

Опыт применения тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвушелд) у 86 ревматологических пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом

Т.В. Бекетова^{1,2,3}, Н.О. Левина¹, М.В. Дубинская¹, Ю.А. Ускова¹, И.В. Розанова¹, В.В. Бабак², М.Ф. Бекетова⁴, Т.Н. Краснова⁴

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»

Управления делами Президента Российской Федерации
121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

³ФГАУ ВО «Московский политехнический университет»
107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 1

¹Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation
121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

³Moscow Polytechnic University
107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

Проблема профилактики коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) по-прежнему сохраняет высокую актуальность, что связано с высоким риском заболевания и тяжелого течения COVID-19, а также с низким уровнем поствакцинального ответа на фоне иммуносупрессивного лечения, прежде всего анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ). Новой стратегией профилактики и лечения вирусных инфекций, включая COVID-19, являются вируснейтрализующие моноклональные антитела; в настоящее время в мире и РФ для профилактики зарегистрированы комбинированные моноклональные антитела длительного действия тиксагевимаб и цилгавимаб (Эвушелд) с нейтрализующей активностью против SARS-CoV-2, включая штамм Омикрон, в первую очередь его вариантов ВА.4, ВА.5, ВА.2.75 («Кентавр»).

Цель исследования – на основании проспективного наблюдательного исследования оценить эффективность и безопасность тиксагевимаба и цилгавимаба (ТЦ) для доконтактной профилактики COVID-19 у ревматологических пациентов, получающих ритуксимаб.

Материал и методы. В основную группу вошли 86 пациентов с различными ИВРЗ, получающих лечение РТМ. Медиана возраста составила 59 (19–82) лет; соотношение мужчины : женщины (М:Ж) – 1:1,8. В 50 случаях диагностирован системный васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-СВ), в 15 – ревматоидный артрит (РА), в 9 – синдром Шегрена (СШ), в 4 – IgG4-связанное заболевание (IgG4-СЗ), в 3 – системная красная волчанка (СКВ), в 3 – дерматомиозит (ДМ), в 2 – системная склеродермия (ССД). С 26 марта по 30 августа 2022 г. пациентам однократно вводили ТЦ внутримышечно в суммарной дозе 300 мг преимущественно после РТМ (в 52% случаев; у 28% – на следующий день после РТМ). В контрольную группу вошли 42 пациента с АНЦА-СВ (медиана возраста – 45 (35–71) лет; М:Ж = 1:1), получавших лечение РТМ, которым не проводили доконтактную профилактику ТЦ. Продолжительность наблюдения составила 7 месяцев – до 1 ноября 2022 г. В этот период 98% подтвержденных случаев коронавируса в РФ приходились на штамм Омикрон. Был проведен телефонный и/или онлайн-опрос пациентов для выявления случаев COVID-19 и нежелательных реакций (НР).

Результаты. В группе ТЦ коронавирусная инфекция, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), выявлена у 17 (20%) пациентов (АНЦА-СВ – 10; СШ – 3; ССД – 2; СКВ – 1; ДМ – 1) с повышением температуры тела у 7 (8%); только в одном случае потребовалась госпитализация, при этом поражения легких при компьютерной томографии (КТ) выявлено не было. В двух случаях по данным КТ наблюдалось незначительное поражение легких (КТ 1–2). Летальные исходы отсутствовали. Отмечена хорошая переносимость ТЦ; серьезные нежелательные реакции отсутствовали; проявления, не связанные с COVID-19 или с прогрессированием ИВРЗ, после введения ТЦ отмечены у 8 (9%) пациентов (гранулематоз с полиангиитом – 3; микроскопический полиангиит – 1; РА – 2; СКВ – 1; IgG4-СЗ – 1); при этом реакций, определенно связанных с применением ТЦ, не выявлено. Наиболее серьезным явлением, не связанным с COVID-19, было прогрессирование полинейропатии у пациента с РА. В контрольной группе у 3 (7%) пациентов диагностирован COVID-19, подтвержденный методом ПЦР, у одного – с тяжелым поражением легких (КТ 3, тромбоз легочной артерии) и летальным исходом.

Заключение. Данные клинических исследований и представленный впервые в РФ клинический опыт свидетельствуют об эффективности применения у пациентов с ИВРЗ комбинации моноклональных антител длительного действия ТЦ (Эвушелд), зарегистрированных по показаниям доконтактной профилактики и лечения COVID-19. У пациентов с ИВРЗ, получающих лечение РТМ, отмечен благоприятный профиль безопасности ТЦ. Вируснейтрализующие моноклональные антитела, препараты нового класса для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, открывают значительные перспективы для улучшения прогноза больных ИВРЗ.

Ключевые слова: тиксагевимаб, цилгавимаб, вируснейтрализующие моноклональные антитела, коронавирусная болезнь 2019, COVID-19, ритуксимаб, АНЦА-ассоциированный системный васкулит, иммуновоспалительные ревматические заболевания

Для цитирования: Бекетова ТВ, Левина НО, Дубинская МВ, Ускова ЮА, Розанова ИВ, Бабак ВВ, Бекетова МФ, Краснова ТН. Опыт применения тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвушелд) у 86 ревматологических пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):158–164.

Lomonosov Moscow
State University
119991, Russian
Federation, Moscow,
Leninskie Gory, 1

EXPERIENCE WITH TIXAGEVIMAB AND CILGAVIMAB (EVUSHELD) IN 86 RHEUMATIC PATIENTS UNDERGOING ANTI-B CELL THERAPY WITH RITUXIMAB

Tatiana V. Beketova^{1,2,3}, Natalia O. Levina¹, Maria V. Dubinskaia¹, Yuliya A. Uskova¹, Irina V. Rozanova¹, Valeriya V. Babak², Maria F. Beketova⁴, Tatiana N. Krasnova⁴

Контакты:
Contacts:

Поступила 15.03.2023
Принята 16.03.2023

The problem of prevention of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMRD) remains highly relevant. The presence of IRD is associated with a high risk of disease and severe course of COVID-19 during immunosuppressive treatment, primarily anti-B cell therapy with rituximab (RTX), and a low level of post-vaccination response in such patients. A new strategy for the prevention and treatment of COVID-19 are virus-neutralizing monoclonal antibodies to coronavirus; currently, combined long-acting monoclonal antibodies tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) are registered for prevention in the world and the Russian Federation. Tixagevimab and cilgavimab (TC) show neutralizing activity against SARS-CoV-2, including the Omicron strain, primarily its variants BA.4, BA.5, BA.2.75 ("Centaur").

Objective – to evaluate the efficacy and safety of TC for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in rheumatic patients receiving RTX, based on a prospective observational study.

Materials and methods. The main group included 86 patients with various IMRD receiving RTX: 50 of them had ANCA-associated systemic vasculitis (AAV), 15 – rheumatoid arthritis, 9 – Sjogren's syndrome (SS), 4 – IgG4-related disease, 3 – systemic lupus erythematosus (SLE), 3 – dermatomyositis (DM), 2 – systemic scleroderma (SSD). Median age was 59 (19–82) years; male : female ratio – 1:1,8. From March 26 to August 30 2022, patients received a single intramuscular injection of TC in a total dose of 300 mg, mainly after RTX (in 52% of cases, in 28% on the next day after RTX). The control group included 42 patients with AAV (median age – 45 (35–71) years; male : female ratio – 1:1), also treated with RTX, who did not receive pre-exposure prophylaxis of TC. The duration of observation was 7 months, until November 1 2022. At this time, 98% of confirmed cases of coronavirus in the Russian Federation were Omicron. A telephone and/or online survey of patient has been conducted to detect cases of COVID-19 and adverse reactions.

Results. In the TC group, confirmed coronavirus infection have been detected in 17 (20%) patients (AAV – 10, SS – 3, SSD – 2, SLE – 1, DM – 1), with fever in 7 (8%), only in one case hospitalization was required (lung damage was not detected in computed tomography), in two cases, according to CT mild lung damage (CT 1–2), there were no deaths. Good TC's tolerability was noted, signs not associated with COVID-19 or progression of IMRD after administration of TC were observed in 8 (9%) patients (GPA – 3 MPA – 1, RA – 2, SLE – 1, IgG4-related disease – 1), adverse reactions definitely associated with the use of TC were not found. The most serious event not associated with coronavirus infection was the progression of polyneuropathy in a patient with RA. In the control group, 3 (7%) patients were diagnosed with COVID-19, one with severe lung injury (CT 3, pulmonary embolism) and death.

Conclusions. The data of clinical studies and our own clinical experience evidence the effectiveness of the use of a combination of long-acting monoclonal antibodies TC (Evusheld), registered for indications for pre-exposure prophylaxis and treatment of COVID-19. Patients with IMRD treated with RTX have a favorable safety profile of TC. The introduction of virus-neutralizing monoclonal antibodies, a new drug class for the prevention and treatment of infectious diseases, opens significant prospects for improving the prognosis of patients with IRD.

Key words: Tixagevimab, Cilgavimab, virus-neutralizing monoclonal antibodies, COVID-19, rituximab, ANCA-associated systemic vasculitis, inflammatory rheumatic diseases

For citation: Beketova TV, Levina NO, Dubinskaia MV, Uskova YuA, Rozanova IV, Babak VV, Beketova MF, Krasnova TN. Experience with Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in 86 rheumatic patients undergoing anti-B cell therapy with rituximab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):158–164 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-158-164

Проблема профилактики коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) по-прежнему сохраняет высокую актуальность, что связано с высоким риском заболевания и тяжелого течения COVID-19 [1], а также с низким уровнем поствакцинального ответа на фоне лечения иммуносупрессантами, прежде всего анти-B-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) [2, 3]. Показано, что применение вакцин не приводит к уменьшению числа госпитализаций и летальных исходов у иммуносупрессированных больных [4]. В последние годы, и особенно активно в период пандемии COVID-19, разрабатывается и внедряется новый класс препаратов для профилактики и лечения инфекций, нейтрализующих моноклональные антитела, которые становятся альтернативой вакцинации. Применение вируснейтрализующих моноклональных антител [5], обеспечивающих

пассивную иммунизацию против коронавирусной инфекции, в последние два года активно внедряется для профилактики COVID-19, в первую очередь у пациентов с ослабленным иммунитетом [6, 7]. В декабре 2021 г. в США, в марте 2022 г. в странах Европы и в ноябре 2022 г. в Российской Федерации (РФ) комбинированные моноклональные антитела длительного действия тиксагевимаб и цилгавимаб (Эвушелд, AZD7442) были разрешены для использования в качестве доконтактной профилактики для лиц с умеренным или тяжелым иммунодефицитом, а также при противопоказаниях для вакцинации против SARS-CoV-2 [8, 9]. ТЦ проявляют нейтрализующую активность против SARS-CoV-2, включая штамм Омикрон, в первую очередь его вариантов BA.4, BA.5, BA.2.75 («Кентавр»).

Как известно, SARS-CoV-2 осуществляет прикрепление и проникновение в организм человека за счет белка S, который состоит из N-концевой субъединицы (S1),

обеспечивающей связывание с рецептором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ-2) за счет рецептор-связывающего домена (РСД), и С-концевой субъединицы (S2), способствующей слиянию вируса с мембраной клеток человека [10]. Препарат Эвушелд (AZD7442) представляет собой комбинацию двух человеческих моноклональных антител тиксагевимаб и цилгавимаб (ТЦ), полученных от реконвалесцентов COVID-19 [11]. Данные модифицированные изотипы IgG1 κ с высокой аффинностью связываются с разными перекрывающимися участками белка S [11–13], что обеспечивает наиболее высокий порог ускользания вируса от нейтрализации [13], поскольку требует появления мутаций вируса в обоих эпитопах белка S. Оба антитела синтезированы с тройной мутацией L234F/L235E/P331S [14], что позволяет уменьшить связывание с человеческими Fc γ RI, Fc γ RIIa, Fc γ RIIIa, C1q и приводит к снижению антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, антитело-зависимого клеточного фагоцитоза, комплемент-зависимой цитотоксичности, а также снижает потенциальный риск антитело-зависимого усиления инфекции [12, 15]. Кроме того, Fc-фрагменты ТЦ имеют модификацию M252Y/S254T/T256E [16, 17], увеличивающую период их полувыведения и длительность действия. Показано, что однократное введение ТЦ потенциально может обеспечить защиту от COVID-19 продолжительностью до года [12].

В исследовании на приматах было показано, что профилактическое введение ТЦ защищало животных от инфекции SARS-CoV-2, ускоряло элиминацию вируса и уменьшало степень воспаления и повреждения альвеол, что дало основания предполагать возможность применения ТЦ в профилактических и лечебных целях [12]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (РПКИ) III фазы TICO (Therapeutics for Inpatients with COVID-19) изучена эффективность ТЦ у госпитализированных пациентов с COVID-19. В группе ТЦ по сравнению с группой плацебо скорость выздоровления не возрастала, однако относительный риск смертности до 90-го дня уменьшался на 30%, а абсолютный риск – на 3,6% [18].

Эффективность ТЦ для доконтактной профилактики подтверждена в нескольких крупных РПКИ [19–21]. Так, в РПКИ III фазы TACKLE (Efficacy and Safety of Intramuscular Administration of Tixagevimab-Cilgavimab for Early Outpatient Treatment of COVID-19) [19] были включены 822 амбулаторных пациента с COVID-19, ранее не вакцинированных против SARS-CoV-2. Тяжелая форма COVID-19 или летальный исход наступили в 4% случаев в группе ТЦ и в 9% – в группе плацебо; снижение относительного риска составило 50,5%, абсолютного риска – 4,5%. Нежелательные реакции (НР) возникли в 29% случаев в группе ТЦ и в 36% – в группе плацебо. Наиболее частым осложнением в двух группах была коронавирусная пневмония; также сообщалось о головной боли, местных постинъекционных реакциях. Таким образом, раннее назначение ТЦ способствовало снижению риска тяжелого течения COVID-19 и летального исхода при благоприятном профиле безопасности. Еще одно двойное слепое РПКИ III фазы PROVENT (AZD7442 for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adult) [20] включило 5197 человек, из них 3460 получали с профилактической целью ТЦ в суммарной дозе 300 мг и 1737 – плацебо. В группе ТЦ COVID-19 диагностировали реже, чем в группе плацебо, – в 0,2% и 1%

случаев соответственно; относительное снижение риска составило 76,7%. При этом тяжелое течение COVID-19 или летальный исход отмечены только в группе плацебо. Различия частоты НР, не связанных с COVID-19, в двух группах были статистически не значимы (35% и 34% соответственно).

Целью данного проспективного наблюдательного исследования было изучение эффективности и безопасности применения тиксагевимаба и цилгавимаба внутримышечно в суммарной дозе 300 мг для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с различными иммуноопластическими ревматическими заболеваниями, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом.

Материал и методы

В основную группу вошли 86 пациентов с различными ИВРЗ, получавших лечение РТМ в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и/или в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». В 50 случаях диагностирован системный васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-СВ), в том числе у 31 – гранулематоз с полиангиитом (ГПА), у 17 – микроскопический полиангиит, у 1 – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), у 1 – АНЦА-СВ с неопределенной нозологической принадлежностью. У 15 пациентов был выявлен ревматоидный артрит (РА), у 9 – синдром Шегрена (СШ), у 4 – IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3), у 3 – системная красная волчанка (СКВ), у 3 – дерматомиозит (ДМ), у 2 – системная склеродермия (ССД). Медиана возраста пациентов составила 59 (19–82) лет, соотношение мужчины : женщины (М:Ж) – 1:1,8. Большинство пациентов не были вакцинированы от COVID-19 по медицинским показаниям.

Введение ТЦ осуществлялось в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» с 26 марта по 30 августа 2022 г. Пациентам проводили однократную внутримышечную инъекцию ТЦ в суммарной дозе 300 мг, преимущественно после РТМ (в 52% случаев; у 28% – на следующий день после РТМ). Максимальное время от применения РТМ до введения ТЦ составило 169 дней.

В контрольную группу вошли 42 пациента с АНЦА-СВ (медиана возраста – 45 (35–71) лет; соотношение М:Ж – 1:1), получавших лечение РТМ, которым не проводили доконтактную профилактику ТЦ.

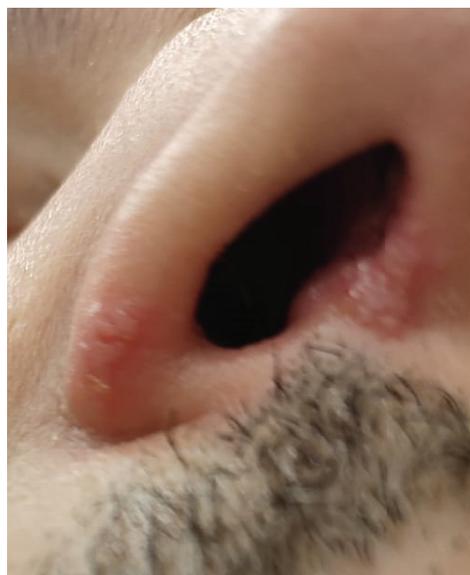
Продолжительность наблюдения составила 7 месяцев – до 1 ноября 2022 г. В этот период 98% подтвержденных случаев коронавируса в РФ приходились на штамм Омикрон. Одномоментно был проведен телефонный и/или онлайн-опрос пациентов для выявления случаев COVID-19, подтвержденных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), и НР. Поскольку в задачи исследования не входило проведение тестов по оценке тревоге и депрессии, частота психических нарушений целенаправленно не рассматривалась. Исследование было сфокусировано на соматической патологии.

Результаты

В группе ТЦ коронавирусная инфекция, подтвержденная ПЦР, выявлена у 17 из 86 (20%) пациентов (АНЦА-СВ – 10; СШ – 3; ССД – 2; СКВ – 1; ДМ – 1). Как правило, отмечалось легкое или бессимптомное течение; у 7 (8%) пациентов отмечалось повышение температуры тела. Только



А



Б

Рис. 1. Кожные высыпания у пациента 39 лет с гранулематозом с полиангиитом: **А** – немногочисленные высыпания на ногах и туловище, появившиеся на фоне приема антибиотиков на следующий день после введения ТЦ; **Б** – герпетические высыпания, появившиеся через 10 дней после введения ТЦ

в одном случае пациенту с ГПА потребовалась госпитализация, при этом поражения легких при компьютерной томографии (КТ) выявлено не было, степень прогрессирования по шкале Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) составляла 4 балла, но, учитывая выраженную лабораторную воспалительную активность, превентивно применяли генно-инженерные биологические препараты. Еще у 2 (2,3%) пациентов по данным КТ выявлено незначительное поражение легких (КТ 1–2) – 1–2 балла по шкале ВОЗ. Летальные исходы отсутствовали. Еще у 5 (6%) пациентов отмечались эпизоды острых респираторных явлений, но COVID-19 не был подтвержден ПЦР; никому не потребовалась госпитализация; не отмечено поражения легких. Таким образом, в основной группе случаи тяжелого течения COVID-19 отсутствовали.

Проявления, не связанные с COVID-19 или прогрессированием ИВРЗ, возникавшие после введения ТЦ, отмечены у 8 (9%) пациентов (ГПА – 3; МПА – 1; РА – 2; СКВ – 1; IgG4-C3 – 1). Сообщено о трех случаях боли в глазах, двух случаях кожных высыпаний, снижения слуха или головной боли, а также по одному случаю сильного кашля, головокружения, сильной слабости, бессонницы, выпадения волос с одновременным гипертрихозом, выраженного отека ног и прогрессирования полинейропатии. Эти симптомы, как правило, были отмечены через 1–2 месяца после введения ТЦ. В трех случаях они появились в первые дни после инъекции ТЦ (у пациентки с IgG4-C3 – на следующий день головная боль; у пациента с ГПА – на следующий день кожные высыпания (рис. 1А); у пациента с РА – через несколько дней снижение слуха, головокружение, головные боли, боли в глазах, бессонница и выраженная слабость). Стоит отметить, что определенная связь НР с применением ТЦ не была установлена ни в одном случае. Так, в случае ГПА с вторичным иммунодефицитным состоянием накануне введения ТЦ была назначена терапия антибиотиками по поводу гнойного синусита, на следующий день после ТЦ появились немногочисленные кожные

высыпания на ногах и туловище (рис. 1А), разрешавшиеся постепенно в течение месяца. Через 10 дней у этого же пациента возникли герпетические высыпания в области ноздрей (рис. 1Б), был назначен ацикловир. Впоследствии, через 6 месяцев, данному пациенту были введены ТЦ в суммарной дозе 600 мг, при этом кожных высыпаний или других НР не отмечено; в дальнейшем методом ПЦР был подтвержден COVID-19, который протекал легко, без поражения легких и с быстрым выздоровлением. В другом случае у пациентки 39 лет с МПА через 1,5 месяца после ТЦ в июле и августе отмечалась отечность ног. При обследовании значения креатинина и общего анализа мочи были нормальными; по данным УЗИ отсутствовала патология вен нижних конечностей; пациентка не принимала амлодипин. Данные явления можно было объяснять отеком ног в летнее время у женщин в предменструальный период. Наиболее серьезным явлением, не связанным с COVID-19 и сложно объяснимым, было выраженное прогрессирование полинейропатии у пациента с РА.

В контрольной группе у 3 из 42 (7%) пациентов диагностирован COVID-19, подтвержденный методом ПЦР: в двух случаях – 1 и 2 балла по шкале ВОЗ, еще у одного пациента 71 года с ГПА – 5 баллов по шкале ВОЗ с тяжелым поражением легких (КТ 3), тромбоэмболией легочной артерии и летальным исходом. Таким образом, частота COVID-19 тяжелого течения составила 2,4%.

Следует отметить ограничение данного исследования, поскольку результаты зависели от доступности выполнения ПЦР-диагностики SARS-CoV-2. В основной группе было больше пациентов, проживающих в Москве или Московской области.

Обсуждение

Эвушелд (AZD7442) проявляет нейтрализующую активность в отношении всех подвидов вируса штамма Омикрон [12], при этом эффективность препарата

варьирует в зависимости от дозы и штамма вируса [22–32]. Так, в исследовании, включившем пациентов после трансплантации органов, через 4 месяца после введения ТЦ в дозе 600 мг отмечено меньше случаев COVID-19, чем после введения 300 мг ($p=0,025$) [33, 34]. Принимая во внимание спектр актуальных патогенных вариантов SARS-CoV-2, в ноябре 2022 г. рекомендованная суммарная доза ТЦ для доконтактной профилактики повышена до 600 мг [9]. Представленное исследование стартовало в марте 2022 г.; в этот период рекомендованная суммарная доза ТЦ составляла 300 мг. Вправе ожидать, что дальнейшее применение ТЦ в дозе 600 мг, стартовавшее в ноябре 2022 г., продемонстрирует еще более высокие показатели эффективности при сохранении циркулирующих вариантов Омикрон в РФ.

Следует отметить, что варианты коронавируса продолжают мутировать, значительные изменения структуры SARS-CoV-2 могут приводить к снижению или потере активности применяемых вируснейтрализующих моноклональных антител против новых вариантов [35]. Вместе с тем, эпидемиологическая ситуация в РФ отличается от общемировой. Так, до настоящего времени в РФ не получил широкого распространения вариант ХВВ.1.5 («Кракен»), демонстрирующий все большее преобладание в США и Европе.

В литературе к настоящему времени доступно два исследования, посвященных профилактическому применению ТЦ у ревматологических пациентов, получавших терапию РТМ [36, 37]. Так, F. Aqeel и соавт. [36] применяли ТЦ в суммарной дозе 600 мг у 20 пациентов с АНЦА-СВ, получавших лечение РТМ; во всех случаях поддерживалась ремиссия; все пациенты ранее были вакцинированы от COVID-19. Интервал времени между инфузией РТМ и введением ТЦ в среднем составлял 141 (± 64) день. В результате было выявлено 3 (15%) случая COVID-19 легкого течения, без потребности в госпитализации. В другом исследовании применяли ТЦ у 43 пациентов с различными заболеваниями, включая АНЦА-СВ, БШ, РА [37], при этом COVID-19 был диагностирован только в одном случае (2%). Среди симптомов, не связанных с COVID-19, отмечены миалгии, головная боль, боли в месте инъекции. Серьезных НР, аллергических реакций или сердечно-сосудистых осложнений не наблюдалось.

У пациентов с различными другими заболеваниями, требующими лечения РТМ, также опубликован опыт применения ТЦ [38, 39]. Так, после применения ТЦ в качестве доконтактной профилактики у 1112 иммунокомпрометированных пациентов, в их числе у 125 (11,3%) получавших РТМ, COVID-19 диагностирован у 49 (4,4%), только у 6 (0,5%) протекал в тяжелой форме, в 2 случаях – с летальным исходом [38]. При этом среди пациентов, получавших РТМ, частота COVID-19 составила 8% (у 9 – легкое течение, у 1 – тяжелое, без летальных исходов). По данным другого исследования, у иммунокомпрометированных пациентов после профилактического введения ТЦ в суммарной дозе 300 мг вероятность заражения SARS-CoV-2 снижалась вдвое по сравнению с контролем; вероятность госпитализации или летального исхода была ниже на 92% [40].

Недавно опубликован крупный метаанализ, включивший 30 исследований с 27 982 пациентами с различными заболеваниями – от сахарного диабета и гипертонической болезни до ИВРЗ; 66% пациентов были иммунокомпрометированы. В общей сложности 11 720 человек получили с профилактической целью ТЦ, 16 212 вошли в группу контроля. Пациентам в группе ТЦ в сравнении с контролем при заболевании COVID-19 реже требовались госпитализация (0,54% и 1,2% соответственно; $p=0,27$) или перевод в отделение интенсивной терапии (0,6% и 5,2% соответственно; $p=0,68$), при этом отмечено снижение летальности (0,2% и 1,2% соответственно; $p=0,67$) или риска тяжелого течения COVID-19 (0% и 0,5% соответственно; $p=0,79$), потребности в оксигенотерапии (8% и 41,2% соответственно; $p=0,27$). Среди НР чаще всего встречались желудочно-кишечные расстройства, миалгии, усталость [21].

В собственном исследовании ТЦ, впервые в РФ представившем крупную когорту из 86 пациентов с ИВРЗ, получающих лечение РТМ, частота подтвержденного ПЦР COVID-19 была выше (20%), при этом поражение легких выявлено у 2,3% пациентов, но протекало не тяжело (КТ 1–2), без госпитализации. В группе контроля частота тяжелого COVID-19 с летальным исходом составила 2,4%. При этом в собственном более раннем исследовании заболеваемость COVID-19 среди пациентов с АНЦА-СВ составила 17%, смертность – 13,6% [41]. Следует отметить, что выявление SARS-CoV-2 зависит от частоты выполнения диагностических исследований: в основной группе представленного исследования в ряде случаев ПЦР-тесты выполняли в рамках планового обследования, и коронавирусная инфекция, протекавшая бессимптомно, была выявлена случайно.

Таким образом, данные клинических исследований и представленный собственный клинический опыт свидетельствуют об эффективности применения комбинации моноклональных антител длительного действия ТЦ (Эвушелд), зарегистрированных по показаниям доконтактной профилактики и лечения COVID-19. У пациентов с ИВРЗ, получающих лечение РТМ, отмечен благоприятный профиль безопасности ТЦ. Внедрение вируснейтрализующих моноклональных антител, препаратов нового класса для профилактики и лечения инфекционных заболеваний [5], открывает значительные перспективы улучшения прогноза пациентов с ИВРЗ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лиля АМ, Ананьева ЛП, Лисицына ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбозовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4): 353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
- Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(23):3165-3173. doi: 10.1182/blood.2021011568
- De Santis M, Motta F, Isaiovic N, Clementi M, Criscuolo E, Clementi N, et al. Dose-dependent impairment of the immune response to the Moderna-1273 mRNA vaccine by mycophenolate mofetil in patients with rheumatic and autoimmune liver diseases. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(5):801. doi: 10.3390/vaccines10050801
- Singson JRC, Kirley PD, Pham H, Rothrock G, Armistead I, Meek J, et al. Factors associated with severe outcomes among immunocompromised adults hospitalized for COVID-19 – COVID-NET, 10 states, March 2020–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(27):878-884. doi: 10.15585/mmwr.mm7127a3
- Strohl WR, Ku Z, An Z, Carroll SF, Keyt BA, Strohl LM. Passive immunotherapy against SARS-CoV-2: From plasma-based therapy to single potent antibodies in the race to stay ahead of the variants. *BioDrugs*. 2022;36(3):231-323. doi: 10.1007/s40259-022-00529-7
- Phase III double-blind, placebo-controlled study of AZD7442 for post-exposure prophylaxis of COVID-19 in adults (STORM CHASER). 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625972> (Accessed: 25th October 2022).
- Phase III double-blind, placebo-controlled study of AZD7442 for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in adult (PROVENT). 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625725> (Accessed: 20th December 2022).
- US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization for Evusheld (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). URL: <https://www.fda.gov/media/154701/download> (Accessed: 22nd August 2022).
- Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17. [Interim Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 17 (In Russ.)]. URL: https://static-0.min-zdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (Дата доступа: 16 декабря 2022).
- Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, Binshtein E, Chen RE, Nkolola JP, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584(7821):443-449. doi: 10.1038/s41586-020-2548-6
- Zost SJ, Gilchuk P, Chen RE, Case JB, Reidy JX, Trivette A, et al. Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Med*. 2020;26(9):1422-1427. doi: 10.1038/s41591-020-0998-x
- Loo YM, McTamney PM, Arends RH, Abram ME, Aksyuk AA, Diallo S, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans. *Sci Transl Med*. 2022;14(635):eabl8124. doi: 10.1126/scitranslmed.abl8124
- Dong J, Zost SJ, Greaney AJ, Starr TN, Dingens AS, Chen EC, et al. Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. *Nat Microbiol*. 2021;6(10):1233-1244. doi: 10.1038/s41564-021-00972-2
- Oganesyan V, Gao C, Shirinian L, Wu H, Dall'Acqua WF. Structural characterization of a human Fc fragment engineered for lack of effector functions. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2008;64(Pt 6):700-704. doi: 10.1107/S0907444908007877
- Farshadpour F, Taherkhani R. Antibody-dependent enhancement and the critical pattern of COVID-19: Possibilities and considerations. *Med Princ Pract*. 2021;9:212-219. doi: 10.1159/000516693
- Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn). *J Biol Chem*. 2006;281(33):23514-23524. doi: 10.1074/jbc.M604292200
- Robbie GJ, Criste R, Dall'acqua WF, Jensen K, Patel NK, Losonsky GA, et al. A novel investigational Fc-modified humanized monoclonal antibody, motavizumab-YTE, has an extended half-life in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6147-6153. doi: 10.1128/AAC.01285-13
- ACTIV-3 – Therapeutics for inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Tixagevimab-cilgavimab for treatment of patients hospitalised with COVID-19: A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):972-984. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00215-6
- Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al.; TACKLE study group. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):985-996. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00180-1
- Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al.; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of COVID-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620
- Alhumaid S, Al Mutair A, Alali J, Al Dossary N, Albattat SH, Al Hajji Mohammed SM, et al. Efficacy and safety of tixagevimab/cilgavimab to prevent COVID-19 (pre-exposure prophylaxis): A systematic review and meta-analysis. *Diseases*. 2022;10(4):118. doi: 10.3390/diseases10040118
- National Center for Advancing Translational Sciences. Evusheld: Tixagevimab (tixagevimab) and cilgavimab (cilgavimab) mAbs for SARS-CoV-2 antiviral resistance information (version 5). URL: <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/datasets?id=107> (Accessed: 24th September 2021).
- Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell*. 2021;184(11):2939-2954.e9. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.055
- Chen RE, Zhang X, Case JB, Winkler ES, Liu Y, VanBlargan LA, et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med*. 2021;27(4):717-726. doi: 10.1038/s41591-021-01294-w
- Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, Supasa P, Wang B, Tuekprakhon A, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell*. 2021;184(16):4220-4236.e13. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.020
- Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022;28(6):1297-1302. doi: 10.1038/s41591-022-01792-5
- VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JE Jr, Purcell LA, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022;28(3):490-495. doi: 10.1038/s41591-021-01678-y
- Case JB, Mackin S, Errico JM, Chong Z, Madden EA, Whitener B, et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. *Nat Commun*. 2022;13(1):3824. doi: 10.1038/s41467-022-31615-7
- Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*. 2022;608(7923):593-602. doi: 10.1038/s41586-022-04980-y

30. Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, Selvaraj M, et al. Further antibody escape by Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *bioRxiv*. 2022;05.21.492554. doi: 10.1101/2022.05.21.492554
31. Fact sheet for healthcare providers. Emergency use authorization (EUA) of EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). 2022. URL: <https://www.fda.gov/media/154702/download> (Accessed: 26th January 2023).
32. Young-Xu Y, Epstein L, Marconi VC, Davey V, Zwain G, Smith J, et al. Tixagevimab/cilgavimab for prevention of COVID-19 during the Omicron surge: Retrospective analysis of national VA electronic data. *medRxiv*. 2022;05.28.22275716. doi: 10.1101/2022.05.28.22275716
33. Al Jurdi A, Morena L, Cote M, Bethea E, Azzi J, Riella LV. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant*. 2022;22(12):3130-3136. doi: 10.1111/ajt.17128
34. Hodcroft EB. Overview of variants in countries. 2022. URL: <https://covariants.org/per-country> (Accessed: 31st March 2023).
35. Jian F, Yu Y, Song W, Yisimayi A, Yu L et al. Further humoral immunity evasion of emerging SARS-CoV-2 BA.4 and BA.5 subvariants. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(11):1535-1537. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00642-9
36. Aqeel F, Geetha D. Tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) in rituximab-treated antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis patients. *Kidney Int Rep*. 2022;7(11):2537-2538. doi: 10.1016/j.ekir.2022.08.019
37. Ocon AJ, Mustafa SS. Real-world experience of tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) in rheumatologic patients on rituximab. *J Clin Rheumatol*. 2022;29(2):109-111. doi: 10.1097/RHU.0000000000001907
38. Nguyen Y, Flahault A, Chavarot N, Melenotte C, Cheminant M, Deschamps P, et al.; AP-HP-Centre Monoclonal Antibodies Working Group. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(12):1654.e1-1654.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2022.07.015
39. Calabrese C, Kirchner E, Villa-Forte A, Hajj-Ali RA, Moss BP, Fernandez JP, et al. Early experience with tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis in patients with immune-mediated inflammatory disease undergoing B cell depleting therapy and those with inborn errors of humoral immunity. *RMD Open*. 2022;8(2):e002557. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002557
40. Kertes J, Shapiro Ben David S, Engel-Zohar N, Rosen K, Hemo B, Kantor A, et al. Association between AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) administration and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, hospitalization, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e126-e132. doi: 10.1093/cid/ciac625
41. Бекетова ТВ, Бабак ВВ, Супрун МД. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб, меполизумаб): итоги первых 8 месяцев пандемии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):37-46. [Beketova TV, Babak VV, Suprun MD. The course and outcomes of COVID-19 in patients with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving biological therapy (Rituximab, Mepolizumab): The results of the first 8 months of the pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):37-46 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-37-46

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>
Левина Н.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4546-9817>
Дубинская М.В. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8192-537X>
Ускова Ю.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1022-4297>
Розанова И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2477-7343>
Бекетова М.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5562-0969>
Краснова Т.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>
Бабак В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>