

Доконтактная профилактика COVID-19 тиксагевимабом/цилгавимабом (Эвушелд) у 63 пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение ритуксимабом: результаты двухлетнего наблюдения

Т.В. Бекетова^{1,2,3}, Н.О. Левина¹, Ю.А. Ускова¹, И.В. Розанова¹, М.В. Дубинская¹, С.А. Евдокимова¹, В.В. Бабак², М.Ф. Бекетова², А.В. Девяткин^{1,4}

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
³ФГАОВ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38
⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации 121359, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19/1А

¹Central Clinical Hospital with polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121356, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15

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

Пациенты с ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системными васкулитами (АНЦА-СВ) подвержены риску тяжелого течения COVID-19. В то же время у иммунокомпрометированных больных, в частности у получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (РТМ), поствакцинальный эффект может быть недостаточным. С 2022 г. для доконтактной профилактики COVID-19 используются вируснейтрализующие моноклональные антитела (МАТ) длительного действия тиксагевимаб и цилгавимаб (ТЦ, Эвушелд, AZD7442).

Цель исследования — оценить эффективность применения тиксагевимаба/цилгавимаба для доконтактной профилактики COVID-19 и его безопасность у пациентов с ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системными васкулитами, получающих терапию ритуксимабом.

Материалы и методы. В проспективное исследование вошли 63 пациента с АНЦА-СВ, получающие РТМ. Медиана возраста составила 53 [19–79] года, соотношение мужчины:женщины — 1:1,1. С марта 2022 г. по июнь 2023 г. ТЦ вводили в суммарной дозе 300 мг и/или 600 мг. Наблюдение продолжали до апреля 2024 г. В ноябре 2023 г. и в апреле 2024 г. одномоментно проводился телефонный и/или онлайн-опрос всех пациентов для выявления подтвержденных случаев COVID-19 и неблагоприятных реакций (НР). В ходе опроса использовали анкету удовлетворенности медикаментозным лечением, версия 9 (TSQM-9, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, version 9). Учитывая продолжительность действия ТЦ (6 мес.), при анализе полученных результатов случаи COVID-19 подразделяли на две группы в зависимости от интервала после последнего введения ТЦ: до 6 мес. включительно — группа 1; более 6 мес. — группа 2.

Результаты. В течение двухлетнего периода наблюдения подтвержденный COVID-19 выявлен у 31,7% пациентов, медиана промежутка между последним введением ТЦ и развитием COVID-19 составляла 5,5 [2–19] месяца. В группе 1, включавшей 12 случаев COVID-19, у 92% пациентов заболевание протекало в легкой форме, только у 1 больного сопровождалось поражением легких, летальные исходы отсутствовали. В группе 2 COVID-19, выявленный после прекращения действия ТЦ у 9 пациентов, в 89% случаев сопровождался поражением легких, в 78% потребовал госпитализации, у 2 пациентов — с летальным исходом. У 4 пациентов наблюдалось затяжное течение тяжелого COVID-19 с персистенцией SARS-CoV-2 (pCOVID, persistent COVID). В 4 случаях, в т. ч. в 3 случаях с pCOVID, проводили лечение комбинированным противовирусным препаратом нирмареовир + ритонавир (Скайвир) в сочетании с внутривенным человеческим иммуноглобулином (ВВИГ) с эффектом. Статистически значимых различий частоты COVID-19 у пациентов со вторичным иммунодефицитным состоянием и без него не отмечено ($p=0,868$). На завершающем этапе исследования у 34 пациентов исследовано содержание в сыворотке крови IgG антител к SARS-CoV-2, его медиана составила 70,4 [0,33–1086,1] международных условных единиц (BAU, binding antibody units), что свидетельствует о недостатке нейтрализующих антител у большинства пациентов; статистически значимых различий в их уровне между пациентами, заболевшими и не заболевшими COVID-19, не выявлено ($p=0,685$). НР, определенно связанные с применением ТЦ, не наблюдались. Отмечен высокий уровень домена глобальной удовлетворенности лечением TSQM-9 с медианой 71,4 [14,3–100]; 72,4% опрошенных ответили «удовлетворен» и «крайне удовлетворен» на первый вопрос TSQM-9 (домен эффективности).

Выводы. Доконтактная профилактика COVID-19 с применением ТЦ у пациентов с АНЦА-СВ, получающих РТМ, была безопасна и позволила в период действия ТЦ снизить риск тяжелого течения COVID-19, избежать летальных исходов. После прекращения действия ТЦ наблюдалось увеличение частоты тяжелого COVID-19 с потребностью в госпитализации и летальными исходами; отмечены случаи pCOVID. Применение для лечения pCOVID сочетания Скайвира и ВВИГ во всех случаях было эффективным. Использование МАТ для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ и другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями требует дальнейшего глубокого изучения.

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, Ускова ЮА, Розанова ИВ, Дубинская МВ, Евдокимова СА, Бабак ВВ, Бекетова МФ. Доконтактная профилактика COVID-19 тиксагевимабом/цилгавимабом (Эвушелд) у 63 пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, получающих лечение ритуксимабом: результаты двухлетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):465–473.

³MoscowPolytechnic University
107023, Russian
Federation, Moscow,
Bolshaya Semyonov-
skaya str., 38⁴Central State
Medical Academy
of the Administrative
Directorate
of the President
of the Russian Federation
121359, Russian
Federation, Moscow,
Marshala Timoshenko
str., 19, building 1A**Контакты:** Бекетова
Татьяна Валентиновна,
doc@tvbek.ru
Contacts:
Tatiana Beketova,
doc@tvbek.ru**Поступила** 20.06.2024
Принята 17.09.2024**PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS OF COVID-19 WITH TIXAGEVIMAB/CILGAVIMAB (EVUSHELD)
IN 63 RITUXIMAB-TREATED PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS:
TWO-YEAR FOLLOW-UP RESULTS****Tatiana V. Beketova^{1,2,3}, Natalia O. Levina¹, Yuliya A. Uskova¹, Irina V. Rozanova¹, Mariia V. Dubinskaia¹,
Svetlana A. Evdokimova¹, Valeriya V. Babak², Mariia F. Beketova², Andrey V. Devyatkin^{1,4}**

Patients with ANCA-associated systemic vasculitis (AAV) are at risk of severe COVID-19. At the same time, in immunocompromised patients, in particular those receiving anti-B cell therapy with rituximab (RTX), the post-vaccination effect may be insufficient. Since 2022 the long-acting virus-neutralizing monoclonal antibodies (MAB) tixagevimab and cilgavimab (Evusheld, AZD7442) have been used as pre-exposure prophylaxis for COVID-19.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of tixagevimab and cilgavimab (TC) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 and its safety in RTX treated patients with AAV.

Materials and methods. The prospective study included 63 patients with AAV receiving RTX. Median age 53 (19–79) years, M:F 1:1.1. From March 2022 to June 2023, TC was administered in a total dose of 300 mg and/or 600 mg. Observation continued until April 2024. In November 2023 and in April 2024 a telephone and/or online survey was conducted simultaneously to identify confirmed cases of COVID-19 and adverse reactions. The survey also included the Treatment Satisfaction Questionnaire version 9 (TSQM-9). Considering the duration of the TC effect (6 months), COVID-19 cases were divided into two groups depending on the interval after the last administration of the TC: up to 6 months inclusive – group 1; more than 6 months – group 2.

Results. During the two-year follow-up period, confirmed COVID-19 was detected in 31.7% patients, the median interval between the last TC administration and the development of COVID-19 was 5.5 [2–19] months. In group 1, which included 12 cases of COVID-19, 92% of patients had a mild form of the disease, only one had lung damage, and there were no fatal outcomes. In group 2, COVID-19, detected after the cessation of the TC effect in 9 patients, was accompanied by lung damage in 89% of cases, required hospitalization in 78%, and fatal in two patients. Four patients had a prolonged course of severe COVID-19 with persistence of SARS-CoV-2 (pCOVID, persistent COVID). In 4 cases, including 3 cases with pCOVID, treatment was carried out with the combined antiviral drug nirmarelvir + ritonavir (Skyvira) in combination with intravenous human immunoglobulin (IVIG) with effect. There were no statistically significant differences in the incidence of COVID-19 in patients with secondary immunodeficiency and without it ($p=0.868$). At the final stage of the study, the serum level of IgG antibodies to SARS-CoV-2 was examined in 34 patients, its median was 70.4 (0.33–1086.1) binding antibody units (BAU), which indicates a lack of neutralizing antibodies in most patients; there were no statistical differences in their level between patients with and without COVID-19 ($p=0.685$). No adverse reactions directly related to the use of TC were observed. A high level of the TSQM-9 global treatment satisfaction domain was noted with a median 71.4 (14.3–100); 72.4% of respondents answered “satisfied” – “extremely satisfied” to the first question of TSQM-9 (effectiveness domain).

Conclusions. Pre-exposure prophylaxis of COVID-19 using TC in patients with AAV receiving RTX was safe and allowed to reduce the risk of severe COVID-19 and avoid deaths during the period of TC action. After the cessation of TC, an increase in the frequency of severe COVID-19 with the need for hospitalization and deaths was observed, cases of pCOVID were noted. The use of a combination of Skyvira and IVIG for the treatment of pCOVID was effective in all cases. The use of MAB for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with AAV and other rheumatic diseases requires further in-depth study.

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

For citation: Beketova TV, Levina NO, Uskova YuA, Rozanova IV, Dubinskaia MV, Evdokimova SA, Babak VV, Beketova MF, Devyatkin AV. Pre-exposure prophylaxis of COVID-19 with tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) in 63 rituximab-treated patients with ANCA-associated systemic vasculitis: two-year follow-up results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):465–473 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-465-473

В последние годы биотехнологии, связанные с разработкой вируснейтрализующих моноклональных антител (МАТ), становятся одним из центральных направлений борьбы с тяжелыми инфекциями, такими как коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), респираторно-синцитиальная инфекция, вирус иммунодефицита человека [1]. Традиционно вакцинация является основным способом профилактики, однако при вспышках новых инфекций распространение вирусов не контролируется во время довольно продолжительного этапа разработки вакцин, а также в период формирования противовирусного иммунитета у вакцинированного человека. У лиц с ослабленным иммунитетом, в частности у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), получающих иммуносупрессивную терапию, в том числе

анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (РТМ), поствакцинальный эффект может быть недостаточным [2–5]. Так, в группе пациентов с положительным ответом на вакцину против SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) медиана интервала между введением РТМ и вакцинацией составила 704,5 [540–1035] дня, при отсутствии поствакцинального ответа – 98 [64–164] дней, что свидетельствует об ограниченных возможностях сочетания циклической терапии РТМ и вакцинации [5].

Применение РТМ у пациентов с ИВРЗ и другими заболеваниями может ассоциироваться с тяжелым течением COVID-19 и неблагоприятным исходом [3, 6–9]. Так, у заболевших COVID-19 предшествующая терапия РТМ, микофенолата мофетиллом, преднизолоном в дозе более 10 мг в сутки

повышает риск госпитализации в 2,5–4 раза [7]. Кроме того, иммуносупрессированные пациенты подвержены риску персистирующего COVID-19 (pCOVID, persistent COVID-19), характеризующегося затяжным течением симптомов коронавирусной инфекции с активной репликацией вируса [10], что может способствовать накоплению мутаций и дальнейшей эволюции SARS-CoV-2 в популяции [11].

В то же время поддержание противовирусного ответа в популяции необходимо для контроля вирусной репликации и распространения инфекции. Разработка и внедрение инновационных методов профилактики и лечения приобретают все большее значение для предотвращения вспышек тяжелых инфекций и развития пандемии.

В декабре 2021 г. в США, в марте 2022 г. в странах Европы и в ноябре 2022 г. в Российской Федерации применение вируснейтрализующих комбинированных МАТ длительного действия тиксагевимаба и цилгавимаба (ТЦ) под названием Эвушелд (AZD7442) было разрешено для проведения доконтактной профилактики COVID-19 у лиц с умеренным или тяжелым иммунодефицитом, а также при противопоказаниях для вакцинации против SARS-CoV-2 [12, 13]. ТЦ представляют собой человеческие рекомбинантные МАТ к IgG1 κ с аминокислотными заменами в Fc-областях: модификацией YTE M252Y/S254T/T256E, удлинняющей период полувыведения препарата, и модификацией TM L234F/L235E/P331S, которая минимизирует связывание Fc-рецептора и C1q-компонента комплемента, тем самым снижая эффекторную функцию антител и потенциальный риск антитело-зависимого увеличения тяжести COVID-19 [14]. Эффективность и безопасность ТЦ изучена в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПКИ). Одним из них является международное многоцентровое РПКИ III фазы PROVENT, включившее 5197 пациентов, среди которых у 75% присутствовали различные хронические заболевания. В основной группе COVID-19 развился у 0,3%, в группе плацебо — у 1,8% больных. При этом в группе ТЦ отсутствовали случаи тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов, в то время как в группе плацебо у 16,1% заболевших COVID-19 протекал тяжело и были летальные исходы (6,4%). Результаты анализа фармакокинетики препарата свидетельствуют о том, что после однократного внутримышечного введения ТЦ в дозе 300 мг его концентрация в сыворотке крови может поддерживаться в течение 6 месяцев и более, тем самым обеспечивая долгосрочную защиту от коронавируса [15, 16]. Потенциал продолжительности действия ТЦ определяется вариантами SARS-CoV-2, доминирующими на данном этапе пандемии, и их устойчивостью к МАТ [17]. Новые варианты Omicron перестали контролироваться ТЦ, в связи с чем в Российской Федерации его применение было прекращено в конце 2023 г. В настоящее время ведется разработка новых вируснейтрализующих МАТ для доконтактной профилактики COVID-19. Так, в марте 2024 г. в США получено разрешение на применение МАТ IgG1 κ пемивибарта (Пемгарда, Invivyd) с рекомендованным интервалом повторных инъекций 3 месяца. Взамен Эвушелда компанией «АстраЗенка» разработан сипавибард (Нексшелд), предназначенный для внутримышечного введения каждые 6 месяцев.

Отмечено, что пациенты с системными васкулитами (СВ), ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), а также с системной склеродермией чаще, чем при других ИВРЗ,

нуждаются в стационарном лечении в связи с инфекцией SARS-CoV-2 [7]. Характерное для АНЦА-СВ поражение респираторных органов, васкулит мелких сосудов, необходимость лечения цитостатиками и РТМ создают предпосылки для тяжелого течения COVID-19 с распространенным поражением легких и тромбовоспалением [18], что подчеркивает актуальность применения у пациентов с АНЦА-СВ новых методов пассивной иммунизации против SARS-CoV-2.

Целью представленного проспективного исследования была оценка эффективности доконтактной профилактики COVID-19 тиксагевимабом/цилгавимабом (Эвушелд) и его безопасности у пациентов с ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системными васкулитами, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом.

Материалы и методы

В исследование вошли 63 пациента с АНЦА-СВ, получавших лечение РТМ в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и/или в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ. В 36 случаях был диагностирован гранулематоз с полиангиитом (ГПА), в 23 — микроскопический полиангиит (МПА), в 2 — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), в 2 — АНЦА-СВ с неопределенной нозологической принадлежностью. 90% больных были позитивны по АНЦА (антитела к протеиназе 3 выявлены в 75%, антитела к миелопероксидазе — в 18%, АНЦА с неопределенной эпитопной специфичностью — в 7% случаев). Медиана возраста пациентов составила 53 [19–79] года, соотношение мужчины:женщины — 1:1,1. Большинство больных не были вакцинированы от COVID-19 по медицинским показаниям.

Доконтактная профилактика COVID-19 с использованием ТЦ в подавляющем большинстве случаев осуществлялось в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ. В соответствии с актуальными версиями временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, с 26 марта по 30 августа 2022 г. ТЦ применяли в суммарной дозе 300 мг, с 28 октября 2022 г. по 28 июня 2023 г. — в дозе 600 мг. ТЦ вводили внутримышечно, преимущественно накануне внутривенной инфузии РТМ или на следующий день после нее, повторные инъекции проводили с интервалом 6 месяцев. В общей сложности 47 пациентов получили ТЦ в дозе 300 мг, 28 из них препарат вводился повторно по 600 мг. Еще 16 пациентам вводили только 600 мг, двум из них — повторно (рис. 1). Больные наблюдались по апрель 2024 г., продолжительность наблюдения составила 24 месяца.

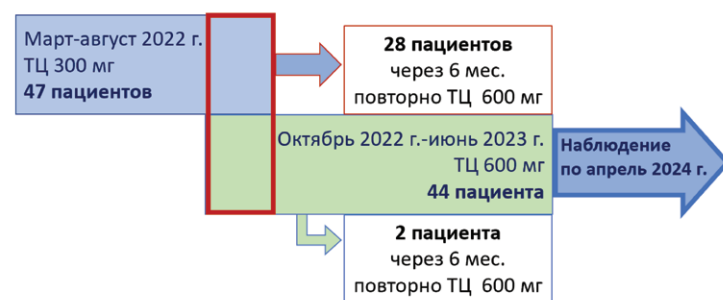


Рис. 1. Схема применения тиксагевимаба/цилгавимаба (ТЦ; Эвушелд) у 63 пациентов с ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системными васкулитами, получавших ритуксимаб

Таблица 1. Шкала Всемирной организации здравоохранения для оценки клинического прогрессирования COVID-19

Статус инфекции	Клиническое описание	Баллы
Не инфицирован	Не заражен, вирусная РНК не определяется	0
Легкая форма заболевания, амбулаторное лечение	Бессимптомное течение; определяется вирусная РНК	1
	Есть симптомы; пациент не нуждается в уходе с участием посторонних лиц	2
	Есть симптомы; пациент нуждается в дополнительном уходе с участием посторонних лиц	3
Среднетяжелая форма заболевания, госпитализация	Госпитализирован; не получает кислородотерапию	4
	Госпитализирован; получает кислород через маску или назальную канюлю	5
	Госпитализирован; проводится искусственная вентиляция легких или высокотоковая кислородотерапия	6
Тяжелая форма заболевания, госпитализация	Интубация и механическая вентиляция; $pO_2/FiO_2 \geq 150$ или $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Механическая вентиляция; $pO_2/FiO_2 < 150$, или $SpO_2/FiO_2 < 200$, или применение вазопрессоров	8
	Механическая вентиляция; $pO_2/FiO_2 < 150$ и применение вазопрессоров; проведение диализа или экстракорпоральной мембранной оксигенации	9
Летальный исход	Скончался	10

Примечание: pO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; FiO_2 – фракция кислорода на входе; SpO_2 – уровень насыщения крови кислородом

На промежуточном этапе наблюдения в ноябре 2023 г. одновременно был проведен телефонный и/или онлайн-опрос всех пациентов для выявления случаев COVID-19, подтвержденных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также неблагоприятных реакций (НР). Для стратификации тяжести течения COVID-19 применяли шкалу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; табл. 1). Также в ходе опроса использовали анкету удовлетворенности медикаментозным лечением, версия 9 (TSQM-9, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, version 9), оценивали вопрос 1 (домен эффективности) и вопросы 7–9 (домен общей удовлетворенности) (табл. 2).

Таблица 2. Вопросы из анкеты TSQM-9, включенные в опрос пациентов

Q1. Насколько Вы довольны или недовольны способностью Эвушелда предотвращать развитие COVID-19?
Q7. В целом насколько Вы уверены в том, что Эвушелд принес Вам пользу?
Q8. Насколько Вы уверены, что положительные стороны Эвушелда перевешивают плохие?
Q9. Учитывая все обстоятельства, насколько Вы довольны или недовольны этим препаратом?

В начале апреля 2024 г. был проведен повторный опрос всех пациентов для выявления случаев COVID-19, подтвержденных ПЦР. Кроме того, в сыворотке крови исследовали уровень IgG антител к SARS-CoV-2.

Принимая во внимание продолжительность действия ТЦ (6 месяцев) [16], при анализе полученных результатов случаи COVID-19 подразделяли на 2 группы в зависимости от интервала после последнего введения ТЦ: до 6 месяцев включительно – группа 1; более 6 месяцев – группа 2.

Результаты

В общей сложности в течение двухлетнего периода наблюдения подтвержденный COVID-19 выявлен у 20 из 63 (31,7%) пациентов (у 11 был ГПА, у 7 – МПА, у 2 – недифференцированный АНЦА-СВ), медиана промежутка

от последнего введения ТЦ до развития COVID-19 составила 5,5 [2–19] месяца (табл. 3). Двое пациентов перенесли COVID-19 повторно (пациент № 4 и пациент № 17).

В группе 1, включившей 12 случаев COVID-19, диагностированного не более чем через 6 месяцев после последнего введения ТЦ, у 11 из 12 (92%) пациентов заболевание протекало в легкой форме (1–3 балла по шкале ВОЗ), только у одного сопровождалось поражением легких (степень КТ1, 3 балла по шкале ВОЗ), еще один был госпитализирован в связи с высокой лихорадкой (степень КТ0, 4 балла по шкале ВОЗ), летальные исходы отсутствовали. При сравнении частоты COVID-19 в течение 6 месяцев после первого введения ТЦ в дозе 300 мг или 600 мг статистически значимых различий не отмечено; COVID-19 был диагностирован соответственно у 9 из 47 (19%) и у 2 из 16 (13%) больных ($p=0,6$). Кроме того, в этот период 1 пациент был госпитализирован из-за пневмонии, не связанной с COVID-19 (50% поражения легких, через 6 месяцев после введения ТЦ). Один летальный исход произошел через 3 месяца после начала лечения РТМ у пациента с сохраняющейся высокой активностью дебюта МПА, потребностью в гемодиализе, развитием нейтропении и сепсиса.

В группе 2 COVID-19, выявленный более чем через 6 месяцев после последнего введения ТЦ у 9 пациентов, у 7 (78%) из них потребовалась госпитализация, характеризовался тяжелым или среднетяжелым течением (в 2 случаях – с летальным исходом, в остальных соответствовал 4–5 баллам по шкале ВОЗ); у всех заболевших пациентов, кроме одного, выявлено поражение легких. Один больной (№ 17) перенес COVID-19 дважды (через 8 и 13 месяцев), оба раза – с поражением легких (4 балла по шкале ВОЗ). В 4 из 9 (44%) случаев наблюдалось тяжелое затяжное течение COVID-19 (pCOVID). Четыре пациента, в т. ч. 3 – с pCOVID, получали противовирусную терапию комбинацией препаратом Скайвира (300 мг нирмарелвира + 100 мг ритонавира) в сочетании с внутривенным человеческим иммуноглобулином (ВВИГ), во всех случаях – с эффектом.

Так, у пациентки № 16 с ГПА, заболевшей COVID-19 в ноябре 2023 г. (мазок с положительным результатом ПЦР), в январе 2024 г. выявлена двусторонняя пневмония (стадия КТ2) со снижением уровня насыщения крови кислородом (SpO_2) до 84%, что потребовало госпитализации

и кислородной поддержки. В феврале 2024 г. при повторной госпитализации сохранялась лихорадка, SpO₂=88%; по данным компьютерной томографии (КТ) прогрессировало поражение легких в виде многочисленных участков «матового стекла», преимущественно периферической локализации и зон уплотнения по типу консолидации в базальных отделах легких (рис. 2А), при исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа обнаружен SARS-CoV-2. Улучшение отмечено после лечения Скайвирой и ВВИГ, однако в дальнейшем присоединился сепсис, по поводу которого проводили антибактериальную терапию – с успехом. В марте 2024 г. в мазке ПЦР вновь выявлен SARS-CoV-2, возобновлено лечение Скайвирой с последующей значительной положительной динамикой; в апреле 2024 г. по данным КТ отмечено исчезновение участков «матового стекла» и зон консолидации в легких (рис. 2Б).

У 47 пациентов проанализирован уровень общего IgG на момент начала применения ТЦ, его медиана составляла

8,49 [2,02–19,83] г/л; статистически значимых различий частоты COVID-19 между пациентами со вторичным иммунодефицитным состоянием и без него не отмечено ($p=0,868$).

НР, которые были бы определенно связаны с применением ТЦ, не выявлено.

Анализ показал высокий уровень домена глобальной удовлетворенности TSQM-9 с медианой 71,4 [14,3–100], при этом на первый вопрос TSQM-9 (домен эффективности) 72,4% опрошенных ответили «удовлетворен» и «крайне удовлетворен».

В апреле 2024 г. у 34 пациентов было исследовано содержание в сыворотке крови IgG антител к SARS-CoV-2, медиана составила 70,4 [0,33–1086,1] BAU. Не выявлено статистически значимых различий в уровне этих антител между пациентами, болевшими и не болевшими COVID-19 (медиана – 75,7 [7,9–948,4] и 65,11 [0,33–1086,1] BAU соответственно; $p=0,685$).

Таблица 3. Случаи COVID-19 среди пациентов с системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, получивших доконтактную профилактику тиксагевимабом/цилгавимабом на фоне лечения ритуксимабом, по данным двухлетнего наблюдения

N	Пол, возраст (лет)	Диагноз – эпитопная специфичность АНЦА	Интервал между последним введением ТЦ и развитием COVID-19, мес.	Поражение легких	Классификация ВОЗ	Исход
Группа 1						
COVID-19 от начала применения ТЦ до 6 месяцев включительно после его последнего введения						
1	Ж, 71	МПА – аПРЗ	5	нет	2	Выздоровление
2	Ж, 39	МПА – аМПО	4	нет	2	Выздоровление
3	М, 44	МПА – аПРЗ	6	нет	2	Выздоровление
4	М, 67	ГПА – неопределенная	5	КТ1 (20%)	3	Выздоровление
5	М, 32	ГПА – аМПО	4	нет	4	Выздоровление
6	М, 39	ГПА – аПРЗ	3	нет	2	Выздоровление
7	М, 29	ГПА – аПРЗ	4	нет	2	Выздоровление
8	М, 45	МПА – аПРЗ	4	нет	2	Выздоровление
9	М, 68	МПА – аМПО	2	нет	2	Выздоровление
10	Ж, 73	АНЦА-СВ – аПРЗ	2	нет	2	Выздоровление
11	М, 66	ГПА – аПРЗ	2	нет	2	Выздоровление
12	Ж, 47	ГПА – аПРЗ	2	нет	2	Выздоровление
Группа 2						
COVID-19 более чем через 6 месяцев после последнего введения ТЦ						
4	М, 67	ГПА – неопределенная	12	КТ1 (15%)	3	Выздоровление
13	Ж, 66	ГПА – аПРЗ	8	Двусторонняя полисегментарная пневмония; гидроторакс	10	Летальный исход
14	Ж, 36	ГПА – аПРЗ	19	Двусторонняя полисегментарная пневмония	4	Затяжное течение (pCOVID), выздоровление
15	Ж, 62	МПА – аПРЗ	12	КТ2 (25–10%)	5	Затяжное течение (pCOVID), выздоровление
16	Ж, 66	ГПА – аПРЗ	11	КТ2	5	Затяжное течение (pCOVID), выздоровление
17	М, 70	ГПА – аПРЗ	8	КТ1	4	Выздоровление
			13	КТ1-2	4	Выздоровление
18	Ж, 50	МПА – аМПО	7	Двусторонняя пневмония	5	Затяжное течение (pCOVID), выздоровление
19	Ж, 73	АНЦА-СВ – аПРЗ	11	нет	2	Выздоровление
20	М, 69	ГПА – аПРЗ	8	пневмония	10	Летальный исход

Примечание: АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ТЦ – тиксагевимаб/цилгавимаб; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; Ж – женщина; МПА – микроскопический полиангит; аПРЗ – антитела к протеиназе 3; аМПО – антитела к миелопероксидазе; М – мужчина; ГПА – гранулематоз с полиангитом; КТ – компьютерная томография; АНЦА-СВ – ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системные васкулиты; pCOVID – персистирующий COVID-19 (persistent COVID-19)

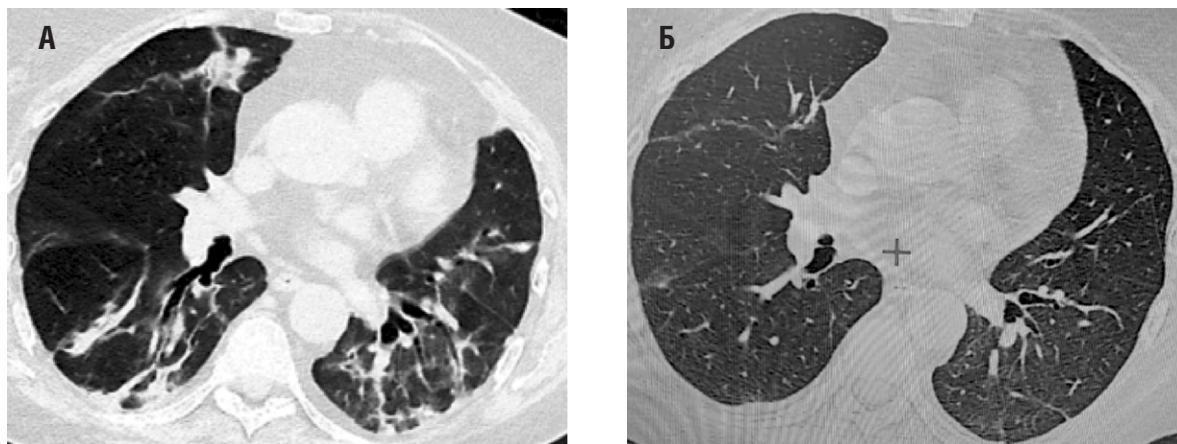


Рис. 2. Компьютерная томография легких пациента № 16 с гранулематозом с полиангиитом и затяжным течением коронавирусной инфекции (pCOVID-19): А – третий месяц от начала COVID-19, картина многочисленных участков «матового стекла», преимущественно периферической локализации, и зон уплотнения по типу консолидации в базальных отделах легких; Б – пятый месяц от начала COVID-19 на фоне терапии Скайвирой и внутривенным человеческим иммуноглобулином, исчезновение участков «матового стекла» и зон консолидации в легких

Обсуждение

Представленные собственные данные свидетельствуют о безопасности применения ТЦ и его эффективности для доконтактной профилактики COVID-19 в период с марта 2022 г. по июнь 2023 г. Общую удовлетворенность применением препарата подтвердили пациенты в ходе ответа на вопросы TSQM-9. В ранее опубликованных нами предварительных результатах профилактического использования ТЦ в дозе 300 мг у 42 больных АНЦА-СВ и 44 пациентов с различными другими ИВРЗ также отмечена его безопасность [19].

При сравнении полученных результатов с ранее опубликованными нами итогами первых 8 месяцев пандемии COVID-19 у 126 пациентов с АНЦА-СВ, получавших лечение РТМ [20], отмечено, что, несмотря на отсутствие различий частоты COVID-19 в 2020 г. в начале пандемии и в период применения ТЦ (17% и 19% соответственно), на фоне введения ТЦ в 92% случаев заболевание протекало в легкой форме, отсутствовали летальные исходы (рис. 3), а после истощения защитного эффекта ТЦ 44% случаев коронавирусной инфекции характеризовались затяжным течением (pCOVID), частота госпитализаций выросла до 78%, частота летальных исходов – до 22%, приблизившись к показателям первых 8 месяцев пандемии COVID-19 (55% и 15% соответственно).

Другими российскими исследователями были опубликованы результаты применения ТЦ у 48 пациентов с первичными иммунодефицитами, при которых COVID-19 может принимать затяжное течение с тяжелым исходом [21]. Все пациенты, получавшие доконтактную профилактику ТЦ в дозе 300 мг, перенесли COVID-19 в легкой форме, частота заболевания COVID-19 в течение полугода после введения ТЦ статистически значимо снижалась в сравнении с периодом за 6 месяцев до применения ТЦ (7% и 40% соответственно; $p < 0,001$).

По данным израильского исследования, применение ТЦ у 703 иммуносупрессированных пациентов на 25% снижало риск COVID-19, на 59% – потребность в госпитализации по сравнению с контрольной группой из 2812 пациентов [22].

Еще в одном отечественном исследовании, включившем 32 пациента с АНЦА-СВ, 16 из них на фоне лечения РТМ проводили доконтактную профилактику ТЦ в дозе 300 и/или 600 мг с мая 2022 г. по март 2023 г. [23]. Среди пациентов, получавших РТМ, частота COVID-19 в группе ТЦ составила 12,5%, в контрольной группе – 22,2%, статистически значимые различия отсутствовали ($p = 0,6$); вместе с тем тяжелое течение COVID-19 с летальным исходом наблюдалось только в контрольной группе. НР были зарегистрированы у 5,4% больных, все – легкого течения.

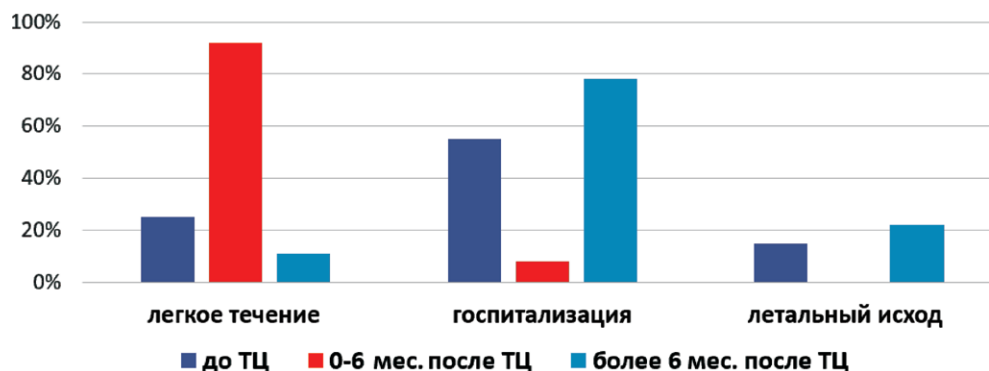


Рис. 3. Влияние доконтактной профилактики тиксагевимабом/цилгавимабом (ТЦ; Эвушелд) на течение COVID-19 по данным собственного наблюдения пациентов с ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системными васкулитами, получающих ритуксимаб

В других исследованиях отмечено статистически значимое снижение заболеваемости COVID-19 в результате профилактического применения ТЦ. Так, у 22 пациентов с гломерулонефритом, получавших РТМ, после введения ТЦ случаи заболевания отсутствовали в период наблюдения, продолжавшийся в среднем 112 ± 23 дня, в то время как в контрольной группе COVID-19 диагностировали у 39,3% больных ($p=0,0001$) [24]. По данным 6-месячного наблюдения иммуносупрессированных пациентов с нейровоспалительными заболеваниями, риск COVID-19 в группе ТЦ был статистически значимо ниже по сравнению с контролем (6,5% и 34,1% соответственно; $p=0,002$), при этом на фоне применения ТЦ наблюдалось легкое течение COVID-19, в то время как в контрольной группе у 21% больных развилось тяжелое или средней степени тяжести заболевание [25].

В нашей группе у 4 пациентов после прекращения действия ТЦ наблюдалось затяжное течение тяжелого COVID-19 с поражением легких, упорной лихорадкой и персистенцией SARS-CoV-2, что, по-видимому, следует рассматривать в рамках рCOVID [10], отделяя его от так называемого «long COVID» или «постковидного синдрома» [2, 26, 27], под которым принято понимать присутствие патологических симптомов, возникающих после перенесенной коронавирусной инфекции и сохраняющихся более 12 недель. Интересно, что, по данным ранее опубликованного нами небольшого анализа постковидного синдрома, при ИВРЗ он наиболее часто развивался у пациентов с АНЦА-СВ (6 из 9 случаев), при этом протекал тяжелее и многообразнее, чем при других ИВРЗ [28].

В случаях рCOVID нами не уточнялись варианты SARS-CoV-2, присутствие живого вируса в мазках или лаважной жидкости. Предполагаемыми предикторами длительного выделения SARS-CoV-2 с сохраненной активностью являются высокая вирусная нагрузка ($>7 \text{ Log}_{10}$ копий РНК/мл в образцах), отсутствие нейтрализующих антител, иммуносупрессивное состояние. По собственным данным, на завершающем этапе исследования у пациентов с АНЦА-СВ медиана концентрации IgG антител к SARS-CoV-2 составила 70,4 [0,33–1086,1] BAU, таким образом, в большинстве случаев имелся недостаток нейтрализующих антител (значения 0,9–99 BAU рассматривают как плохой поствакцинальный ответ).

Обсуждается, что персистирующая активная репликация вируса [10] может приводить к развитию мутаций. Результаты, полученные S. Feng и соавт. [11] при секвенировании РНК SARS-CoV-2 у 192 пациентов с COVID-19 (у 39% из них проводилась терапия микофенолата мофетилем, преднизолоном, такролимусом) и серийном анализе проб у 14 пациентов для оценки влияния противовирусной терапии на эволюцию вируса, свидетельствуют о том, что конвергентные мутации SARS-CoV-2 могут возникать у иммуносупрессированных пациентов во время этиотропной терапии COVID-19 с применением как низкомолеку-

лярных противовирусных препаратов (ремдесивир, молнупиравир), так и их комбинации с МАТ (ТЦ, бектеловимаб). В одном случае произошли две замены (K444N и G446R), расположенные в эпитопах, связывающихся с ТЦ и бектеловимабом, которыми лечили пациента, что дало основание авторам обсуждать возможное влияние МАТ на эволюцию коронавируса.

Лечение рCOVID представляет собой сложную задачу; предложено использовать сочетание МАТ и двух противовирусных препаратов в течение 5–10 дней [10, 29]. Стартовало рандомизированное исследование комбинированного противовирусного препарата нирмарелвир 150 мг + ритонавир 100 мг (Паксловид) для лечения long COVID [29]. В качестве перспективного подхода к лечению пациентов с рCOVID или long COVID рассматривается ВВИГ, обладающий широким спектром иммуномодулирующих, противовирусных и антибактериальных эффектов [30]. Применение нами комбинированного противовирусного препарата Скайвира в сочетании с ВВИГ во всех четырех случаях рCOVID было эффективным.

Заключение

- Доконтактная профилактика COVID-19 с использованием ТЦ у пациентов с АНЦА-СВ, получающих РТМ, позволила в период действия ТЦ снизить риск тяжелого COVID-19 (легкое течение у 92% больных), а также избежать летальных исходов.
- Протективное действие ТЦ сохранялось на протяжении 6–7 месяцев.
- НР, определенно связанных с введением препарата, не отмечено.
- После прекращения действия ТЦ наблюдался вираж частоты тяжелого COVID-19 с ростом потребности в госпитализации (до 78%) и частоты летальных исходов (до 22%).
- У 44% заболевших COVID-19 пациентов с АНЦА-СВ, получающих РТМ, после прекращения действия ТЦ отмечено затяжное течение COVID-19 (рCOVID). Применение для лечения рCOVID сочетания комбинированного противовирусного препарата Скайвира и ВВИГ во всех случаях было эффективным.
- Применение МАТ для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ИВРЗ требует дальнейшего глубокого изучения.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Keating SM, Higgins BW. New technologies in therapeutic antibody development: The next frontier for treating infectious diseases. *Antiviral Res.* 2024;227:105902. doi: 10.1016/j.antiviral.2024.105902
2. Насонов ЕЛ. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания:

итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(1):32–54. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(1):32–54 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-32-54

3. Venkat R, Wallace ZS, Sparks JA. Considerations for pharmacologic management of rheumatoid arthritis in the COVID-19 era: A narrative review. *Curr Rheumatol Rep.* 2023;25(11):236-245. doi: 10.1007/s11926-023-01111-y
4. 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
5. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other anti-rheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1357-1359. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220604
6. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
7. Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(1):24-31. [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Risk factors for severe COVID-19 in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(1):24-31 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-24-31
8. Spelman T, Forsberg L, McKay K, Glaser A, Hillert J. Increased rate of hospitalisation for COVID-19 among rituximab-treated multiple sclerosis patients: A study of the Swedish multiple sclerosis registry. *Mult Scler.* 2022;28:1051-1059. doi: 10.1177/13524585211026272
9. Singh N, Madhira V, Hu C, Olex AL, Bergquist T, Fitzgerald KC, et al. Rituximab is associated with worse COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective, nationally sampled cohort study from the U.S. National COVID Cohort Collaborative (N3C). *Semin Arthritis Rheum.* 2023;58:152149. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152149
10. Meijer SE, Paran Y, Belkin A, Ben-Ami R, Maor Y, Nesher L, et al. Persistent COVID-19 in immunocompromised patients—Israeli society of infectious diseases consensus statement on diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(8):1012-1017. doi: 10.1016/j.cmi.2024.04.009
11. Feng S, Reid GE, Clark NM, Harrington A, Uprichard SL, Baker SC. Evidence of SARS-CoV-2 convergent evolution in immunosuppressed patients treated with antiviral therapies. *Viral J.* 2024;21(1):105. doi: 10.1186/s12985-024-02378-y
12. US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization for Evusheld (tixagevimab copackaged with cilgavimab). 2023. URL: <https://www.fda.gov/media/154701/download> (Accessed: 15th June 2024)
13. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17. 2021. [Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 17. 2021 (In Russ.)]. URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (Accessed: 16 December 2022).
14. 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
15. 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
16. Forte-Soto P, Albayaty M, Brooks D, Arends RH, Tillinghast J, Aksyuk AA, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of half-life extended severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 neutralizing monoclonal antibodies AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) in healthy adults. *J Infect Dis.* 2023;227(10):1153-1163. doi: 10.1093/infdis/jiad014
17. Cox M, Peacock TP, Harvey WT, Hughes J, Wright DW; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, et al. SARS-CoV-2 variant evasion of monoclonal antibodies based on *in vitro* studies. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(2):112-124. doi: 10.1038/s41579-022-00809-7
18. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лиля АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления 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
19. Бекетова ТВ, Левина НО, Дубинская МВ, Ускова ЮА, Розанова ИВ, Бабак ВВ, и др. Опыт применения тикасгевимаба и цилгавимаба (Эвусшелд) у 86 ревматологических пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):158-164. [Beketova TV, Levina NO, Dubinskaia MV, Uskova YuA, Rozanova IV, Babak VV, et al. 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
20. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):37-46 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-37-46
21. Роппельт АА, Лебединская МС, Чернов АА, Круглова ТС, Мухина ОА, Юхновская ЮД, и др. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тикасгевимаб/цилгавимаб у взрослых москвичей пациентов с первичными иммунодефицитами. *Терапевтический архив.* 2023;95(1):78-84. [Roppelt AA, Lebedkina MS, Chernov AA, Kruglova TS, Mukhina OA, Yukhnovskaya YD, et al. Pre-exposure prophylaxis of new COVID-19 coronavirus infection with tixagevimab/cilgavimab in adult Moscow patients with primary immunodeficiencies. *Terapevticheskii arkhiv.* 2023;95(1):78-84 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.01.202088
22. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Stein N, Saliba W. Effectiveness of Evusheld in immunocompromised patients: Propensity score-matched analysis. *Clin Infect Dis.* 2023;76(6):1067-1073. doi: 10.1093/cid/ciac855
23. Литвинова МА, Буланов НМ, Новиков ПИ, Филатова ЕЕ, Скворцов АВ, Климкина ИС, и др. Применение тикасгевимаба и цилгавимаба (Эвусшелд) для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами: проспективное исследование. *Клиническая фармакология и терапия.* 2023;32(4):24-29. [Litvinova MA, Bulanov NM, Novikov PI, Filatova EE, Skvortsov AV, Klimkina IS, et al. Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19

- in patients with ANCA-associated vasculitis: A prospective study. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2023;32(4):24-29 (In Russ.)). doi: 10.32756/0869-5490-2023-4-24-29
24. Sciascia S, Rilat MLA, Fenoglio R, Foddai SG, Radin M, Cecchi I, et al. Safety and efficacy of pre-exposure prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) in patients with glomerular diseases who received rituximab. *Clin Kidney J*. 2023;16(9):1465-1468. doi: 10.1093/ckj/sfad111
 25. Jakimovski D, Eckert SP, Mirmosayyeb O, Thapa S, Pennington P, Hohnacki D, et al. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld™) prophylaxis prevents breakthrough COVID-19 infections in immunosuppressed population: 6-month prospective study. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(2):350. doi: 10.3390/vaccines11020350
 26. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
 27. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 condition. *Annu Rev Med*. 2023;74:55-64. doi: 10.1146/annurevmed-043021-030635
 28. Бекетова МФ, Бабак ВВ, Супрун МД, Бекетова ТВ, Георгинова ОА. К вопросу поздних осложнений COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):162-164. [Beketova MF, Babak VV, Suprun MD, Beketova TV, Georginova OA. On the issue of post COVID-19 condition in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):162-164 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-162-164
 29. McCarthy MW. Paxlovid as a potential treatment for long COVID. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(17):1839-1843. doi: 10.1080/14656566.2023.2262387
 30. McCarthy MW. Intravenous immunoglobulin as a potential treatment for long COVID. *Expert Opin Biol Ther*. 2023;23(12):1211-1217. doi: 10.1080/14712598.2023.2296569

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Левина Н.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4546-9817>

Ускова Ю.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1022-4297>

Розанова И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2477-7343>

Дубинская М.В. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8192-537X>

Евдокимова С.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3120-0545>

Бабак В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>

Бекетова М.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5562-0969>

Девяткин А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9230-1270>