

## ПРИРОДА МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА ЭКУЛИЗУМАБ И ЕГО ПОТЕНЦИАЛ В ОТНОШЕНИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Д.А. Кудлай<sup>1,2</sup>, Б.А. Бакиров<sup>3</sup>, В.Н. Павлов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123112 Москва, ул. Тестовская, 10;

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр “Институт иммунологии” Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

В настоящее время серьезной проблемой в мире остается продолжающееся распространение новой коронавирусной инфекции — COVID-19. Всемирная организация здравоохранения 11.03.2020 объявила о пандемии COVID-19. Возбудителем заболевания является SARS-CoV-2 — оболочечный одноцепочный (+) РНК-вирус из рода бета-коронавирусов. Активация системы комплемента, включая компонент C5a, принимает участие в развитии острого воспалительного процесса в легких, вызванного патогенными вирусами. В ходе доклинических исследований выявлен факт избыточной активации системы комплемента при коронавирусной инфекции. Экулизумаб полностью ингибирует C5-опосредованную активность терминального комплекса комплемента, что позволило предположить его эффективность в лечении повреждения легких, тяжелых пневмоний и острого респираторного дистресс-синдрома у больных COVID-19. Представлены клинические случаи эффективного применения экулизумаба у больных COVID-19, начиная с первых дней лечения. В настоящее время одобрены клинические исследования эффективности и безопасности экулизумаба, а также аналогичного комплемент-блокирующего препарата в лечении больных с новой коронавирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, система комплемента, экулизумаб

**DOI:** 10.25555/THR.2020.2.0915

## THE NATURE OF ECULIZUMAB MONOCLONAL ANTIBODY AND ITS POTENTIAL AGAINST CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

DMITRY A. KUDLAY<sup>1,2</sup>, BULAT A. BAKIROV<sup>3</sup>, VALENTIN N. PAVLOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>GENERIUM JSC; 10 Testovskaya Str., Moscow 123112, Russia; <sup>2</sup>National Research Center — Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24 Kashirskoe Highway, Moscow 115478, Russia;

<sup>3</sup>Bashkir State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia

At present, the continuing spread of a new coronavirus infection, COVID-19, remains a serious problem in the world. The World Health Organization announced the COVID-19 pandemic on 11.03.2020. The causative agent of the disease is SARS-CoV-2, a single-stranded (+) RNA virus from the genus of beta-coronaviruses. Activation of the complement system, including the C5a component, is involved in the development of acute inflammatory process in the lungs caused by pathogenic viruses. Preclinical studies have revealed the fact of excessive activation of the complement system in coronavirus infection. Eculizumab completely inhibits the C5-mediated activity of the terminal complement complex that suggests its effectiveness in the treatment of lung damage, severe pneumonia, and acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients. Clinical cases of eculizumab effective use in patients with COVID-19, starting from the first days of treatment, are presented. Currently, clinical studies of the efficacy and safety of eculizumab, as well as similar complement-blocking drug in the treatment of patients with a new coronavirus infection have been approved.

**Key words:** new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, complement system, eculizumab

**DOI:** 10.25555/THR.2020.2.0915

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время серьезной проблемой для всего мирового сообщества остается продолжающееся распространение новой коронавирусной (CoV) инфекции COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019). В начале декабря 2019 г. первые случаи пневмонии неизвестного происхождения были выявлены в Ухане, столице провинции Хубэй (КНР) [1]. Патоген был идентифицирован как новый оболочечный одноцепочный РНК бета-коронавирус, который в настоящее время назван корона-

вирусом-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome-related COronaVirus 2), имеющий филогенетическое сходство с пациентами с SARS-CoV [2, 3]. Пациенты были инфицированы как в больницах, так и в семейных условиях [4–8]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила в связи с COVID-19 чрезвычайную ситуацию, имеющую международное значение [9]. По состоянию на 4 мая 2020 г. в общей сложности было задокументировано 3 442 234 лабораторно подтвержденных случаев в 215 странах [7, 9–11].

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19

SARS-CoV-2 — оболочечный одноцепочечный (+) РНК-вирус, вызывающий опасное инфекционное заболевание — COVID-19, сопровождающееся высокой заболеваемостью, смертностью и в настоящее время не имеющее доказанных препаратов для терапии. В связи с этим активно изучаются новые молекулы и уже зарегистрированные лекарственные препараты, доказавшие свою эффективность при других заболеваниях в лечении COVID-19 [12].

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — определение, которое включает множественные иммуноопосредованные патологии, также наблюдаемые в тяжелых случаях CoV-инфекции [13]. Было показано, что активация системы комплемента (и особенно компонента C5a) участвует в развитии острого воспалительного процесса в легких, вызванного патогенными вирусами [14, 15]. Группа исследователей оценила активацию системы комплемента на мышах с CoV-инфекцией [14]. Было показано, что в 1-й день после заражения продукты активации компонента C3 комплемента были обнаружены у мышей MA15, инфицированных SARS-CoV, но не в контрольной группе. Более того, авторы обнаружили компонент C3 в легких инфицированных мышей дикого типа на 2-й и 4-й день после заражения, в то время как трансгенные животные без активации компонента C3 были защищены от заболевания, вызванного SARS-CoV.

Ближневосточный респираторный синдром (Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus, MERS-CoV) вызывает тяжелую острую дыхательную недостаточность, сопряженную с высокой летальностью. Другая группа исследователей показала, что заболевание, связанное с MERS-CoV у мышей, характеризуется повышенной секрецией цитокинов и хемокинов [16]. Высокое содержание цитокинов свидетельствует о выраженной воспалительной реакции и повышенной секреторной способности фагоцитирующих клеток, что является характерным для системного воспалительного ответа при различных патологических процессах [17]. Более того, у этих зараженных мышей выявлен факт избыточной активации системы комплемента. В частности, обнаружено увеличение содержания C5a и C5b-9 компонентов, возникающее в результате расщепления C5 в сыворотке крови и легких.

Следовательно, ингибитор компонента C5 системы комплемента может быть эффективным терапевтическим средством при CoV-инфекции. Исследователи показали, что SARS-CoV-2, аналогично SARS-CoV и MERS-CoV, вызывает прогрессирующее и быстро ухудшающееся воспаление легких с диффузным альвеолярным поражением, возникающим на ранней стадии. Вместе с тем блокирование компонента C5a системы комплемента при помощи специфического антитела против рецептора C5a (C5aR) уменьшает повреждение легких вследствие снижения инфильтрации альвеолярных макрофагов и экспрессии интерферона рецептора интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), сопровождаемого

снижением репликации вируса [16]. Поскольку имеющиеся доказательства подтверждают роль компонента C3 и компонентов терминального комплекса системы комплемента в патогенезе ОРДС при вирусных инфекциях, ингибирование системы комплемента, в частности компонента C5 терминального комплекса, может способствовать контролю воспалительного процесса. SARS-CoV и MERS-CoV характеризуются нарушением регуляции врожденного иммунитета с массивной активацией системы комплемента [14, 16]. Учитывая одновременно различия и сходства между этими вирусами и SARS-CoV-2, включая патогенез заболевания, можно предполагать, что SARS-CoV-2 также вызывает извращенную активацию системы комплемента [18].

## ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭКУЛИЗУМАБА

Экулизумаб — рекомбинантное гуманизированное monoclonalное антитело (hmAb), имеющее константные участки иммуноглобулина человека и комплементарно-детерминированные участки иммуноглобулина мыши, встроенных в вариабельные области легкой и тяжелой цепей человеческого антитела [19, 20]. Благодаря данной структуре экулизумаб имеет высокую аффинность к C5 компоненту комплемента, что приводит к ингибированию его расщепления до C5a и C5b и предотвращает генерацию терминального комплекса комплемента C5b-9, который участвует в лизисе клетки [21]. Было показано, что ингибирование системы комплемента эффективно в терапии гематологических и нейровоспалительных заболеваний [21–24]. Все больше доказательств подтверждают тот факт, что система комплемента — это ключевой медиатор повреждения легочной ткани во время вирусных инфекций и особенно при CoV-инфекции [25]. Таким образом, возможно, активация системы комплемента играет ключевую роль в инфекции COVID-19. Следовательно, экулизумаб, эффективный и широко изученный концевой ингибитор системы комплемента со стойким профилем безопасности может применяться как экстренная терапия в лечении пациентов с тяжелой пневмонией или ОРДС, связанных с COVID-19 инфекцией. Поскольку экулизумаб полностью ингибирует C5-опосредованную активность терминального комплекса комплемента, мы предположили, что лечение экулизумабом может тормозить вызванное COVID-19 повреждение легких и приводить к улучшению результатов лечения у пациентов с тяжелой пневмонией или ОРДС, связанных с инфекцией COVID-19.

В 2019 г. в России был зарегистрирован первый биоаналог ингибитора компонента C5 комплемента экулизумаба — Элизария (АО «ГЕНЕРИУМ»). Разработка и исследование российского экулизумаба проводились в соответствии с международными стандартами и требованиями для биологических препаратов [26, 27]. В ходе доклинических исследований была разработана и валидирована методика определения концентрации экулизумаба в плазме крови человека с приме-

нением технологии биослойной интерферометрии [28]. А.Д. Кулагин с группой исследователей провели сравнительный анализ эффективности и безопасности биоаналога с оригинальным препаратом Солирис (Алексион) у 32 пациентов с диагнозом пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). Новые, ранее не леченные пациенты с уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выше в 1,5 раза верхней границы нормы получали индукцию терапии 600 мг в неделю в течение 4 нед с последующим переходом на 900 мг каждые 2 нед. Пациенты, получавшие терапию ранее, продолжали получать препарат в стандартной дозе 900 мг каждые 2 нед. Длительность терапии составляла 26 нед. Оценка эффективности терапии проводилась на основании уровня ЛДГ, значений гемоглобина, явлений прорывного гемолиза и трансфузационной зависимости. Оба препарата показали одинаковый профиль безопасности и имели сопоставимую эффективность, иммуногенность, параметры фармакокинетики и фармакодинамики в лечении пациентов с ПНГ [29]. Внедрение в клиническую практику первого биоаналогичного препарата экулизумаба привело к снижению стоимости лечения на 25% и повысило его доступность для пациентов с другими комплемент-опосредованными заболеваниями [30, 31].

Группой итальянских ученых представлены 4 клинических случая применения экулизумаба в терапии пациентов с подтвержденной CoV-инфекцией. Пациентам назначали препарат в дозе 900 мг 1 раз в неделю внутривенно капельно в течение 4 нед. Инфузия препарата проводилась на физиологическом растворе 90 мл в течение 35 мин. Пациенты, включенные в анализ, имели подтвержденную двустороннюю пневмонию по данным компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии легких и необходимость в проведении поддержки кислородом. Поддерживающую терапию осуществляли антикоагулянтной терапией или эноксапарином 4000 МЕ/сут (подкожные инъекции). Противовирусная терапия: лопинавир 800 мг/сут или ритонавир 200 мг/сут, цефтриаксон 2 г/сут внутривенно, витамин С 6 г/сут в течение 4 дней, режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением (англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP). До применения экулизумаба на фоне CoV-инфекции пациенты демонстрировали быстрое ухудшение дыхательной функции с двухсторонним легочным инфильтратом (по данным КТ легких). В течение первых 48 ч после первого применения экулизумаба у всех пациентов наблюдали клиническое улучшение, включая пожилую женщину с артериальной гипертензией, хронической обструктивной болезнью легких и сердечно-сосудистой патологией.

Несколько исследований показали, что COVID-19 является смертельно опасным для пожилых пациентов, имеющих более чем одну сопутствующую патологию [32, 33]. Отметим, что пожилая женщина, которой механическая вентиляция была противопоказана, продемонстрировала быстрый, выраженный и четкий ответ на экулизумаб и достигла полного выздоровления, несмотря на тяжелое поражение легочной ткани.

Также в настоящее время компанией Алексион (Alexion Pharmaceuticals) проводится клиническое исследование SOLID-C19 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04288713) применения экулизумаба (Солирис) у COVID-19 инфицированных пациентов. Конечными точками в исследовании являются летальность, длительность вентиляции легких, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В соответствии с протоколом пациент получает каждые 7 дней экулизумаб в дозе 900 мг в течение 4 нед. До этого в течение 2 мес компания Алексион изучала применение препарата экулизумаб (Солирис) у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Теперь компания приступает к клиническому исследованию III фазы по препаратуре равулизумаб (Ультомирис) — модифицированной молекулы экулизумаба с более длительным терапевтическим действием. В глобальное клиническое исследование планируется включить около 270 пациентов с тяжелой формой пневмонии или ОРДС на фоне COVID-19. Результаты доклинических и клинических исследований начальных фаз позволили компании-разработчику получить одобрение регуляторных органов для проведения открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования III фазы по оценке эффективности и безопасности внутривенного введения равулизумаба у больных с тяжелой пневмонией, острым повреждением легких или ОРДС на фоне COVID-19 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04369469).

## ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

ДВС-синдром — опасное для жизни осложнение, характеризующееся системной активацией коагуляции при различных заболеваниях, в частности при сепсисе. Проведенный анализ оценки системы гемостаза и фибринолитической активности показал, что патофизиология ДВС-синдрома значительно различается в зависимости от основных условий. Так, сепсис-индивидуированный ДВС-синдром характеризуется подавлением фибринолиза и может легко прогрессировать до полиорганной недостаточности [34].

Группа исследователей провела изучение патологии системы гемостаза у 183 пациентов (85 женщин и 98 мужчин) с CoV-инфекцией. Средний возраст пациентов составил 54,1 года (от 14 до 94 лет). Семьдесят пять (41,0%) пациентов имели хронические заболевания, в том числе сердечно-сосудистые, цереброваскулярные заболевания, заболевания органов дыхания, злокачественные заболевания, хронические заболевания печени и почек и др. Все пациенты получали противовирусную и поддерживающую терапию с момента постановки диагноза. К концу исследования 78 (42,6%) пациентов были выписаны и 21 (11,5%) пациент умерли, остальные 84 (45,9%) пациента остались госпитализированными в стабильном состоянии. Динамику коагулограммы отслеживали с 1-го по 14-й день госпитализации. На момент поступления у умерших впоследствии

пациентов выявляли значительно более высокое содержание Д-димера, продуктов деградации фибринова и удлинение протромбинового времени по сравнению с выжившими пациентами. Также у пациентов с летальным исходом уровни фибриногена и антитромбина были значительно ниже, чем у выживших. Эти данные позволили предположить, что показатели гемостаза связаны с прогнозом исхода заболевания. ДВС-синдром проявился в большинстве случаев у пациентов с летальным исходом [35].

В другом крупном исследовании проанализированы результаты обследования 1099 (14,2%) госпитализированных больных из 7736 пациентов с COVID-19. Исследование также подтвердило, что уровень Д-димера повышен ( $> 0,5$  мг/л) у пациентов с неблагоприятным течением заболевания по сравнению с благоприятным течением — 59,6%, и 43,2% соответственно [36].

В нескольких публикациях проведен ретроспективный анализ больных COVID-19, который показал, что примерно в 5% случаев у пациентов молодого возраста регистрируются случаи острой васкулярной эндотелиальной дисфункции (острое нарушение мозго-

вого кровообращения, тромбоз центрального венозного синуса, внутримозговое кровоизлияние) как осложнения CoV-инфекции [37, 38].

В ряде исследований были показаны противовоспалительные свойства низкомолекулярных гепаринов, что может быть дополнительным преимуществом при CoV-инфекции, способствующим предупреждению повреждения эндотелия [1, 36, 39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вышеуперечисленные данные подтверждают патогенетический механизм развития гемокоагуляционных осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, сопровождающихся высокой частотой тромботических осложнений, приводящих к ухудшению прогноза исхода заболевания. В этой связи необходимо проведение дополнительных исследований для оценки возможности и обоснованности применения экулизумаба в терапии ургентных состояний на фоне коронавирусной инфекции.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interests.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- Phan L.T., Nguyen T.V., Luong Q.C. et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med*. 2020;382(9):872–4. DOI: 10.1056/NEJMc2001272.
- Rothe C., Schunk M., Sothmann P. et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970–1. DOI: 10.1056/NEJMc2001468.
- Wu J.T., Leung K., Leung G.M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020;395(10225):689–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
- Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. *World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. [Accessed: 30.05.2020].
- Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–36. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
- National Health Commission of the People's Republic of China. *Homepage*. Available at: <http://www.nhc.gov.cn>. [Accessed: 30.05.2020].
- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Centers for Disease Control and Prevention*. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/summary.html>. [Accessed: 30.05.2020].
- Hammerschmidt D.E., Hudson L.D., Weaver L.J. et al. Association of complement activation and elevated plasma-C5a with adult respiratory distress syndrome: pathophysiological relevance and possible prognostic value. *Lancet*. 1980;315(8175):947–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(80)91403-8.
- Gralinski L.E., Sheahan T.P., Morrison T.E. et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *mBio*. 2018;9(5). pii: e01753-18. DOI: 10.1128/mBio.01753-18.
- Wang R., Xiao H., Guo R. et al. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerg Microbes Infect*. 2015;4(5):e28. DOI: 10.1038/emi.2015.28.
- Jiang Y., Zhao G., Song N. et al. Blockade of the C5a-C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):77. DOI: 10.1038/s41426-018-0063-8.
- Кудлай Д.А. Иммунометаболические аспекты патогенеза политравмы: Автореф. дис. докт. мед. наук. Новосибирск, 2007. 42 с.
- Ceccarelli M., Berretta M., Venanzi Rullo E. et al. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(5):2781–3. DOI: 10.26355/eurrev\_202003\_20551.
- Niazi S.K. Biosimilars and interchangeable biologics: strategic elements. *CRC Press*, 2018. 645 p. DOI: 10.1201/b19161.
- Dmytriuk A., Robie-Suh K., Cohen M. et al. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist*. 2008;13(9):993–1000. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0086.
- Jodele S., Medvedovic M., Luebbering N. et al. Interferon-complement loop in transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood Adv*. 2020;4(6):1166–77. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001515.

22. Nunius C., Büttner-Herold M., Bertz S. et al. Isolated thrombotic microangiopathy of the small intestine in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome — a case report. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):104. DOI: 10.1186/s12882-020-01766-0.
23. Olson S.R., Lu E., Sulpizio E. et al. When to stop eculizumab in complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Am J Nephrol.* 2018;48(2):96–107. DOI: 10.1159/000492033.
24. Roselli F., Karasu E., Volpe C., Huber-Lang M. Medusa's head: the complement system in traumatic brain and spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2018;35(2):226–40. DOI: 10.1089/neu.2017.5168.
25. Wong C.K., Lam C.W.K., Wu A.K.L. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95–103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
26. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2014;(1):21–36.
27. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии №89 от 03.11.2016. 714 с. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>. [Дата доступа: 30.05.2020].
28. Симонов В.М., Пантюшенко М.С., Казаров А.А. и др. Разработка и валидация методики определения концентрации экулизумаба в плазме крови человека с применением технологии биослойной интерферометрии. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2017;17(3):158–64.
29. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E. et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood.* 2019;134(Suppl 1):3748. DOI: 10.1182/blood-2019-125693.
30. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л. и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уреимическом синдроме. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019;98(5):225–9. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-225-229.
31. Lavrishcheva I.V., Jakovenko A.A., Kudlay D.A. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urol Nephrol Open Access J.* 2020;8(2):37–40.
32. Perrella A., Carannante N., Berretta M. et al. Novel Coronavirus 2019 (Sars-CoV2): a global emergency that needs new approaches? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24:2162–4. DOI: 10.26355/eurrev\_202002\_20396.
33. Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 30 marzo 2020. 12 p. Available at: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_30-marzo-2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_30-marzo-2020.pdf). [Accessed: 30.05.2020].
34. Iba T., Levi M., Levy J.H. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(1):89–95. DOI: 10.1055/s-0039-1694995.
35. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–7. DOI: 10.1111/jth.14768.
36. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print].
37. Li Y., Wang M., Yifan Zhou Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN (Preprint).* DOI: 10.2139/ssrn.3550025.
38. Oxley T.J., Mocco J., Majidi et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020 Apr 28. DOI: 10.1056/NEJM2009787. [Epub ahead of print].
39. Poterucha T.J., Libby P., Goldhaber S.Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017;117(3):437–44. DOI: 10.1160/TH16-08-0620.

## REFERENCES

1. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
3. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
4. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
5. Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
6. Phan L.T., Nguyen T.V., Luong Q.C. et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med.* 2020;382(9):872–4. DOI: 10.1056/NEJMc2001272.
7. Rothe C., Schunk M., Sothmann P. et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382(10):970–1. DOI: 10.1056/NEJMc2001468.
8. Wu J.T., Leung K., Leung G.M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet.* 2020;395(10225):689–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
9. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. *World Health Organization.* Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. [Accessed: 30.05.2020].
10. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929–36. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
11. National Health Commission of the People's Republic of China. Home page. Available at: <http://www.nhc.gov.cn>. [Accessed: 30.05.2020].
12. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Centers for Disease Control and Prevention.* Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/summary.html>. [Accessed: 30.05.2020].
13. Hammerschmidt D.E., Hudson L.D., Weaver L.J. et al. Association of complement activation and elevated plasma-c5a with adult respiratory distress syndrome: pathophysiological relevance and possible prognostic value. *Lancet.* 1980;315(8175):947–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(80)91403-8.
14. Gralinski L.E., Sheahan T.P., Morrison T.E. et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *mBio.* 2018;9(5). pii: e01753–18. DOI: 10.1128/mBio.01753–18.
15. Wang R., Xiao H., Guo R. et al. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerg Microbes Infect.* 2015;4(5):e28. DOI: 10.1038/emi.2015.28.
16. Jiang Y., Zhao G., Song N. et al. Blockade of the C5a-C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1):77. DOI: 10.1038/s41426-018-0063-8.
17. Kudlay D.A. Immunometabolic aspects of the pathogenesis of polytrauma. [Immunometabolicheskie aspekty patogeneza politravmy]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Novosibirsk, 2007. 42 s. (In Russ.).
18. Ceccarelli M., Berretta M., Venanzi Rullo E. et al. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(5):2781–3. DOI: 10.26355/eurrev\_202003\_20551.
19. Niazi S.K. Biosimilars and interchangeable biologics: strategic elements. *CRC Press,* 2018. 645 p. DOI: 10.1201/b19161.
20. Dmytryjuk A., Robie-Suh K., Cohen M. et al. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal

- nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist*. 2008;13(9):993–1000. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0086.
21. Jodele S., Medvedovic M., Luebbering N. et al. Interferon-complement loop in transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood Adv*. 2020;4(6):1166–77. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001515.
  22. Nunius C., Büttner-Herold M., Bertz S. et al. Isolated thrombotic microangiopathy of the small intestine in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome — a case report. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):104. DOI: 10.1186/s12882-020-01766-0.
  23. Olson S.R., Lu E., Sulpizio E. et al. When to stop eculizumab in complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Am J Nephrol*. 2018;48(2):96–107. DOI: 10.1159/000492033.
  24. Roselli F., Karasu E., Volpe C., Huber-Lang M. Medusa's head: the complement system in traumatic brain and spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2018;35(2):226–40. DOI: 10.1089/neu.2017.5168.
  25. Wong C.K., Lam C.W.K., Wu A.K.L. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(1):95–103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
  26. Ivanov R., Sekaryova G., Kravtsova O. et al. Guidelines of research biosimilar drugs. [Pravila provedeniya issledovanij bioanalogoverykh lekarstvennykh sredstv (bioanalogoverykh)]. *Farmakokinetika i farmakodynamika*. 2014;(1):21–36. (In Russ.).
  27. Rules for conducting research on biological drugs of the Eurasian Economic Union. Approved by the decision of the Council of the Eurasian Economic Commission №89 from 03.11.2016. [Pravila provedeniya issledovanij biologicheskikh lekarstvennykh sredstv Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza. Utverzhdeny resheniem Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii №89 ot 3.11.2016]. 714 s. (In Russ.). Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>. [Accessed: 30.05.2020].
  28. Simonov V.M., Pantushenko M.S., Kazarov A.A. et al. Development and validation of a method for determination of Eculizumab concentration in human plasma by bilayer interferometry. [Razrabotka i validaciya metodiki opredeleniya koncentracii ekuilizumaba v plazme krovi cheloveka s primeneniem tekhnologii bioslojnoj interferometrii]. *BiOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2017;17(3):158–64. (In Russ.).
  29. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E. et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):3748. DOI: 10.1182/blood-2019-125693.
  30. Emirova K.M., Orlova O.M., Muzurov A.L. et al. The experience of using Elizaria® for atypical hemolytic uremic syndrome. [Opyt primeneniya Elizarii® pri atipichnom gemolitiko-uremicheskem syndrome]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(5):225–9. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-225-229.
  31. Lavrishcheva I.V., Jakovenko A.A., Kudlay D.A. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urol Nephrol Open Access J*. 2020;8(2):37–40.
  32. Perrella A., Carannante N., Berretta M. et al. Novel Coronavirus 2019 (Sars-CoV2): a global emergency that needs new approaches? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:2162–4. DOI: 10.26355/eurrev\_202002\_20396.
  33. Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 30 marzo 2020. 12 p. Available at: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_30-marzo-2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_30-marzo-2020.pdf). [Accessed: 30.05.2020].
  34. Iba T., Levi M., Levy J.H. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(1):89–95. DOI: 10.1055/s-0039-1694995.
  35. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7. DOI: 10.1111/jth.14768.
  36. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print].
  37. Li Y., Wang M., Yifan Zhou Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN (Preprint)*. DOI: 10.2139/ssrn.3550025.
  38. Oxley T.J., Mocco J., Majidi et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020 Apr 28. DOI: 10.1056/NEJMmc2009787. [Epub ahead of print].
  39. Poterucha T.J., Libby P., Goldhaber S.Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost*. 2017;117(3):437–44. DOI: 10.1160/TH16-08-0620.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Кудлай Дмитрий Анатольевич** — д. м. н., профессор, генеральный директор АО «ГЕНЕРИУМ»; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ «ГНЦ “Институт иммунологии” ФМБА» России. E-mail: D624254@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>. Scopus Author ID: 57201653374. Author ID: 921055. SPIN-код: 4129-7880.

**Бакиров Б.А.** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ. E-mail: bakirovb@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3297-1608>. Scopus Author ID: 6506849196. Author ID: 670215. SPIN-код: 9464-0504.

**Павлов В.Н.** — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ. E-mail: rectorat@bashgmu.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2125-4897>. Scopus Author ID: 57193804425. Author ID: 666803. SPIN-код: 2799-6268.

**Для цитирования:** Кудлай Д.А., Бакиров Б.А., Павлов В.Н. Природа моноклонального антитела экулизумаб и его потенциал в отношении коронавирусной инфекции COVID-19. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020;(2):27–32.

**Статья поступила:** 06.05.2020; **принята к печати:** 31.05.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Dmitry A. Kudlay** — MD, Dr Sci Med, Professor, General Director, GENERIUM JSC; Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology №71, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. E-mail: D624254@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>. Scopus Author ID: 57201653374. Author ID: 921055. SPIN-код: 4129-7880.

**Bulat A. Bakirov** — MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy №2, BSMU HM of RF. E-mail: bakirovb@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3297-1608>. Scopus Author ID: 6506849196. Author ID: 670215. Researcher ID: M-6491-2018. SPIN-код: 9464-0504.

**Valentin N. Pavlov** — MD, Dr Sci Med, Corresponding Member of RAS, Rector, BSMU HM of RF. E-mail: rectorat@bashgmu.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2125-4897>. Scopus Author ID: 57193804425. Author ID: 666803. SPIN-код: 2799-6268.

**For citation:** Kudlay D.A., Bakirov B.A., Pavlov V.N. The nature of the monoclonal antibody eculizumab and its potential for coronavirus infection COVID-19. [Priroda monoklonal'nogo antitela ekuilizumab i ego potencial v otnoshenii koronavirusnoj infekcii COVID-19]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020;(2):27–32. (In Russ.).

**Received:** 06.05.2020; **accepted:** 31.05.2020.