

¹Аксенова Т.А., ¹Царенок С.Ю., ¹Горбунов В.В.,²Чабан Н.Ю., ²Нечипорук Н.Г., ¹Эрдынеева С.Д., ¹Щербак В.А.

РОЛЬ КОМБИНАЦИИ ТИКСАГЕВИМАБА И ЦИЛГАВИМАБА В ПРОФИЛАКТИКЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА: РЕЗУЛЬТАТЫ 6-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита», 672000, г. Чита, ул. Ленина 4

Цель исследования: оценить эффективность комбинации тиксагевимаба 150 мг и цилгавимаба 150 мг в доконтактной профилактике новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также частоту острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у коморбидных пациентов на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Методы и материалы: проведено 6-месячное проспективное наблюдательное исследование пациентов с высоким риском заражения COVID-19, старт исследования в июне 2022 г. В исследование включены 74 пациента, разделенные на 2 группы по 37 человек. Пациентам 1-й группы на момент включения в исследование проведена доконтактная профилактика заражения COVID-19 введением однократно внутримышечно 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба. Остальные 37 пациентов отнесены к контрольной группе, они данную профилактику не получили. Группы были сравнимы по возрасту, предшествующей в течение полугода до включения в исследование вакцинации против COVID-19 и гриппа, сопутствующим хроническим неинфекционным заболеваниям. Проводилось наблюдение на протяжении 6 месяцев с оценкой частоты и тяжести возникновения COVID-19 и ОРВИ. Статистическая обработка проведена в программе Statistica10 с использованием критерия χ^2 , статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты: За 6 месяцев наблюдения зарегистрирован 1 случай заболевания COVID-19 в группе 1 и 8 случаев заболевания в группе 2, составившие 2,7% и 21,6 % соответственно ($p=0,013$, $\chi^2=6,2$), все случаи заболевания были подтверждены положительными ПЦР-тестами к SARS-CoV2 и проявлялись клинически. В группе 1 новая коронавирусная инфекция развилась у пациента, привитого от SARS-CoV2 через 2 месяца после введения комбинации тиксагевимаба 150 мг и цилгавимаба 150 мг, протекала в легкой форме. В группе 2 случаи COVID-19 у 5 пациентов протекали в легкой, у 3 – в среднетяжелой форме, при этом 6 из 8 пациентов были вакцинированы от COVID-19. ОРВИ за период 6-месячного наблюдения перенесли 13 пациентов 1 группы (35,1%), 22 человека (59,4%) из 2 группы, $p=0,037$, $\chi^2=4,37$.

Заключение: Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции комбинацией 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба снизила заболеваемость COVID-19 и ОРВИ у пациентов высокого риска на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Ключевые слова: профилактика, новая коронавирусная инфекция, тиксагевимаб, цилгавимаб, коморбидность.

¹Aksenova T.A., ¹Tsarenok S.Yu., ¹Gorbunov V.V.,²Chaban N.Yu., ²Nechiporuk N.G., ¹Erdynееva S.D., Shcherbak I.V.A.

THE ROLE OF TIXAGEVIMAB AND CYLGAVIMAB COMBINATION IN PREVENTION OF CORONAVIRUS INFECTION IN HIGH-RISK COMORBID PATIENTS: RESULTS OF 6-MONTH STUDY

¹ Chita State Medical Academy, 39A, Gorky str., Chita, Russia, 672000;

² Clinical hospital «Russian Railways Medicine» Chita», 4 Lenina str., Chita, Russia, 672010

Objective: to evaluate the efficacy of the combination of 150 mg thixagevimab and 150 mg cilgavimab in prevention of coronavirus infection (COVID-19), as well as the incidence of acute respiratory viral infections

in comorbid patients during of 6 months' study.

Methods and materials: the 6-month prospective observational study of patients with a high risk of COVID-19 was performed, the start of the study was in June 2022. The study included 74 patients divided into 2 groups of 37 people. Patients of the 1st group received the intramuscular injection of 150 mg of thixagevimab and 150 mg of cilgavimab at the time of inclusion in the study with the aim of prophylaxis of COVID-19. The remaining 37 patients were assigned to the control group; they did not receive this prophylaxis. The groups were similar in age, comorbid diseases and vaccination against COVID-19 and influenza. The frequency and severity of COVID-19 and acute respiratory viral infections in groups were recorded. Statistical processing was carried out in the Statistica 10 program using the χ^2 test, differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: During 6 months of follow-up, 1 case of COVID-19 was registered in the 1st group and 8 cases in the 2nd group, accounting for 2.7% and 21.6%, respectively ($p = 0.013$, $\chi^2 = 6.2$), all cases of the disease were confirmed by positive PCR tests for SARS-CoV-2 and manifested clinically. In the 1st group a new coronavirus infection was developed in a patient vaccinated against SARS-CoV-2 2 months after the administration of a combination of thixagevimab 150 mg and cilgavimab 150 mg, it proceeded in a mild form. In the 2nd group, cases of COVID-19 were mild in 5 patients and moderate in 3, while 6 of 8 patients were vaccinated against COVID-19. During the 6-month period acute respiratory viral infections had 13 patients of the group 1 (35.1%) and 22 patients (59.4%) of group 2, $p = 0.037$.

Conclusion: Application of the combination of 150 mg thixagevimab and 150 mg cilgavimab reduced the incidence of COVID-19 and acute respiratory viral infections in high-risk patients during 6 months of follow-up.

Keywords: prevention, coronavirus infection, thixagevimab, cilgavimab, comorbidity.

Впервые эндемические коронавирусы человека были идентифицированы в 60-х гг. прошлого века, длительное время данная инфекция существовала латентно, вызывая респираторные проявления у детей и взрослых и в подавляющем большинстве случаев не идентифицировалась. Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в китайской провинции Ухань в конце 2019 г. положила начало пандемии, объявленной Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г. [1]. Рост заболеваемости и смертности от COVID-19 поставил перед специалистами здравоохранения задачи, связанные не только с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным, но и с эффективной профилактикой. С самого начала пандемии во всем мире придавалось первостепенное значение разработке вакцин. Уже 11 августа 2020 г. Российская Федерация зарегистрировала первую в мире вакцину от COVID-19, названную «Спутник V». Данный препарат, представляющий собой комбинированную векторную вакцину «Гам-КОВИД-Вак», был разработан Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи. К настоящему времени данный препарат имеет обширную доказательную базу по эффективности и безопасности применения, в том числе у иммуносупрессированных пациентов [2]. Вакцина «Гам-КОВИД-Вак» в форме раствора для внутримышечного введения либо в форме назальных капель применяется для профилактики COVID-19 у взрослых старше 18 лет, эффективность вакцинации Спутником V против классического уханьского штамма вируса COVID-19 составляла 91,6% (95,6–95,2%) [3].

Во всем мире продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей течения COVID-19, разработка новых средств профилактики и лечения данной патологии. Основным надежным методом борьбы с COVID-19 остается вакцинация. В настоящее время для проведения массовой иммунизации используются четырем основных типа вакцин: РНК-вакцины, векторные рекомбинантные вакцины, инактивированные вакцины и субъединичные вакцины, наиболее эффективными для специфической профилактики COVID-19 являются РНК-вакцины и векторные рекомбинантные вакцины на основе аденовирусов [4].

Вместе с тем, при динамическом наблюдении в течение года было показано снижение уровня антител к SARS-CoV2 и их неспособность противодействовать заражению другими штаммами вируса, в частности штаммом омикрон, что потребовало экстренной ревакцинации [5]. Кроме этого, имеется группа пациентов высокого риска заражения, с том числе с заболеваниями, сопровождающимися

иммуносупрессией, у которых вакцинация не позволяет сформировать достаточный для профилактики заболевания уровень антител. Также есть ряд «отказников» от вакцинации. В этих условиях был начат поиск альтернативных путей доконтактной профилактики COVID-19, перспективным направлением профилактики инфекции COVID-19 стало применение комбинации нейтрализующих вирус рекомбинантных человеческих моноклональных антител класса IgG1k.

Цель исследования: оценить эффективность комбинации тиксагевимаба 150 мг и цилгавимаба 150 мг в доконтактной профилактике новой коронавирусной инфекции, а также частоту острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у коморбидных пациентов высокого риска заражения COVID-19 на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Методы и материалы: проведено 6-месячное проспективное наблюдательное исследование пациентов с высоким риском заражения SARS-CoV2 и хроническими неинфекционными заболеваниями, старт исследования в июне-июле 2022 г. Исследование проведено на базе Дорожной поликлиники ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита», всего под наблюдением было 74 пациента. Пациенты случайным методом были разделены на 2 группы по 37 человек. Пациентам 1-й группы на момент включения в исследование проведена доконтактная профилактика заражения COVID-19 введением однократно внутримышечно 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба (препарат «Эвушелд») двумя отдельными последовательными инъекциями. Разрешение на введение определялось врачебной комиссией Дорожной поликлиники ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита», все пациенты подписали информированное согласие на проведение данной медицинской манипуляции. Остальные 37 пациентов отнесены к 2-й (контрольной) группе, они данный препарат не получили.

Группы были сравнимы по гендерному составу (данные приведены в табл. 1), в каждой группе преобладали лица женского пола. Средний возраст в группах также не различался, большинство участников исследования было старше 60 лет. Индекс массы тела (ИМТ) у большинства обследованных соответствовал избыточной массе тела и ожирению, по данному параметру группы не различались. Предшествующая в течение полугода до включения в исследование вакцинация против COVID-19 и гриппа также не демонстрировала различий: вакцинация Спутником V проведена примерно у половины пациентов обеих групп, противогриппозную вакцину получили около 60% пациентов каждой группы.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Характеристики пациентов		Группа 1, n=37		Группа 2, n=37		Статистическая значимость различий
Возраст, годы (Me, [25; 75])		65,0 [58,5; 74,0]		59,0 [51,0; 68,0]		p=0,18
ИМТ, кг/м ²		28,0, [24,2; 32,5]		30,0 [26,2; 33,9]		p=0,062
		человек	%	человек	%	
Пол	Женский	27	72,90%	20	54,10%	p=0,1, $\chi^2=2,7$
	Мужской	10	27,10%	17	45,90%	
Вакцинированы от COVID-19		18	48,60%	19	51,30%	p=0,87, $\chi^2=0,3$
Вакцинированы от гриппа		23	62,10%	25	67,50%	p=0,1, $\chi^2=2,6$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Характеристика соматической патологии

Характеристики пациентов	Группа 1, n=37		Группа 2, n=37		Статистическая значимость различий
<i>Сердечно-сосудистые заболевания:</i>	26	70,30%	29	78,40%	$p=0,42, \chi^2=0,64$
Гипертоническая болезнь	23	62,10%	29	78,40%	$p=0,12, \chi^2=2,23$
ИБС	15	40,50%	14	37,80%	$p=0,81, \chi^2=0,06$
Фибрилляция предсердий	8	21,60%	7	18,90%	$p=0,77, \chi^2=0,08$
ХСН 2 ФК и выше	11	29,70%	11	29,70%	$p=1,0, \chi^2=0$
<i>Онкологические заболевания:</i>	6	16,20%	5	13,50%	$p=0,74, \chi^2=0,7$
Доброкачественные	3	8,10%	1	2,70%	$p=0,3, \chi^2=0,6$
Злокачественные	3	8,10%	4	10,80%	$p=0,7, \chi^2=0,16$
<i>Ревматологические заболевания:</i>	8	21,60%	5	13,50%	$p=0,36, \chi^2=0,11$
Ревматоидный артрит	5	13,50%	5	13,50%	$p=1,0, \chi^2=0$
Системная красная волчанка	2	5,40%	0	0	-
Анкилозирующий спондилит	1	2,70%	0	0	-
<i>Заболевания дыхательной системы</i>	4	10,80%	4	10,80%	$p=1,0, \chi^2=0$
ХОБЛ	2	5,40%	3	8,10%	$p=0,64, \chi^2=0,21$
Бронхиальная астма	2	5,40%	1	2,70%	$p=0,55, \chi^2=0,35$
<i>Сахарный диабет</i>	6	16,20%	6	16,20%	$p=1,0, \chi^2=0$

Примечания к табл. 2: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Пациенты были отнесены к группе высокого риска инфицирования COVID-19, поскольку имели хронические неинфекционные заболевания. Данные по соматической патологии с учетом нозологических форм заболеваний приведены в табл. 2, пациенты имели как одно, так и несколько заболеваний.

Так, заболеваниями сердечно-сосудистой системы страдали 70,3% пациентов группы 1 и 78,4% пациентов группы 2 ($p=0,42$). По нозологическим формам сердечно-сосудистой патологии также не выявлено различий, преобладала гипертоническая болезнь, большинство пациентов имели сочетание гипертензии с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью либо фибрилляцией предсердий. Онкологическими заболеваниями страдали 16,2% пациентов первой и 13,5% пациентов второй группы ($p=0,74$), ревматологическими заболеваниями – 21,6% и 13,5% соответственно ($p=0,36$). Заболевания дыхательной системы имели 10,8%, сахарный диабет – 16,2% пациентов каждой групп.

Статистическая обработка проведена в программе Statistica10 с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и χ^2 , статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты. После получения комбинации моноклональных антител боль в месте инъекции испытывали 8 человек (21,6%), субфебрильную лихорадку отметили 4 пациента (10,8%), данные нежелательные явления были кратковременными и прошли самостоятельно. За время проспективного 6-месячного наблюдения зарегистрирован 1 случай заболевания SARS-CoV2 в группе лиц, получивших доконтактную профилактику комбинацией тиксагвимаба 150 мг с цилгавимабом 150 мг (группа 1) и 8

случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией в группе лиц, не получивших данный препарат (группа 2), составившие 2,7% и 21,6 % соответственно ($p=0,013$, $\chi^2=6,2$), данные представлены на рис.1. Все случаи заболевания были подтверждены положительными ПЦР-тестами к SARS - CoV2 и проявлялись клинически.

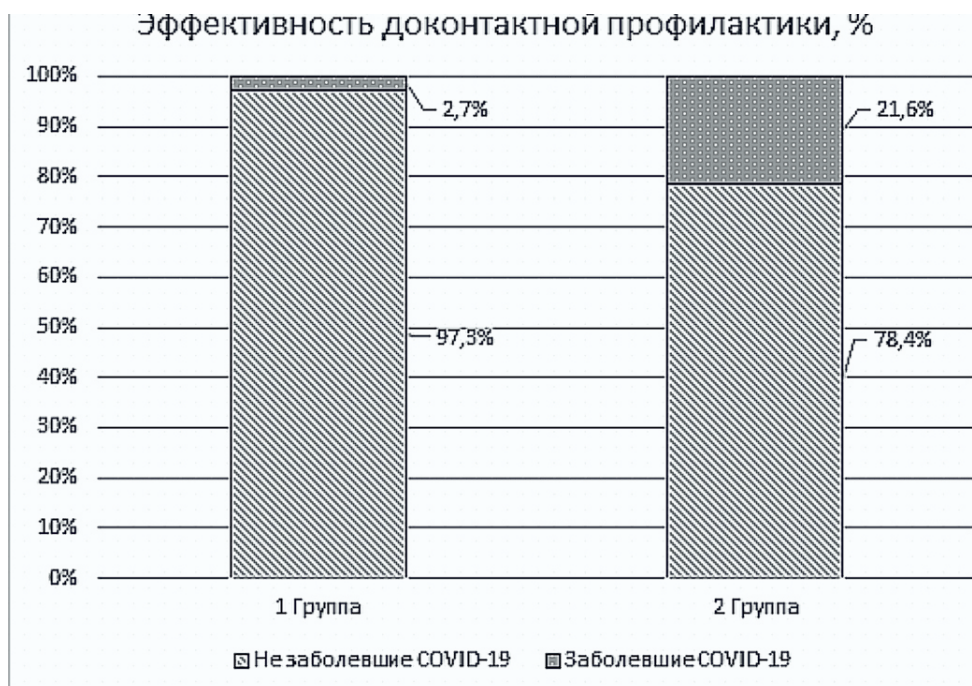


Рис.1. Эффективность доконтактной профилактики в исследуемых группах

В группе 1 новая коронавирусная инфекция развилась у пациентки 70 лет с ИМТ 30,5 кг/м² через 2 месяца после введения комбинации тиксагевимаб 150 мг и цилгавимаб 150 мг, протекала в легкой форме. Данная пациентка была привита от SARS-CoV2, из соматической патологии кроме 1 степени алиментарно-конституционального ожирения имела гипертоническую болезнь, ОРВИ за 6-месячный период наблюдения пациентка не переносила.

Во второй группе 2 случая COVID-19 у 5 пациентов протекали в легкой, у 3 – в среднетяжелой форме, при этом 6 из 8 пациентов были вакцинированы от COVID-19. Заболевания новой коронавирусной инфекцией у 7 пациентов развились через 2 месяца после введения комбинации тиксагевимаб 150 мг и цилгавимаб 150 мг, у одного пациента – через 4 месяца. Соматическая патология у всех пациентов, заболевших COVID-19, была представлена сочетанием гипертонической болезни и ИБС, возраст пациентов колебался от 47 до 67 лет, средний возраст составил 58,0 [50,0; 65,0] лет, ИМТ от 24,0 до 36,8, в среднем 34,8 [29,1;38,0], среди заболевших новой коронавирусной инфекцией было 4 мужчины и 4 женщины.

Также проанализирована частота развития острых респираторных вирусных инфекций в группах: в первой группе за период 6-месячного наблюдения ОРВИ перенесли 13 пациентов (35,1%), во второй – 22 человека (59,4%), $p=0,037$, $\chi^2=4,37$. ОРВИ развивались через 2-6 месяцев после доконтактной профилактики, пришлось на сентябрь-декабрь 2022 г., протекали в легкой и среднетяжелой форме, госпитализация по поводу данных ОРВИ не понадобилась ни одному пациенту.

Обсуждение. Пандемия COVID-19 бросила вызов медицинскому сообществу не только в связи с необходимостью поиска стратегий неотложной терапии, но и по вопросам профилактики. У определенных групп пациентов с целью предэкспозиционной профилактики COVID-19 может использоваться комбинация моноклональных антител длительного действия (тиксагевимаб+цилгавимаб). К данной когорте лиц, согласно Временным рекомендациям по COVID-19 [1], относятся пациенты, имеющие умеренное или тяжелое снижение иммунитета вследствие патологического состояния или применения иммуносупрессивных лекарственных препаратов или терапии, лица с вторичным иммунодефицитом, обусловленным иммуносупрессией, с ожирением; с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая

артериальную гипертензию; с хроническими заболеваниями легких, включая бронхиальную астму, ХОБЛ; с сахарным диабетом 1 или 2 типа. Лица с данными заболеваниями и были включены в настоящее исследование. На момент введения препарат не был зарегистрирован в Российской Федерации, в связи с чем его назначение возможно только при наличии решения врачебной комиссии и разрешения на временное обращение (постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441), что и проведено в настоящем исследовании. Важность профилактики COVID-19 у лиц с уже имеющейся соматической, прежде всего сердечно-сосудистой патологией неоспорима, так как имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о долгосрочном поражении сердца после перенесенной новой коронавирусной инфекции [6].

В ходе исследования долгосрочного исследования PROVENT получены данные, о том, что продолжительность защитного действия после однократного введения комбинации тиксагевимаба и цилгавимаба составляет не менее 6 месяцев, это и определило продолжительность наблюдения в данном исследовании [7]. Проведенное нами наблюдение показало снижение заболеваемости COVID-19 после введения комбинации 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба у пациентов, имеющих сердечно-сосудистую и другую соматическую патологию в 8 раз на протяжении 6 месяцев наблюдения, по сравнению с аналогичной группой пациентов.

Данные литературы в целом однонаправленны с результатами нашей работы. В III фазе исследования AZD7442 (PROVENT) симптоматика COVID-19 наблюдалась у 8 из 3441 участника (0,2%) в группе комбинации тиксагевимаба и цилгавимаба в суммарной дозе 300 мг и у 17 из 1731 участников (1,0%) в группе плацебо [7]. Участники данного исследования в 43% были старше 60 лет, заболевания сердечно-сосудистой системы имели в 8,1, злокачественные опухоли в 7,4% случаев. Авторы отметили за 6 месяцев наблюдения относительное снижение риска COVID-19 на 82,8% (95% ДИ от 65,8 до 91,4). В группе плацебо за время исследования зарегистрировано пять случаев тяжелого или критического течения COVID-19 и две смерти, связанные с COVID-19. Участники проведенного нами исследования были старше и чаще имели коморбидную патологию, что, по нашему мнению, определило более высокую частоту развития новой коронавирусной инфекции по сравнению с исследованием PROVENT.

В сентябре 2022 г. Лекарственный препарат на основе комбинации моноклональных антител тиксагевимаб и цилгавимаб был разрешен для лечения COVID-19 у взрослых и подростков весом 40 кг и более, не нуждающихся в оксигенотерапии, особенно если они имеют риск перехода заболевания в тяжелую форму. Данное показание базировалось на результатах исследования TACKLE, продемонстрировавших статистически значимую защиту от прогрессирования до тяжелой формы COVID-19 после введения 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба [8].

Вместе тем, продолжает накапливаться опыт применения комбинации тиксагевимаба и цилгавимаба с профилактической целью у пациентов высокого риска, опубликованы результаты наблюдения в течение 7 месяцев за 86 ревматологическими пациентами, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. Среди включенных в основную группу 50 пациентов имели системный васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов, 15 – ревматоидный артрит, 9 – синдром Шегрена, 4 – IgG4-связанное заболевание, по 3 пациента – системную красную волчанку и дерматомиозит, двое – системную склеродермию. Данные пациенты получили доконтактную профилактику 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба. В контрольную группу вошли 42 пациента с системным васкулитом, сравнимых по полу и возрасту, получавших лечение ритуксимабом, но не получивших доконтактную профилактику комбинацией моноклональных антител. За период семимесячного наблюдения в основной группе новая коронавирусная инфекция выявлена у 20% пациентов, протекала в основном в легкой форме, только в одном случае потребовалась госпитализация, без летального исхода. В контрольной группе у 7% пациентов диагностирован COVID-19, подтвержденный методом ПЦР, при этом у одного – с тяжелым поражением легких и летальным исходом [9]. В целом эти данные сопоставимы с полученными нами результатами, несколько больший процент случаев новой коронавирусной инфекции в основной группе данного исследования, по нашему мнению, можно связать с более тяжелым контингентом включенных в наблюдение пациентов, получавших генно-инженерную биологическую терапию. Авторы сделали вывод о благоприятном профиле безопасности у лиц с иммуновоспалительными ревматологическими

заболеваниями, получающих ритуксимаб, при проведении доконтактной профилактики комбинацией 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба.

В проведенном нами наблюдении интересным представляется снижение заболеваемости ОРВИ у пациентов высокого риска после введения моноклональных антител длительного действия, направленных на профилактику развития новой коронавирусной инфекции, аналогичные данные ранее в литературе не представлялись. В целом, в мире продолжается поиск путей профилактики новой коронавирусной инфекции, особенно у пациентов высокого риска и иммуносупрессивированных лиц.

Заключение: Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции комбинацией 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба снизила заболеваемость COVID-19 и ОРВИ у пациентов высокого риска на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов:

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Аксенова Т.А. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, существенный вклад в научно-исследовательскую работу);

Царенок С.Ю. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Горбунов В.В. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Чабан Н.Ю. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Нечипорук Н.Г. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Эрдынеева С.Д. – 10% (научное и техническое редактирование, сбор данных, утверждение окончательного текста статьи);

Щербак В.А. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Список литературы:

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 17 (14.12.2022). 259.
2. Gushchin V.A., Tsyganova E.V., Ogarkova D.A., et al. Sputnik V protection from COVID-19 in people living with HIV under antiretroviral therapy. *eClinicalMedicine* 2022. 46. 101360. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101360>.
3. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021.397(1027).
4. Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Сравнительная характеристика вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021. 21(3). 158-166. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166>.
5. Sanchez L., Rouco S.O., Pifano M., et al. Antibody durability at 1 year after Sputnik V vaccination. *The Lancet infectious diseases*. 22. 5. 589-590. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00176-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00176-1).
6. Чистякова М.В., Говорин А.В., Зайцев Д.Н. и др., Кардиогемодинамические изменения и нарушения ритма сердца после перенесенной коронавирусной инфекции. *Кардиология*. 2023. 63(2). 27-33. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.2.n1973>

7. Levin M.J., Ustianowski A., Wit S.D., et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022. 386.2188-2200. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620.
8. Montgomery H., Hobbs, D.R., Padilla F. et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022. 10 (10). 985-996, DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1).
9. Бекетова Т.В., Левина Н.О., Дубинская М.В. и др. Опыт применения тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвуселд) у 86 ревматологических пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология*. 2023. 61(2). 158-164. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-158-164>.

References:

1. Provisional guidelines Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19) Version (14.12.2022). 259. in Russian.
2. Gushchin V.A., Tsyganova E.V., Ogarkova D.A., et al. Sputnik V protection from COVID-19 in people living with HIV under antiretroviral therapy. *eClinicalMedicine* 2022. 46. 101360. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101360>
3. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021.397(1027).
4. Onishchenko G.G. Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V. Comparative characteristics of COVID-19 vaccines used for mass immunisation. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021.21(3).158–166. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166>. in Russian.
5. Sanchez L., Rouco S.O., Pifano M., et al. Antibody durability at 1 year after Sputnik V vaccination. *The Lancet infection diseases*. 22. 5. 589-590. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00176-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00176-1).
6. Chistiakova M.V., Govorin A.V., Zaitsev D.N., et al. Cardiohemodynamic Changes and Cardiac Arrhythmias After Coronavirus Infection. *Kardiologiia*. 2023.63(2).27-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.2.n1973>. in Russian.
7. Levin M.J., Ustianowski A., Wit S.D., et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022. 386.2188-2200. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620.
8. Montgomery H., Hobbs, D.R., Padilla F. et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022. 10 (10). 985-996, DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1).
9. Beketova T.V., Levina N.O., Dubinskaia M.V. et al. Experience with Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in 86 rheumatic patients undergoing anti-B cell therapy with rituximab. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):158-164. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-158-164>.