



# Эффективность и безопасность иммунизации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких моноклональными антителами

В.Н. Антонов<sup>✉</sup>, Г.Л. Игнатова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

## Аннотация

**Актуальность.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности и ассоциирована со значительным социальным и экономическим ущербом для системы здравоохранения и общества. ХОБЛ и COVID-19 имеют много потенциально негативных взаимосвязей, которые могут привести к худшим исходам COVID-19, включая нарушение функции легких, пожилой возраст и сопутствующие заболевания.

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность препарата тиксагевимаб + цилгавимаб для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ХОБЛ.

**Материалы и методы.** В исследование включили 324 пациента мужского пола, проходивших лечение или наблюдение в Областном пульмонологическом центре ГАУЗ «ОКБ №3» г. Челябинска в апреле–мае 2022 г. Основными конечными точками наблюдения на протяжении 3 и 6 мес для оценки эффективности явились динамика одышки по шкале Медицинского исследовательского центра mMRC, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, количество обострений, обращений за экстренной помощью, госпитализаций, полимеразная цепная реакция на SARS-CoV-2. Оценивали местные и общие реакции после иммунизации препаратом Эвусхелд (150 мг тиксагевимаба + 150 мг цилгавимаба, АстраЗенека).

**Результаты и заключение.** Эффективность доконтактной профилактики COVID-19 составила 88,8%. Препарат не провоцирует обострение основного заболевания. Основные клинические и функциональные показатели имеют положительную динамику к 6-му месяцу наблюдения. Препарат хорошо переносится и не имеет значимых ранних и поздних осложнений.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19, пассивная иммунизация, тиксагевимаб + цилгавимаб

**Для цитирования:** Антонов В.Н., Игнатова Г.Л. Эффективность и безопасность иммунизации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких моноклональными антителами. Терапевтический архив. 2023;95(3):243–247. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202146 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Efficacy and safety of patients immunization with chronic obstructive pulmonary disease with monoclonal antibodies

Vladimir N. Antonov<sup>✉</sup>, Galina L. Ignatova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

## Abstract

**Background.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by a high level of morbidity and mortality and is associated with significant social and economic damage to the health system and society. COPD and COVID-19 have many potentially negative relationships that can lead to worse outcomes of COVID-19, including impaired lung function, old age and the presence of concomitant diseases

**Aim.** To assess efficacy and safety of the drug Tixagevimab + Cilgavimab for the pre-contact prevention of COVID-19 infection in patients with COPD.

**Material and methods.** A total of 324 male patients were included in the study, who were treated or monitored at the Regional Clinic Hospital №3 and the Regional Pulmonological Center of Chelyabinsk in April–May 2022. The main endpoints of observation, for 3 and 6 months, to assess the effectiveness were the dynamics of shortness of breath according to The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC, the The forced expiratory volume in 1 second, the number of exacerbations, emergency calls, hospitalizations, polymerase chain reaction for SARS-CoV-2. Local and general reactions after immunization were evaluated. The drug Evusheld (150 mg Tixagevimab +150 mg Cilgavimab, AstraZeneca) was used for immunization.

**Results and conclusion.** The effectiveness of pre-contact prevention of COVID-19 was 88.8%. The administration of the drug does not provoke an exacerbation of the underlying disease. The main clinical and functional indicators have positive dynamics by the 6th month of follow-up. The drug is well tolerated and has no significant both early and late complications.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19, passive immunization, Tixagevimab + Cilgavimab

**For citation:** Antonov VN, Ignatova GL. Efficacy and safety of patients immunization with chronic obstructive pulmonary disease with monoclonal antibodies. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(3):243–247. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202146

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Антонов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования, зам. дир. Института пульмонологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. Тел.: +7(351)742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования, дир. Института пульмонологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-0877-6554

<sup>✉</sup>Vladimir N. Antonov. E-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

Galina L. Ignatova. ORCID: 0000-0002-0877-6554

COVID-19 как причина тяжелого альвеолярного повреждения легких явилась причиной более чем 6,3 млн смертей во всем мире по состоянию на март 2023 г. [1]. Наблюдательные исследования показывают, что риск смерти увеличивается при сопутствующих заболеваниях: ожирении, гипертонии, сахарном диабете 2-го типа и хронических заболеваниях легких [2].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности и ассоциирована со значительным социальным и экономическим ущербом для системы здравоохранения и общества. ХОБЛ занимает лидирующие позиции среди причин смерти (3-е место) и инвалидности (5-е место) в мире [3]. Российская Федерация относится к числу стран с высокой распространенностью ХОБЛ. По данным исследования RESPECT, распространенность ХОБЛ составила 6,8% (13,2% среди мужчин и 3,8% среди женщин) [4].

ХОБЛ и COVID-19 имеют много потенциально негативных взаимосвязей, включая нарушение функции легких, пожилой возраст и сопутствующие заболевания, которые могут привести к худшим исходам COVID-19. Кроме того, пациенты с ХОБЛ подвержены худшим исходам пневмонии COVID-19, чем лица без ХОБЛ [5]. Показано, что изменения локальной и системной воспалительной реакции, нарушение общего иммунитета, дисбаланс микробиома, устойчивая гиперпродукция мокроты, структурные повреждения и ингаляционные кортикостероиды способствуют такому риску [6]. У пациентов с ХОБЛ повышены уровни ангиотензинпревращающего фермента 2, ответственного за COVID-19 [7], у них более высокие показатели госпитализации (62% против 28%). Смертность среди таких пациентов может составлять до 15% по сравнению с 4% у лиц без ХОБЛ. По данным The National Center for Advancing Translational Sciences (США, 2021 г.), нескорректированный коэффициент риска смерти при ХОБЛ и COVID-19 составил 6,19 (95% доверительный интервал 5,79–6,62;  $p < 0,001$ ). В многомерном логистическом регрессионном анализе скорректированное отношение шансов у пациентов с ХОБЛ и без него составило 2,1 (1,96, 2,26,  $p < 0,001$ ) [2].

Кроме того, необходимо учитывать, что эффективность вакцинации, особенно в отношении штамма Омикрон, может со временем снижаться [8]. Данные факты являются основанием для поиска новых подходов к профилактике заражения SARS-CoV-2. В настоящее время одним из эффективных методов является применение комбинации моноклональных антител длительного действия тиксагевимаб + цилгавимаб.

Тиксагевимаб и цилгавимаб связываются с неперекрывающимися частями S-белка SARS-CoV-2, предотвращая взаимодействие вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2. Они медленно катаболизируются – в фармакокинетических исследованиях средний период полураспада тиксагевимаба и цилгавимаба составил 87,9 и 82,9 дня соответственно [9]. Это позволяет использовать данный препарат для длительной профилактики.

**Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности препарата тиксагевимаб + цилгавимаб для контактной профилактики COVID-19 у пациентов с ХОБЛ.

## Материалы и методы

В исследование включили 324 пациента мужского пола, проходивших лечение или наблюдения в Областном пульмонологическом центре ГАУЗ «Областная клиническая больница №3» г. Челябинска в апреле–мае 2022 г. Группу

сравнения составили 64 пациента с диагнозом ХОБЛ без вакцинации и/или иммунизации от SARS-CoV-2. Диагноз ХОБЛ выставляли на основании критериев постановки диагноза Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020 г. [10]. Средний возраст обследованных – 61,64 года (95% доверительный интервал 57,34–67,19). Всем больным провели клинические и инструментальные исследования: спирографию выполняли на аппарате MIR Spirolab (Medical International Research, Италия), степень одышки оценивали по шкале Медицинского исследовательского центра (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC, С. Fletcher, 1952) в баллах от 0 до 4, уровень насыщения крови кислородом определяли при помощи портативного пульсоксиметра Армед MD3, тест на SARS-CoV-2 выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Основными конечными точками наблюдения на протяжении 3 и 6 мес для оценки эффективности явились динамика одышки по mMRC, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, количество обострений, обращений за экстренной помощью, госпитализаций, ПЦР на SARS-CoV-2. Оценивали местные и общие реакции после иммунизации препаратом Эвушелд (150 мг тиксагевимаба + 150 мг цилгавимаба, АстраЗенека). Статистическую обработку результатов производили в программе Statistica для Windows 13, использовали t-test с неравными дисперсиями.

## Результаты

Пациенты с ХОБЛ, которые по разным причинам не вакцинировались от SARS-CoV-2, прошли пассивную иммунизацию коктейлем моноклональных антител тиксагевимаб в дозе 150 мг + цилгавимаб в дозе 150 мг. Оценку основных параметров проводили через 3 и 6 мес после иммунизации в соответствии с планом наблюдения. В структуре наблюдавшихся преобладали больные со средней степени тяжести – 202 пациента (62,3%), с тяжелой – 54 (16,7%), с GOLD IV – 68 (21%).

Переносимость внутримышечной инъекции у всех пациентов была хорошая. В группе наблюдения не отмечены ни местные, ни общие реакции. Через 24 ч никто не предъявлял жалоб на повышение температуры тела, респираторные явления, что может быть ожидаемо после применения вакцин.

Через 3 мес при контрольном осмотре у 303 (93,5%) пациентов зарегистрирована отрицательная ПЦР на SARS-CoV-2. В 21 случае ПЦР оказалась положительной, однако пациенты не предъявляли практически никаких жалоб на появление новых респираторных симптомов. Клиническая симптоматика соответствовала проявлениям ХОБЛ. Через 6 мес зарегистрировано 12 положительных ПЦР, 8 человек госпитализированы в инфекционный стационар с клинической картиной COVID-19. При анализе историй болезни 6 случаев расценено как средней степени тяжести, 2 соответствовали легкой степени. Таким образом, эффективность иммунизации, по результатам 6 мес наблюдения, соответствовала 88,8%, что коррелирует с данными рандомизированных клинических исследований [11]. При этом даже в случаях развития клинической картины COVID-19 не зарегистрированы признаки обострения ХОБЛ.

В группе контроля без вакцинации и/или иммунизации через 3 мес наблюдения 26 (40%) больных показали положительный результат ПЦР, у 18 (70%) из них была клиническая картина новой коронавирусной инфекции, в связи с чем их направили в инфекционный госпиталь. Через 6 мес

**Таблица 1. Основные результаты в исследуемой и контрольной группах****Table 1. The main results in the study group and control group**

Показатели	Исходно		Через 3 мес		Через 6 мес	
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
Число пациентов, абс.	324	64	324	64	324	64
Одышка по mMRC	2,93 (2,19; 3,68)	2,98 (2,23; 3,73)	2,86 (2,16; 3,56)	3,11 (2,35; 3,86)	2,64 (2,17; 3,12)	3,11 (2,36; 3,86)
Частота дыхательных движений, мин <sup>-1</sup>	19,15 (16,12; 22,19)	19,37 (16,31; 22,43)	19,12 (16,31; 21,94)	19,75 (16,54; 22,97)	19,48 (17,1; 21,86)	20,62 (18,37; 22,86)
Уровень насыщения крови кислородом, %	91,25 (87,4; 95,1)	91,10 (86,54; 95,67)	91,75 (88,2; 95,3)	90,18 (87,11; 93,25)	92,55 (88,7; 96,4)	90,09 (87,17; 93,02)
Частота сердечных сокращений, мин <sup>-1</sup>	66,72 (55,24; 78,21)	67,63 (56,28; 78,98)	66,17 (55,16; 77,18)	66,97 (55,75; 78,18)	69,66 (61,2; 78,12)	71,23 (63,31; 79,16)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	124,16 (116,12; 132,21)	122,81 (115,34; 130,28)	124,06 (116,87; 131,25)	125,16 (120,18; 130,15)	124,46 (116,76; 132,16)	124,24 (118,71; 129,18)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	90,03 (84,72; 95,34)	88,18 (83,17; 93,19)	86,62 (81,14; 92,11)	86,99 (81,76; 92,23)	86,22 (78,18; 94,26)	82,68 (75,18; 90,19)
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, %	50,3 (45,19; 55,41)	49,9 (44,86; 55,11)	50,96 (46,01; 55,92)	49,56 (45,01; 54,12)	51,87 (47,56; 56,18)	49,73 (45,16; 54,31)
ПЦР-, абс.	324	64	303	38	312	31
ПЦР+, абс.	0	0	21	26	12	33

**Таблица 2. Случаи обострений и госпитализаций в исследуемой и контрольной группах****Table 2. Cases of exacerbation and hospitalization in the study group and control group**

Показатели	Исходно		Через 3 мес		Через 6 мес	
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
Количество обострений (за предыдущие 3 мес), абс.	25	25	23	36	25	38
Количество госпитализаций (за предыдущие 3 мес), абс.	21	21	19	29	19	31
Количество обращений за экстренной помощью (за предыдущие 3 мес), абс.	27	27	25	33	23	38

33 (52%) пациента имели ПЦР+, 26 из них потребовалась госпитализация. Степень тяжести оценена как средняя и тяжелая.

При анализе основных клинических показателей (табл. 1) обращает на себя внимание тенденция к уменьшению одышки с 2,93 до 2,4 балла, хотя и без статистической достоверности. При этом показатели функции респираторной системы увеличены на 1,57% (в среднем на 67 мл), что может свидетельствовать об отсутствии отрицательного влияния комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб на течение основного заболевания. Уменьшение одышки и стабильное состояние функциональных показателей респираторной системы напрямую влияют на качество жизни пациентов с ХОБЛ и могут также формировать субъективное отношение к профилактическим мероприятиям, в частности к пассивной иммунизации против COVID-19.

За 6 мес наблюдения количество ассоциированных с основным заболеванием обострений, связанных с ними госпитализаций, а также обращений за экстренной медицинской помощью по любым причинам не увеличилось.

При этом пациенты продолжали получать базисную терапию согласно степени тяжести. Экстренные ситуации были обусловлены течением ХОБЛ, так как 37,7% больных имели тяжелую и крайне тяжелую степени тяжести. В контрольной группе отмечалась тенденция к увеличению числа обострений и госпитализаций (табл. 2).

По данным регистрационных клинических исследований, препарат тиксагевимаб + цилгавимаб полностью активен против дельта-варианта SARS-CoV-2. Комбинация несколько снизила нейтрализующую активность *in vitro* против варианта Омикрон (в 12–30 раз по сравнению с предыдущим вариантом вируса), который не был распространен во время клинических испытаний препарата Эвушелд в 2021 г. В связи с этим данные реальной клинической практики в отношении действующего штамма коронавируса имеют принципиальное значение для дальнейших клинических исследований и практического применения. Приведенные результаты показывают достаточную клиническую эффективность в условиях распространения мутировавшего вируса. В настоящее время согласно Временным

методическим рекомендациям Минздрава России [12] иммунизация в приоритете у следующих групп пациентов:

- с первичным иммунодефицитом;
- с вторичным иммунодефицитом, обусловленным иммуносупрессией;
- онкологических больных, получающих в настоящее время таргетную, лучевую, химио- или иммунотерапию;
- прошедших трансплантацию костного мозга или органов;
- принимающих лекарственные препараты, которые ослабляют иммунитет (например, пациенты ревматологического профиля, получающие цитостатики, генно-инженерные биологические препараты и др.);
- с ожирением (индекс массы тела 35 и больше);
- с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая артериальную гипертензию;
- с хроническими заболеваниями легких, включая бронхиальную астму, ХОБЛ;
- с сахарным диабетом 1 или 2-го типов;
- с хроническими заболеваниями почек, включая заболевания, требующие диализа (IV–V стадия, скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Данные долгосрочного применения, полученные в ходе исследования PROVENT, свидетельствуют о том, что продолжительность защитного действия после однократного введения комбинации моноклональных антител (тиксагевимаб + цилгавимаб) с целью профилактики COVID-19 составляет не менее 6 мес, в связи с чем необходимо повторно вводить препарат каждые 6 мес [11].

Вследствие появления новых штаммов коронавируса со сниженной чувствительностью к применяемым моноклональным антителам увеличены дозы препарата – до 300 мг каждого компонента против 150 мг по предыдущим рекомендациям. При этом переносимость не изменилась.

В настоящее время Эвушелд является единственным препаратом в реальной клинической практике, показывающим значимую профилактическую эффективность и вируснейтрализующую способность в отношении актуальных штаммов SARS-CoV-2.

## Заключение

По результатам 6-месячного наблюдения за пациентами с ХОБЛ, которым для профилактики новой коронавирусной инфекции проведена иммунизация коктейлем моноклональных антител тиксагевимаб в дозе 150 мг + цилгавимаб в дозе 150 мг, можно сделать следующие выводы:

- Эффективность доконтактной профилактики COVID-19 составила 88,8%.
- Введение препарата не провоцирует обострение основного заболевания.
- Основные клинические и функциональные показатели имеют положительную динамику к 6-му месяцу наблюдения.
- Препарат хорошо переносится и не имеет значимых ранних и поздних осложнений.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Список сокращений

ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе, по данным ВОЗ. Режим доступа: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d>. Ссылка активна на 12.03.2023 [COVID-19 situation in the European region, according to WHO. Available at: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d>. Accessed: 12.03.2023 (in Russian)].
2. Meza D, Khuder B, Bailey JI, et al. Mortality from COVID-19 in Patients with COPD: A US Study in the N3C Data Enclave. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2323-6. DOI:10.2147/COPD.S318000
3. Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К., и др. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология*. 2022;32(4):507-16 [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, et al. Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022. *Pul'monologiya*. 2022;32(4):507-16 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516
4. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease by the Global Lung Initiative equations in North-Western Russia. *Respiration*. 2016;91(1):43-55. DOI:10.1159/000442887
5. Halpin DMG, Vogelmeier CF, Agusti AA. COPD & COVID-19. *Arch Bronconeumol (Eng Ed)*. 2021;57(3):162-4. DOI:10.1016/j.arbr.2021.01.004
6. Song J, Zeng M, Wang H, et al. Distinct effects of asthma and COPD comorbidity on disease expression and outcome in patients with COVID-19. *Allergy*. 2021;76(2):483-96. DOI:10.1111/all.14517
7. Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(2):76-83. DOI:10.1097/MCP.0000000000000834
8. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19

- disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*. 2022;399(10328):924-44. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00152-0
9. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) for Pre-Exposure Prophylaxis of COVID-19. Eds. Abramowicz M, Zuccotti G, Pflomm JM. *JAMA*. 2022;327(4):384-5. DOI:10.1001/jama.2021.24931
10. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> Accessed: 12.03.2023.
11. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-200 DOI:10.1056/NEJMoa2116620
12. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Режим доступа: [https://minzdrav.gov.ru/ministry/med\\_covid19](https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19). Ссылка активна на 12.03.2023 [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Available at: [https://minzdrav.gov.ru/ministry/med\\_covid19](https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19). Accessed: 12.03.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.03.2023



OMNIDOCTOR.RU