра составляло 1:61) [11]. Это позволяет предположить, что либо титр антител со временем снижается, либо только у немногих больных наблюдается высокий титр ВНА вследствие выраженного иммунного ответа. Однако также возможно, как это было показано для ряда других вирусных инфекций, что в защите макроорганизма также могут принимать участие и ненейтрализующие антитела [11]. В этой связи следует отметить, что при введении сыворотки крови реконвалесцентов 3 больным MERS в Южной Корее было отмечено, что только у 2 из них в сыворотке крови были выявлены ВНА [26].

При введении реципиентам ВНА циркулируют в крови, достигают тканей и обеспечивают защиту против инфекции. В зависимости от количества и состава вводимых иммуноглобулинов серотерапия обеспечивает защиту на срок от нескольких недель до нескольких месяцев [8]. При проведении лечения обычно используют внутривенное введение иммуноглобулинов. Данный способ широко используется в неврологии, дерматологии и ревматологии. В низких дозах (0,2–0,4 г на 1 кг массы тела) внутривенное введение иммуноглобулинов оказывает обратимое действие на иммунную реакцию организма, обусловленное непрочными физико-химическими связями вируса с антителом или формированием инфекционных комплексов «вирус-антитело». В этой дозировке метод используют для проведения заместительной терапии при дефиците антител. При высоких дозах (более 2 г на 1 кг массы тела) внутривенное введение иммуноглобулинов выполняет иммуномодуляторные функции, такие как подавление воспалительной клеточной пролиферации, ингибирование фагоцитов и интерференция с антигенозависимой цитотоксичностью [27].

В проведенных в КНР клинических исследованиях сывороток реконвалесцентов используемая доза 0,5 г на 1 кг массы тела в течение 5 сут обеспечила терапевтический эффект у всех больных [4]. Данный подход был испытан в КНР у 5 больных COVID-19 с излечением после проведения серотерапии при острой форме заболевания [10]. Больные (с проявлениями респираторного дистресс-синдрома) получали специфические иммуноглобулины к вирусу SARS-CoV-2 [титр при иммуноферментном анализе (обратная величина) >1000, титр ВНА >40] на 10–22-е сутки после начала заболевания. Состояние больных улучшилось, и они были выписаны из лечебного учреждения спустя 51–55 сут после госпитализации. Однако необходимо отметить, что данные больные также получали и противовирусные препараты (комбинация лопинавир/ритонавир + ИФН альфа-1b, Арбидол, дарунавир) и метилпреднизолон в качестве стероидного противовоспалительного средства.

Таблица 1. Результаты использования плазмы реконвалесцентов при проведении клинических исследований препарата в отношении COVID-19 (цит. по [29])

Контингент	Страна	Фаза клинических испытаний	Количество испытуемых, человек	Объем плазмы, схема введения	Титр ИФА АТ (обратная величина в плазме реконвалесцентов)
Больные в некритическом состоянии	США	I/II	30	5 мл на 1 кг массы тела	>320
			131	200–400 мл <7 мл на 1 кг массы тела	
			29	2×200 мл	
	Венгрия		20	200 мл	>160
Мексика	2×250 мл				
Больные в тяжелом и критическом состоянии	Египет	I/II	400 мл	>160	
	Греция		60		
	Италия		10		
	Мексика		20	2×250 мл	
			90	200–400 мл на 0-е и 6-е сутки заболевания	>320
			15	2×200 мл	
			50		
			100	200–600 мл	
Все больные	США	III	75	200–250 мл	>64
			100	200–250 мл	>64
			500	450–550 мл	>320
			115	2×250 мл через 24 ч	>64
			206	200–600 мл	>80
			772	200–250 мл	>320

Примечание. При двукратном введении плазмы (2×200 мл, 2×250 мл) интервал между введениями составлял 24 ч.

тельного средства [28]. Хотя ввиду малого количества больных затруднительно сделать обобщающие данные, доступная информация говорит о том, что введение сывороток реконвалесцентов приводит к снижению уровня вируса в макроорганизме и способствует выздоровлению больных [11].

24 марта 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило использование серотерапии при лечении тяжелых случаев COVID-19 [28]; тем не менее для подтверждения эффективности использования сывороток крови или плазмы реконвалесцентов при лечении больных COVID-19 необходимо дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований.

В клиническом исследовании в КНР проведена оценка эффективности плазмы реконвалесцентов при лечении 245 больных COVID-19. У 207 (85%) пациентов введение плазмы (по различным лечебным схемам) дало выраженный терапевтический эффект [11].

Обобщенные данные о результатах оценки эффективности плазмы реконвалесцентов в клинических исследованиях, представленные в табл. 1, свидетельствуют, что наиболее частой схемой использования было ее двукратное введение в объеме 200–250 мл. Обратная величина титра специфических антител в проведенных испытаниях варьировала от 80 до 320 и выше. При проведении клинических исследований выраженный терапевтический эффект отмечен у 80–95% пациентов независимо от испытуемого контингента [11].

Данные по использованию плазмы реконвалесцентов в лечении больных COVID-19, для которых имеется информация о схеме введения препарата, представлены в табл. 2. Результаты свидетельствуют, что введение плазмы реконвалесцентов обеспечивает выраженный терапевтический эффект. К сожалению, для большей части данных по

лечению больных COVID-19 информация о реально вводимой биомассе специфических антител недоступна, так как отсутствуют сведения о величине титра специфических антител в плазме. Для тех испытаний, для которых приведена последняя величина, ее диапазон варьировал от 1:40 до 1:320.

Плазма реконвалесцентов COVID-19 может быть использована как для лечения, так и профилактики инфекции. По мнению авторов статьи, введение плазмы реконвалесцентов COVID-19 с профилактической целью может быть рекомендовано для предотвращения инфицирования с последующим развитием заболевания у людей из групп высокого риска (медицинские работники, лица, контактировавшие с больными с подтвержденным диагнозом COVID-19).

Общим принципом серотерапии является то, что она более эффективна при профилактике, чем при лечении заболевания; это связано с тем, что при профилактическом введении антитела могут нейтрализовать вирус в исходном инокуляте, где его концентрация существенно ниже, чем после репродукции в макроорганизме при развившемся заболевании [29]. Другим объяснением является то, что антитела действуют посредством модификации воспалительного процесса, которая более легко достижима при первичном иммунном ответе [30, 31].

Риски использования серотерапии можно разделить на две категории – известные и предполагаемые. Известные риски связаны с возможным присутствием в используемой сыворотке крови различных инфекционных агентов, а также с побочными иммунными реакциями. При современных уровнях контроля за банками крови эти риски являются незначительными. Однако необходимо отметить, что при легочных заболеваниях введение плазмы связано с риском возникновения трансфузионных поражений легких [32] и поэтому содержит определенный элемент риска.

Таблица 2. Результаты использования плазмы реконвалесцентов при лечении больных COVID-19 (цит. по [29])

Контингент	Страна	Количество больных, абс.	Объем введенной плазмы, схема	Положительный терапевтический эффект, %
Дети (контактировавшие и заболевшие)	США	30	5 мл на 1 кг массы тела	90
Все заболевшие	Египет	15	200 мл	НД
	Мексика	90	Различные количества плазмы крови	
	Мексика	10	200 мл	
	Швеция	50	До 7 трансфузий по 200 мл каждая	90
	Швейцария	15	2×200 мл	93
	США	131	200–400 мл <7 мл на 1 кг массы тела	92
		700	200–425 мл	НД
		100	500 мл	85
Больные в некротическом состоянии	Колумбия	10	2×200 мл через 24 ч	НД
	Чили	30	2×200 мл (1–2-е сутки болезни)	
	США	29	2×200 мл через 24 ч	86
Больные в тяжелом и критическом состоянии	Египет	20	400 мл	НД
	Греция	60	2×200 мл	92
	Мексика	20	2×250 мл	НД
	Пакистан	2000	Дети (масса тела <35 кг): 15 мл на 1 кг массы тела через 6 ч. Взрослые: 450–500 мл через 4–6 ч	
	Саудовская Аравия	40	10–15 мл/кг	
	Канада	100	10 мл на 1 кг массы тела до 500 мл	86
	КНР	30	2×200 мл через 24 ч	87
	Дания	1500 (6 групп)	1600 мл	НД
	Франция	80	2×200–230 мл	
	Индия	100	3×200 мл	
	Нидерланды	428	250 мл	НД
	США	500	450–550 мл	82
		115	2×250 мл через 24 ч	90
		206	200–600 мл	81

Примечание. НД – нет данных.

Предполагаемые риски в первую очередь включают возникновение антителозависимого усиления инфекции (antibody-dependent enhancement, ADE). ADE может возникнуть при ряде вирусных заболеваний в присутствии определенных антител, т.е. при связывании вируса с субоптимальными нейтрализующими или ненейтрализующими антителами происходит его проникновение в иммунные клетки инфицированного организма и вирусная репликация с последующей гибелью иммунных клеток. Для коронавируса описано несколько видов феномена ADE и теоретически возможно, что антитела к одному типу коронавируса могут усилить инфекцию, вызванную другим типом вируса [33]. Можно предположить риск развития ADE при COVID-19, подобно тому, как это было показано при MERS [33]. Следует ожидать, что при использовании для введения больным сывороток крови реконвалесцентов с высокими титрами BHA к вирусу SARS-CoV-2 возникновение феномена ADE маловероятно [11]. Следовательно, имеющиеся к настоящему времени данные по использованию серотерапии при COVID-19 подтверждают безопасность и эффективность данного способа лечения.

Другим теоретическим риском пассивного введения антител является возможное ослабление иммунного ответа макроорганизма, что может привести к последующему повторному заражению [11].

Риски при введении антител должны быть оценены в клинических испытаниях как с предположительно инфицированными вирусом SARS-CoV-2, так и с больными с подтвержденным диагнозом COVID-19. Если риск от введения сыворотки для отдельного индивидуума реально велик, применение по отношению к нему серотерапии недопустимо, однако на основании существующего опыта ее использования можно предполагать безопасность применения при лечении коронавирусных инфекций [11]. К тому же высокий уровень летальности COVID-19 у людей пожилого возраста с хроническими заболеваниями предполагает, что преимущества использования пассивной иммунотерапии у лиц высокой группы риска будут преобладать над возможными рисками возникновения осложнений, связанных с введением антител.

Существенными преимуществами введения плазмы реконвалесцентов перед другими видами медицинских средств

защиты на основе вирусспецифических антител являются видовой совместимостью донора и реципиента; полноценность спектра вирусспецифических антител; иммуноглобулины, полученные от реконвалесцентов, могут обеспечить больший защитный эффект по сравнению с иммуноглобулинами, полученными от животных [34]; при применении данных препаратов происходит добавление в организм больного элементов крови, утраченных в процессе заболевания.

Недостатки препаратов на основе сыворотки крови реконвалесцентов (дефицит данных препаратов, проблемы их стандартизации, риски наличия в крови реконвалесцентов вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В и С и др.) определяют целесообразность поиска альтернативных источников специфических антител, и в первую очередь моноклональных антител для создания на их основе препаратов для экстренной профилактики и лечения COVID-19. Однако такие препараты реально могут быть доступны только к концу 2021 г., в то время как плазма реконвалесцентов используется для лечения COVID-19 уже сейчас. Следует отметить, что препараты на основе МКАт ввиду сложности их производства и предположительно высокой стоимости вряд ли в ближайшее время будут доступными для массового использования в реальной клинической практике.

Заключение

В качестве эффективных препаратов для лечения больных COVID-19 в настоящее время рассматривают как препараты, мишенью которых является вирус, так и препараты, мишенью которых являются клетки организма человека. ВНА относятся к первой из указанных групп. Разработанные подходы серотерапии могут в дальнейшем наряду с вакцинами найти широкое применение при борьбе с пандемией. Однако создание лечебно-профилактических средств на основе ВНА

представляет собой длительный трудоемкий процесс. Следует сказать, что в настоящее время на фармацевтическом рынке отсутствуют ВНА против вирусов SARS-CoV и MERS-CoV (возбудителей опасных коронавирусных инфекций, появившихся раньше на 17 и 7 лет соответственно, чем возбудитель COVID-19) [35].

Использование сыворотки крови и плазмы реконвалесцентов, содержащих ВНА против вируса SARS-CoV-2, – относительно быстрый способ получения лечебного препарата для лечения больных COVID-19. Их применение возможно уже в ходе текущей пандемии. В настоящее время по крайней мере 1 фармацевтическая компания (Takeda, Япония) уже готовится к созданию препаратов антител, являющихся безопасными и обладающими высокой защитной эффективностью [11]. При лечении COVID-19 сыворотка и плазма реконвалесцентов должны быть использованы на ранних стадиях заболевания. Предполагается, что люди, которым введена сыворотка или плазма реконвалесцентов с высоким титром ВНА, на определенный период защищены от возможного инфицирования. Группу риска, которая в первую очередь нуждается в этих препаратах, составляют медицинские работники, их использование в данной группе позволяет избежать возникновения нозокомиальной инфекции. Другим, по нашему мнению, перспективным направлением использования антителосодержащих препаратов является их введение членам семьи больного COVID-19, особенно пожилым и/или имеющим хронические заболевания.

Очищенные препараты МКАт с высоким титром ВНА могут иметь несомненные преимущества перед плазмой реконвалесцентов ввиду их безопасности и высокой активности. К сожалению, такие препараты реально могут быть доступны только в конце 2021 г., в то время как сыворотка и плазма реконвалесцентов используются для лечения COVID-19 уже сейчас.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сизикова Татьяна Евгеньевна (Tatiana E. Sizikova) – кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБУ 48 ЦНИИ Минобороны России, Сергиев Посад-6, Российская Федерация

E-mail: 48cnii@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

Лебединская Елена Владимировна (Elena V. Lebedinskaya) – кандидат биологических наук, научный редактор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: jekabaykova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4137-0190>

Лебедев Виталий Николаевич (Vitaliy N. Lebedev) – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ 48 ЦНИИ Минобороны России, Сергиев Посад-6, Российская Федерация

E-mail: 48cnii@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

Борисевич Сергей Владимирович (Sergey V. Borisevich)* – член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, начальник ФГБУ 48 ЦНИИ Минобороны России, Сергиев Посад-6, Российская Федерация

E-mail: 48cnii@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

* Автор для корреспонденции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382 (8): 727–33. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Sohag A.A.M., Hannan M.A., Rahman S., Hossain M., Hasan M., Khan M.K., et al. Revisiting potential druggable targets against SARS-CoV-2 and repurposing therapeutics under preclinical study and clinical trials: a comprehensive review. *Drug Dev Res*. 2020. DOI: <http://doi.org/10.1002/ddr.21709>
3. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10 223): 497–506. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
4. Klasse P.J. Neutralization of virus infectivity by antibodies: old problems in new perspectives. *Adv Biol*. 2014; 2014: 157895. DOI: <http://doi.org/10.1155/2014/157895>
5. Coughlin M.M., Prabhakar B.S. Neutralizing human monoclonal antibodies to severe acute respiratory syndrome coronavirus: target, mechanism of action, and therapeutic potential. *Rev Med Virol*. 2012; 22 (1): 2–17. DOI: <http://doi.org/10.1002/rmv.706>
6. Hung I.F., To K.K., Lee C.K., Lee K.L., Chan K., Yan W.W., et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (4): 447–56. DOI: <http://doi.org/10.1093/cid/ciq106>
7. Sahr F., Ansumana R., Massaquoi T.A., Idriss B.R., Sesay F.R., Lamin J.M., et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown, Sierra Leone. *J Infect*. 2017; 74 (3): 302–9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.009>
8. Uyeki T.M., Mehta A.K., Davey R.T. Jr, Liddell A.M., Wolf T., Vetter P., et al. Clinical management of Ebola virus disease in the United States and Europe. *N Engl J Med*. 2016; 374 (7): 636–46. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1504874>
9. Zhang J.S., Chen J.T., Liu Y.X., Zhang Z.S., Gao H., Liu Y., et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol*. 2005; 77 (2): 147–50. DOI: <http://doi.org/10.1002/jmv.20431>
10. Cheng Y., Wong R., Soo Y.O., Wong W.S., Lee C.K., Ng M.H., et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24 (1): 44–6. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9>
11. Casadevall A., Pirofski L.A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020; 130 (4): 1545–8. DOI: <http://doi.org/10.1172/JCI138003>
12. Beigel J.H., Voell J., Kumar P., Raviprakash K., Wu H., Jiao J.A., et al. Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase 1 randomised, double-blind, single-dose-escalation study. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18 (4): 410–8. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30002-1](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30002-1)
13. Ashour H.M., Elkhatib W.F., Rahman M.M., Elshabrawy H.A. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*. 2020; 9 (3): 186. DOI: <http://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
14. Forster P., Forster L., Renfrew C., Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117 (17): 9241–3. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
15. Siu Y.L., Teoh K.T., Lo J., Chan C.M., Kien F., Escriu N., et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol*. 2008; 82 (22): 11 318–30. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.01052-08>
16. Anthony S.J., Johnson C.K., Greig D.J., Kramer S., Che X., Wells H., et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol*. 2017; 3 (1): vex012. DOI: <http://doi.org/10.1093/ve/vex012>
17. Xu X., Chen P., Wang J., Feng J., Zhou H., Li X., et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020; 63 (3): 457–60. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>
18. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*. 2020; 94 (7): e00127–20. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
19. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270–3. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
20. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367 (6483): 1260–3. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.abb2507>
21. Liu L., Wei Q., Nishiura K., Peng J., Wang H., Midkiff C., et al. Spatiotemporal interplay of severe acute respiratory syndrome coronavirus and respiratory mucosal cells drives viral dissemination in rhesus macaques. *Mucosal Immunol*. 2016; 9 (4): 1089–101. DOI: <http://doi.org/10.1038/mi.2015.127>
22. Tseng C.T., Perrone L.A., Zhu H., Makino S., Peters C.J. Severe acute respiratory syndrome and the innate immune responses: modulation of effector cell function without productive infection. *J Immunol*. 2005; 174 (12): 7977–85. DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.7977>
23. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–9. DOI: <http://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
24. Chen L., Liu H.G., Liu W., Liu J., Liu K., Shang J., et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43 (3): 203–8. DOI: <http://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.013> (in Chinese)
25. Li C., Xu X. Host Immune Responses to SARS Coronavirus in Humans. *Molecular Biology of the SARS-Coronavirus*. Heidelberg : Springer, 2010.
26. Arabi Y.M., Hajeer A.H., Luke T., Raviprakash K., Balkhy H., Johani S., Al-Dawood A., et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22 (9): 1554–61. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid2209.151164>
27. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology. 5th ed., London etc., 1998. [Ройт А. Основы иммунологии : пер. с англ. Москва : Мир, 2000. 592 с.]
28. Teixeira da Silva J.A. Convalescent plasma: a possible treatment of COVID-19 in India. *Med J Armed Forces India*. 2020; 76 (2): 236–7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.mjafi.2020.04.006>
29. Casadevall A., Pirofski L.A. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol*. 2003; 24 (9): 474–8. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1471-4906\(03\)00228-x](http://doi.org/10.1016/s1471-4906(03)00228-x)
30. Casadevall A., Scharff M.D. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38 (8): 1695–702. DOI: <http://doi.org/10.1128/aac.38.8.1695>
31. Gajic O., Rana R., Winters J.L., Yilmaz M., Mendez J.L., Rickman O.B., et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176 (9): 886–91. DOI: <http://doi.org/10.1164/rccm.200702-2710C>
32. Wan Y., Shang J., Sun S., Tai W., Chen J., Geng Q., et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol*. 2020; 94 (5): e02015–19. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>
33. Crowe J.E. Jr, Firestone C.Y., Murphy B.R. Passively acquired antibodies suppress humoral but not cell-mediated immunity in mice immunized with live attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *J Immunol*. 2001; 167 (7): 3910–8. DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.167.7.3910>
34. Zhou G., Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci*. 2020; 16 (10): 1718–23. DOI: <http://doi.org/10.7150/ijbs.45123>
35. Zhang M.Y., Choudhry V., Xiao X., Dimitrov D.S. Human monoclonal antibodies to the S glycoprotein and related proteins as potential therapeutics for SARS. *Curr Opin Mol Ther*. 2005; 7 (2): 151–6.

Питание и иммунитет: есть ли связь?

**Зайцева О.В.,
Шумейко Н.К.,
Беседина М.В.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

Связь между недостаточностью питания и инфекционной заболеваемостью у детей изучали не только педиатры, но также иммунологи, гастроэнтерологи, нутрициологи, и она не вызывает никакого сомнения. Оптимально сбалансированное поступление макро- и микронутриентов может быть достигнуто с разнообразной, хорошо сбалансированной диетой. Однако во многих странах мира отмечают широкое распространение микронутриентной недостаточности.

Компания ООО «Эбботт Лэбораториз» разработала продукты детского лечебного питания «ПедиаШур Малоежка» и «ПедиаШур Здоровейка». Был выполнен ряд исследований по оценке влияния дополнительной нутритивной поддержки на частоту рекуррентных респираторных инфекций детей в возрасте от 1 года до 10 лет. Было выявлено статистически значимое снижение среднего количества эпизодов рекуррентных респираторных инфекций (в 2,5 раза) и средней их продолжительности (в 1,8 раза).

Таким образом, внедрение оптимального рациона питания с дополнительной нутритивной поддержкой должно стать эффективной стратегией, которая в сочетании с комплексом реабилитационных мероприятий здорового образа жизни может снизить бремя инфекционных болезней у детей.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зайцева О.В., Шумейко Н.К., Беседина М.В. Питание и иммунитет: есть ли связь? // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 4. С. 105–114. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-105-114>

Статья поступила в редакцию 30.10.2021. Принята в печать 25.11.2021.

Ключевые слова:

дети, рекуррентные респираторные инфекции, нутритивная поддержка, «ПедиаШур Малоежка», «ПедиаШур Здоровейка», иммунная система

Nutrition and immunity: is there a connection?

*Zaytseva O.V.,
Shumeiko N.K.,
Besedina M.V.*

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

The relationship between malnutrition and infectious morbidity in children has been studied not only by pediatricians, but also by immunologists, gastroenterologists, nutritionists, and is currently undeniable. Optimal intake of all macro- and micronutrients can be achieved with a varied, well-balanced diet, but this is generally not achievable in real life. At the moment, there is a widespread micronutrient deficiency in the world.

Abbott Laboratories has developed the "PediaShur Maloezhka" and "PediaShur Zdoroveika", children's health food products. A number of studies have been carried out to analyze the effect of nutritional intervention of these products into the diet of children aged 1 to 10 years. The impact of additional nutritional support on the incidence of infectious diseases was assessed. The results showed statistically significant decrease in average number of episodes of recurrent respiratory infections (2.5 times) and their average duration (1.8 times).

Thus, intervention of an optimal diet with additional nutritional support should become an effective strategy that, in combination with a complex of rehabilitation measures for a healthy lifestyle, can reduce burden of infectious diseases in children.

Funding. This article was published with the support of «Abbott Laboratories» LLC.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Keywords:

children, recurrent respiratory infections, nutritional support, "PediaShur Maloezhka", "PediaShur Zdoroveika", immune system