

РЕФЕРАТИ ABSTRACT

ВЪЗМОЖНОСТИТЕ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ НА СЕРУМИ ОТ ПРЕБОЛЕДУВАЛИ ПАЦИЕНТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА COVID-19

Casadevall A, Pirofski L-A. The convalescent sera option for containing COVID-19.
J Clin Invest. 2020, <https://doi.org/10.1172/JCI1138003>.

Понастоящем няма ваксина, моноклонални антитела или специфични лекарства за лечение на инфекцията със SARS-CoV-2. Статията разглежда възможността за използване на серуми от преболедали и оздравели пациенти, които съдържат имуноглобулини, насочени срещу вируса, за профилактика и лечение на COVID-19. За целта са необходими достатъчно на брой излекувани хора, които да дарят серум.

ТЕРАПИЯ С ПАСИВНИ АНТИТЕЛА

Терапията с пасивни антитела представлява прилагането на готови антитела срещу даден инфекциозен агент (или негов токсин) на възприемчив индивид с цел предотвратяване или лечение на инфекциозно заболяване, предизвикано от този микроорганизъм. **(За сравнение активната ваксинация (имунизация) изисква време за развитие на имунен отговор и производство на антитела, като този отговор варира при различните индивиди. – бел. реф.)**

По този начин пасивното приложение на антитела е единственото средство за осигуряване на незабавен и готов имунитет на застрашени лица. Опитът със серуми, съдържащи антитела, датира още от 90-те години на XIX в., т.е. няколко десетилетия преди активното прилагане на антимикробна терапия.

Опитът при предишни епидемии с други коронавируси, като SARS-CoV-1, показва, че серумите на преболедалите съдържат неутрализиращи антитела към съответния

вирус. В случаи на инфектиране със SARS-CoV-2 очакваният механизъм на действие на пасивната терапия с антитела е вирусната неутрализация. Възможни са и други механизми като антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност и/или фагоцитоза.

Източници на антитела за SARS-CoV-2 могат да бъдат:

- индивиди, които са се възстановили след боледуване от COVID-19;
- синтезирани моноклонални антитела;
- препарати с антитела, получени от имунизирани животни.

За момента единствените готови антитела, готови за употреба, са получените от преболедалите пациенти. Тъй като все повече хора се разболяват от COVID-19 и се възстановяват, то броят на потенциалните донори ще продължи да се увеличава.

КАК СЕ ПОЛУЧАВАТ И ИЗПОЛЗВАТ ПРОДУКТИТЕ ЗА ПАСИВНА ИМУНОТЕРАПИЯ СРЕЩУ COVID-19

Индивид, който е болен от COVID-19 и се е възстановил, се изследва за наличие на вирус-неутрализиращи антитела. След обработка серумът на този оздравял индивид може да се прилага профилактично за предотвратяване на инфекция при високорискови лица, като такива с хронични заболявания, медицински кадри и лица, имали досег с болни. Ефикасността на този подход не е известна, но исторически опит показва, че продуктите, съдържащи пасивни антитела, са по-ефективни за предотвратя-

ване на заболяване, отколкото за лечение на вече възникнало заболяване.

Ако се използват за терапия, антителата са най-ефективни, когато се прилагат скоро след появата на симптомите. Антитялото действа чрез промяна на възпалителния отговор, което също се постига по-лесно по време на първоначалния имунен отговор, етап, който може да бъде асимптоматичен. **(Причината за разликите в ефикасността не е добре разбрана, но може да отразява факта, че готовото антитяло действа чрез неутрализиране на първоначалния инокулум от инфекциозния агент, което вероятно е много по-малко от това при вече разгърнатата инфекция и голям брой вирусни копия. – бел. реф.)**

За да бъде ефективна терапията с пасивни антитела, трябва да се приложи достатъчно количество антитела. Когато се приложи на застрашен от инфекция човек, това антитяло ще циркулира в кръвта му, ще достигне до тъканите и ще осигури защита срещу инфекцията. В зависимост от количеството и състава на имуноглобулините пасивната защита може да продължи от седмици до месеци. **(Най-дълъг полуживот имат IgG антителата – до 6 месеца. – бел. реф.)**

ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕТО НА ПАСИВНА ИМУНОТЕРАПИЯ

В началото на XX век серуми с готови антитела са били използвани при епидемии от полиомиелит, морбили, паротит и грип. Поради недостатъци и ограничения на провежданите проучвания, ефикасността на възстановяващите серуми варира значително.

Опитът с използване на пасивни серуми при коронавирусни инфекции е оскъден.

Най-голямото проучване включва 80 пациенти със SARS в Хонконг. Пациентите, лекувани преди 14-ия ден, са имали по-добра прогноза и са били изписани преди 22-ия ден. Приложението на серумни продукти от реконвалесцентни болни при трима тежки пациен-

ти със SARS в Тайван води до пълното им възстановяване. Трима пациенти с MERS в Южна Корея са лекувани със серум, но само при двама от тях са установени неутрализиращи антитела в серума им впоследствие.

Едно от най-важните предизвикателства при получаване на серуми за пасивна имунотерапия, е, че някои пациенти нямат високи титри на антитела след преболедуването. Анализ на 99 серумни проби от пациенти със SARS показва, че 87 имат неутрализиращи антитела в титър 1:61, но се предполага, че количеството антитела намалява с времето и/или че малко пациенти създават имунен отговор с висок титър на антитела. Възможно е също така да се образуват и други антитела, които нямат неутрализиращи функции срещу вируса, както е описано за други вирусни заболявания. **(Поради индивидуалното вариране на имунния отговор, недостатъчно ефективният имунен отговор при някои хора, ще бъде причина да са предразположени към повторно боледуване от инфекцията. – бел. реф.)**

Наличната информация за използването на пасивна имунотерапия при COVID-19 предполага, че приложението на такива серуми намалява вирусното натоварване и е с малко странични ефекти.

РИСКОВЕ И ПОЛЗИ

При профилактичен режим на използването на пасивната имунотерапия при лица в риск, се цели предотвратяване на заболяване. Използван терапевтично, пасивният серум се прилага на пациенти с клинична изява на заболяване с цел намаляване на тежестта на симптомите и смъртността. Ефикасността на тези подходи не може да се измери без провеждане на контролирано клинично изпитване. Въз основа на историческия опит с прилагането на антитела, може да се очаква, че прилагането на антитела би било по-ефективно за предотвратяване на заболяване, отколкото при лечението на установено заболяване.

Рисковете от пасивно приложение на серуми попадат в две категории – известни и теоретични. Известните рискове са тези, свързани с използването на кръвни продукти – заразяване с инфекциозно заболяване и реакции към съставките на серума, включително серумна болест. При съвременните техники за кръвно банкиране тези рискове са ниски.

При серумите, използвани в терапевтичен режим, съществуват още теоретични рискове за възникване на свързаното с трансфузия остро увреждане на белия дроб (transfusion-related acute lung injury, TRALI) и антитяло-зависимо усилване на инфекцията (antibody-dependent enhancement of infection, ADE).

За коронавируса са описани няколко механизма на ADE и съществуват опасения, че антителата срещу един вид коронавирус могат да засилят инфекцията към друг вирусен щам. Възможно е експериментално да се предвиди рискът от ADE при SARS-CoV-2, както е предложено за MERS. Предполага се, че при използване на серуми, богати на вирус-неутрализиращи SARS-CoV-2 антитела, рискът за възникване на ADE е минимален.

Въпреки това е добре тези препарати да се прилагат с необходимата предпазливост в клиничните проучвания.

Друг теоретичен риск е, че прилагането на антитела на лица, изложени на SARS-CoV-2, може да отслаби имунния отговор, така че да не се образуват достатъчно собствени антитела. Това излага тези хора на риск за последваща реинфекция. Ако рискът се окаже реален, тези лица могат да бъдат ваксинирани срещу COVID-19, когато се създаде ваксина.

Предвид началните емпирични данни за безопасността на използването на пасивна имунотерапия при коронавирусните инфекции, се предполага, че ползите от употребата ѝ при лица с висок риск за заразяване или такива с хронични заболявания надвишават рисковете.

УСЛОВИЯ ЗА ПРИЛАГАНЕ НА ПАСИВНА ИМУНОТЕРАПИЯ СРЕЩУ COVID-19

1. Наличие на популация от донори, които са се възстановили от болестта и могат да дарят серум;

2. Средства за банкиране на кръв след обработка на серумите;

3. Наличие на данни от анализи, включително серологични изследвания за детекция на SARS-CoV-2 в серума и вирусологичен анализ за измерване на вирусната неутрализация;

4. Вирусологична лаборатория за извършване на тези анализи;

5. Профилактични и терапевтични протоколи, които в идеалния случай трябва да са базирани на резултати от рандомизирани клинични изпитвания за оценка на ефикасността на всяка интервенция и измерване на имунните отговори;

6. Спазване на нормативната уредба в зависимост от местоположението.

Получаването на високо пречистени препарати, съдържащи висок титър на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 е за предпочитане, тъй като те са по-безопасни и имат по-висока активност. За съжаление, такива препарати няма да се предлагат в близките месеци, докато локално получените серуми могат да бъдат на разположение много по-скоро.

Цв. Великова