

Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с первичными иммунодефицитами

А.А. Роппельт^{✉1,2}, М.С. Лебедкина¹, А.А. Чернов^{1,3}, Т.С. Круглова¹, О.А. Мухина¹, Ю.Д. Юхновская⁴, Ф.С. Самедова⁴, У.А. Маркина¹, Г.В. Андренова¹, А.В. Караулов⁴, М.А. Лысенко^{1,5}, Д.С. Фомина^{1,4}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Первичные иммунодефициты (ПИД), известные на сегодняшний день как врожденные дефекты иммунитета, – группа наследственных заболеваний, обусловленных дефектами генов, контролирующими иммунный ответ. Пациенты с ПИД имеют риски развития тяжелого течения и/или летального исхода при заболевании COVID-19. В качестве доконтактной профилактики у пациентов с ПИД следует рассмотреть вариант пассивной иммунизации препаратами моноклональных антител (MAT) к SARS-CoV-2 длительного действия. Тиксагевимаб/цилгавимаб – комбинация MAT, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2.

Цель. Оценить эффективность и безопасность доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 комбинацией тиксагевимаба/цилгавимаба у пациентов с ПИД.

Материалы и методы. В исследование включены 48 пациентов с диагнозом ПИД. Медиана наблюдения после введения препарата – 174 дня. Оценивалось общее количество подтвержденных случаев коронавирусной инфекции у пациентов с ПИД, а также за 6 мес до и после введения MAT.

Результаты. В изучаемой когорте общая частота возникновения COVID-19 с начала пандемии до введения MAT составила 75% (36/48), 31% (11/36) переболевших пациентов перенесли инфекцию неоднократно. Частота возникновения COVID-19 непосредственно за полгода до введения тиксагевимаба/цилгавимаба составила 40%. Все пациенты, заболевшие COVID-19 после проведения доконтактной профилактики, перенесли инфекцию в легкой форме. Частота возникновения COVID-19 в течение полугодия после введения тиксагевимаба/цилгавимаба достоверно снизилась в сравнении с частотой за 6 мес до введения (7 и 40% соответственно; $p < 0,001$).

Заключение. Применение тиксагевимаба/цилгавимаба у пациентов с ПИД эффективно в качестве доконтактной профилактики, снижает риск развития тяжелой формы COVID-19.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, доконтактная профилактика, тиксагевимаб/цилгавимаб, COVID-19

Для цитирования: Роппельт А.А., Лебедкина М.С., Чернов А.А., Круглова Т.С., Мухина О.А., Юхновская Ю.Д., Самедова Ф.С., Маркина У.А., Андренова Г.В., Караулов А.В., Лысенко М.А., Фомина Д.С. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с первичными иммунодефицитами. Терапевтический архив. 2023;95(1):78–84. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202088

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Роппельт Анна Артуровна – канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог клинко-диагностического отделения Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52», мл. науч. сотр. отд. оптимизации лечения иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». E-mail: roppelt_anna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5132-1267

Лебедкина Марина Сергеевна – врач – аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-9545-4720

Чернов Антон Александрович – мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-терапевт отд. клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0001-6209-387X

Круглова Татьяна Сергеевна – врач – аллерголог-иммунолог, зав. отд-нием аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-4949-9178

Мухина Ольга Алексеевна – врач – аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-3794-4991

Юхновская Юлия Дмитриевна – клин. ординатор каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0928-2054

✉ Anna A. Roppelt. E-mail: roppelt_anna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5132-1267

Marina S. Lebedkina. ORCID: 0000-0002-9545-4720

Anton A. Chernov. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Tatiana S. Kruglova. ORCID: 0000-0002-4949-9178

Olga A. Mukhina. ORCID: 0000-0002-3794-4991

Yulia D. Yukhnovskaya. ORCID: 0000-0002-0928-2054

Pre-exposure prophylaxis of new COVID-19 coronavirus infection with tixagevimab/cilgavimab in adult Moscow patients with primary immunodeficiencies

Anna A. Roppelt^{1,2}, Marina S. Lebedkina¹, Anton A. Chernov^{1,3}, Tatiana S. Kruglova¹, Olga A. Mukhina¹, Yulia D. Yukhnovskaya⁴, Farida A. Samedova⁴, Ulyana A. Markina¹, Gerelma V. Andrenova¹, Alexander V. Karaulov⁴, Mariana A. Lysenko^{1,5}, Daria S. Fomina^{1,4}

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Primary immunodeficiencies (PIDs), now known as inborn errors of immunity, are a group of inherited diseases caused by defects in the genes that control the immune response. Patients with PIDs have risks of developing a severe course and/or death in COVID-19. Passive immunization with long-acting monoclonal antibodies (MABs) to SARS-CoV-2 should be considered as pre-exposure prophylaxis in patients with PIDs. Tixagevimab/cilgavimab is a combination of MABs that bind to the SARS-CoV-2 spike protein.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of pre-exposure prophylaxis of new SARS-CoV-2 infection in PIDs with the combination of tixagevimab/cilgavimab.

Materials and methods. Forty eight patients diagnosed with PIDs were included in the study. Median follow-up after drug administration was 174 days. The total number of confirmed coronavirus infections in patients with PIDs as well as 6 months before and after administration of MAT were assessed.

Results. In the analyzed cohort, the overall incidence of COVID-19 from pandemic onset to MABs administration was 75% (36/48), with 31% (11/36) of over-infected patients having had the infection more than once. The incidence of COVID-19 immediately 6 months before the introduction of tixagevimab/cilgavimab was 40%. All patients who had COVID-19 after pre-exposure prophylaxis had a mild infection. The incidence of COVID-19 6 months after tixagevimab/cilgavimab administration significantly decreased compared to the incidence 6 months before administration (7 and 40%, respectively; $p < 0.001$).

Conclusion. The use of tixagevimab/cilgavimab in patients with PIDs is effective as pre-exposure prophylaxis and reduces the risk of severe COVID-19.

Keywords: primary immunodeficiencies, pre-exposure prophylaxis, tixagevimab/cilgavimab, COVID-19

For citation: Roppelt AA, Lebedkina MS, Chernov AA, Kruglova TS, Mukhina OA, Yukhnovskaya YuD, Samedova FA, Markina UA, Andrenova GV, Karaulov AV, Lysenko MA, Fomina DS. Pre-exposure prophylaxis of new COVID-19 coronavirus infection with tixagevimab/cilgavimab in adult Moscow patients with primary immunodeficiencies. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):78–84. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202088

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД), также известные на сегодняшний день как врожденные дефекты иммунитета, представляют собой группу наследственных заболеваний, обусловленных дефектами генов, контролирующими иммунный ответ. Помимо рецидивирующих и тяжело протекающих

инфекций к проявлениям ПИД относятся симптомы иммунной дисрегуляции, включая аутовоспалительные, аутоиммунные и опухолевые заболевания [1]. Учитывая предрасположенность пациентов с ПИД к развитию тяжелых и хронических инфекций, важно понять особенности клинической эволюции новой коронавирусной инфекции

Самедова Фарида Алышан кызы – клин. ординатор каф. клин. иммунологии и аллергологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0852-7208

Farida A. Samedova. ORCID: 0000-0002-0852-7208

Маркина Ульяна Алексеевна – врач – аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-6646-4233

Ulyana A. Markina. ORCID: 0000-0002-6646-4233

Андренова Гэрэлма Владимировна – врач – аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0001-7053-3900

Gerelma V. Andrenova. ORCID: 0000-0001-7053-3900

Караулов Александр Викторович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. иммунопатологии Института молекулярной медицины, зав. каф. клин. иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1930-5424

Alexander V. Karaulov. ORCID: 0000-0002-1930-5424

Лысенко Марьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», глав. врач ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0001-6010-7975

Mariana A. Lysenko. ORCID: 0000-0001-6010-7975

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. клин. иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-5083-6637

Daria S. Fomina. ORCID: 0000-0002-5083-6637

COVID-19 при данных заболеваниях. С начала пандемии обнаружено, что среди заболевших пациентов с ПИД формируют наиболее распространенные в популяции формы ПИД – с дефектом синтеза специфических антител [1–3].

Клиническая картина инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ПИД напоминала таковую в общей популяции в целом, так же как и факторы риска развития тяжелого течения и/или летального исхода соответствовали факторам, определенным в исследованиях общей популяции [3]. Как и в общей популяции, от 10 до 20% инфицированных пациентов с ПИД являлись бессимптомными, от 30 до 50% перенесли инфекцию в легкой форме [4, 5]. Отличительными особенностями течения COVID-19 у лиц с ПИД от общей популяции в целом стали следующие: средний возраст пациентов с ПИД оказался меньше (~28 лет и ~50 лет и старше соответственно); доля пациентов с ПИД, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), включая молодых людей, значительно выше (10–30 и 2–5% соответственно); продолжительность болезни, предположительно за счет удлинения периодов вирусносительства и выделения вируса, дольше (1–6 мес и 1–2 нед соответственно), вероятность повторного заражения выше. Таким образом, COVID-19 среди пациентов с ПИД обычно клинически проявляется в более молодом возрасте, отличается затяжным течением и демонстрирует более тяжелые исходы, требующие госпитализации и/или перевода в ОРИТ, по сравнению с аналогичными параметрами клинической оценки для общей популяции. В зависимости от страны или региона, где проводились эпидемиологические исследования, а также от размера изучаемой когорты и распределения нозологий ПИД показатель летальности после заражения SARS-CoV-2 у пациентов с ПИД варьировал от 0 до 30% [3, 5–7], составляя в среднем 9% [8].

В настоящее время не подлежит сомнению, что активная иммунизация (вакцинация) позволяет снизить риски тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2 и летального исхода. Иммуногенности и эффективности вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ПИД посвящены многие исследования. Обобщенные результаты этих работ свидетельствуют о более низком специфическом антительном ответе для SARS-CoV-2 (иммуноглобулин – IgG; 30–75%) и менее активном Т-клеточном иммунитете (~50–70%) по сравнению с контрольной группой (~95–100%). Кроме того, определено снижение эффективности нейтрализации вируса у пациентов с ПИД по сравнению со здоровыми лицами. Наличие у пациента общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН), аутоиммунных осложнений, агаммаглобулинемии, значительное снижение В-клеток, включая вызванное CD20-деплетирующей терапией, определены как факторы риска недостаточного поствакцинального иммунитета [5, 9].

Учитывая изложенное, целесообразно в дополнение к активной иммунизации при ПИД рассмотреть вариант пассивной иммунизации препаратами моноклональных антител (МАТ) к SARS-CoV-2 длительного действия [10].

Тиксагевимаб/цилгавимаб – комбинация МАТ, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, блокируя его взаимодействие с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 человека*. Исследования *in vitro* показывают, что препарат сохраняет нейтрализующую активность в отношении доминирующих штаммов SARS-CoV-2, включая варианты ВА.4/ВА.5 штамма Омикрон, которые ответственны за очередные волны заболеваемости COVID-19

в 2022–2023 гг. [11–14]. Тиксагевимаб и цилгавимаб – это полностью человеческие, рекомбинантные МАТ IgG1κ, содержащие аминокислотные замены в Fc-областях: модификацию YTE – M252Y/S254T/T256E (увеличивает период полувыведения МАТ) и модификацию TM – L234F/L235E/R331S (минимизирует связывание Fc-рецептора и компонента комплемента C1q, снижая эффекторную функцию антител и потенциальный риск антителозависимого усиления заболевания – antibody-dependent enhancement) [15].

Оценка эффективности и безопасности комбинации тиксагевимаба и цилгавимаба проводилась в масштабных рандомизированных клинических исследованиях III фазы. Профилактический потенциал препарата изучался в рамках исследования PROVENT. В клиническом исследовании III фазы PROVENT приняли участие 5197 пациентов из 87 центров США, Великобритании, Испании, Франции, Бельгии. Более чем у 75% участников исследования диагностированы хронические заболевания: хроническая obstructивная болезнь легких, сахарный диабет 1 и 2-го типов, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, злокачественные новообразования и др. Симптомы COVID-19 возникли у 11/3441 (0,3%) добровольцев, получавших тиксагевимаб/цилгавимаб (основная группа), и у 31/1731 (1,8%) – плацебо (группа плацебо). В основной группе по итогам наблюдения за 6 мес случаев тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов не зафиксировано. В группе плацебо зафиксировано 5 случаев тяжелого течения заболевания, 7 случаев госпитализаций и 2 летальных исхода. Дополнительный анализ фармакокинетики препарата показал, что концентрация препарата в сыворотке крови сохранялась в течение 6 мес после введения, что подтверждает обеспечение долгосрочной защиты от COVID-19 [16].

В крупном систематическом обзоре, объединившем результаты 17 исследований со всего мира, 16 из которых проведены во время преобладания вариантов штамма Омикрон, проанализирована когорта из 24 773 иммунокомпрометированных пациентов. Применение препарата ассоциировано со снижением потребности в госпитализации, перевода в ОРИТ и частоты COVID-19-ассоциированной летальности [17]. В оценке эффективности препаратов важную роль играют не только клинические исследования, но и доказательство, полученные на основе данных реальной клинической практики.

Цель – оценить эффективность и безопасность доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 комбинацией МАТ тиксагевимаба/цилгавимаба у пациентов с ПИД.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое проспективное неконтролируемое когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- наличие диагноза ПИД;
- наличие подписанного информированного согласия на введение препарата тиксагевимаб/цилгавимаб.

Критерии не включения: беременность, лактация, применение тиксагевимаба/цилгавимаба в качестве лечения COVID-19.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эвушелд (набор растворов для внутримышечного введения: тиксагевимаб 1,5 мл/150 мг + цилгавимаб 1,5 мл/150 мг). Регистрационное удостоверение МЗ РФ ЛП-008665 от 16.11.2022 г. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74f7e0fa-6879-452c-9c06-193e88dcb16e. Ссылка активна на 20.01.2023.



Рис. 1. Распределение нозологий первичных иммунодефицитов в анализируемой группе пациентов ($n=48$).

Fig. 1. Distribution of primary immunodeficiency nosologies in the analysed group of patients ($n=48$).

Условия проведения

Исследование проводилось на базе специализированного референс-центра для наблюдения взрослых пациентов с ПИД в Москве с регламентированной возможностью проведения доконтактной профилактики COVID-19 иммунокомпрометированным пациентам.

Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с 21 мая 2022 по 15 января 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

В исследование включали пациентов ($n=48$) с установленным диагнозом ПИД, которым в период с 21 мая 2022 по 30 августа 2022 г. вводился препарат тиксагевимаб/цилгавимаб в дозе 300 мг (150 мг тиксагевимаба/150 мг цилгавимаба) внутримышечно с целью доконтактной профилактики коронавирусной инфекции. Одному пациенту выполнено введение 600 мг (300 мг тиксагевимаба/300 мг цилгавимаба) ввиду появления симптомов острой респираторной вирусной инфекции в день инъекции, однако в последующем методом полимеразной цепной реакции течение коронавирусной инфекции исключено, в связи с чем терапия MAT в отношении SARS-CoV-2 расценена как профилактическая.

Период наблюдения после введения тиксагевимаба/цилгавимаба составил $Me = 174$ дня / ($Q1-Q3 = 170-190$ дней) / ($min-max = 141-242$ дня).

Введение препарата у данной когорты пациентов регламентировано «Разрешением на экстренное применение лекарственного препарата Эвушелд (тиксагевимаб/цилгавимаб)» [18].

Основной исход исследования

Ретроспективный анализ анамнестических данных 48 пациентов, включенных в исследование, предусматривал общее количество случаев подтвержденной лабораторно (методом определения антигена Coronavirus – SARS-CoV-2 качественно или ПНК Coronavirus COVID-19 – 2019-nCoV)

коронавирусной инфекции с начала пандемии COVID-19, особое внимание уделялось предшествующему 6-месячному периоду. Затем проведен анализ частоты подтвержденных лабораторно случаев коронавирусной инфекции 6 мес после введения тиксагевимаба/цилгавимаба. Данные получены посредством выгрузки из электронной медицинской системы ЕМИАС г. Москвы, в том числе реестра направлений. Помимо количества эпизодов дана характеристика степени тяжести зарегистрированных «прорывных» эпизодов коронавирусной инфекции согласно временным методическим рекомендациям [10].

Этическая экспертиза

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на введения препарата тиксагевимаб/цилгавимаб.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

Методы статистического анализа данных: при ненормальном распределении выборки использовали непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах (interquartile range). Анализ данных выполнен с использованием пакета статистической программы IBM SPSS STATISTICS V-22. При сравнении качественных характеристик – критерий χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Всего 48 пациентов с диагнозом ПИД получили препарат тиксагевимаб/цилгавимаб с целью доконтактной профилактики. Ни у одного пациента не зафиксировано побочных эффектов, ассоциированных с введением препарата. Возраст включенных в анализ пациентов составил $Me 37$ лет ($min-max: 19-77$ лет), соотношение мужчин к женщинам в представленной когорте – 21:27.

Из 48 пациентов: 41 (85%) имел диагноз – «иммунодефицит с преимущественным дефектом антителообразования» (ОВИН – у 37, X-сцепленная агаммаглобулинемия – ХА – у 3, гипогаммаглобулинемия неясного генеза – у 1 человека); у 1 (2%) пациента – иммунодефицит с дефектом фагоцитоза (хроническая гранулематозная болезнь – ХГБ); у 6 (13%) человек наблюдался комбинированный иммунодефицит с синдромальной патологией (синдром Вискотта–Олдрича – у 1, синдром Ди Джорджи – у 1, синдром Ниймеген – у 3, гипер-IgE синдром с мутацией в гене *STAT3* – у 1 человека); **рис. 1.** Практически всем пациентам проводилась регулярная заместительная терапия препаратами внутривенных Ig (ВВИГ), небольшая часть пациентов получали постоянную профилактическую противомикробную терапию, нескольким пациентам также проводилась специфическая терапия: метотрексат давали пациенту с ОВИН и артритом, преднизолон – пациенту с ХГБ и гранулемами, микофенолата мофетил и элтромбопаг – пациенту с синдромом Вискотта–Олдрича и цитопенией, ведолизумаб – пациенту с ХА и колитом (**табл. 1**).

В изучаемой когорте общая частота возникновения COVID-19 с начала пандемии до введения тиксагевимаба/цилгавимаба составила 75% (36/48), 31% (11/36) переболевших пациентов перенесли инфекцию неоднократно, т.е. предыдущие эпизоды COVID-19 не привели к формированию специфического иммунитета. Частота возникновения COVID-19 непосредственно за полгода до введения тиксагевимаба/цилгавимаба составила 40% (19/48); **рис. 2.** У 3 па-

Таблица 1. Сопутствующая терапия**Table 1. Concomitant therapy**

Препарат	Число пациентов
ВВИГ	47/48
Профилактическая противомикробная терапия	9/48
Преднизолон (менее 10 мг/сут)	1/48
Метотрексат	1/48
Элтромбопаг	1/48
Микофенолата мофетил	1/48
Ведолизумаб	1/48

циентов (3/48 – 7%) наблюдалось развитие инфекции после введения тикасгевимаба/цилгавимаба (у всех доза составила 300 мг): на 36 и 76-й дни после введения тикасгевимаба/цилгавимаба – у 2 пациентов с ОВИН, 3-й пациент с ХА перенес COVID-19 дважды после введения тикасгевимаба/цилгавимаба – на 26 и 74-й дни. Все пациенты, заболевшие COVID-19 после проведения доконтактной профилактики, перенесли инфекцию в легкой форме. Частота возникновения COVID-19 в течение полугодия после введения тикасгевимаба/цилгавимаба достоверно снизилась в сравнении с частотой за 6 мес до введения (7 и 40% соответственно, $p < 0,001$); см. рис. 2.

Обсуждение

Данное проспективное исследование посвящено оценке эффективности доконтактной профилактики препаратом МАТ тикасгевимаб/цилгавимаб в отношении SARS-CoV-2. На примере когорты из 48 взрослых пациентов с ПИД в условиях реальной клинической практики показано, что частота инфицирования в течение полугодия после введения препарата составила 7% и эпизоды COVID-19 имели легкое течение во всех случаях. Сравнительный анализ частоты заболевания COVID-19 в течение полугодия до введения тикасгевимаба/цилгавимаба и в течение полугодия после продемонстрировал статистически значимое снижение заболеваемости после проведения пассивной иммунизации ($p < 0,001$).

Полученные результаты подтверждают библиографические материалы и сопоставимы с ними. Несколько исследований по оценке риска инфицирования SARS-CoV-2 после введения тикасгевимаба/цилгавимаба включали пациентов с ПИД. Так, в работе Y. Nguyen и соавт. частота заболеваемости COVID-19 после введения тикасгевимаба/цилгавимаба 1112 иммунокомпрометированным пациентам составила 4,4%, с медианой наблюдения равной 63 дням, где большинство случаев имело легкое течение [19]. В работе D. Totschnig и соавт. представлена группа из 132 иммунокомпрометированных пациентов, которым доконтактная профилактика проводилась либо тикасгевимабом/цилгавимабом, либо сотровимабом. «Прорывные» инфекции составили 10%, с медианой наблюдения 40 дней и преимущественно легким течением [20]. В приведенных статьях упоминаются единичные пациенты с ПИД – 2 и 10 соответственно, что не позволяет объективно экстраполировать показатели на данную группу заболеваний. Насколько нам известно, самая большая когорта пациентов с ПИД описана С. Calabrese и соавт. и S. Johnson и соавт. изначально в составе общей когорты из 412 иммунокомпрометированных пациентов [21] и далее в качестве отдельной когорты [22].

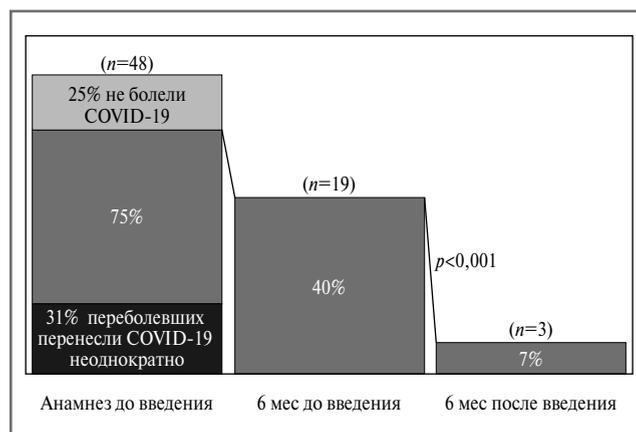


Рис. 2. Частота SARS-CoV-2 у пациентов до и после введения тикасгевимаба/цилгавимаба.

Fig. 2. SARS-CoV-2 frequency in patients before and after tixagevimab/cylgavimab.

В работе S. Johnson и соавт. 79 взрослых пациентов с ПИД, получавших тикасгевимаб/цилгавимаб, сравнивались с 79 случайно выбранными взрослыми с ПИД, которые не получали тикасгевимаб/цилгавимаб. Распределение иммунодефицитных состояний в исследуемой и контрольной группах следующее: ОВИН (70 и 65 пациентов), анти-В-клеточная терапия (6 и 2 пациента), дефицит специфических антител (2 и 12 пациента) и идиопатическая CD4+ лимфопения (1 и 0 пациентов соответственно). Инфицирование SARS-CoV-2 произошло у 8 (10%) человек в группе получивших препарат тикасгевимаб/цилгавимаб и у 9 (11%) человек в контрольной группе ($p = 0,80$). Все пациенты с положительным результатом теста методом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 имели симптоматическое течение инфекции. В данном исследовании не обнаружено статистически значимой разницы в частоте инфицирования SARS-CoV-2 у взрослых с ПИД, получавших тикасгевимаб/цилгавимаб, по сравнению с теми, кто не получил пассивную иммунизацию. Тем не менее важно отметить, что среди лиц, получивших препарат тикасгевимаб/цилгавимаб, отсутствовали госпитализированные пациенты, в то время как в контрольной группе двое нуждались в госпитализации [22].

Применение пассивной иммунизации МАТ к SARS-CoV-2 пролонгированного действия, такими как тикасгевимаб/цилгавимаб, является перспективной альтернативой вакцинации у данных пациентов. Риск развития тяжелого течения COVID-19 у невакцинированных пациентов с дефицитом гуморального иммунитета, в том числе вызванного проведенной CD20-деплетирующей терапией, и их уязвимость не вызывают сомнения [23]. Иммунокомпрометированные пациенты вследствие иммуносупрессивной терапии или в рамках генетического дефекта, приведшего к развитию заболевания, имеют большие риски повторных эпизодов COVID-19, требующих госпитализации, пребывания в ОРИТ и приводящих к летальным исходам, даже несмотря на предшествующую вакцинацию [9, 24].

Важным ограничением по этическим причинам данного исследования является отсутствие группы сравнения. Необходимо проведение дополнительных исследований с включением большего числа пациентов с большей вариацией нозологических форм ПИД, а также по возможности проспективное сопоставление с контрольной группой пациентов, которым пассивная иммунизация не проводилась.

Заключение

Таким образом, приведенный клинический опыт демонстрирует, что применение тиксагевимаба/цилгавимаба у пациентов с ПИД эффективно и безопасно в качестве доконтактной профилактики и снижает риск развития тяжелой формы COVID-19 в случае инфицирования вирусом. Доконтактная профилактика пациентов с ПИД должна быть включена в проекты превентивной пассивной иммунизации иммунокомпрометированных пациентов, как и группы риска по тяжелому и рецидивирующему течению новой коронавирусной инфекции в случае сохранения вирус-нейтрализующего потенциала к доминирующим штаммам.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, протокол №09/0922 от 28.09.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of City Clinical Hospital №52, protocol №09/0922 of 28.09.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from all patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

МАТ – моноклональные антитела
ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПИД – первичные иммунодефициты

ХА – X-сцепленная агаммаглобулинемия
ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473-507. DOI:10.1007/s10875-022-01289-3
- Кан Н.Ю., Мухина А.А., Родина Ю.А. и др. Течение инфекции COVID-19 у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(6):83-90 [Kan NYu, Mukhina AA, Rodina YuA, et al. COVID-19 infection in patients with primary immunodeficiencies. *Pediatria n.a. G.N. Speransky.* 2020;99(6):83-90. (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-83-90
- Meys I, Buccioli G, Quinti I, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: an international study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):520-31. DOI:10.1016/j.jaci.2020.09.010
- Delavari S, Abolhassani H, Abolneshadian F, et al. A. Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on Patients with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2021;41(2):345-55. DOI:10.1007/s10875-020-00928-x
- Milota T, Sobotková M, Smetanova J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 and Hospital Admission in Patients With Inborn Errors of Immunity – Results From a Multicenter Nationwide Study. *Front Immunol.* 2022;13:835770. DOI:10.3389/fimmu.2022.835770
- Milito C, Lougaris V, Giardino G, et al. Clinical outcome, incidence, and SARS-CoV-2 infection-fatality rates in Italian patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(7):2904-6.e2. DOI:10.1016/j.jaip.2021.04.017
- Karakoc Aydiner E, Bilgic Eltan S, Babayeva R, et al. Adverse COVID-19 outcomes in immune deficiencies: Inequality exists between subclasses. *Allergy.* 2022;77(1):282-95. DOI:10.1111/all.15025
- Drzymalla E, Green RF, Knuth M, et al. A. COVID-19-related health outcomes in people with primary immunodeficiency: A systematic review. *Clin Immunol.* 2022;243:109097. DOI:10.1016/j.clim.2022.109097
- Durkee-Shock JR, Keller MD. Immunizing the imperfect immune system: coronavirus disease 2019 vaccination in patients with inborn errors of immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(5):562-71.e1. DOI:10.1016/j.anaai.2022.06.009
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207. Ссылка активна на 20.01.2023 [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (12/14/2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207. Accessed: 20.01.2023 (in Russian)].
- Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell.* 2021;184(16):4220-36.e13. DOI:10.1016/j.cell.2021.06.020
- Dong J, Zost SJ, Graney AJ, et al. Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. *Nat Microbiol.* 2021;6(10):1233-44. DOI:10.1038/s41564-021-00972-2
- Touret F, Baronti C, Pastorino B, et al. In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1, BA.2 and BA.5. *Sci Rep.* 2022;12(1):12609. DOI:10.1038/s41598-022-16964-z

14. Tuekprakhon A, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell*. 2022;185(14):2422-33.e13. DOI:10.1016/j.cell.2022.06.005
15. Loo YM, McTamney PM, Arends RH, 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
16. 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
17. Alhumaid S, Al Mutair A, Alali J, 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
18. Информационный бюллетень для медицинских работников: разрешение на экстренное применение лекарственного препарата эвусхелд™ (evusheld™) (тиксагевимаб + цилгавимаб [набор]). Режим доступа: https://www.evusheldpi.com/content/dam/microsites/evusheld-elabelling/russia/pdf/Clean-Fact%20Sheet-HCP-PI-Evusheld-%20UAE_rus%2BRussian%20PV%20details%2BLF%20comm%20resolved.pdf Ссылка активна на 20.01.2023 [Fact Sheet for Healthcare Professionals: Emergency Use Authorization for Evusheld™ (Tixagevimab + Cilgavimab [Kit]). Available at: https://www.evusheldpi.com/content/dam/microsites/evusheld-elabelling/russia/pdf/Clean-Fact%20Sheet-HCP-PI-Evusheld-%20UAE_rus%2BRussian%20PV%20details%2BLF%20comm%20resolved.pdf Accessed: 20.01.2023 (in Russian)].
19. Nguyen Y, Flahault A, Chavarot N, et al. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(12):1654.e1-e4. DOI:10.1016/j.cmi.2022.07.015
20. Totschnig D, Augustin M, Niculescu Iu, et al. SARS-CoV-2 Pre-Exposure Prophylaxis with Sotrovimab and Tixagevimab/Cilgavimab in Immunocompromised Patients-A Single-Center Experience. *Viruses*. 2022;14(10):2278. DOI:10.3390/v14102278
21. Calabrese C, Kirchner E, Villa-Forte A, 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
22. Johnson S, Fernandez J. Incidence of COVID-19 infections in adults with primary immunodeficiency after receiving tixagevimab and cilgavimab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(5):S54. DOI:10.1016/j.anai.2022.08.652
23. Jones JM, Faruqi AJ, Sullivan JK, et al. COVID-19 Outcomes in Patients Undergoing B Cell Depletion Therapy and Those with Humoral Immunodeficiency States: A Scoping Review. *Pathog Immun*. 2021;6(1):76-103. DOI:10.20411/pai.v6i1.435
24. Cook C, Patel NJ, D'Silva KM, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 breakthrough infections among vaccinated patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(2):289-91. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221326

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2023



OMNIDOCTOR.RU