

## Опыт применения препарата Тиксагевимаб / Цилгавимаб в комплексной терапии коронавирусной инфекции в Приморском крае

С.А. Сокотун<sup>1, 2</sup>, А.И. Симакова<sup>1, 2</sup>, А.О. Михайлов<sup>1, 2</sup>, Н.Г. Плехова<sup>1</sup>, С.Н. Бениова<sup>2</sup>, Л.Ю. Перевертень<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия;

<sup>3</sup> Владивостокская поликлиника № 6, Владивосток, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** С начала пандемии новой коронавирусной инфекции были попытки использовать множество вариантов и схем терапии, а также их различные сочетания. Однако до начала применения вакцинации и введения в лечение биологических препаратов, моноклональных антител значительно чаще возникали жизнеугрожающие осложнения.

**Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность применения препарата Тиксагевимаб / Цилгавимаб («Эвушелд») для лечения коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 в сравнении со стандартными протоколами терапии у вакцинированных и невакцинированных.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование стационарных медицинских карт 290 пациентов с подтверждённым диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19 средней степени тяжести, вызванная SARS-CoV-2».

**Результаты.** Средний койко-день в трёх группах был разным: наименьший в группе, получившей Тиксагевимаб / Цилгавимаб, — 9,9 дня, у вакцинированных он составил 10,9 дня, а в контрольной группе — 11,7 дня. Длительность течения коронавирусной инфекции была минимальна в группе, получившей Тиксагевимаб / Цилгавимаб, — 12,6 дня, у вакцинированных заболевание в среднем продолжалось 17,6 дня, в контрольной группе — 18,7 дня. Процент поражения лёгочной ткани был наибольший в группе неиммунизированных лиц — 43,2% в среднем, у вакцинированных — 26,5%, незначительный процент поражения в среднем был у пациентов, принимавших Тиксагевимаб / Цилгавимаб, — 4,3%. В кислородной поддержке нуждались более чем половина пациентов в группе контроля (53,6%), треть вакцинированных пациентов (32,5%) и лишь 13,6% в группе, получившей Тиксагевимаб / Цилгавимаб. У неиммунизированных наблюдалось нарастание лейкоцитоза до  $11,3 \times 10^9$ , что ассоциировалось с присоединением бактериальной инфекции и приводило к удлинению сроков госпитализации.

**Заключение.** Препарат синтетических рекомбинантных моноклональных нейтрализующих антител Тиксагевимаб / Цилгавимаб к SARS-CoV-2 значительно уменьшает тяжесть течения заболевания коронавирусной инфекции при использовании их в ранние сроки болезни и первые сутки госпитализации.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция; SARS-CoV-2; COVID-19; лечение; Тиксагевимаб / Цилгавимаб.

#### Как цитировать:

Сокотун С.А., Симакова А.И., Михайлов А.О., Плехова Н.Г., Бениова С.Н., Перевертень Л.Ю. Опыт применения препарата Тиксагевимаб / Цилгавимаб в комплексной терапии коронавирусной инфекции в Приморском крае // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2024. Т. 29, № 3. С. 00-00-. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID626778>

Статья поступила: 12.02.2024

Статья одобрена: 18.06.2024

Опубликована online: 27.06.2024

## Experience in the use of the drug Tixagevimab / Cilgavimab in the complex therapy of coronavirus infection in the Primorsky territory

Svetlana A. Sokotun<sup>1,2</sup>, Anna I. Simakova<sup>1,2</sup>, Aleksandr O. Mikhailov<sup>1,2</sup>, Natalya G. Plekhova<sup>1</sup>, Svetlana N. Beniova<sup>2</sup>, Larisa Yu. Pereverten<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia;

<sup>3</sup> Vladivostok Polyclinic No. 6, Vladivostok, Russia

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Since the beginning of the novel coronavirus pandemic, there have been attempts to use a variety of therapy options and regimens, as well as their various combinations. But before the start of vaccination and the introduction of biological drugs, monoclonal antibodies, in treatment, life-threatening complications occurred much more often.

**AIMS:** To assess the efficacy and safety of Tixagevimab / Cilgavimab (“Evusheld”) for the treatment of comorbid patients with coronavirus infection SARS-CoV-2 in comparison with standard therapy protocols in vaccinated and unvaccinated people.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective study of the inpatient medical records of 290 patients with a confirmed diagnosis of moderate COVID-19 coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 was carried out.

**RESULTS:** The average bed-day in the three troupes was different — the lowest in the group that received Tixagevimab / Cilgavimab was 9.9 days, in the vaccinated it was 10.9 days, and in the control group it was 11.7 days. The duration of the course of coronavirus infection was minimal in the group that received Tixagevimab / Cilgavimab — 12.6 days, in the vaccinated group the disease lasted an average of 17.6 days, against the control group — 18.7 days. The percentage of lung tissue damage was highest in the group of unimmunized individuals — 43.2% on average, in vaccinated individuals the percentage of damage was 26.5% and the percentage of damage on average was insignificant in patients taking Tixagevimab / Cilgavimab — 4.3%. Oxygen support was required in more than half percent in the control group (53.6%), a third of vaccinated patients also needed oxygen support (32.5%), and only 13.6% in the group that received Tixagevimab / Cilgavimab. In the unimmunized, there was an increase in leukocytosis to  $11.3 \times 10^9$ , which was associated with the addition of a bacterial infection and led to a prolongation of the duration of hospitalization.

**CONCLUSIONS:** The drug of synthetic recombinant monoclonal neutralizing antibodies Tixagevimab / Cilgavimab to SARS-CoV-2 significantly reduces the severity of the course of coronavirus infection when used in the early stages of the disease and the first day of hospitalization.

**Keywords:** coronavirus infection; SARS-CoV-2; COVID-19; treatment, Tixagevimab / Cilgavimab.

#### To cite this article:

Sokotun SA, Simakova AI, Mikhailov AO, Plekhova NG, Beniova SN, Pereverten LYu. Experience in the use of the drug Tixagevimab / Cilgavimab in the complex therapy of coronavirus infection in the Primorsky territory. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2024;29(3):??-??. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID626778>

Received: 12.02.2024

Accepted: 18.06.2024

Published online: 27.06.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Коронавирусная инфекция продолжается с 2019 года по настоящее время. И если в начале пандемии терапия была сосредоточена на поиске эффективных противовирусных препаратов, в связи с чем были попытки использовать самые разные группы лекарств — противомаларийные, антиретровирусные, индукторы интерферонов, антибактериальные, глюкокортикоиды [1], то по мере накопления знаний и опыта в лечении пациентов стала очевидна высокая летальность среди коморбидных, что требовало особых подходов к их терапии. Вакцинация, на которую делалась ставка, оказалась достаточно эффективным средством, но в группах риска у 30% наблюдался слабый иммунологический ответ, что не всегда предотвращало возможное заражение [2, 3]. В дальнейшем появились препараты нейтрализующих агентов моноклональных антител против коронавируса тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), которые снижали вирусную нагрузку и предотвращали прогрессирование заболевания [4]. И с середины 2022 года появился препарат Тиксагевимаб / Цилгавимаб («Эвушелд»<sup>®</sup>) с возможным использованием как с целью профилактики коронавирусной инфекции у коморбидных пациентов, так и в ранние сроки острого периода заболевания с целью профилактики тяжёлого течения [5, 6]. Тиксагевимаб / Цилгавимаб представляет собой рекомбинантные человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, имеющие аминокислотные замены в кристаллизующемся фрагменте для увеличения периода полувыведения и снижения эффекторной функции антител и потенциального риска антителозависимого усиления инфекции. Тиксагевимаб / Цилгавимаб могут одновременно связываться с неперекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка коронавируса-2 (SARS-CoV-2). Препарат нейтрализует вирус, и его вводят как можно скорее после положительного теста на инфицирование вирусом SARS-CoV-2 и в течение 7 дней после развития симптомов новой коронавирусной инфекции COVID-19. Рекомендуемая схема: 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба. Данную дозу следует вводить внутримышечно двумя отдельными последовательными инъекциями.

**Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность применения препарата Тиксагевимаб / Цилгавимаб для лечения коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 в сравнении со стандартными протоколами терапии у вакцинированных и невакцинированных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное наблюдательное одноцентровое выборочное контролируемое исследование с использованием медицинских карт стационарных больных. Все пациенты были поделены на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний. Возраст пациентов в 1-й и 2-й анализируемых группах составил от 29 до 86 лет. Средний возраст в 1-й группе —  $66,7 \pm 13,8$  лет, во 2-й группе —  $62,3 \pm 12,3$  лет, среди которых преобладали женщины — 58,3 и 63,7% соответственно. Группу сравнения составили невакцинированные пациенты в возрасте от 17 до 98 лет (80 человек). Средний возраст в данной группе был сопоставим с 1-й и 2-й группами —  $56,7 \pm 1,9$  лет, также преобладали женщины (60%). Коморбидность пациентов по различным заболеваниям была в одинаковых соотношениях в трёх анализируемых группах.

В 1-й группе гипертоническая болезнь обнаруживалась в 74,1% случаев, пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН) составляли 55,2%. При этом все пациенты с ХПН имели сопутствующую гипертонию, а причинами ХПН была вторично сморщенная почка в исходе гипертонической болезни или нефросклероз в исходе диабетической нефропатии. Пациенты со злокачественными заболеваниями лимфоидной и кроветворной ткани составляли 31% выборки и часто имели сопутствующие гипертоническую болезнь и сахарный диабет. Пациенты с сахарным диабетом — 17,2%, так же как и с наличием аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка). Пациенты с различными формами ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, стенокардия высокого функционального класса и риска) — 12,3%. Ожирение чаще являлось сопутствующим заболеванием у пациентов с сахарным диабетом и гипертонической болезнью. В группах сравнения структура заболеваемости была сопоставима с группой, получавшей Тиксагевимаб / Цилгавимаб.

<sup>®</sup> — ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ЛС.

В анализируемых группах проводился анализ тяжести и длительности течения по основным клинико-лабораторным показателям: процент пациентов, получавших респираторную поддержку, длительность заболевания, основные лабораторные данные в динамике [количество лейкоцитов, лимфоцитов, С-реактивного белка (СРБ)] и процент поражения лёгочной ткани.

### КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

Этиологическая верификация диагноза осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 в отделяемом, полученном со слизистой рото-/носоглотки. Все пациенты получали стандартную терапию, регламентированную актуальной на то время версией Временных методических рекомендаций по лечению коронавирусной инфекции [1].

Критериями включения в исследование были:

- давность на момент поступления в стационар первые 7 дней болезни;
- наличие сопутствующих заболеваний, являющихся предикторами тяжёлого течения инфекции: лимфопролиферативные заболевания, сахарный диабет, злокачественные новообразования, пациенты на иммуносупрессивной терапии по поводу заболеваний соединительной ткани и других аутоиммунных процессов, морбидное ожирение, ХПН;
- повышение температуры тела выше 38 °С на момент поступления в стационар;
- отсутствие на момент поступления в стационар признаков дыхательной недостаточности;
- уровень СРБ на момент включения более 10 мг/л.

### УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (г. Владивосток).

### ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в период с сентября 2021 года по июль 2022 года.

### ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Пациентам уже на этапе приёмного отделения определялись показания к назначению препарата Тиксагевимаб / Цилгавимаб с учётом оценки клинического состояния и сопутствующих заболеваний, способных утяжелить течение коронавирусной инфекции. Рекомендуемая доза составляет 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба. Данную дозу необходимо вводить внутримышечно двумя отдельными последовательными инъекциями. Введение лекарственных препаратов происходило в первые сутки госпитализации, параллельно назначалась стандартная терапия, согласно актуальной версии Временных методических рекомендаций.

Все пациенты, участвующие в исследовании, проходили следующие последовательные процедуры:

1) скрининг (0–1 день);

2) госпитализация и терапия.

В дальнейшем, в зависимости от клинической ситуации и особенностей течения инфекции, принималось решение о назначении препаратов упреждающей противовоспалительной терапии, а также лекарственных средств для лечения цитокинового шторма в случае его развития.

### ОСНОВНОЙ ИСХОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности, безопасности применения Тиксагевимаба / Цилгавимаба.

### АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ

В исследовании приняли участие 290 пациентов с подтверждённым диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19 средней степени тяжести, вызванная SARS-CoV-2» в возрасте от 22 до 91 года, которые проходили лечение в инфекционном отделении ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (г. Владивосток) в 2021–2022 годах.

В зависимости от назначенной впоследствии терапии все пациенты были поделены на 3 основные группы.

1-я группа — пациенты, получавшие стандартную противовирусную терапию и получившие однократно, в ранние сроки при поступлении в стационар, по 300 мг Тиксагевимаба и Цилгавимаба ( $n=110$  чел.). Препарат вводили в виде двух отдельных последовательных внутримышечных инъекций. 1-я группа была вакцинирована более 6 мес. назад, при этом антитела к SARS-CoV-2 отсутствовали.

2-я группа — пациенты, получавшие стандартную противовирусную и патогенетическую терапию, которые были вакцинированы более чем за полгода до поступления в стационар векторной вакциной «Гам-КОВИД-Вак» и у которых методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись антитела к S-белку SARS-CoV-2 ( $n=100$  чел.).

3-я группа — пациенты, получавшие стандартную противовирусную и патогенетическую терапию, которые не были вакцинированы до поступления в стационар вакциной против коронавирусной инфекции или которые были вакцинированы, но у них методом ИФА не определялись антитела к S-белку SARS-CoV-2 ( $n=80$  чел.), группа контроля.

## МЕТОДЫ РЕГИСТРАЦИИ ИСХОДОВ

Исследование включает оценку лабораторных показателей в динамике (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, СРБ) и показатели результатов инструментальных методов исследования (мультиспиральная компьютерная томография).

## ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на применение не зарегистрированного на момент проведения исследования на территории Российской Федерации лекарственного препарата Тиксагевимаб / Цилгавимаб, но включённого во Временные методические рекомендации по лечению и профилактике новой коронавирусной инфекции. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», протокол № 2/1 от 01.08.2021.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft) с использованием параметрических данных. Производился подсчёт среднего арифметического (стандартное отклонение..

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### ОБЪЕКТЫ (УЧАСТНИКИ) ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное исследование медицинских карт стационарных больных.

### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнивая три группы пациентов, мы обнаружили очевидные различия по всем параметрам. Возраст попавших в выборку сопоставим (табл. 1), преобладали пациенты преимущественно с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Характерной особенностью вакцинированных пациентов (2-я группа) было более позднее обращение за медицинской помощью, в среднем пациенты поступали на 6–10-й день болезни. Это связано с тем, что заболевание протекало в более лёгкой форме и они думали, что справятся с заболеванием самостоятельно, в то время как пациенты контрольной группы (3-я группа) в среднем поступали на 7–11-й день. В группе контроля позднее обращение за медицинской помощью объясняется отсутствием настороженности у большинства пациентов в первый период пандемии коронавирусной инфекции. При этом средний койко-день в трёх группах был разным: наименьший в группе, получившей Тиксагевимаб / Цилгавимаб — 9,9 дня (1-я группа), у вакцинированных он составил 10,9 дня (2-я группа), а в контрольной группе — 11,7 дня (3-я группа). Длительность коронавирусной инфекции также имела особенности в сравниваемых группах. Минимально — в группе, получивших Тиксагевимаб / Цилгавимаб (1-я группа) — 12,6 дня, у вакцинированных заболевание в среднем продолжалось 17,6 дня (2-я группа), в контрольной группе — 18,7 дня (3-я группа).

Процент поражения лёгочной ткани был наибольший в группе неиммунизированных лиц — 43,2% в среднем, у вакцинированных — 26,5%, незначительный процент поражения диагностировался у пациентов, принимавших Тиксагевимаб / Цилгавимаб, — 4,3%. Известно, что нет прямой зависимости между процентом поражения лёгочной ткани и необходимостью кислородной поддержки пациентов [7]. Так, в кислородной поддержке нуждались более чем половина пациентов в группе контроля (53,6%), треть вакцинированных пациентов (32,5%) и лишь 13,6% пациентов 1-й группы.

Анализ наиболее изменяющихся показателей клинического анализа крови у пациентов в острый период коронавирусной инфекции показал, что лейкоциты при поступлении в стационар во всех группах были примерно в одном диапазоне — от  $6,6 \times 10^9/\text{л}$  до  $7,1 \times 10^9/\text{л}$ . Иммунизация влияла на исход коронавирусной инфекции: у неиммунизированных наблюдалось нарастание лейкоцитоза

до  $11,3 \times 10^9/\text{л}$ , что ассоциировалось с присоединением бактериальной инфекции и приводило к удлинению сроков госпитализации. На фоне приёма препарата Тиксагевимаб / Цилгавимаб динамика лимфоцитов была положительная. При поступлении у пациентов регистрировалась выраженная лимфопения ( $0,57 \times 10^9/\text{л}$ ), а после введения препарата на вторые сутки стабилизировалась, отмечалось увеличение числа лимфоцитов в 2 раза (до  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) и восстановление количества лимфоцитов перед выпиской. В группе контроле и вакцинированных в связи с более поздним обращением не было выраженной лимфопении —  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  и  $1,3 \times 10^9/\text{л}$  соответственно. При этом в динамике у вакцинированных лимфоциты повышались до  $2,1 \times 10^9/\text{л}$ , а в группе контроля — до  $1,7 \times 10^9/\text{л}$ . Максимально высокий СРБ ( $41,3 \text{ мг/л}$ ) выявлялся при поступлении в группе, получавшей Тиксагевимаб / Цилгавимаб, что, возможно, также связано с более ранними сроками госпитализации. Однако на фоне введения этого препарата наблюдалась быстрая положительная динамика со снижением на следующий день СРБ более чем в 2 раза (до  $15,5 \text{ мг/л}$ ) и до  $8,5 \text{ мг/л}$  перед выпиской из стационара. У вакцинированных при поступлении СРБ составил  $32,4 \text{ мг/л}$ , с повышением в динамике до  $38,1 \text{ мг/л}$ , но достигал сопоставимых значений перед выпиской —  $7,4 \text{ мг/л}$ . При этом в группе контроля СРБ при поступлении был повышен в среднем до  $38,6 \text{ мг/л}$ , со снижением в динамике до  $23,1 \text{ мг/л}$ , а перед выпиской сохранялся в среднем на уровне  $18,1 \text{ мг/л}$ , что связано с продолжающимся системным воспалительным процессом.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Таблица 1.** Основные клинико-лабораторные показатели у иммунизированных и неиммунизированных пациентов

**Table 1.** Main clinical and laboratory parameters in immunized and unimmunized patients

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Средний возраст	66,7±13,8	62,3±12,3	59,2±17,4
% пациентов на респираторной поддержке	13,6	32,5	53,6*
Поражение лёгочной ткани по данным компьютерной томографии, %	4,3±4,1	26,5±14,4*	43,2±20,0*
Количество дней до госпитализации**	2,7±2,1	6,7±3,4	7,0±3,7*
Количество койко-дней	9,9±4,6	10,9±4,0	11,7±5,2*
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ , 0 день	7,14±6,2	6,6±3,3	7,1±3,4
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ в динамике	5,4±4,0	7,9±3,3*	11,3±5,8*
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$ , 0 день	0,57±0,1	1,5±0,9	1,3±0,7*
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$ в динамике	1,0±0,1	2,1±1,1*	1,7±0,2
С-реактивный белок, мг/л в 0 день	41,3±6,2*	32,4±6,6*	38,6±5,7*
С-реактивный белок, мг/л в динамике через 2-5 дней	15,5±2,4*	38,1±5,1	23,1±4,1
С-реактивный белок, мг/л перед выпиской	8,5±3,2	7,4±5,2*	18,1±4,9

\*  $p < 0,05$ .

\*\* количество дней от начала заболевания до госпитализации.

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Нежелательные явления зарегистрированы у 32% участников, которым вводили препарат. При этом в 86% случаев это были лёгкие нежелательные явления. Наиболее частые жалобы пациентов — головная боль, усиление слабости. У 2,1% возникла кратковременная местная реакция в месте введения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### РЕЗЮМЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Препарат Тиксагевимаб / Цилгавимаб может быть использован с целью профилактики у коморбидных пациентов как альтернатива вакцинации, а также как эффективное средство, предотвращающее тяжёлое течение в ранней стадии коронавирусной инфекции.

### ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Поскольку у пациентов эндокринологического, онкогематологического профиля, а также получающих лечение программным гемодиализом и с другими серьёзными сопутствующими заболеваниями COVID-19 часто приобретает тяжёлое течение, в проведённом нами исследовании мы опирались на тактику раннего применения препарата моноклональных антител к специфическим белкам коронавируса для ускорения элиминации вируса и снижения рисков возможных осложнений [8]. Разница в течении коронавирусной инфекции у иммунизированных и неиммунизированных очевидна [9]. Иммунизация, будь то вакцинация или введение коктейля антител, имеет свои преимущества. Так, у вакцинированных клиническая картина заболевания характеризуется более лёгким течением, развитием более редких осложнений, что объясняется готовностью иммунитета и размножением В-клеток памяти к коронавирусу, нарастанием антител и более быстрой элиминацией вируса [10]. При введении моноклональных антител к S-белку наблюдалась более быстрая элиминация возбудителя, более редкое поражение лёгочной ткани, связанное с инактивацией вирусных частиц. При рассмотрении способа иммунизации — активной или пассивной — очевидно преимущество активной иммунизации, в том числе и экономическое.

Препарат Тиксагевимаб / Цилгавимаб, используемый для пассивной иммунизации у групп риска, показал свою несомненную клиническую эффективность, но с точки зрения экономических затрат в общероссийском масштабе несёт значительную нагрузку [11]. Стоимость одного случая заболевания при использовании препарата Тиксагевимаб / Цилгавимаб возросла на 120 тысяч рублей. При этом вопрос оптимизации экономических расходов на профилактику, диагностику и лечение COVID-19 во многом остаётся открытым [12]. Массовая иммунизация, конечно же, более эффективна и экономически оправдана. Стоимость 1 дозы наиболее часто используемой вакцины «Гам-КОВИД-Вак» составляет 867 рублей. Сроки заболевания в группе вакцинированных несколько длиннее (в среднем на 5 дней) по сравнению с группой, получившей Тиксагевимаб / Цилгавимаб. Отсутствие активной и пассивной иммунизации у коморбидных пациентов приводит к длительному иммуноопосредованному воспалению, увеличивается количество неблагоприятных исходов и осложнений. Также при отсутствии иммунизации существуют высокие риски присоединения бактериальной инфекции, которые не всегда зависят от наличия сопутствующих заболеваний [13].

### ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может быть признана в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат синтетических рекомбинантных моноклональных нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 значительно уменьшают тяжесть течения заболевания коронавирусной инфекции при использовании их в ранние сроки болезни и первые сутки госпитализации. Сравнивая клиническое течение коронавирусной инфекции у наших пациентов, мы пришли к заключению об эффективности и безопасности использования препарата Тиксагевимаб / Цилгавимаб: значимо уменьшал частоту развития осложнений среди групп риска, количество дней на кислородной поддержке.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

**Вклад авторов:** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.И. Симакова, Н.Г. Плехова, С.Н. Бениова — концепция и дизайн исследования; С.А. Сокотун, А.О. Михайлов, Л.Ю. Перевертень — сбор и обработка материала; С.А. Сокотун, А.О. Михайлов,

Л.Ю. Перевертень — статистическая обработка; С.А. Сокотун, А.О. Михайлов,  
Л.Ю. Перевертень — написание текста; А.И. Симакова, Н.Г. Плехова, С.Н. Бениова —  
редактирование.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** 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. A.I. Simakova, N.G. Plekhova, S.N. Beniova — concept and design of the study; S.A. Sokotun, A.O. Mikhailov, L.Yu. Pereverten — collection and processing of material; S.A. Sokotun, A.O. Mikhailov, L.Yu. Pereverten — statistical processing; S.A. Sokotun, A.O. Mikhailov, L.Yu. Pereverten — text writing; A.I. Simakova, N.G. Plekhova, S.N. Beniova — editing.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 16 (18.08.2022). Режим доступа: [https://static.edu.rosminzdrav.ru/fc0001/fdpo/decanat/NMO\\_MZ/TEOC/u9/VremMetRec/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V16.pdf](https://static.edu.rosminzdrav.ru/fc0001/fdpo/decanat/NMO_MZ/TEOC/u9/VremMetRec/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf)
2. Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю., и др. Реактогенность различных схем вакцинации против COVID-19 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 12. С. 3476. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3476
3. Tzenios N., Chahine M., Tazanios M. Better Strategies for Coronavirus (COVID-19) Vaccination // Special Journal of the Medical Academy and Other Life Sciences. 2023. Vol. 1, № 2. doi: 10.58676/sjmas.v1i2.11
4. Фомина Д.С., Лебежкина М.С., Маркина У.А., и др. Вируснейтрализующие моноклональные антитела при COVID-19: механизм действия и результаты исследований // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022. Т. 101, № 3. С. 156–169. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-156-169
5. Benotmane I., Velay A., Gautier-Vargas G., et al. Pre-exposure prophylaxis with 300 mg Evusheld elicits limited neutralizing activity against the Omicron variant // Kidney International. 2022. Vol. 102, № 2. P. 442–444. doi: 10.1016/j.kint.2022.05.008
6. Focosi D., Casadevall A. A Critical Analysis of the Use of Cilgavimab plus Tixagevimab Monoclonal Antibody Cocktail (Evusheld™) for COVID-19 Prophylaxis and Treatment // Viruses. 2022. Vol. 14, N 9. P. 1999. doi: 10.3390/v14091999
7. Прищепенко В.А., Юпатов Г.И., Окулич В.К. Прогнозирование тяжёлого течения заболевания у пациентов с вирусными пневмониями, предположительно вызванными COVID-19 // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2020. Т. 19, № 3. С. 69–78. doi: 10.22263/2312-4156.2020.3.69
8. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 4. С. 2630. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630
9. Гассан М.В., Сединина А.С. Вакцина от COVID-19. В кн.: Наука в современном мире. Сборник научных трудов по материалам XX Международной научно-практической конференции. Анапа: Изд-во «НИЦ ЭСП» в ЮФО, 2021. С. 47–51.
10. Надточеева В.Б., Буланов Н.М., Акулкина Л.А., и др. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжёлого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых пациентов // Клиническая фармакология и терапия. 2022. Т. 31, № 2. С. 20–26. doi: 10.32756/0869-5490-2022-2-20-26
11. Boschi C., Colson P., Bancod A., Moal V., La Scola B. Omicron Variant Escapes Therapeutic Monoclonal Antibodies (mAbs) Including Recently Released Evusheld®, Contrary to 8 Prior Main Variant of Concern (VOC) // Clin Infect Dis. 2022. Vol. 75, N 1. P. e534–e535. doi: 10.1093/cid/ciac143
12. Рогова И.В., Жидкова Е.А., Попова И.А., Заборовский А.В., Гуревич К.Г. Фармакоэкономические аспекты лечения COVID-19 // Фармакоэкономика. Современная



фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021. Т. 14, № 3. С. 357–364. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.086

13. Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Зотов С.В., Журавлева Е.В., Яцуква А.В. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с «доковидным» периодом: проспективное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. 2021. Т. 28, № 5. С. 14–28. doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28

## REFERENCES

1. *Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection COVID-19. Version 16 (08.18.2022).* Available from: [https://static.edu.rosminzdrav.ru/fc0001/fdpo/decanat/NMO\\_MZ/TEOC/u9/VremMetRec/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V16.pdf](https://static.edu.rosminzdrav.ru/fc0001/fdpo/decanat/NMO_MZ/TEOC/u9/VremMetRec/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf) (In Russ.)
2. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Reactogenicity of various COVID-19 vaccination regimens. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3476. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2022-3476
3. Tzenios N, Chahine M, Tazanios M. Better Strategies for Coronavirus (COVID-19) Vaccination. *Special Journal of the Medical Academy and Other Life Sciences*. 2023;1(2). doi: 10.58676/sjmas.v1i2.11
4. Fomina DS, Lebedkina MS, Markina UA, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies: mechanism of action and research results. *Pediatria. Journal named after G.N. Speransky*. 2022;101(3):156–169. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-156-169
5. Benotmane I, Velay A, Gautier-Vargas G, et al. Pre-exposure prophylaxis with 300 mg Evusheld elicits limited neutralizing activity against the Omicron variant. *Kidney International*. 2022;102(2):442–444. doi: 10.1016/j.kint.2022.05.008
6. Focosi D, Casadevall A. A Critical Analysis of the Use of Cilgavimab plus Tixagevimab Monoclonal Antibody Cocktail (Evusheld™) for COVID-19 Prophylaxis and Treatment. *Viruses*. 2022;14(9):1999. doi: 10.3390/v14091999
7. Pryshchepenka VA, Yupatau HI, Okulich VK. Prognostication of the severe disease course in patients with viral pneumonia presumably caused by COVID-19. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2020;19(3):69–78. (In Russ.) doi: 10.22263/2312-4156.2020.3.69
8. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630
9. Gassan MV, Sedinina AS. Vaccine against COVID-19. In: *Science in the modern world: a collection of scientific papers based on the materials of the 20<sup>th</sup> International Scientific and Practical Conference*. Anapa: Izd-vo «NITs ESP» v YuFO; 2021. P. 47–51. (In Russ.)
10. Nadtocheeva V, Bulanov N, Akulkina L. Outcomes of breakthrough COVID-19 in hospitalized adult patients vaccinated with Gam-COVID-Vac (Sputnik V). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2022;31(2):20–26 (In Russ.) doi: 10.32756/0869-5490-2022-2-20-26
11. Boschi C, Colson P, Bancod A, Moal V, La Scola B. Omicron Variant Escapes Therapeutic Monoclonal Antibodies (mAbs) Including Recently Released Evusheld®, Contrary to 8 Prior Main Variant of Concern (VOC). *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e534–e535. doi: 10.1093/cid/ciac143
12. Rogova IV, Zhidkova EA, Popova IA, Zaborovskiy AV, Gurevich KG. Pharmacoeconomic aspects of COVID-19 treatment. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(3):357–364. (In Russ.) doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.086
13. Avdeeva MG, Kulbuzheva MI, Zotov SV, Zhuravleva YeV, Yatsukova AV. Microbial landscape in hospital patients with new coronavirus disease (COVID-19), antibiotic resistance comparison vs. Pre-covid stage: a prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(5):14–28. (In Russ.) doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
<p>* <b>Сокотун Светлана Анатольевна</b>, канд. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 690002, Владивосток, просп. Острякова, д. 2; ORCID: 0000-0003-3807-3259; eLibrary SPIN: 8744-2166; e-mail: sokotun.s@mail.ru</p>	<p>* <b>Svetlana A. Sokotun</b>, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; address: 2 Ostryakova Avenue, 690002 Vladivostok, Russia; ORCID: 0000-0003-3807-3259; eLibrary SPIN: 8744-2166; e-mail: sokotun.s@mail.ru</p>
<p><b>Симакова Анна Ивановна</b>, д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-3334-4673; eLibrary SPIN: 3563-7054; e-mail: anna-inf@yandex.ru</p>	<p><b>Anna I. Simakova</b>, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-3334-4673; eLibrary SPIN: 3563-7054; e-mail: anna-inf@yandex.ru</p>
<p><b>Михайлов Александр Олегович</b>, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-2719-3629; eLibrary SPIN: 1469-9086; e-mail: mao1991@mail.ru</p>	<p><b>Aleksandr O. Mikhailov</b>, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-2719-3629; eLibrary SPIN: 1469-9086; e-mail: mao1991@mail.ru</p>
<p><b>Плехова Наталья Геннадьевна</b>, д-р биол. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-8701-7213; eLibrary SPIN: 2685-9578; e-mail: pl_nat@hotmail.com</p>	<p><b>Natalya G. Plekhova</b>, Dr. Sci. (Biology), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-8701-7213; eLibrary SPIN: 2685-9578; e-mail: pl_nat@hotmail.com</p>
<p><b>Бениова Светлана Николаевна</b>, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-8099-1267; eLibrary SPIN: 9715-7742; e-mail: snbeniova@mail.ru</p>	<p><b>Svetlana N. Beniova</b>, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-8099-1267; eLibrary SPIN: 9715-7742; e-mail: snbeniova@mail.ru</p>
<p><b>Перевертень Лариса Юрьевна</b>, канд. мед. наук; ORCID: 0009-0007-4850-5795; eLibrary SPIN: 1192-9172; e-mail: perchik_s@mail.ru</p>	<p><b>Larisa Yu. Pereverten</b>, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0009-0007-4850-5795; eLibrary SPIN: 1192-9172; e-mail: perchik_s@mail.ru</p>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author