На правах рукописи

КОКИНА МАРИЯ ЮРЬЕВНА

ПАССИВНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ ДВУХКОМПОНЕНТНЫМ ПРЕПАРАТОМ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К SARS-COV-2 (ТИКСАГЕВИМАБ+ЦИЛГАВИМАБ) – ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ ОПЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19 У ДЕТЕЙ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ

3.1.21. Педиатрия
3.2.7. Иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН **Алексеева Екатерина Иосифовна**

кандидат медицинских наук, доцент **Фомина Дарья Сергеевна**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины, профессор кафедры педиатрии с курсом диетологии ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»
Балыкова Лариса Александровна

доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России
Шульженко Андрей Евгеньевич

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » 2025 года в « » часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1 и на сайте http://www.nczd.ru.

Автореферат разослан « » 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – высококонтагиозное вирусное заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2/SARS-CoV-2) из семейства Coronaviridae, ставшее причиной глобальной пандемии XXI века (I. J. Borges do Nascimento и соавт., 2020).

Ревматические заболевания (РЗ) – гетерогенная группа тяжелых хронических заболеваний с неизвестной этиологией и сложным иммуноагрессивным механизмом, включающая в себя воспалительные заболевания суставов и системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) (K. Hyrich и соавт., 2020). Внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) произвело революцию в лечении многих РЗ, но и привнесло специфические инфекционные риски, зависящие от механизма действия препарата (M. Isa и соавт., 2025).

Наиболее эффективным способом предотвращения заражения SARS-CoV-2 является вакцинация. Однако ее применение ограничено у детей с ревматическими заболеваниями ввиду отсутствия исследований эффективности и безопасности вакцинации у данной группы пациентов. В связи с этим, разрабатываются иные методы профилактики COVID-19 для больных с коморбидным фоном, в числе которых пассивная иммунизация препаратами вируснейтрализующих моноклональных антител к вирусу SARS-CoV-2 (J. Cowan и соавт., 2023).

Тиксагевимаб и цилгавимаб – рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, обладающие вируснейтрализующим действием в отношении SARS-CoV-2 (M.J. Levin и соавт., 2022). Препарат одобрен FDA и включен во Временные Методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» для профилактики и лечения COVID-19 у взрослых и детей в возрасте >12 лет, массой тела ≥40 кг с риском развития тяжелого течения болезни и нарушенным вакцинальным ответом (S.J. Keam, 2022).

На всем протяжении пандемии COVID-19 в мире проводятся многочисленные исследования по изучению доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции двухкомпонетным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб), в том числе у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (A.Y. Soeroto и соавт., 2023; S. Glhoom и соавт., 2024). Однако в доступных нам источниках литературы эффективность и безопасность пассивной иммунизации COVID-19 анализировалась исключительно у взрослых с ревматическими заболеваниями (M. Thomas и соавт., 2024; F. Aqeel и соавт., 2022), а в исследования с участием детей включались преимущественно пациенты с онкологическими и онкогематологическими патологиями (J. Fraczkiewicz и соавт, 2024; D.R. Hijano и соавт., 2023), что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: оценить значение пассивной иммунизации двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб), как эффективной и безопасной опции профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями.

Задачи исследования

1. Проанализировать структуру противоревматической терапии у детей с ревматическими заболеваниями (юношеским артритом, системной красной волчанкой, юношеским

дерматомиозитом, ювенильной склеродермией и системным васкулитом) на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19.

2. Оценить клиническую эффективность доконтактной профилактики препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) у пациентов с ревматическими заболеваниями путем анализа частоты развития и тяжести течения COVID-19 в течение 3, 6 и 9 мес. после пассивной иммунизации.
3. Оценить безопасность доконтактной профилактики COVID-19 препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб путем анализа влияния на активность ревматических заболеваний у детей.
4. Определить влияние объема противоревматической терапии на клиническую эффективность доконтактной профилактики у детей с ревматическими заболеваниями.
5. Провести анализ частоты и тяжести нежелательных явлений, непосредственно связанных с введением моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) у детей с ревматическими заболеваниями.

Научная новизна

Впервые в детской ревматологической практике:

- доказано, что пассивная иммунизация двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) – эффективная и безопасная опция профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями: юношеским артритом и системными заболеваниями соединительной ткани (системной красной волчанкой, юношеским дерматомиозитом, ювенильной склеродермией и системными васкулитами) вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов (глюкокортикоидов, иммунодепрессантов, генно-инженерных биологических препаратов и их комбинаций);

- выявлено, что всем детям с ревматическими заболеваниями для индукции/поддержания ремиссии проводится поликомпонентная иммуносупрессивная терапия: более чем 90% пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани – глюкокортикоидами и синтетическими иммунодепрессантами (гидроксихлорохин, метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил), более чем 70% с юношеским артритом – метотрексатом, биологическими препаратами (ингибиторами ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ко-стимулирующей молекулы, CD20+В-лимфоцитов) и селективными иммунодепрессантами (блокаторами Янус-киназ); 67% – комбинацией 2-4 противоревматических препаратов;

- установлено, что дети с ревматическими заболеваниями относятся к группе высокого риска развития COVID-19 на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, формирующегося в условиях иммуносупрессивной терапии, подавляющей противовирусную активность врожденного и адаптивного иммунитета: на момент проведения доконтактной профилактики новую коронавирусную инфекцию перенесли 54% пациентов (частота 18,7/100 пациенто-лет); 42% и 58% – до и после дебюта ревматического заболевания, соответственно, в легкой форме – 68% и 90%, среднетяжелой с длительной фебрильной лихорадкой и пневмонией – 32% и 9%, в тяжелой форме с прогрессирующей дыхательной недостаточностью – 1%; с отменой противоревматических препаратов – 49%, обострением основного заболевания – одна треть пациентов;

- доказано, что доконтактная профилактика COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) обеспечивает стойкий защитный эффект у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов; о чем свидетельствует статистически достоверное снижение частоты новой коронавирусной инфекции, подтвержденной ПЦР с определением РНК вируса, в течение 9 месяцев после пассивной иммунизации с 54% (18,7/100 пациенто/лет) до 2% (3,2/100 пациенто-лет), p=0,001, с бессимптомным/легким течением – у подавляющего большинства, не сопровождающимся обострением основного заболевания – у всех пациентов;

- установлено, что пассивная иммунизация моноклональными антителами к SARS-CoV-2 безопасна и не провоцирует обострение/повышение активности ревматических заболеваний у детей: через 9 месяцев после введения тиксагевимаба с цилгавимабом доля пациентов в стадии ремиссии в условиях противоревматической терапии достоверно увеличилась с 51% до 94%; в стадии обострения – уменьшилась с 49% до 6% (p=0,001); индексы активности ювенильного артрита (JADAS71), юношеского анкилозирующего спондилита (JSpADA), системной красной волчанки (SELENA-SLEDAI) и юношеского дерматомиозита (DAS) достоверно снизились (p=0,001); ювенильной склеродермии (J4S) и системного васкулита (PVAS) – продемонстрировали тенденцию к снижению;

- выявлено, что объем иммуносупрессивной терапии не влияет на клиническую эффективность пассивной иммунизации против SARS-CoV-2, об этом свидетельствует низкая частота развития COVID-19 (3,2/100 пациенто-лет) в течение 9 месяцев после доконтактной профилактики в условиях применения глюкокортикоидов у 43%, синтетических иммунодепрессантов – у 75%, увеличения частоты назначения селективных иммунодепрессантов более чем в пять раз, биологических препаратов (ингибиторов ФНО-α, ИЛ-6р, ИЛ-1β, ИЛ-17, ИЛ-5, антител к CD20+В-лмфоцитам, молекулы ко-стимуляции Т лимфоцитов) – в полтора раза;

- доказано, что доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) хорошо переносится пациентами с ревматическими заболеваниями, не сопровождается аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа, иными местными и общими нежелательными явлениями вне зависимости от фазы (обострение/ремиссия), тяжести и длительности заболевания, а также применяемых противоревматических препаратов и их комбинаций.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты имеют существенную теоретическую и практическую значимость. Высокий риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции на фоне массивной иммуносупрессивной терапии и обострения основного заболевания вследствие инфекционного процесса обусловливают необходимость проведения специфической профилактики COVID-19 у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями.

Вместе с тем отсутствие клинических испытаний вакцин против SARS-CoV-2, недостаточный иммуногенный эффект вакцин вследствие выраженной иммуносупрессии; риск развития обострения основного заболевания и потенциально фатального осложнения – вторичного гемофагоцитарного синдрома после вакцинации вследствие продукции интерферона-гамма делает невозможным применение активной иммунизации с целью профилактики COVID-19 у детей с ревматическими

болезнями. Альтернативная эффективная и безопасная опция профилактики COVID-19 у детей с ревматическими заболеваниями – пассивная иммунизация рекомбинантными моноклональными антителами к SARS-CoV-2 – обеспечивает длительную защиту, значимое снижение заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, не влияет на активность основного заболевания, позволяет продолжить противоревматическую терапию у детей в стадии ремиссии, провести эскалацию терапии у пациентов в стадии обострения, достичь ремиссии и обосновано преодолеть предубежденность врачей-детских ревматологов и родителей против специфической профилактики новой коронавирусной инфекции у детей с ревматическими заболеваниями.

Методология и методы исследования

Проведено когортное ретроспективное исследование с проспективным отслеживанием исходов. Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Все пациенты соответствовали критериям установления диагноза ревматического заболевания.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Поликомпонентная иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами, синтетическими иммунодепрессантами (гидроксихлорохин, азатиоприн, циклофосфамид, микофенолата мофетил, блокаторы янус-кинз) и генно-инженерными биологическими препаратами (ингибиторами ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ко-стимулирующей молекулы, CD20+В-лимфоцитов) у детей с ревматическими заболеваниями (юношеским артритом и системными заболеваниями соединительной ткани) приводит к развитию вторичного иммунодефицитного состояния, высокому риску заражения SARS-CoV-2, отмене противоревматических препаратов, обострению основного заболевания.

2. Пассивная иммунизация двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) – эффективная и безопасная опция профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями, вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов, обеспечивает стойкий защитный эффект и подтвержденное ПЦР с определением РНК вируса статистически значимое снижение частоты развития COVID-19 в течение 9 месяцев после доконтактной профилактики с бессимптомным/легким течением у подавляющего большинства, не сопровождающимся обострением основного заболевания у всех пациентов.

3. Объем иммуносупрессивной терапии не влияет на клиническую эффективность пассивной иммунизации против SARS-CoV-2, низкая частота развития COVID-19 сохраняется в течение 9 месяцев после доконтактной профилактики в условиях постоянного применения глюкокортикоидов и синтетических иммунодепрессантов у детей с ревматическими заболеваниями в стадии ремиссии, а также эскалации иммуносупрессивной терапии путем назначения селективных иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов ФНО-α, ИЛ-6р, ИЛ-1β, ИЛ-17. ИЛ-5, антител к CD20+В-лмфоцитам, молекулы ко-стимуляции Т лимфоцитов) – у пациентов в стадии обострения.

4. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) хорошо переносится, не сопровождается нежелательными явлениями, непосредственно связанными с проведением иммунизации, не приводит к обострению ревматических заболеваний, напротив, за счет длительного защитного эффекта и снижения частоты развития COVID-19 обеспечивает возможность проведения

постоянной противоревматической терапии у пациентов в стадии ремиссии, эскалацию терапии пациентам в стадии обострения, повышает приверженность лечению и частоту ремиссий ревматических заболеваний у детей.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения исследования внедрены в научную и клиническую практику ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования включены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Степень достоверности результатов исследования

Исследование, представленное в диссертационной работе, построено на основе известных данных и фактах об этиологии, патогенезе и иммунологических аспектах новой коронавирусной инфекции и ревматических заболеваний, которые широко представлены в научной литературе по теме диссертации. Своевременная доконтактная профилактика COVID-19 у пациентов с ревматическими заболевания позволяет избежать тяжелого течения вирусной инфекции, а также обострения основного заболевания с развитием жизнеугрожающих осложнений. Результаты данной работы соотносятся с её целью и задачами, подтверждаются достаточным числом пациентов в группах. В исследовании используются материалы и методы, которые признаны международным ревматологическим сообществом, поэтому возможна сопоставимость полученных данных с представленными в других исследованиях, посвященных клиническим особенностям инфекции COVID-19 и ее профилактике у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на V Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2023 г., на VI Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2024 г., VII Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2025 г., на VII научно-практической конференции с международным участием «Первичные иммунодефициты: от науки к практике» в 2024 г., на Всероссийской научно-практической конференции НАСКИ с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней" в 2024 г., на Первом межрегиональном конгрессе по аллергологии и иммунологии с международным участием в 2023 и 2024 гг., на III Международном инфекционном форуме в 2024 г.

Публикации по теме работы

По теме исследования опубликовано 4 печатные работы, из которых 2 статьи – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук и входящих в базу данных Scopus, quartile 3 и 4; 2 тезиса – в материалах российских конгрессов.

Личный вклад автора

Личное участие автора основано на изучении мировой и отечественной литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, разработке плана и дизайна исследования, изучении историй болезни пациентов, включенных в исследование, интерпретации полученных статистических данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Текст изложен на 224 страницах машинописного текста, иллюстрирован 49 таблицами, 17 рисунками. Список литературы включает 182 источников, из которых 175 – в зарубежных изданиях.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Условия проведения

Проведено когортное ретроспективное исследование с проспективным отслеживанием исходов через 3, 6 и 9 месяцев после проведения доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонетным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб). Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. В исследование включены 300 пациентов детского возраста с ревматическими заболеваниями, проходивших обследование и лечение в ревматологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦ здоровья детей) с мая 2022 г. по май 2024 г.

Источники данных

Источником данных являлись электронные медицинские карты пациентов ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей (Москва). Анализ лабораторных показателей активности болезни проведен на базе клинико-диагностической лаборатории этого же Центра. Медицинские данные аккумулировали в программе «1С» (Фирма «1С», Россия). После выгрузки базы данных исследования (таблиц с данными всех участников исследования) выполнена проверка внесенных сведений для исключения ошибок ввода.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет) (протокол № 13-25 от 05.06.2025 года). Родители всех пациентов и пациенты в возрасте 15 лет и старше предоставили письменное информированное согласие, позволяющее использовать результаты обследования и лечения в научных целях. При проведении доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции получено согласие законного представителя пациента и пациента в возрасте 15 лет и старше на применение препарата тиксагевимаб+цилгавимаб (назначение препарата off-label).

Работа осуществлялась в соответствии со стандартами/ рекомендациями по лечению детей, что гарантирует надежность дизайна исследования, сбора и передачи данных, защиту прав пациентов и сохранение конфиденциальности данных субъектов.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз ревматического заболевания; возраст от 12 до 17 лет 11 мес., масса тела не менее 40 кг; дети, не вакцинированные от SARS-CoV-2; дети, неинфицированные SARS-CoV-2 (отсутствие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, проведенным не позднее, чем за 48 ч до включения в исследование) и, насколько известно, не контактировавшие с

лицом, инфицированным SARS-CoV-2, имеющие умеренное и тяжелое снижение иммунитета вследствие патологического состояния и/или применения иммуносупрессивных лекарственных препаратов.

Критерии невключения в исследование: возраст младше 12 и старше 18 лет, масса тела менее 40 кг; вакцинация от SARS-CoV-2; подтвержденная инфицированность SARS-CoV-2 (ПЦР+ и/или положительный экспресс-тест на антиген SARS-CoV-2), и/или наличие контакта с лицом, инфицированным SARS-CoV-2.

Анализируемые показатели:

- демографические характеристики пациентов; длительность ревматического заболевания до проведения доконтактной профилактики COVID-19; факт перенесенной новой коронавирусной инфекции в анамнезе (до или после дебюта ревматического заболевания, степень тяжести COVID-19, факт отмены противоревматической терапии и обострения основного заболевания на фоне/после перенесенной COVID-19 и отмены противоревматической терапии); противоревматическая терапия предшествующая, на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19; доля пациентов в стадии ремиссии и обострения на момент и через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19.

Эффективность двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб)

Оценивались:

- частота развития новой коронавирусной инфекции, подтвержденной результатами лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР или антигена SARS-CoV-2 методом иммунохроматографического анализа через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб; тяжесть течения COVID-19; частота развития и тяжесть течения вГФС).

Безопасность двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб)

Оценивались:

- влияние пассивной иммунизации на активность ревматического заболевания:
  - ювенильного идиопатического артрита (юношеского артрита) – с использованием индекса активности болезни JADAS71;
  - ювенильного (юношеского) анкилозирующего спондилита (энтезит-ассоциированного артрита) – с использованием индекса активности болезни JSpADA;
  - системной красной волчанки – с использованием индекса активности болезни по шкале SELENA-SLEDAI;
  - системного склероза – с использованием индекса тяжести течения болезни по шкале J4S;
  - юношеского дерматомиозита – с использованием индекса активности болезни по шкале DAS;
  - системных васкулитов – с использованием индекса активности болезни PVAS.
- количество и тяжесть нежелательных явлений, непосредственно связанных с введением препарата тиксагевимаб+цилгавимаб.

Схемы применения двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб)

Доконтактную профилактику новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 тиксагевимаб+цилгавимаб проводили однократно в дозе 300 мг (150 мг тиксагевимаба + 150 мг цилгавимаба) или 600 мг (300 мг тиксагевимаба + 300 мг цилгавимаба) в 76/300 (25%) и 224/300 (75%) случаев соответственно. Эскалация дозировки препарата до 600 мг проведена в июле 2022 г. в соответствии с рекомендациями компании-производителя, основанными на результатах клинических исследований эффективности и безопасности тиксагевимаб+цилгавимаб в условиях эволюции вируса SARS-CoV-2. В 290/300 (97%) случаев препарат вводили путем двух последовательных внутримышечных инъекцией, в 10/300 (3%) – выбран внутривенный путь введения в связи с риском развития нежелательных местных явлений после внутримышечных инъекций у детей с ювенильным дерматомиозитом.

Статистическая обработка результатов

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи компьютерной программы IBM SPSS, версии 26.0 (IBM, США).

Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3), минимальных и максимальных значений [min; max]. Качественные показатели описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Изменение количественных и качественных показателей в связанных выборках анализировали с использованием критериев Вилкоксона для связанных выборок (Wilcoxon Signed Ranks Test) (при уменьшении числа повторных наблюдений оценка статистически значимых различий проведена для меньшей группы пациентов, имеющей значения показателя) и Мак-Нимара соответственно. Различия между группами наблюдения считали статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая эффективность доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) у детей с ревматическими заболеваниями

Характеристика пациентов с ревматическими заболеваниями на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19

В исследование включены 300 пациентов с РЗ, из них 194 (64,7%) девочки и 106 (35,3%) мальчиков в возрасте от 12 до 18 лет, Me возраста составила 14,77 (13,21; 16,21) г.; 146/300 (48,7%) – в стадии обострения, 154/300 (51,3%) – ремиссии; 197/300 (65,7%) – с юношеским артритом (ЮА) (129/197 (65,5%) – с юношеским артритом без системных проявлений, 53/197 (26,9%) – с юношеским артритом с системным началом, 15/197 (7,6%) – с юношеским анкилозирующим спондилитом (ЮАС)); 103/300 (34,3%) пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (38/103 (36,9%) – с системной красной волчанкой (СКВ), 10/103 (9,7%) – с ювенильной склеродермией (ЮСД), 19/103 (18,4%) – с юношеским дерматомиозитом (ЮДМ), 36/103 (34,9%) – с различными вариантами системного васкулита) (табл. 1).

В течение 3 и 6 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 из исследования выбыли по 1 пациенту (по 1 летальному исходу зарегистрировано у пациентов с сЮА и СКВ), к 9 мес. – 18 пациентов по причине достижения 18-летия: к 3 мес. наблюдались 299/300 (99,7%), к 6 мес. – 298/300

(99,3%), к 9 мес. – 280/300 (93,3%) пациентов. Me длительности течения РЗ составила 4,75 (1,96; 9,1) г. Длительность наблюдения – 219,75 пациенто/лет.

До включения в исследование новую коронавирусную инфекцию перенесли 163/300 (54%) пациентов, частота развития COVID-19 за период между началом пандемии и моментом проведения доконтактной профилактики составила 18,7/100 пациенто-лет. У 69/163 (42%) новая коронавирусная инфекция развилась до дебюта ревматического заболевания, у 94/163 (58%) –после установления диагноза РЗ на фоне иммуносупрессивной терапии. На период течения инфекции противоревматическая терапия отменялась 46/94 (49%), продолжена – у 48/94 (51%) пациентов. Обострение основного заболевания зарегистрировано у 26/94 (27,7%) детей, перенесших COVID-19: у 17/26 (65%) – которым отменили иммуносупрессивные препараты и у 9/26 (35%) – которым противоревматическая терапия не отменялась.

Противоревматическая терапия на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями, включенных в исследование

Противоревматическая терапия на момент доконтактной профилактики проводилась 294/300 (98%) пациентов: 191/294 (65%) – с различными вариантами ЮА (125/191 (65,4%) – с ЮА без системных проявлений, 53/191 (27,7%) – системным ЮА, 13/191 (6,8%) – юношеским анкилозирующим спондилитом) и всем пациентам с СЗСТ – 103/294 (35%).

Глюкокортикоиды (ГК) получали 131/294 (44,6%) пациентов, стандартные синтетические БМПРП (ссБМПРП) – 229/294 (77,9%), таргетные синтетические БМПРП (тсБМПРП) – 11/294 (3,7%) пациентов. ГИБП применялись у 159/294 (54,1%) пациентов, из них ингибиторы ФНО-альфа – у 82/159 (51,6%), ИЛ-6р – у 36/159 (22,6%), ИЛ-1 – у 20/159 (12,6%), ИЛ-17 – у 6/159 (3,8%), блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – у 9/159 (5,7%), ингибитор ИЛ-5 – у 1/159 (0,6%), анти-В-клеточный препарат (белимумаб) – у 5/159 (3,1%). От 2 до 4 противоревматических препаратов – комбинации синтетических и биологических БМПРП с ГК (или без) – получали 197/294 (67%) пациентов (табл. 2). Длительность противоревматической терапии на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19 в общей когорте составила 42 (11,82;86,94) [0,07;197,93] мес.

Противоревматическая терапия после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями, включенных в исследование

После пассивной иммунизации противоревматическая терапия проводилась уже всем пациентам, включенным в исследование.

ГК получали 130/300 (43,3%) пациентов, синтетические сБМПРП – 225/300 (75,0%), таргетные сБМПРП – 49/300 (16,3%); ГИБП применялись у 220/300 (73,3%) пациентов, из них ингибиторы ФНО-α – у 108/220 (49,1%), ИЛ-6р – у 41/220 (18,6%), ИЛ-1 – у 23/220 (10,5%), ИЛ-17 – у 7/220 (3,2%), блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – у 12/220 (5,5%), ингибитор ИЛ-5 – у 1/220 (0,5%), анти-В-клеточные препараты у 28/220 (12,7%) (белимумаб – у 7/28 (25%), ритуксимаб – у 21/28 (75%)) (табл. 2).

Через 3, 6 и 9 мес. после пассивной иммунизации COVID-19 в условиях проведения противоревматической терапии доля пациентов в стадии ремиссии РЗ увеличилась с 51,3% (154/300) до 79,6% (238/299), 87% (259/298) и 94% (264/280); в стадии обострения – уменьшилась с 49% (146/300) до 20% (61/299), 13% (39/298) и 6% (16/280) пациентов, соответственно, p=0,001, p=0,001, p=0,001.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ревматическими заболеваниями, включенных в исследование, на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19, n=300

Показатели	**Всего n=300**	**Пациенты с ЮА n=182 (60,7%)**	**Пациенты с ЮАС n=15 (5%)**	**Пациенты с СКВ n=38 (12,7%)**	**Пациенты с ЮСД n=10 (3,3%)**	**Пациенты с ЮДМ n=19 (6,3%)**	**Пациенты с системным васкулитом n=36 (12%)**
Девочки, абс. (%)	194 (64,7)	113 (62,1)	4 (26,7)	31 (81,6)	9 (90,0)	12 (63,2)	25 (69,4)
Мальчики, абс.(%)	106 (35,3)	69 (37,9)	11 (73,3)	7 (18,4)	1 (10,0)	7 (36,8)	11 (30,6)
Возраст дебюта РЗ, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	9,97 (5,08; 12,84) [0,31; 17,64]	7,25 (3,24; 11,75) [0,31; 17,64]	13,57 (11,98; 15,07) [9,07; 15,27]	12,86 (11,42; 13,90) [4,13; 16,58]	7,14 (5,59; 10,80) [3,1; 12,52]	9,40 (5,66; 11,84) [3,07; 16,35]	12,13 (8,04; 14,58) [1,4; 17,62]
Длительность периода между дебютом РЗ и доконтактной профилактикой COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	4,75 (1,96; 9,10) [0,08; 16,50]	7,03 (3,05; 10,57) [0,08; 16,50]	2,05 (1,17; 3,03) [0,2; 4,18]	1,65 (0,97; 3,72) [0,08; 13,30]	7,16 (4,03; 8,76) [2,95; 10,23]	4,15 (2,71; 6,90) [0,22; 13,5]	2,55 (1,37; 5,47) [0,15; 11,11]
Возраст на момент проведения доконтактной профилактики COVID-19, годы, Me (Q1; Q3), [min; max]	14,77 (13,21; 16,21) [12,02; 17,98]	14,56 (13; 15,99) [12,02; 17,95]	16,18 (14,04; 17,02) [12,1; 17,91]	15,32 (13,67; 16,68) [12,29; 17,89]	14,77 (13,65; 15,50) [12,25; 16,91]	13,80 (12,75; 15,99) [12,08; 16,95]	15,55 (13,54; 16,86) [12,2; 17,98]
Число пациентов в стадии ремиссии РЗ, абс. (%)	154 (51,3)	107 (58,8)	7 (46,7)	7 (18,4)	1 (10,0)	8 (42,1)	24 (66,7)
Число пациентов в стадии обострения РЗ, абс. (%)	146 (48,7)	75 (41,2)	8 (53,3)	31 (81,6)	9 (90,0)	11 (57,9)	12 (33,3)
Число пациентов, перенесших COVID-19 в анамнезе, абс. (%)	163 (54,0)	98 (53,8)	10 (66,7)	19 (50,0)	7 (70,0)	12 (63,2)	17 (47,2)

Эффективность доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) у детей с ревматическими заболеваниями

Частота развития ОРИ после проведения доконтактной профилактики COVID-19 за период наблюдения составила 255,7/100 пациенто-лет, подтвержденной новой коронавирусной инфекции – 3,2/100 пациенто-лет (против 18,7/100 пациенто-лет – до проведения пассивной иммунизации, p=0,001).

К 3-му месяцу наблюдения после проведения пассивной иммунизации препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб зарегистрировано 4 случая лабораторно подтвержденной методом ПЦР новой коронавирусной инфекции, с 6-го по 9-й месяц наблюдения – 2 новых случая. Таким образом, после проведения доконтактной профилактики препаратом тиксагевимаб+цилгавимаб COVID-19 перенесли 6/300 (2%) пациентов (163/300 (54%) пациентов – до проведения пассивной иммунизации, p=0,001) с бессимптомным/легким течением. Противоревматическую терапию на время COVID-19 отменили 3/6 пациентов, обострение заболевания не зарегистрировано ни у одного ребенка.

Безопасность доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) – влияние на активность ревматических заболеваний у детей

Влияние доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность юношеского артрита

Юношеский артрит без системных проявлений

Ремиссия ЮА без системных проявлений на момент пассивной иммунизации наблюдалась у 70/129 (54%) пациентов, стадия обострения – у 59/129 (46%). У пациентов в стадии обострения активность болезни, по мнению врача, (ВАШ) составила 47 (34;57) [5;79] баллов, по индексу JADAS71 – 11,4 (7;16) [1;37,9] баллов, Me числа суставов с активным артритом – 2 (1;5) [0;23], показателя СОЭ – 6 (2;12) [2;62] мм/час, концентрации СРБ сыворотки крови – 0,9 (0,3;3;1) [0,1;23,4] мг/л). У 29/59 (49%) пациентов отмечалась утренняя скованность, у 9/59 (15%) – активный увеит. Состояние здоровья, по мнению родителей/пациентов, оценивалось, как плохое (балл ВАШ – 48 (36;65) [5;87]).

В течение периода наблюдения после пассивной иммунизации нарастания активности ЮА без системных проявлений не зарегистрировано. Напротив, на фоне проводимой противоревматической терапии наблюдалось снижение клинических и лабораторных показателей активности ЮА, о чем свидетельствует статистически значимое снижение индекса JADAS71 к 3 мес. до 6 (3;10,5) [1;20,1], p=0,001, к 6 мес. - до 6 (3;9) [2;11], p=0,001, к 9 мес. - до 0 (0;0) [0;2] баллов, p=0,036 (табл. 3).

Через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 ремиссия ЮА без системных проявлений на фоне проводимой противоревматической терапии достигнута у 107/129 (83%), 118/129 (91%) и 119/122 (98%) пациентов, обострение наблюдалось у 22/129 (17%), 11/129 (9%), 3/122 (3%), соответственно, p=0,001, p=0,008, p=0,015.

Юношеский артрит с системным началом

Стадия ремиссии системного ЮА на момент проведения пассивной иммунизации наблюдалась у 37/53 (70%), стадия обострения – у 16/53 (30%) пациентов: утренняя скованность – у 6 (37,5%),

Таблица 2. Противоревматическая терапия на момент и после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями, включенных в исследование

	Всего пациентов		**Пациенты с ЮА**	**Пациенты с ЮАС**	**Пациенты с СКВ**	**Пациенты с ЮСД**	**Пациенты с ЮДМ**	**Пациенты с системным васкулитом**
На момент проведения	**n=294**		**n=178**	**n=13**	**n=38**	**n=10**	**n=19**	**n=36**
После проведения	**n=300**		**n=182**	**n=15**	**n=38**	**n=10**	**n=19**	**n=36**
Препараты	**Число пациентов абс. (%)**	**Дозы, Me (Q1; Q3) [min; max]**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**	**Число пациентов абс. (%)**
Глюкокортикоиды:	**131 (44,6)**	-	**35 (19,7)**	**2 (15,4)**	**37 (97,4)**	**8 (80,0)**	**18 (94,7)**	**31 (86,1)**
	130 (43,3)	-	**33 (18,1)**	**2 (13,3)**	**38 (100)**	**8 (80,0)**	**18 (94,7)**	**31 (86,1)**
Пероральные (мг/кг/сут)	128 (43,5)	0,2 (0,15; 0,5) [0,03; 2]	32 (18,0)	2 (15,4)	37 (97,4)	8 (80,0)	18 (94,7)	31 (86,1)
	130 (43,3)	0,4 (0,15; 0,75) [0,03; 2]	33 (11,0)	2 (13,3)	38 (100)	8 (80,0)	18 (94,7)	31 (86,1)
Внутривенные	25 (8,5)	-	13 (7,3)	0 (0,0)	3 (7,9)	1 (10,0)	2 (10,5)	6 (16,7)
	7 (2,3)	-	1 (0,5)	0 (0,0)	4 (10,5)	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (2,8)
Стандартные синтетические БМПРП	**229 (77,9)**	-	**121 (68,0)**	**9 (23,1)**	**38 (100,0)**	**10 (100,0)**	**18 (94,7)**	**33 (91,7)**
	225 (75,0)	-	**114 (62,6)**	**10 66,7)**	**38 (100)**	**10 (100,0)**	**19 (100,0)**	**34 (94,4)**
Таргетные синтетические БМПРП	**11 (3,7)**	-	**7 (3,9)**	**0 (0,0)**	**1 (2,6)**	**1 (10,0)**	**1 (5,3)**	**1 (2,8)**
	49 (16,3)	-	**30 (16,5)**	**0 (0,0)**	**4 (10,5)**	**4 (40,0)**	**7 (36,8)**	**4 (11,1)**
ГИБП	**159 (54,1)**	-	**132 (74,2)**	**9 (23,1)**	**5 (13,2)**	**2 (20,0)**	**1 (5,3)**	**10 (27,8)**
	220 (73,3)	-	**165 (90,7)**	**15 (100)**	**13 (34,2)**	**6 (60,0)**	**4 (21,1)**	**17 (47,2)**

активные системные проявления – у 9/16 (56%) пациентов (лихорадка и лимфаденопатия – у 3/16 (18%), сыпь – у 8/16 (50%), гепато- и/или спленомегалия – у 2/16 (12,5%)). Среднее число системных проявлений на одного пациента составило 1,6, Me числа суставов с активным артритом – 0,5 (0;2). При лабораторном исследовании выявлялись гипохромная анемия, лейкоцитоз, нейтрофилез, тромбоцитоз, медиана показателя СОЭ составила 4,5 (2;22) [2;71] мм/час, концентрации СРБ в сыворотке крови – 1 (0,3;4,4) [0,1;128,7] мг/л. Активность заболевания по индексу JADAS71 и мнению врача (ВАШ) составили 8 (7;9,5) и 47 (34;57) баллов, соответственно. Родители/пациент характеризовали состояние здоровья, как плохое (ВАШ родителя/пациента - 48 (36;65) баллов).

В течение периода наблюдения после пассивной иммунизации нарастания активности сЮА не зарегистрировано. Напротив, на фоне проводимой противоревматической терапии наблюдалось купирование системных проявлений, снижение клинических и лабораторных показателей активности сЮА у пациентов в обострении заболевания, о чем свидетельствует статистически значимое снижение индекса JADAS71 к 3 мес. до 4,5 [1;8], p=0,001, к 6 мес. - до 3 [1;5] баллов; к 9 мес. - ни у одного пациента не зарегистрировано обострение заболевания (табл. 3).

Через 3 и 6 мес. после проведения пассивной иммунизации COVID-19 на фоне противоревматической терапии ремиссия сЮА достигнута у 50/52 (96%), через 9 мес. – у всех 50/50 (100%) пациентов, продолживших наблюдение, p=0,001, p=1,000, p=0,158, соответственно. В целом через 3, 6 и 9 мес. доля пациентов с юношеским артритом в стадии ремиссии увеличилась с 59% (107/182) до 87% (157/181), 93% (168/181) и 98% (169/172); в стадии обострении – уменьшилась с 41% (75/182) до 13,3% (24/181), 7,2% (13/181) и 1,7% (3/172), соответственно, p=0,001, p=0,003, p=0,015.

Юношеский анкилозирующий спондилит

На момент проведения пассивной иммунизации против новой коронавирусной инфекции стадия ремиссии ЮАС зарегистрирована у 7/15 (47%), стадия обострения – у 8/15 (53%) пациентов. Число суставов с активным артритом у пациентов в стадии обострения составило 2,5 (0,5;3) [0;4], активных энтезитов – 2 (1,3;3,8) [0;4]. Поражение суставов сопровождалось утренней скованностью у 5/8 (63%), воспалительной болью в спине – у 7/15 (88%), ригидностью позвоночника – у 5/15 (63%) пациентов, плохим самочувствием, по мнению родителя/пациента (ВАШ – 62 (34;75,8) [32;76] балла), высокой активностью по индексу JSpADA (4,3 (3,5;6,8) [2;7] балла). Медиана показателя СОЭ составила 26,5 (15;36) [7;59] мм/час, концентрации СРБ сыворотки крови – 4,6 (2,8;13) [0,1;31] мг/л.

В течение 9 мес. наблюдения после пассивной иммунизации против COVID-19 нарастания активности ЮАС не отмечалось. Напротив, на фоне проводимой противоревматической терапии отмечалось снижение клинических и лабораторных показателей активности заболевания, о чем свидетельствует уменьшение индекса активности юношеского анкилозирующего спондилита JSpADA к 3 мес. до 2,5 (2;2,8) [2;3], p=0,014, к 6 мес. – до 2 (1,8;2,8) [1,5;3], p=0,145, к 9 мес. – до 2,5 [2;3] баллов, p=0,567 (табл. 3). Доля пациентов в стадии ремиссии ЮАС увеличилась с 46,7% (7/15) до 67% (10/15) через 3 и 6 мес. и 85% (11/13) – через 9 мес.; в стадии обострения – снизилась с 53,3% (8/15) до 33% (5/15) через 3 и 6 мес. и 15% (2/13) – через.9 мес., p=0,084, p=1,000, p=0,084.

Таблица 3. Показатели активности ревматических заболеваний на момент и через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

Стадия заболевания	**Контрольные точки**				
	На момент проведения	**После проведения**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Общая когорта	**n=300**	**n=300**	**n=299**	**n=298**	**n=280**
Обострение	**n=146 (49%)**	**n=146 (49%)**	**n=61 (20%)**	**n=39 (13%)**	**n=16 (6%)**
Ремиссия	**n=154 (51%)**	**n=154 (51%)**	**n=238 (80%)**	**n=259 (87%)**	**n=264 (94%)**
Юношеский артрит без системных провлений JADAS71, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***	***n=129*** 0 (0;10,5) [0;37,9]	***n=129*** 0 (0;10) [0;36,5] **0,901**	***n=129*** 0 (0;0) [0;20,1] **0,001***	***n=129*** 0 (0;0) [0;11] **0,001***	***n=122*** 0 (0;0) [0;2] **0,036***
	n=59 11,4 (7;16) [1;37,9]	***n=59*** 10,5 (6;14) [1;36,5] **0,845**	***n=22*** 6 (3;10,5) [1;20,1] **0,001***	***n=11*** 6 (3;9) [2;11] **0,001***	***n=3*** 2 (1;2) [1;2] **0,045***
	n=70 0 (0;0) [0;0]	***n=70*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=107*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=118*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=119*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**
Юношеский артрит с системным началом JADAS71, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***	***n=53*** 0 (0;7) [0;17,5]	***n=53*** 0 (0;6,5) [0;17] **0,742**	***n=52*** 0 (0;0) [0;8] **0,001***	***n=52*** 0 (0;0) [0;5] **0,673**	***n=50*** 0 (0;0) [0;0] **0,582**
	n=16 8 (7;9,5) [0,1;17,5]	***n=16*** 7,5 (7;9,5) [0,1;17] **0,845**	***n=2*** 4,5 [1;8] **0,001***	***n=2*** 3 [1;5] **-**	***n=0*** **-**
	n=37 0 (0;0) [0;0]	***n=37*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=50*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=50*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=50*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**
Юношеский анкилозирующий спондилит JSpADA, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***	***n=15*** 2 (0;4,5) [0;7]	***n=15*** 2 (0;4,5) [0;6] **0,892**	***n=15*** 0 (0;2) [0;3] **0,009***	***n=15*** 0 (0;2) [0;3] **0,205**	***n=13*** 0 (0;1,5) [0;3] **0,960**
	n=8 4,3 (3,5;6,8) [2;7]	***n=8*** 4 (3,2;6,5) [2;6] **0,784**	***n=5*** 2,5 (2;2,8) [2;3] **0,014***	***n=5*** 2 (1,8;2,8) [1,5;3] **0,145**	***n=2*** 2,5 [2;3] **0,567**
	n=7 0 (0;0) [0;0]	***n=7*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=10*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=10*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=11*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**

Таблица 3. Показатели активности ревматических заболеваний на момент и через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, включенных в исследование (продолжение)

Стадия заболевания		**Контрольные точки**				
		На момент проведения	**После проведения**	**Через 3 мес.**	**Через 6 мес.**	**Через 9 мес.**
Общая когорта		**n=300**	**n=300**	**n=299**	**n=298**	**n=280**
Обострение		**n=146**	**n=146**	**n=61**	**n=39**	**n=16**
Ремиссия		**n=154**	**n=154**	**n=238**	**n=259**	**n=264**
Системная красная волчанка SELENA-SLEDAI, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***		***n=38*** 8 (2; 17,75) [0; 38]	***n=38*** 8 (2; 17,75) [0; 38] **1,000**	***n=38*** 2 (0; 8) [0; 31] **0,001***	***n=37*** 1 (0; 2) [0; 30] **0,027***	***n=34*** 0 (0; 0) [8; 26] **0,057**
		n=31 8 (2; 17,75) [0; 38]	***n=31*** 8 (2; 17,75) [0; 38] **1,000**	***n=12*** 2 (0; 8) [0; 31] **0,001***	***n=7*** 1 (0; 2) [0; 30] **0,027***	***n=4*** 0 (0; 2) [0; 26] **0,057**
		n=7 0 (0;0) [0;0]	***n=7*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=26*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=30*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=30*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**
Юношеский дерматомиозит DAS, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***		***n=19*** 3 (0; 8) [0; 12]	***n=19*** 3 (0; 8) [0; 12] **1,000**	***n=19*** 0 (0; 4) [0; 12] **0,002***	***n=19*** 0 (0; 4) [0; 9] **0,050**	***n=19*** 3,5 (0; 4,7) [0; 9] **0,193**
		n=11 6 (2; 9) [1; 12]	***n=11*** 6 (2; 9) [1; 12] **1,000**	***n=9*** 4 (4;7,5) [2;12] **0,036***	***n=7*** 4 (4;9) [2;9] -	***n=4*** 4 (3,75;7,5) [3;9] -
		n=9 0 (0;0) [0;0]	***n=9*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=10*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=12*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**	***n=15*** 0 (0;0) [0;0] **1,000**
Ювенильная склеродермия J4S, Me (Q1; Q3) [min; max] **p-value***		***n=10*** 2 (1; 4) [0; 8]	***n=10*** 2 (1; 4) [0; 8] **1,000**	***n=10*** 2 (1; 3) [0; 5] **0,720**	***n=10*** 2 (0,75; 3) [0; 3] **0,720**	***n=10*** 1,5 (0; 3) [0; 3] **1,000**
Системные васкулиты PVAS, Me (Q1; Q3 [min; max] **p-value***	**новые**	***n=36*** 0 (0; 0) [0; 5]	***n=36*** 0 (0; 0) [0; 3] **1,000**	***n=36*** 0 (0; 0) [0; 3] **0,120**	***n=36*** 0 (0; 0) [0; 1] **0,230**	***n=36*** 0 (0; 0) [0; 0] **1,000**
	постоянные	1 (1; 3) [0; 8]	1 (1; 2,75) [0; 7] **1,000**	1 (1; 2,75) [0; 7] **0,360**	1 (0; 2,75) [0; 7] **1,000**	1 (0; 2) [0; 7] **0,860**

Влияние доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность системной красной волчанки

На момент проведения пассивной иммунизации против новой коронавирусной инфекции у 7/38 (18%) пациентов зарегистрирована стадия ремиссии с СКВ, у 31/38 (82%) – стадия обострения. Поражение ЦНС зарегистрировано у 10/31 (32%) пациентов, васкулит – у 14/31 (45%), артрит – у 7/31 (23%), миозит – у 1/31 (3%), сыпь – у 5/31 (16%), алопеция – у 6/31 (19%), язвы слизистых оболочек – у 3/31 (8%), плеврит – у 1/31 (3%), перикардит и лихорадка – у 2/31 (7%) пациентов, поражение почек отмечалось у 8/31 (26%) пациентов. У 14/31 (45%) пациентов наблюдалась гипокомплементемия, у 2/31 (7%) – тромбоцитопения, у 6/31 (19%) – лейкопения. Повышение уровня антител к нативной ДНК зарегистрировано у 13/31 (42%) пациентов. Индекс активности СКВ SELENA-SLEDAI у пациентов в стадии обострения составил 8 (2;17,75) [0;38] баллов.

Через 3, 6 и 9 мес. после проведения доконтактной профилактики нарастания активности заболевания не зарегистрировано, напротив, на фоне проведения противоревматической терапии клинические и лабораторные показатели активности СКВ снижались, о чем свидетельствует снижение показателя активности СКВ SELENA-SLEDAI у пациентов в стадии обострения к 3 мес. до 2 (0;8) [0,31], p=0,001, к 6 мес. - до 1 (0,2) [0;30], p=0,027, к 9 мес. - до 0 (0; 2) [0; 26] баллов, p=0,057 (табл. 3). Доля пациентов в стадии ремиссии СКВ статистически достоверно увеличилась с 18% (7/38) до 68% (26/38), 81% (30/37), 88% (30/34), в стадии обострения – уменьшилась с 82% (31/38) до 32% (12/38), 19% (7/37), 12% (4/34), соответственно, p=0,001, p=0,026, p=0,046, через 3, 6, 9 мес., соответствнно.

Влияние доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность юношеского дерматомиозита

На момент проведения пассивной иммунизации против новой коронавирусной инфекции стадия ремиссия ЮДМ зарегистрирована у 8/19 (42%), стадия обострения – у 11/19 (58%) пациентов. У 8/11 (73%) наблюдался миопатический синдром: слабость мышц шеи – у 3/11 (27%), слабость мышц верхних конечностей – у 5/11 (45%), слабость мышц нижних конечностей, симптом Говерса и нарушение походки – у 8/11 (73%), в связи с чем 5/11 (45%) пациентов нуждались в помощи при ходьбе по лестнице и ежедневной активности, а 3/11 (9%) испытывали усталость после прогулки и общую слабость. Кожный синдром отмечался у 5/11 (45%) пациентов: признаки васкулита – у 3/11 (27%), эритема – у 4/11 (36%), симптом Готтрона – у 4/11 (36%). Показатель индекса активности болезни DAS у пациентов в обострении ЮДМ на момент проведения доконтактной профилактики составил 6 (2; 9) [1; 12] баллов.

В течение всего периода после пассивной иммунизации нарастания активности заболевания не зарегистрировано, напротив, на фоне проведения противоревматической терапии показатели активности ЮДМ статистически значимо снижались. Через 3 мес. индекс активности юношеского дерматомиозита DAS у пациента в обострении заболевания статистически значимо снизился до 4 (4;7,5) [2;12] баллов, p=0,036, далее сохранял тенденцию к снижению через 6 и 9 мес. наблюдения и составил 4 (4;9) [2;9] и 4 (3,75;7,5) [3;9] балла, соответственно (табл.3). Через 3, 6 и 9 мес. доля пациентов в стадии ремиссии ЮДМ увеличилась с 42% (8/19) до 53% (10/19), 63% (12/19), 79% (15/19), в стадии обострения

– уменьшилась с 58% (11/19) до 47% (9/19), 37% (7/19), 21% (4/19), соответственно, p=0,318, p=0,158, p=0,084.

Влияние доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность ювенильной склеродермии

На момент проведения пассивной иммунизации против COVID-19 у 1/10 (10%) пациентов зарегистрирована стадия ремиссии ЮСД, у 9/10 (90%) – стадия обострения: у 1/10 (10%) – снижение индекса массы тела <1-го перцентиля, у 3/10 (30%) – синдром Рейно и ограничение объема движений в суставах, у 1/10 (10%) – гипокинезия дистальной трети пищевода по данным ЭГДС; у 2/10 (20%) – изменения легких по типу «сотового легкого» по данным КТ органов грудной клетки, у 1/10 (10%) – аритмия, которая расценивалась как проявление основного заболевания. Индекс Роднана варьировал от отсутствия изменений (3/10 (30%)) до умеренного уплотнения кожи (2/10 (20%)). Показатель индекса активности болезни J4S составил 2 (1; 4) [0; 8] балла.

В течение всего периода наблюдения после доконтактной профилактики нарастания активности заболевания не зарегистрировано, напротив, на фоне проведения противоревматической терапии клинические показатели активности ЮСД снижались, о чем свидетельствует тенденция к уменьшению показателя индекса J4S до 2 (1; 3) [0; 5], 2 (0,75; 3) [0; 3] и 1,5 (0; 3) [0; 3] балла p=0,720, p=0,720, p=1,000, через 3, 6 и 9 мес., соответственно (табл. 3). Через 3, 6 и 9 мес. доля пациентов в стадии ремиссии ЮСД увеличилась с 10% (1/10) до 70% (7/10), 80% (8/10), 90% (9/10), соответственно, в активной стадии болезни – уменьшилась с 90% (9/10) до 30% (3/10), 20% (2/10), 10% (1/10), p=0,015, p=0,318, p=0,158, соответственно.

Влияние доконтактной профилактики COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) на активность системного васкулита

На момент проведения пассивной иммунизации против новой коронавирусной инфекции стадия ремиссии СВ зарегистрирована у 24/36 (67%), обострения – у 12/36 (33%) пациентов: поражение костно-мышечной системы наблюдалось у 6/12 (50%), кожных покровов – у 12/12 (100%), слизистых оболочек и глаз – у 5/12 (42%), ушей, носа и горла – у 4/12 (33%), дыхательной системы – у 9/12 (75%), сердечно-сосудистой системы – у 5/12 (42%), органов брюшной полости – у 2/12 (17%), почек – у 5/12 (42%) пациентов. Показатель индекса активности васкулита PVAS составил 1 (1;3) [0;8] балл для постоянных признаков, 0 (0;0) [0;5] баллов – для новых.

Через 3, 6 и 9 мес. после доконтактной профилактики нарастания активности заболевания не зарегистрировано. Напротив, на фоне проведения противоревматической терапии наблюдалась тенденция к снижению индекса PVAS соответственно до 0 (0; 0) [0; 3], p=0,120, 0 (0; 0) [0; 1], p=320, и 0 (0; 0) [0; 0] баллов, p=1,000, – для новых, до 1 (1; 2,75) [0; 7], p=0,360, 1 (0; 2,75) [0; 7], p=1,000, и 1 (0; 2) [0; 7] балла, p=0,860, – для постоянных признаков (табл. 3). Через 3. 6,9 мес. доля пациентов в стадии ремиссии СВ достоверно увеличилась с 67% (24/36) до 78% (28/36), 86% (31/36), 93% (30/32), в стадии обострения – уменьшилась с 33% (12/36) до 22% (8/36), 14% (5/36), 6% (2/32), p=0,206, p=0,084, p=0,001, соответственно.

Пассивная иммунизация против COVID-19 двухкомпонетным препаратом моноклональных антител (тиксагевимаб+цилгавимаб) у пациентов с ревматическими заболеваниями не сопровождалась аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа, иными местными и общими нежелательными явлениями вне зависимости от фазы заболевания (обострение/ремиссия).

ВЫВОДЫ

1. Пассивная иммунизация двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) – эффективная и безопасная опция профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями: юношеским артритом и системными заболеваниями соединительной ткани (системной красной волчанкой, юношеским дерматомиозитом, ювенильной склеродермией и системными васкулитами) вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов (глюкокортикоидов, иммунодепрессантов, генно-инженерных биологических препаратов и их комбинаций).

2. Всем пациентам с ревматическими заболеваниями для индукции/поддержания ремиссии проводится поликомпонентная иммуносупрессивная терапия: более чем 90% пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани – глюкокортикоидами и синтетическими иммунодепрессантами (гидроксихлорохин, метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил), более чем 70% с юношеским артритом – метотрексатом, биологическими препаратами (ингибиторами ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ко-стимулирующей молекулы, CD20+B-лимфоцитов) и селективными иммунодепрессантами (блокаторами Янус-киназ); 67% – комбинацией 2-4 противоревматических препаратов.

3. Дети с ревматическими заболеваниями относятся к группе высокого риска развития COVID-19 на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, формирующегося в условиях иммуносупрессивной терапии, подавляющей противовирусную активность врожденного и адаптивного иммунитета: на момент проведения доконтактной профилактики новую коронавирусную инфекцию перенесли 54% пациентов (частота 18,7/100 пациенто-лет); 42% и 58% – до и после дебюта ревматического заболевания, соответственно, в легкой форме – 68% и 90%, среднетяжелой с длительной фебрильной лихорадкой и пневмонией – 32% и 9%, в тяжелой форме с прогрессирующей дыхательной недостаточностью – 1%; с отменой противоревматических препаратов – 49%, обострением основного заболевания – одна треть пациентов.

4. Доконтактная профилактика COVID-19 двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) обеспечивает стойкий защитный эффект у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями вне зависимости от стадии болезни (обострение/ремиссия) и применяемых противоревматических препаратов; о чем свидетельствует статистически достоверное снижение частоты новой коронавирусной инфекции, подтвержденной ПЦР с определением РНК вируса, в течение 9 месяцев после пассивной иммунизации с 54% (18,7/100 пациенто/лет) до 2% (3,2/100 пациенто-лет), p=0,001 с бессимптомным/легким течением у подавляющего большинства, не сопровождающимся обострением основного заболевания у всех пациентов.

5. Пассивная иммунизация монклональными антителами к SARS-CoV-2 безопасна и не провоцирует обострение/повышение активности ревматических заболеваний у детей: через 9 месяцев

после введения тиксагевимаба с цилгавимабом доля пациентов в стадии ремиссии в условиях противоревматической терапии увеличилась с 51% до 94%; в стадии обострения – уменьшилась с 49% до 6% (p=0,001); индексы активности ювенильного артрита (JADAS71), юношеского анкилозирующего спондилита (JSpADA), системной красной волчанки (SELENA-SLEDAI) и юношеского дерматомиозита (DAS) достоверно снизились; ювенильной склеродермии (J4S) и системного васкулита (PVAS) продемонстрировали тенденцию к снижению.

6. Объем иммуносупрессивной терапии не влияет на клиническую эффективность пассивной иммунизации против SARS-CoV-2, об этом свидетельствует низкая частота развития COVID-19 (3,2/100 пациенто-лет) в течение 9 месяцев после доконтактной профилактики в условиях применения глюкокортикоидов у 43%, синтетических иммунодепрессантов – у 75%, увеличения частоты назначения селективных иммунодепрессантов более чем в пять раз, биологических препаратов (ингибиторов ФНО-α, ИЛ-6р, ИЛ-1β, ИЛ-17, ИЛ-5, антител к CD20+В-лмфоцитам, молекулы ко-стимуляции Т-лимфоцитов) – в полтора раза.

7. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) хорошо переносится пациентами с ревматическими заболеваниями, не сопровождается аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа, иными местными и общими нежелательными явлениями вне зависимости от фазы (обострение/ремиссия), тяжести и длительности заболевания, а также применяемых противоревматических препаратов и их комбинаций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 с целью предотвращения развития тяжелого течения инфекции рекомендована всем детям с ревматическими заболеваниями в фазе ремиссии/обострения до назначения и/или в условиях проведения противоревматической терапии.

2. До проведения доконтактной профилатики COVID-19 препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 всем пациентам с ревматическими заболеваниями рекомендовано проведение ПЦР-исследования с определением РНК SARS-CoV-2 в отделяемом со слизистой рта и носоглотки с целью исключения острого течения новой коронавирусной инфекции.

3. Пациентам с ревматическими заболеваниями рекомендовано проведение доконтактной профилатики COVID-19 препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 до назначения анти-В-клеточной терапии.

4. С целью контроля безопасности доконтактной профилатики COVID-19 препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 рекомендовано проведение мониторирования клинических и лабораторных показателей активности заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кокина М.Ю., Фомина Д.С., Лебедкина М.С., Мутовина З.Ю., Жолобова Е.С., Курбанова С.Х., Наргизян А.К., Фетисова А.Н., Анджель А.Е., Дворяковская Т.М., Шилькрот И.Ю., Алексеева Е.И. Эффективность и безопасность применения двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб + цилгавимаб) для доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов**

детского возраста с ревматическими заболеваниями. Предварительные результаты первого в Российской Федерации проспективного наблюдательного когортного исследования. Вопросы практической педиатрии, 2023; 18(1): 16–26. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-16-26.

2. Алексеева Е.И., Кокина М.Ю., Фомина Д.С., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Чомахидзе А.М., Ломакина О.Л., Чибисова К.В., Фетисова А.Н., Криулин И.А., Криулина Т.Ю., Крехова Е.А., Цулукия И.Т., Ботова М.С., Шингарова М.Ш., Кондратьева Н.М. Безопасность применения двухкомпонентного препарата моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб цилгавимаб) для доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции у детей с ревматическими заболеваниями. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (5): 8-28. – DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-5-8-28.

3. Кокина М.Ю., Алексеева Е.И., Фомина Д.С. Клинико-лабораторные характеристики вторичного гемофагоцитарного синдрома до и после начала пандемии COVID-19. Российский педиатрический журнал. 2024;27(3S):20-21. EDN: ewfsdu

4. Драпкина О.М., Алексеева Е.И., Никишина И.П., Дворяковская Т.М., Кабанова А.И., Салугина С.О., Крехова Е.А., Кокина М.Ю., Каледа М.И., Криулин И.А., Гарбузова Е.В., Ливзан М.А., Ершова А.И., Насонов Е.Л. Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН от 25.11.2024 "Достижения российской детской ревматологии". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(4):4371. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4371. EDN: OPHMZY.