

## ВОЗМОЖНОСТИ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Е.В. Игнатьева\*, С.П. Казаков, О.А. Рукавицын

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

## POTENTIALS OF EMERGENT PROPHYLACTICS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN HEMATOLOGICAL PATIENTS

E.V. Ignateva\*, S.P. Kazakov, O.A. Rukavitsyn

Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

\* E-mail: ignatyeva\_elena@mail.ru

### Аннотация

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (НКИ) осложняет лечение и ухудшает прогноз у пациентов с гематологической патологией, поэтому у данной группы пациентов важна предконтактная экстренная профилактика, для которой одобрен препарат рекомбинантных человеческих моноклональных антител (АТ) класса IgG1k тиксагевимаб + цилгавимаб. **Цель** – изучить динамику и длительность выработки АТ к SARS-CoV-2 на введение комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб у пациентов с гематологической патологией, определить уровень защитных АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, достаточный для предотвращения заражения COVID-19. **Материалы и методы.** В исследование вошли 44 пациента с гематологическими заболеваниями (лимфома – 65.9%, множественная миелома – 25%, острый лейкоз – 9.1%), проходивших лечение в гематологическом центре и получивших комбинацию тиксагевимаб 150 мг + цилгавимаб 150 мг в качестве экстренной профилактики COVID-19. Исследовали АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (количественный метод, BAU/мл) и АТ класса IgM к S- и N-белкам SARS-CoV-2 (полуколичественный метод, коэффициент позитивности (КП)). **Результаты и обсуждение.** Исследования АТ проводили исходно и через три – семь дней, через один, три, шесть месяцев после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб. Пациенты были разделены на три группы по исходному (до введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб) уровню защитных АТ: первая – уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 менее 150 BAU/мл (36.4% пациентов); вторая – достаточный уровень защитных АТ – от 150 до 550 BAU/мл (27.3% пациентов) и третья – уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 более 550 BAU/мл (36.4% пациентов). Установлено, что пациенты, перенесшие COVID-19 или вакцинированные в течение полугода, имеют более высокий уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2. В первый месяц после введения исследуемого препарата 93.75% пациентов имели АТ к SARS-CoV-2 IgG более 2000 BAU/мл. Отмечено снижение уровня АТ начиная с третьего месяца после введения исследуемого препарата. COVID-19 заболели 7 (15.9%) пациентов в течение одного-двух месяцев после введения исследуемого препарата. Общая летальность в исследовании составила 18%. **Заключение.** На фоне введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб снижается заболеваемость НКИ у гематологических пациентов. Для обеспечения достаточного иммунного ответа уровень защитных АТ класса IgG к S-белку у гематологических пациентов должен быть более 550 BAU/мл. Пациенты, перенесшие в течение полугода НКИ или вакцинированные, имеют более высокий уровень защитных АТ, поэтому до введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб необходимо исследовать АТ класса IgG к S-белку. После введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб необходимо мониторировать уровень АТ класса IgG к S-белку каждые три месяца.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция COVID-19, гематологические заболевания, антитела к SARS-CoV-2, моноклональные антитела, тиксагевимаб + цилгавимаб.

### Abstract

The new COVID-19 coronavirus infection makes treatment of patients with hematological pathologies more complicated, as well as worsens their prognosis. Therefore, pre-contact emergent prevention is important in this group of patients, for which the preparation of recombinant human monoclonal antibodies (AB) of IgG1k class Tixagevimab + Cilgavimab has been approved. **Purpose.** To study AB dynamics and duration to SARS-CoV-2 after Tixagevimab + Cilgavimab administration in patients with hematological pathologies, to determine the level of IgG class protective antibodies to SARS-CoV-2 S-protein and AB sufficient level to prevent COVID-19 infection. **Materials and methods.** 44 patients with hematological diseases, who were treated in the hospital, were prescribed Tixagevimab + Cilgavimab as COVID-19 emergent protective agent. Out of these 44 patients, 29 (65.9%) had lymphomas, 11 (25%) – multiple myelomas, and 4 (9.1%) – acute leukemia. AB of IgG class to SARS-CoV-2 S-protein (quantitative method, BAU/ml) and AB of IgM class to SARS-CoV-2 S- and N-proteins (semi-quantitative method, coefficient of positivity) were studied. **Results and discussion.** The studied parameters were analyzed before Tixagevimab + Cilgavimab administration, on days 3–7 and in 1, 3 and 6 months after it. Patients were divided into three groups depending on the protective AB level before Tixagevimab + Cilgavimab administration: first- AB of IgG class to SARS-CoV-2 S-protein less than 150 BAU/ml (36.4% of patients); second – sufficient level of protective antibodies from

150 to 550 BAU/ml ( 27.3% of patients ); third – AB of IgG class to SARS-CoV-2 S-protein more than 550 BAU/ml (36.4% of patients). The researchers found out that patients who survived COVID-19 or were vaccinated within six months have a higher level of IgG-class AB to SARS-CoV-2 S-protein. In the first month after preparation administration, 93.75% of patients had AB to SARS-CoV-2 IgG more than 2000 BAU/ml. The decrease of AB level was registered in three months after Tixagevimb + Cilgavimb administration. 7 (15.9%) patients fell ill with COVID-19 within one – two months after administration of the studied preparation. The overall mortality rate in the trial group was 18%. **Conclusion.** Administration of the combined preparation Tixagevimb + Cilgavimb decreases the incidence of new corona virus infection in hematological patients. A proper immune response in hematological patients is achievable at the level of protective AB of IgG-class to S-protein more than 550 BAU/ml. Patients who survived new corona virus infection or who were vaccinated within six months have higher level of protective antibodies. Therefore, before Tixagevimb + Cilgavimb administration, it is necessary to assess the level of IgG-class AB to S-protein. After administration of combined Tixagevimb + Cilgavimb preparation, the level of IgG-class AB to S-protein should be monitored every three months.

**Key words:** new coronavirus infection COVID-19, hematological diseases, antibodies to SARS-CoV-2, monoclonal antibodies, Tixagevimb + Cilgavimb.

*Ссылка для цитирования: Игнатъева Е.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Возможности экстренной профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у гематологических пациентов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 3: 39–44.*

## Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – это тяжелая инфекция, вызываемая новым коронавирусом SARS-CoV-2, часто сопровождаемая острым респираторным дистресс-синдромом [1]. На основании множества исследований, проведенных в 2020–2021 гг., было установлено, что наибольшему риску смерти подвержены пациенты с ослабленным иммунитетом, в том числе пациенты с гематологической патологией [2].

В 2021 г. группой китайских ученых выполнен метаанализ 27 исследований, в результате которого установлено, что резкое снижение уровня лимфоцитов, а также количества клеток CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>/CD8 у умерших пациентов свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 может воздействовать на Т-лимфоциты [3], а репликация вируса способствует разрушению Т-лимфоцитов, что влечет за собой снижение иммунной функции [4]. Метаанализ более 3300 пациентов с гематологической патологией и COVID-19 показал 34%-ный риск смерти [5]. Даже при вакцинации смертность составляет более 10%, особенно у гематологических пациентов, получающих терапию, истощающую В-клетки [6].

В литературе появляется все больше сравнительных данных о количестве антител (АТ), их типе и корреляции с титром нейтрализующих АТ к рецептор-связывающему домену (РСД) (RBD – receptor-binding domain) S1-белка вируса, показывающих, что достаточный нейтрализующий титр АТ к SARS-CoV-2 (1 : 250) коррелирует с уровнем АТ класса IgG к РСД S-белка в 590.1 BAU/мл [7]. В других исследованиях [8] показано, что после вакцинации ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) компании Astra Zeneca достаточная эффективность была достигнута при уровне АТ класса IgG к S-белку 264 (95%-ный доверительный интервал (ДИ)) BAU/мл. Отечественными исследователями [9] представлены данные, что вакцинация Спутником Лайт лиц, ранее подвергавшихся воздействию вируса, значительно усиливает существующий иммунный ответ. Аналогичные результаты получены по более выраженному ответу на вакцинацию КовиВаком [10]. Также была обнаружена сильная корреляция между специфичными АТ класса IgGк РСД S-белка вируса и нейтрализующими АТ в сыворотке, что позволяет рекомендовать проводить вакцинацию или терапию препаратами с АТ, если количество специфичных АТ класса IgG к РСД будет снижаться до 150 BAU/мл или ниже [11].

В 2021 г. в США комбинированный моноклональный препарат AZD7442 (тиксагевимаб-цилгавимаб) получил разрешение на экстренное применение (EUA) у лиц, имеющих состояние с умеренным или тяжелым нарушением иммунитета [12]. Исследование, проведенное в 2022 г., включило в себя 52 пациента с гематологическими заболеваниями, получивших однократную дозу AZD7442 150 мг. Через 33 дня после введения были исследованы анти-S IgG, в результате было установлено, что все пациенты достигли одинаково высоких титров (медиана – 16 099.3 ед/мл) после однократного приема дозы тиксагевимаб + цилгавимаб 150 мг [7].

До настоящего времени исследователи при изучении этого вопроса приходят к мнению, что пороговый уровень АТ класса IgG к РСД S-белка составляет 150–160 BAU/мл (binding antibody unit – единицы связывающих АТ). Дискутабельным остается вопрос о таком уровне АТ в том случае, если определяются суммарные АТ классов IgM и IgG, что характерно для некоторых зарубежных тест-систем. Вероятно, данные, предложенные для порогового уровня, в этом случае будут другими – более низкими, и они продолжают оставаться объектом исследования.

Таким образом, полученные немногочисленные литературные данные показывают, что защитный уровень АТ, основанный на детекции АТ класса IgG к РСД S-белка, находится в пределах от 150 до 590 BAU/мл [13].

Анализ доступной литературы не дает полной оценки эффективности рекомбинантных человеческих моноклональных АТ класса IgGк тиксагевимаб + цилгавимаб у гематологических пациентов, зачастую нуждающихся в экстренной профилактике COVID-19, нет ясности в вопросах переносимости препарата, защитного уровня развития антительного ответа и развития осложнений у данной группы больных.

Нами было проведено исследование гуморального звена иммунной системы на введение рекомбинантных человеческих моноклональных АТ класса IgGк у иммунокомпromетированных гематологических пациентов.

*Цели исследования* – изучить динамику и длительность выработки АТ к SARS-CoV-2 на введение рекомбинантных человеческих моноклональных АТ класса IgGк тиксагевимаб + цилгавимаб у пациентов с гематологической патологией, определить уровень защитных АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, достаточный для предотвращения заражения НКИ.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=44), абс. (%)

Нозология	Количество пациентов	Вакцинированные ГамКовидВак	Перенесшие ранее НКИ	Моноклональные антитела	Ауто-ТГСК	Алло-ТГСК
Лимфомы, хронический лимфолейкоз	29 (65.9%)	7 (15.9%)	22 (50%)	25 (56.8%)	4 (9.1%)	0 (0%)
Множественная миелома	11 (25%)	2 (4.5%)	10 (22.7%)	1 (2.3%)	2 (4.5%)	0 (0%)
Острый лейкоз	4 (9.1%)	1 (2.3%)	3 (6.8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4.5%)

Таблица 2

Исходный уровень антител класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (n=44)

Уровень антител класса IgG (ИФА, ВАУ/мл)	Пациенты, абс. (%)	Среднее	Разброс
≥ 10.0 < 150	8 (18.2)	73.8	10–139
«Защитные»	≥ 150 < 550	12 (27.3)	57.6
	≥ 550	16 (36.4)	1674.7
	Все ≥ 150	28 (63.6)	1110.2
Итого ≥ 10.0	36 (81.8)	856.4	10–4841
Отрицательные < 10.0	8 (18.2)	4.6	0–9

### Материалы и методы

Исследование гуморального звена иммунной системы на введение рекомбинантных человеческих моноклональных АТ класса IgG1κ у иммунокомпрометированных гематологических пациентов, находящихся на обследовании и лечении, проводилось с июня по декабрь 2022 г. в гематологическом центре ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко». Исследуемый препарат содержит два рекомбинантных человеческих моноклональных АТ класса IgG1κ: тиксагевимаб + цилгавимаб. Каждая упаковка исследуемого препарата содержит два флакона, по одному флакону для каждого АТ: флакон с 150 мг тиксагевимаба в 1.5 мл раствора (100 мг/мл) и флакон с 150 мг цилгавимаба в аналогичной концентрации. Препарат вводили внутримышечно однократно, две последовательные отдельные инъекции: 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба.

В исследовании было скринировано 44 пациента с гематологическими заболеваниями, ранее перенесших COVID-19. Критериями включения в исследование были: терапия моноклональными АТ, проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), ранее перенесенная НКИ. В исследование не были включены пациенты, которые не прошли исследование исходного уровня АТ.

В исследование вошли 44 пациента с исходно проверенным уровнем АТ, всем после введения препарата тиксагевимаб + цилгавимаб проводили клинико-лабораторную оценку состояния в течение шести месяцев и каждому было выполнено как минимум одно контрольное исследование АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2. Медиана возраста пациентов в исследовании составила 64 года (от 19 до 83 лет), из них мужчин было 35 (79.5%), женщин – 9 (20.5%). Характеристики пациентов указаны в табл. 1.

В период исследования другие МАТ (ритуксимаб, обинагузумаб, ниволумаб, пембролизумаб, брентуксимаб ведотин) в рамках лечения основного заболевания получили 26 (59.1%) пациентов.

Исследование АТ проводили методом иммуноферментного анализа. АТ класса IgM к рецептор-связывающему домену S1-белка и белкам нуклеокапсида SARS-CoV-2 были исследованы полуколичественным методом с расчетом коэффициента позитивности (КП) в усл. ед. Исследование АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 выполнено количественным методом в ВАУ/мл. Исследования проводили с использованием наборов реагентов SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ и SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ компании АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия).

Для оценки динамики снижения АТ всем пациентам после введения исследуемого препарата были запланированы контрольные исследования АТ: в первый месяц, через три месяца, через шесть месяцев после введения. Однако полностью такую оценку удалось выполнить лишь 6 (13.6%) пациентам.

### Результаты и обсуждение

#### АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2

Из 44 исследуемых пациентов исходный уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 у 16 (36.4%) пациентов составил менее 150 ВАУ/мл, 12 (27.3%) пациентов имели уровень АТ менее 550 ВАУ/мл, остальные 16 (36.4%) пациентов имели достаточный уровень АТ более 550 ВАУ/мл, причем у 8 (50%) из них АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 выше 1000 ВАУ/мл, все эти пациенты либо переболели НКИ COVID-19, либо были вакцинированы в течение полугода до введения препарата. Защитный уровень АТ, который, согласно литературным данным, начинался со 150 ВАУ/мл, был определен у 63.7% пациентов (табл. 2).

После введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб первый раз оценка уровня АТ была выполнена через два – девять дней (в среднем 4.5 дня) у 32 (72.7%) пациентов. Отмечено, что наибольшее нарастание сразу после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб уровня АТ более 1000% относительно исходных значений определялось у 14 (43.7%) пациентов, 13 из них страдали лимфомами и один – множественной

**Динамика уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 через три месяца после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб**

Уровни антител (ИФА, ВАУ/мл)	Пациенты с гематологическими заболеваниями после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб (n = 10)												
	До введения				Через месяц				Через три месяца				
	Все	%	Среднее	Разброс	Все	%	Среднее	Разброс	Все	%	Среднее	Разброс	
≥ 10,0 < 150	1	10	85	–	0	0	–	–					
«Защитные»	≥ 150 < 550	5	50	440.4	283–542	0	0	–	–	0	0	–	–
	≥ 550	3	30	2073.6	990–4134	10	100	3232.4	1739–4905	10	100	1657.6	845–3140
	Все ≥ 150	8	80	1052.7	283–4134	10	100	3232.4	1739–4905	10	100	1657.6	845–3140
Итого ≥ 10.0	9	90	945.2	85–4134	10	100	3232.4	1739–4905	10	100	1657.6	845–3140	
Отрицательные < 10.0	1	10	0	–	0	0	–	–	0	0	–	–	

Таблица 4

**Динамика уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 через шесть месяцев после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб**

Уровни антител (ИФА, ВАУ/мл)	Пациенты с гематологическими заболеваниями после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб (n = 6)																
	До введения				Через месяц				Через три месяца				Через шесть месяцев				
	Все	%	Среднее	Разброс	Все	%	Среднее	Разброс	Все	%	Среднее	Разброс	Все	%	Среднее	Разброс	
≥ 10,0 < 150	1	16.7	85		0	0	–	–	0	0	–	–	0	0	–	–	
«Защитные»	≥ 150 < 550	2	33.3	448	410–486	0	0	–	–	0	0	–	–	4	66,7	451,5	264–549
	≥ 550	3	50	327	85–486	6	100	3456	2521–5000	6	100	1948	845–3140	2	40	2541	1580–3502
	Все ≥ 150	5	83.3	1423	410–4134	6	100	3456	2521–5000	6	100	1948	845–3140	6	100	1148	264–3502
Итого ≥ 10.0	6	100	1200	85–4134	6	100	3456	2521–5000	6	100	1948	845–3140	6	100	1148	–	
Отрицательные < 10.0	0	0	–	–	0	0	–	–	0	0	–	–	0	0	–	–	

миеломой. Все эти пациенты имели АТ класса IgG к S-белку до введения препарата ниже защитного уровня в 150 ВАУ/мл, что было связано с отсутствием в анамнезе вакцинации и недавней НКИ, а также использованием МАТ в терапии заболевания. Умеренный ответ на введение комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб отмечен у 8 (25%) пациентов, имевших исходный уровень АТ более 1000 ВАУ/мл, все они перенесли НКИ менее чем за полгода до исследования. Шесть пациентов страдали лимфомами, у пяти из них применяли МАТ в лечении, однако они либо использовали их непродолжительное время, либо длительно не получали их в связи с переходом на таргетную терапию. Двое пациентов страдали множественной миеломой и острым лейкозом. Двое пациентов, имевшие в анамнезе ауто-ТГСК и рефрактерное течение заболевания, не ответили на введение препарата, значение АТ осталось таким же, как и до введения, у пациента с лимфомой Ходжкина – 1352 ВАУ/мл (ранее – 1542 ВАУ/мл), у пациента с множественной миеломой – 362 ВАУ/мл (ранее – 331 ВАУ/мл). Повторное исследование АТ этим пациентам не выполняли.

Второй раз уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 был оценен через месяц (в среднем 33.2 дня), исследование выполнено у 21 (47.7%) пациента. У 20 (95.2%) пациентов из 21 сохранялся высокий уровень АТ. Одна пациентка (4.8%) с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) имела снижение уровня АТ к SARS-CoV-2 IgG в 10 раз (с 3977 до 306 ВАУ/мл), пациентка достигла ремиссии заболевания

и выбыла из-под нашего наблюдения, в последующие пять месяцев НКИ пациентка не переносила.

Через три месяца (в среднем 84.1 дня) исследование было выполнено 10 (22.7%) пациентам. Все пациенты имели достаточный уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (табл. 3).

Через шесть месяцев (в среднем 156.1 дня) после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб исследование уровня АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 было выполнено лишь 6 (13.6%) пациентам из 44 (табл. 4).

Нами установлено, что уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 до введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб зависел от вакцинации и недавно перенесенной НКИ. 16 (36.4%) пациентов, которые были вакцинированы в течение полугода до исследования или переболели НКИ, имели уровень АТ более 550 ВАУ/мл. Этот показатель не зависел от нозологии или проводимой терапии.

Непосредственно после введения у 93.75% пациентов повысился уровень защитных АТ более 2000 ВАУ/мл.

Наиболее низкий уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 до введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб менее 150 ВАУ/мл был отмечен у 16 (36.4%) пациентов, 12 из них получали МАТ по поводу лимфомапролиферативных заболеваний, у них же были зарегистрированы максимальные цифры АТ после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб.

Из шести пациентов, которым удалось провести полную оценку уровня АТ, у 4 (66.7%) через шесть меся-

цев наблюдалось снижение защитного уровня АТ ниже 550 ВАУ/мл. Таким образом, результаты исследования показали, что максимальный ответ достигается к первому месяцу после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб, к третьему месяцу отмечается тенденция к снижению уровня антител, которая сохраняется к шестому месяцу (табл. 4).

Согласно литературным данным, защитным в общей популяции считается уровень АТ начиная с 150 ВАУ/мл [13], в нашем исследовании он был отмечен у 63.7% пациентов. Однако гематологические пациенты, имеющие высокий уровень иммуносупрессии, для обеспечения достаточного иммунного ответа должны иметь более высокий уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 – от 300 до 550 ВАУ/мл [15, 16].

Как известно, наибольшую иммуносупрессию и более низкий уровень АТ имеют пациенты, получающие терапию ритуксимабом и обинтузумабом [13]. В нашем исследовании 19 (43.2%) пациентов получали ритуксимаб, уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 до введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб у них составлял от 0 до 710 ВАУ/мл (среднее значение – 183), как было сказано выше, эти пациенты имеют хороший ответ на введение комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб.

#### АТ класса IgM к S- и N-белкам SARS-CoV-2

В нашем исследовании не отмечено какого-либо повышения уровня АТ класса IgM к S- и N-белкам SARS-CoV-2 в зависимости от введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб. Диагностически значимым считался уровень выше 1.0, который выявлялся у 9 (20.4%) пациентов из 44, из них у восьми до введения, а у одной пациентки с ХЛЛ, описанной ранее, через месяц после введения препарата тиксагевимаб + цилгавимаб отмечено снижение АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 с 3977 до 306 ВАУ/мл и повышение АТ класса IgM к S- и N-белкам SARS-CoV-2 с 0.10 до 1.21. Трое из восьми пациентов нормализовали уровень АТ класса IgM к S- и N-белкам SARS-CoV-2 в процессе исследования.

#### Частота развития новой коронавирусной инфекции COVID-19 после введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб

Из 44 пациентов НКИ заболели 7 (15.9%) пациентов, двое через месяц после введения препарата тиксагевимаб + цилгавимаб, заболевание протекало легко, по типу ОРВИ, однократно выявлялся положительный ПЦР-тест на РНК SARS-CoV-2. Новая коронавирусная инфекция через два месяца развилась у пяти пациентов, четверо имели легкое течение, одна пациентка с ХЛЛ, ранее не болевшая и не вакцинированная, – среднетяжелое течение. Все пациенты выздоровели от COVID-19 и имели повторные отрицательные ПЦР-тесты на РНК SARS-CoV-2.

#### Летальность

Летальность в исследовании составила 8 (18%) пациентов, причина – прогрессирование основного заболевания: трое пациентов с хроническим лимфолейкозом, четверо – с неходжкинскими лимфомами, один пациент с острым миелобластным лейкозом. Все болели долго,

находились на лечении в связи с прогрессированием заболевания и имели неблагоприятный прогноз. У 7 (87.5%) больных в терапии использовали ритуксимаб. Также следует отметить, что шесть из восьми пациентов имели в анамнезе повторные НКИ, long-COVID-19.

#### Выводы

1. У гематологических пациентов отмечается хороший ответ на введение комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб. Среди них и у больных, получающих моноклональные АТ, и у больных, имеющих изначально более низкий уровень АТ класса IgG к S-белку SARS-CoV-2, также отмечаются снижение заболеваемости НКИ и хорошая переносимость препарата. В случае развития НКИ заболевание протекает в более легкой форме.

2. Гематологические пациенты имеют высокий уровень иммуносупрессии, поэтому для обеспечения достаточного иммунного ответа уровень защитных АТ класса IgG к S-белку должен быть более 550 ВАУ/мл. Пациенты, перенесшие в течение полугода НКИ или вакцинированные, имеют более высокий уровень защитных АТ, поэтому до введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб необходимо исследовать АТ класса IgG к S-белку.

3. После введения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб необходимо мониторировать уровень АТ класса IgG к S-белку каждые три месяца, при снижении защитных АТ менее 550 ВАУ/мл может быть рекомендовано повторное введение комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб.

#### Литература

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020.
2. Игнатъева Е.В. и др. Особенности состояния клеточного иммунитета у пациентов с заболеваниями крови, перенесших COVID-19 // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 8. – № 2. – С. 110–121. [Ignateva E. et al. Features of the state of cellular immunity in patients with hematological diseases who have undergone COVID-19 // Hematology. Transfusiology. Eastern Europe. – 2022. – V. 8. – № 2. – P. 110–121. In Russian]. DOI: 10.34883/PI.2022.8.2.011.
3. Shi C. et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis // BMC infectious diseases. – 2021. – V. 21. – P. 1–15. DOI: 10.1186/s12879-021-06369-0.
4. Зинченко А.В. и др. COVID-19 в гематологическом стационаре, течение и исходы // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 7. – № 2. – С. 131–141. [Zinchenko A.V. et al. COVID-19 in a hematological hospital, course and outcomes // Hematology. Transfusiology. Eastern Europe. – 2021. – V. 7. – № 2. – P. 131–141. In Russian]. DOI: 10.34883/PI.2021.7.2.001.
5. Vijenthira A. et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients // Blood. – 2020. – V. 136. – № 25. – P. 2881–2892. DOI: 10.1182/blood.2020008824.
6. Pagano L. et al. COVID-19 in vaccinated adult patients with hematological malignancies:

- preliminary results from EPICOVIDEHA // *Blood*. – 2022. – V. 139. – №. 10. – P. 1588-1592. DOI: 10.1182/blood.2021014124.
7. Stuver R. et al. Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies // *Cancer Cell*. – 2022. – V. 40. – №. 6. – P. 590–591. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.05.007.
  8. Feng S. et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection // *Nat. Med.* – 2021. – V. 27. – №. 11. – P. 2032–2040. DOI: 10.1038/s41591-021-01540-1.
  9. SARS-CoV-2 IgG II Количественные Реагенты для ARCHИТЕКТ (SARS-CoV-2 IgG II Quant Reagent Kit) – инструкция для тест-системы компании Abbott, декабрь 2020 года. [SARS-CoV-2 IgG II Quantitative Reagents for ARCHИТЕКТ (SARS-CoV-2 IgG II Quant Reagent Kit) – Abbott test kit instructions, December 2020].
  10. Казаков С.П. и др. Оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации «КовиВаком» // *Медицинский алфавит*. – 2022. – Т. 1. – №. 6. – С. 18–24. [Kazakov S. P. et al. Evaluation of effectiveness of humoral immune response after vaccination with «CoviVac» // *Medical alphabet*. – 2022. – V. 1. – №. 6. – P. 18–24. In Russian]. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-6-18-24.
  11. Аглетдинов Э.Ф. Результаты исследования клеточного иммунитета больного COVID-19 и реконвалесцента, перспективные лабораторные технологии оценки качества циркулирующих антител к SARS-CoV-2 (доклад) // «Лабораторное сопровождение новой коронавирусной инфекции». VII Российский конгресс по лабораторной медицине, 19–21 октября 2021 года, г. Москва. [Agletdinov E.F. The results of the study of cellular immunity of a patient with COVID-19 and a convalescent, promising laboratory technologies for assessing the quality of circulating antibodies to SARS-CoV-2 (report) // «Laboratory support of a new coronavirus infection» VII Russian Congress on Laboratory Medicine, 19–21 October 2021, Moscow. In Russian].
  12. Levin M.J. et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – V. 386. – №. 23. – P. 2188–2200. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620.
  13. Казаков С.П. Вакцины против новой коронавирусной инфекции: механизмы действия, возможности их применения у онкогематологических пациентов (глава 1). С. 4–26 // *Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19: руководство / Под ред. акад. РАН И.В. Поддубной*. – М.: Экон-Информ, 2022. – 140 с. [Kazakov S.P. Vaccines against a new coronavirus infection: mechanisms of action, the possibility of their use in oncohematological patients (Chapter 1). P. 4–26 // *Management of patients with oncohematological profile during the COVID-19 pandemic: Guide / Ed. academician RAS I.V. Poddubnaya*. – М.: Econ-Inform, 2022. – 140 p. In Russian].
  14. Komissarov A.A. et al. Boosting of the SARS-CoV-2-Specific Immune Response after Vaccination with Single-Dose Sputnik Light Vaccine // *J. Immunol.* – 2022. – V. 208. – №. 5. – P. 1139–1145. DOI: 10.4049/jimmunol.2101052.
  15. Piñana J.L. et al. SARS-CoV-2 vaccine response and rate of breakthrough infection in patients with hematological disorders // *J. Hematol. Oncol.* – 2022. – V. 15. – №. 1. – P. 54. DOI: 10.1186/s13045-022-01275-7.
  16. Haggenburg S. et al. SARS-CoV-2 vaccine-induced humoral and cellular immunity in patients with hematologic malignancies // *Semin. Gematol.* – 2022. – V. 59. – №. 4. – P. 192–197. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2022.11.001.
- 
-