



Обзор результатов клинических и пострегистрационных исследований препаратов антирабических моноклональных антител для постэкспозиционной профилактики бешенства

А.Ю. Бутырский¹ , А.С. Коровкин^{1,2,✉} , А.А. Мовсесянц¹ , В.А. Меркулов^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Малый Казенный пер., д. 5а, Москва, 105064, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Коровкин Алексей Сергеевич; a.s.korovkin@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Бешенство является абсолютно смертельным заболеванием при отсутствии адекватной антирабической помощи, которая в ряде случаев требует введения препаратов антирабического иммуноглобулина (АИГ) в сочетании с антирабической вакциной. Учитывая проблемы с поставками АИГ, получаемого из донорской крови, в мире ведутся разработки препаратов на основе нейтрализующих антирабических моноклональных антител (МкАТ), которые могут быть востребованы и в российской системе здравоохранения. **ЦЕЛЬ.** Описательный обзор результатов разработки, клинических и пострегистрационных исследований безопасности и эффективности препаратов антирабических моноклональных антител, предназначенных для постэкспозиционной профилактики бешенства в комбинации с антирабической вакциной.

ОБСУЖДЕНИЕ. В настоящее время в мире зарегистрированы три препарата антирабических МкАТ: два препарата в Индии – рекомбинантное человеческое антирабическое антитело и комбинированный препарат докаравимаба и миромавимаба; один препарат в Китае – ормутивимаб. Доклинические исследования подтвердили способность препаратов нейтрализовать вирус бешенства, в том числе уличные штаммы. В ходе проведения клинических исследований был установлен благоприятный профиль безопасности препаратов антирабических МкАТ (большинство нежелательных явлений носили транзиторный характер и разрешались самостоятельно) и отсутствие иммунной интерференции с вводимыми антирабическими вакцинами. Применение всех перечисленных препаратов не приводило к изменению иммунного ответа на завершённый курс вакцинации антирабической вакциной по сравнению с препаратами человеческого АИГ – на 42 сут исследования (через 4 нед. после введения последней дозы антирабической вакцины) титры вируснейтрализующих антител достигали 31,12 МЕ/мл для препарата рекомбинантного человеческого антирабического антитела и 122 МЕ/мл для комбинированного препарата докаравимаба и миромавимаба. В ходе контролируемых клинических исследований и пострегистрационных исследований препарата рекомбинантного человеческого антирабического антитела

и комбинированного препарата докарваимаба и миромавимаба не было зарегистрировано эпизодов заболевания бешенством у пациентов, получавших постэкспозиционную профилактику исследуемыми препаратами и антирабической вакциной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Препараты антирабических МкАТ представляют собой эффективную и безопасную альтернативу при реализации схемы постэкспозиционной профилактики бешенства, что подтверждено мировым опытом их применения. Внедрение таких препаратов в практику комплексной антирабической помощи в Российской Федерации позволит преодолеть потенциальный дефицит препаратов антирабических иммуноглобулинов. Ключевыми задачами для регистрации препаратов антирабических МкАТ являются оценка их кросс-реактивности с тканями человека *ex vivo* и подтверждение нейтрализующей активности против вирусных изолятов, циркулирующих в России и сопредельных государствах.

Ключевые слова: бешенство; постэкспозиционная профилактика; антирабический иммуноглобулин; антирабические вакцины; антирабические моноклональные антитела; клинические исследования

Для цитирования: Бутырский А.Ю., Коровкин А.С., Мовсесянц А.А., Меркулов В.А. Обзор результатов клинических и пострегистрационных исследований препаратов антирабических моноклональных антител для постэкспозиционной профилактики бешенства. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2025;25(4):365–375. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-365-375>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. В.А. Меркулов (с 2021 г.) является главным редактором, А.С. Коровкин (с 2024 г.) и А.А. Мовсесянц (с 2001 г.) – члены редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical trials and post-marketing studies of anti-rabies monoclonal antibodies for post-exposure prevention: A review

Alexey Yu. Butirskiy¹ , Alexey S. Korovkin^{1,2,✉} , Artashes A. Movsesyants¹ ,
Vadim A. Merkulov^{1,3} 

¹ *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

² *I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5A Maly Kazenny Ln., Moscow 105064, Russian Federation*

³ *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation*

✉ Alexey S. Korovkin; a.s.korovkin@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Rabies is an invariably fatal disease having no adequate cure; in some cases it requires administration of rabies immunoglobulin combined with rabies vaccine. Given the supply constraints of rabies immunoglobulin derived from donor blood, research is underway worldwide to develop preparations based on neutralising monoclonal antibodies (mAbs), which are potentially relevant for the Russian healthcare system.

AIM. This study aimed to perform a narrative review of the development, clinical trials, and post-marketing safety and efficacy studies of rabies monoclonal antibodies intended for post-exposure prophylaxis in combination with rabies vaccination.

DISCUSSION. Currently, three rabies mAb drugs have been registered worldwide. Of them, two are manufactured in India (a recombinant human anti-rabies antibody; a combination drug of docaravimab and miromavimab) and one in China (ormutivimab). Preclinical studies of these drugs have confirmed their ability to neutralise the rabies virus, including wild strains. Clinical trials have established a favourable safety profile for these anti-rabies mAbs (adverse events are generally transient and self-resolving) and a lack of immune interference with administered rabies vaccines. Administration of all the above drugs did not change immune response to the complete course of anti-rabies vaccination, unlike human immunoglobulin preparations. On Day 42 (4 weeks after the last dose of rabies vaccine), virus-neutralising antibody titers reached 31.12 IU/mL for the recombinant human rabies antibody preparation and 122 IU/mL for docaravimab and miromavimab combination. Controlled clinical trials and post-registration studies of the recombinant human rabies antibody and docaravimab-miromavimab combination showed no rabies episodes in patients receiving post-exposure prophylaxis with the study drugs and the rabies vaccine.

CONCLUSIONS. Anti-rabies mAb preparations are an effective and safe option for post-exposure rabies prophylaxis, confirmed by their worldwide use. Integrating these drugs into comprehensive patient care will help overcome the potential shortage of rabies immunoglobulins in the Russian Federation. When registering anti-rabies mAbs, key objectives are to assess cross-reactivity with human tissues *ex vivo* and confirm neutralising activity against viral isolates common in Russia and the neighbouring countries.

Keywords: rabies; post-exposure prophylaxis; rabies immunoglobulin; rabies vaccines; monoclonal antibodies; mAbs; clinical trials

For citation: Butirskiy A.Yu., Korovkin A.S., Movsesyants A.A., Merkulov V.A. Clinical trials and post-marketing studies of anti-rabies monoclonal antibodies for post-exposure prevention: A review. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(4):365–375. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-365-375>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D registry No. 124022200103-5).

Disclosure. V.A. Merkulov has been the Editor-in-Chief of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2021. A.S. Korovkin and A.A. Movsesyants have been members of the Editorial Board of the journal since 2024 and 2001, respectively. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бешенство – это зоонозное вирусное заболевание с летальным исходом при отсутствии своевременного лечения. Клиническая картина характеризуется прогрессирующим острым вирусным энцефалитом. Большинство случаев бешенства в мире развиваются вследствие укусов инфицированными животными, чаще всего собаками. Последствия воздействия вируса бешенства зависят от ряда факторов, включая локализацию и тяжесть ранения (укуса), а также своевременность оказания антирабической медицинской помощи в формате постэкспозиционной профилактики (ПЭП) [1]. Согласно данным по восточноафриканскому региону, в отсутствие ПЭП вероятность развития бешенства при укусе инфицированным животным в область головы может достигать 55%, в область верхних конечностей – 22%, туловища – 9%, нижних конечностей – 12% соответственно [2].

ПЭП представляет собой комплекс мер, включающий местную обработку раны и иммунизацию только антирабической вакциной (АРВ) либо комплексную профилактику с ис-

пользованием АРВ и антирабического иммуноглобулина (АИГ) гетерологического (из плазмы крови лошадей) или гомологического (антирабический иммуноглобулин человеческий, АИГЧ). АРВ формирует активный поствакцинальный иммунитет. Применение АИГ – метод пассивной иммунизации, обеспечивающий нейтрализацию вируса бешенства в месте укуса до формирования специфического иммунного ответа за счет продукции вируснейтрализующих антител. При комбинированном назначении АРВ и АИГЧ сначала вводят АИГЧ, затем начинают вакцинацию. Антирабические препараты назначают как можно раньше после контакта с бешеным, подозрительным на бешенство или неизвестным животным. Гетерологичный иммуноглобулин назначают, как правило, не позднее 3 сут после контакта, АИГЧ – не позднее чем через 7 сут после потенциальной экспозиции.

Применяемые в настоящее время АИГ производят из донорской человеческой крови или плазмы, а также из плазмы крови лошадей. Считается, что человеческий и лошадиный АИГ

эквивалентны по профилактической эффективности [3]. Тем не менее существуют проблемы с применением АИГ, такие как недостаточные объемы производства, ограничения логистики и необходимость обеспечения холодной цепи, что особенно важно для высокоэндемичных стран. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире не более 2% пациентов обеспечиваются АИГ при наличии показаний к его введению¹ [4].

Для преодоления ограничений, связанных с производством иммуноглобулинов из донорского материала, был разработан способ пассивной иммунизации с применением препаратов моноклональных антител (МкАТ), высокоспецифичных к вирусу бешенства. МкАТ производятся с использованием технологии рекомбинантной ДНК в контролируемых условиях, а стоимость производства МкАТ постоянно снижается.

Цель работы – описательный обзор результатов разработки, клинических и пострегистрационных исследований безопасности и эффективности препаратов антирабических моноклональных антител, предназначенных для постэкспозиционной профилактики бешенства в комбинации с антирабической вакциной.

Поиск публикаций по разработке, клиническим исследованиям и применению антирабических МкАТ был выполнен по базам данных PubMed, clinicaltrials.gov за период 2011–2025 гг. по следующим ключевым словам: «rabies virus», «monoclonal antibody», «post-exposure prophylaxis», «clinical trials», «rabies vaccine», «rabies immunoglobulin».

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Стратегия постэкспозиционной профилактики бешенства

Тактика и процедура проведения ПЭП определяются категорией риска воздействия вируса бешенства, которая классифицируется в зависимости от вида контакта с животным. Рекомендуемые схемы введения АРВ и АИГ в соответствии с категориями риска в Российской Федерации представлены в *таблице 15* (опубликована на сайте журнала²).

Согласно СанПиН 3.3686-21³ комбинированный курс иммунизации АРВ и АИГ назначают во всех случаях, когда есть угроза возникновения

заболевания с коротким инкубационным периодом: при повреждениях опасной локализации, множественных и обширных укусах, а также повреждениях, нанесенных дикими и домашними хищными животными с подтвержденным или неизвестным диагнозом, и укусах летучими мышами. В соответствии с требованиями ВОЗ введение АИГ совместно с АРВ показано при контактах III категории риска воздействия вируса бешенства [1].

Эпидемиологическая ситуация по бешенству в Российской Федерации остается неблагоприятной [5]. Ежегодно в России около 350 тыс. человек нуждаются в ПЭП с применением АИГ в комбинации с АРВ⁴. Наиболее часто используемым препаратом является АИГ из сыворотки крови лошади [6]. Однако применение гетерологичных АИГ сопряжено с рисками. По данным пострегистрационного мониторинга препаратов гетерологичных АИГ, из 25 сообщений зарегистрированы случаи анафилактического шока (1 случай), васкулита (1 случай), сывороточная болезнь (6 случаев), крапивница (7 случаев), кожные реакции (5 случаев), местные и общие реакции (5 случаев) [7]. Для снижения частоты нежелательных явлений актуальна разработка иммуноглобулина из сыворотки крови человека [8].

Согласно позиции ВОЗ по антирабическим вакцинам ввиду сложностей с производством и распространением АИГЧ рекомендуется в качестве альтернативы применять препараты антирабических МкАТ [1]. В настоящее время в мире зарегистрированы три препарата антирабических МкАТ, которые рекомендованы ВОЗ (*табл. 1*).

Препарат на основе рекомбинантных человеческих МкАТ IgG1 был первоначально разработан компанией MassBiologics (США) под кодом 17С7, а впоследствии лицензия на его производство была приобретена компанией Serum Institute of India (Индия). Мишенью антитела 17С7 является конформационный эпитоп в районе III антигенного сайта внешнего домена G-гликопротеина вируса бешенства (а.о. 336–342) [10]. В эксперименте на хомяках МкАТ 17С7 продемонстрировали более высокую нейтрализующую активность в отношении фиксированного штамма вируса бешенства в тесте летального заражения, чем лошадиный или человеческий АИГ,

¹ Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection. 2nd ed. Geneva: WHO; 2007.

² <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-365-375-table-s1>

³ СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4).

⁴ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2025.

Таблица 1. Препараты антирабических моноклональных антител (МкАТ), зарегистрированные за рубежом
Table 1. Antirabies monoclonal antibodies preparations registered abroad

Препарат <i>Monoclonal antibody</i>	МНН <i>International non-proprietary name</i>	Производитель <i>Manufacturer</i>	Основные сведения <i>Key details</i>
Rabishield	Рекомбинантные человеческие моноклональные антирабические антитела (действующее вещество) <i>Recombinant human anti-rabies antibodies (active pharmaceutical ingredient)</i>	Serum Institute of India PVT. Ltd. (SIPL) (Индия / <i>India</i>)	Зарегистрирован в Индии 2016 г. Однокомпонентный препарат МкАТ к III антигенному сайту G-гликопротеина вируса бешенства <i>Registered in India in 2016; a single-component monoclonal antibody to the III antigenic site of the rhabdovirus G protein</i>
Twinrab	Докаравимаб + миромавимаб <i>Docaravimab + miromavimab</i>	Zyudus (Индия / <i>India</i>)	Зарегистрирован в Индии 2019 г. Двухкомпонентный комбинированный препарат МкАТ к I (докаравимаб) и II (миромавимаб) сайтам G-гликопротеина вируса бешенства <i>Registered in India in 2019. A two-component combination drug containing monoclonal antibodies to sites I (docaravimab) and II (miromavimab) of the rhabdovirus G protein</i>
Ormutivimab	Ормутивимаб <i>Ormutivimab</i>	North China Pharmaceutical Group New Drug Research & Development Co. Ltd. (KHP/ <i>China</i>)	Зарегистрирован в Китае 2022 г. Однокомпонентный препарат МкАТ к I сайту G-гликопротеина вируса бешенства <i>Registered in China in 2022. A single-component mAb drug targeting site I of the rhabdovirus G protein</i>

Таблица составлена авторами с использованием источника [9] / The table was adapted by the authors from [9]

не влияя при этом на иммуногенность АРВ. Эффективность 17С7 была подтверждена *in vitro* по способности нейтрализовать изоляты вируса бешенства из разных географических регионов, включая Индию, а его активность *in vivo* (реакция нейтрализации) была сопоставима с АИГЧ [11].

Двухкомпонентный комбинированный препарат (докаравимаб+миромавимаб) производства Zyudus (Индия) состоит из двух мышинных МкАТ, нацеленных на разные эпитопы G-гликопротеина вируса бешенства. Этот препарат и его компоненты продемонстрировали нейтрализующую эффективность против широкого спектра изолятов вируса бешенства и родственных ему вирусов в различных биологических моделях и исследованиях *in vitro*, в том числе на панели вирусов, рекомендованной ВОЗ [12, 13].

Результаты клинических исследований препарата рекомбинантного человеческого моноклонального антирабического антитела

Клиническая разработка антирабического МкАТ включала два этапа: киническое исследование (КИ) фазы I с эскалацией дозы и КИ фазы II/III с демонстрацией не меньшей эффективности по сравнению со стандартной схемой ПЭП.

Клиническое исследование фазы I было открытым [14]. Первичной конечной точкой КИ была оценка безопасности препарата; вторичной конечной точкой – определение сывороточных концентраций и вируснейтрализующей активности (ВНА) после вакцинации АРВ

в разных группах участников исследования. Набор пациентов проводился в 2009–2010 гг. Из 165 набранных субъектов исключили 91 (3 – ПЭП в анамнезе; 6 – отказ от участия в исследовании; 61 – отклонения лабораторных показателей; 4 – острое или хроническое заболевание; 17 – отзыв согласия). Применялись следующие стандартные критерии невключения для контролируемых КИ иммунобиологических лекарственных препаратов: введение любого МкАТ, АИГ и/или АРВ; любая ПЭП бешенства в анамнезе; острая лихорадка; инфекционное или хроническое заболевание; грудное вскармливание; серологически подтвержденные ВИЧ, гепатит В или гепатит С; хронический алкоголизм, употребление инъекционных наркотических средств; вакцинация или переливание сыворотки, плазмы крови, введение препаратов крови в течение предшествующих 30 сут [14].

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе участников ($n=4$) распределяли в две группы по 2 человека для оценки безопасности препарата в дозировке 1 или 3 МЕ/кг. Участники исследования оставались под наблюдением в течение 28 сут. После оценки результатов первого этапа и признания удовлетворительного профиля безопасности препарата переходили ко второму этапу с включением 70 субъектов. На втором этапе КИ участников распределяли на 4 группы. В 1 группе участники исследования получали только АРВ ($n=10$); во 2 группе – АРВ в сочетании с АИГЧ в концентрации 20 МЕ/кг ($n=10$); в 3 группе – АРВ

в сочетании с исследуемым препаратом антирабического МкАТ в дозировках 1, 3, 10 и 20 МЕ/кг ($n=40$); в 4 группе – препарат антирабического МкАТ однократно в концентрации 20 МЕ/кг ($n=10$). Всего из исследования выбыли 4 участника: трое в связи с потерей контакта и один – после укуса собаки [14].

АРВ вводили по стандартной схеме ПЭП на 0, 3, 7, 14 и 28 сут. Биоматериал для оценки безопасности (кровь, моча) собирали за 7 сут до начала исследования и на 3, 7, 28, 42 сут. Взятие образцов крови для оценки фармакокинетического профиля осуществляли на 0, 3, 7, 14, 28, 42, 56, 84, 365 сут. Для исследования иммуногенности взятие образцов крови проводили в день начала введения препарата, а также на 3, 7, 14, 28, 35, 42, 56, 84, 365 сут. Иммуногенность АРВ оценивали с помощью экспресс-теста фокус-флуоресцентного ингибирования (rapid fluorescent focus inhibition test, RFFIT) с использованием лабораторно адаптированных штаммов вируса бешенства CVS-11 и FluryLEP [14].

В ходе КИ зарегистрировано два серьезных нежелательных явления (СНЯ): синкопальное состояние после инъекции у одного пациента после введения антирабического МкАТ в дозировке 20 МЕ/кг; возможный суицид у пациента (МкАТ в дозировке 20 МЕ/кг в сочетании с АРВ), не явившегося на визит на 365 сут. Оба СНЯ признаны не связанными с терапией исследуемыми препаратами [14].

Проведенное КИ продемонстрировало, что комбинация АРВ с МкАТ имела сопоставимый с АИГЧ профиль безопасности. Иммуногенность схемы ПЭП при использовании комбинации АРВ с МкАТ была сопоставима с иммуногенностью введения только АРВ или сочетания АРВ с АИГЧ.

В рамках продолжения исследовательской программы в период с 2012 по 2015 гг. проведено рандомизированное простое слепое КИ фазы II/III [15]. В пяти клинических центрах Индии 200 пациентов были распределены случайным образом в соотношении 1:1 в две группы для получения АРВ в комбинации с препаратом антирабического МкАТ или АИГЧ. В исследование были включены пациенты III категории риска воздействия вируса бешенства. Хирургическую обработку ран и иммунизацию столбнячным анатоксином проводили по показаниям. Критерии включения: возраст ≥ 5 лет, обращение в течение 24 ч после укусов в области лица, шеи, рук или пальцев. Критерии невключения: пациенты, ранее получавшие АИГЧ или АРВ; иммунокомпрометированные пациенты, включая пациентов с ятрогенной иммуносупрессией; беременные и кормящие грудью женщины;

пациенты с любыми клинически значимыми проблемами со здоровьем [15].

Исследование было выполнено в два этапа. На первом этапе были включены 50 пациентов с укусами только в области нижних конечностей. После промежуточного анализа через 14 сут, в ходе которого оценивали ВНА сывороток крови реципиентов, принималось решение о переходе ко второму этапу исследования. На следующем этапе были включены еще 150 пациентов с укусами любой локализации [15].

Участники КИ получали курс антирабического МкАТ (3,33 МЕ/кг) или АИГЧ (20 МЕ/кг) в соответствии с рандомизацией. Препараты вводили в область раны, а оставшийся объем – в анатомически удаленный от места введения участок тела. АРВ вводили внутримышечно в дельтовидную мышцу по схеме 0–3–7–14–28 сут. Длительность наблюдения составила 84 сут. Оценку иммуногенности методом RFFIT проводили на 0, 3, 7, 14, 28 ± 7 и 84 ± 15 сут. Частоту развития местных и общих нежелательных явлений (НЯ) оценивали в течение первых 7 сут, а также учитывали спонтанные сообщения о любых НЯ в течение всего исследования [15].

Результаты КИ подтвердили сопоставимую иммуногенность АРВ в обеих исследуемых группах на 28, 42 и 84 сут. В группе пациентов, получавших АРВ в сочетании с препаратом антирабического МкАТ, были зарегистрированы более высокие показатели среднегеометрических концентраций антител к G-гликопротеину вируса бешенства, на 3, 7 и 14 сут (в 2,18, 1,89 и 2,02 раза соответственно; все различия были статистически достоверными). На 42 сут среднегеометрические титры (СГТ) вируснейтрализующих антител в группе участников, получавших МкАТ, составили 31,12 МЕ/мл (95% ДИ 26,03–37,20) по сравнению с СГТ в группе с введением АИГЧ – 30,85 МЕ/мл (95% ДИ 24,69–38,53).

Профиль безопасности в обеих группах был благоприятным, при этом в группе препарата антирабического МкАТ частота регистрации НЯ была несколько выше, чем в группе АИГЧ (85 случаев у 28 пациентов и 51 случай у 20 пациентов соответственно). Все НЯ были легкой или средней степени выраженности, за исключением трех случаев покраснения, одного случая боли и одного эпизода выраженной лихорадки ($41,3$ °C) у пациента из группы АИГЧ. В период с 8 по 84 сут 57 пациентов сообщили о 75 НЯ, из которых два были расценены как связанные с проводимой терапией – зуд в области раны (группа антирабического МкАТ) и боль в месте введения препарата (группа АИГЧ). Выраженных изменений гематологических

и биохимических показателей не было зарегистрировано. Антитела к исследуемому препарату МкАТ не выявлены. Летальные исходы и случаи развития симптомов бешенства отсутствовали [15].

На основании полученных данных КИ препарат МкАТ был одобрен в Индии для медицинского применения в составе ПЭП в сочетании с АРВ. После внедрения в рутинную клиническую практику препарата антирабического МкАТ была изучена его безопасность у пациентов. В 2018 г. в Индии (г. Бангалор) проведено исследование, включавшее 397 пациентов с контактами III категории риска воздействия вируса бешенства, которым была показана АРВ в сочетании с введением иммуноглобулина. Препарат антирабического МкАТ в сочетании с АРВ получили 142 пациента, лошадиный АИГ в сочетании с АРВ – 243 пациента, АИГЧ в сочетании с АРВ – 12 пациентов. Частота развития НЯ во всех группах была невысокой; достоверных различий зарегистрировано не было. Все НЯ благополучно разрешились на фоне симптоматического лечения без каких-либо осложнений, и все пациенты завершили курс ПЭП [16].

Таким образом, в контролируемых КИ продемонстрирована безопасность препарата антирабического МкАТ, применяемого в режиме ПЭП совместно с АРВ, а также высокая иммуногенность как исследуемого препарата, так и АИГЧ в режиме ПЭП.

Результаты клинических исследований комбинированного препарата докаравимаба и миромавимаба

В ходе исследования фазы I/II в Индии (2016 г.) 18 пациентов были рандомизированы на две группы: в группе 1 участники получали АРВ в сочетании с плацебо, во 2 группе – АРВ в сочетании с комбинированным препаратом докаравимаба и миромавимаба (40 МЕ/кг)⁵. Иммуногенность комбинированного препарата оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА). При проведении КИ продемонстрирован благоприятный профиль безопасности изучаемого препарата.

В исследование фазы III были включены 308 пациентов, имевших контакты III категории риска воздействия вируса бешенства [17]. Участников КИ случайным образом распределили на две группы: АРВ в сочетании с комбинированным препаратом антирабических МкАТ

(40 МЕ/кг) или в сочетании с АИГЧ (20 МЕ/кг). Иммуногенный ответ оценивали по концентрации вируснейтрализующих антител с помощью RFFIT. Продемонстрирован адекватный сопоставимый иммунный ответ без достоверных различий между группами. На 42 сут (через 24 сут после введения 5, заключительной дозы АРВ) титры вируснейтрализующих антител $\geq 0,5$ МЕ/мл зафиксированы у 96,5% участников группы, получавших комбинированный препарат МкАТ, и 97,18% участников группы, получавших АИГЧ, при СГТ 122 и 123 МЕ/мл соответственно [17].

Эпизодов развития СНЯ в группах зафиксировано не было. О развитии НЯ сообщили 41 пациент (27,7%) в группе с введением докаравимаба и миромавимаба и 32 пациента (21,19%) в группе с введением АИГЧ. Достоверных различий в частоте местных реакций между группами не было зарегистрировано. Во время исследования из системных НЯ отмечалась только лихорадка (13 эпизодов в группе, получавшей АРВ в сочетании с докаравимабом и миромавимабом, и 2 эпизода в группе сравнения, получавшей АРВ в сочетании с АИГЧ). Таким образом, в проведенном КИ было подтверждено, что комбинированный препарат на основе докаравимаба и миромавимаба в сочетании с АРВ в режиме ПЭП является в целом безопасной и эффективной альтернативой АИГЧ [17].

Эффективность и безопасность комбинированного препарата также была подтверждена в пострегистрационном исследовании с включением 401 участника, имевшего контакты III категории риска с укусами преимущественно в нижней части тела (60,6% пациентов, $n=243$ из 401). Комбинированный препарат (40 МЕ/кг) вводили однократно одновременно с АРВ. У 9,98% участников исследования отмечено развитие НЯ, которые в основном носили местный характер и самостоятельно разрешались [18].

В другом пострегистрационном наблюдательном исследовании, проведенном в Индии (штат Пенджаб), приняли участие 405 пациентов, имевших контакты III категории риска воздействия вируса бешенства. Из них 404 пациента, включая детей до 5 лет и лиц старше 65 лет, завершили исследование, получив комбинированный препарат антирабических МкАТ (40 МЕ/кг) и полный курс АРВ. НЯ были зарегистрированы у 12,35%, что подтвердило благоприятный профиль безопасности препарата [19].

⁵ The Clinical Trials Registry – India (CTRI). A randomized, double-blind, placebo-controlled phase I/II study to evaluate the safety, tolerability and neutralizing activity of Rabimabs (a murine anti-rabies monoclonal antibody cocktails) against rabies virus in healthy subjects. CTRI No. 2016/11/007532; 2016. <https://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?EncHid=NTcxN-g=&Enc=&userName=CTRI/2012/12/003225>

В пострегистрационном исследовании комбинированного препарата в Нью-Дели участвовали 200 пациентов (возраст от 2 лет и старше), которым была показана ПЭП. Полностью завершили исследование 193 участника, 7 человек выбыли из-за потери контакта. Местные НЯ отмечены у 3 участников, системное НЯ – у 1 участника. В целом профиль безопасности комбинированного препарата был признан благоприятным [20].

Пострегистрационные исследования комбинированного препарата, проведенные в Индии с участием 215 пациентов в Пуне [21] и 309 пациентов в Бангалоре [22], также подтвердили благоприятный профиль безопасности исследуемого препарата с частотой развития НЯ 1,3–6,2%.

Таким образом, контролируемые КИ и пострегистрационные наблюдательные исследования подтвердили благоприятный профиль безопасности комбинированного препарата на основе докарвамаба и мирамавамаба при совместном применении с АРВ. Не было зарегистрировано случаев заболевания бешенством среди участников клинических и наблюдательных исследований. Основным ограничением исследований является отсутствие подтвержденного бешенства у контактных животных в большинстве случаев. Вероятно, дальнейшие наблюдения и расширение географии применения препаратов антирабических МкАТ позволят подтвердить их профилактическую эффективность при контакте с зараженными животными.

Результаты клинических исследований препарата ормутивимаба

В Китае был создан препарат МкАТ ормутивимаб, нацеленный на антигенный эпитоп I сайта G-гликопротеина вируса бешенства. Производство препарата осуществляется по технологии рекомбинантной ДНК в генно-модифицированных клетках линии CHO. В доклинических исследованиях показана способность ормутивимаба эффективно нейтрализовать эпидемически значимые для Китая штаммы вируса бешенства. На моделях животных (мыши, хомяки, собаки породы бигль) в тесте летального заражения продемонстрирована протективная активность препарата, сопоставимая с АИГЧ [23].

В ходе проведения КИ фазы I с участием 48 здоровых взрослых человек был установлен благоприятный профиль безопасности трех исследуемых доз ормутивимаба (10, 20 и 40 МЕ/кг) в сравнении с АИГЧ [24].

В клиническом исследовании фазы II приняли участие 240 субъектов [25]. После исклю-

чения 50 участников с исходным уровнем ВНА >0,05 МЕ/мл в исследование вошли 190 человек. Во всех случаях применения ормутивимаба в дозе 40 МЕ/кг вместе с АРВ сероконверсия (уровень вируснейтрализующих антител $\geq 0,5$ МЕ/мл) достигнута к 14 сут. В группе с введением ормутивимаба в дозе 20 МЕ/кг в сочетании с АРВ или плацебо в сочетании с АРВ у 100% участников сероконверсия зарегистрирована на 28 сут. Введение ормутивимаба в дозе 40 МЕ/кг в сочетании с АРВ индуцировало более высокий уровень вируснейтрализующих антител в период с 0 по 7 сут, и этот показатель оставался повышенным на протяжении всего исследования. На момент начала исследования у некоторых участников КИ были обнаружены антитела к ормутивимабу: 12,07% в группе ормутивимаба (95% ДИ 4,99–23,30) и 13,33% в группе АИГЧ (95% ДИ 5,94–24,59). Однако выявленные антитела не влияли на иммуногенность вакцины и не интерферировали с поствакцинальными вируснейтрализующими антителами. Наличие антител к ормутивимабу на момент начала исследования может объясняться неспецифичностью проводимого метода анализа и его низкой информативностью.

Частота НЯ была значительно ниже в группе участников, получивших препарат в дозе 20 МЕ/кг (17,2%), по сравнению с группами с введением 40 МЕ/кг ормутивимаба (36,7%) и 20 МЕ/кг АИГЧ (40,3%) [25].

Таким образом, применение ормутивимаба в дозировке 40 МЕ/кг обеспечивало формирование более выраженного иммунного ответа на вакцинацию в ранние сроки наблюдения. При долгосрочном наблюдении интерференция МкАТ с поствакцинальными вируснейтрализующими антителами была менее выраженной, чем в случае применения АИГЧ [25].

Разработка российских препаратов антирабических моноклональных антител

В Российской Федерации также ведутся работы по созданию препаратов МкАТ против вируса бешенства. В совместном исследовании российских научных учреждений (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУН ГНЦ Российской Федерации «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН) был получен препарат гуманизированного антитела 1С5. Антигенсвязывающие фрагменты данного антитела экспрессируются

в дрожжевых клетках *Pichia pastoris*, а полноразмерное антитело производится в модифицированных клетках линии CHO. Мишенью антитела 1C5, как и антитела 17C7, является III антигенный сайт G-гликопротеина вируса бешенства.

Функциональная активность МкАТ 1C5 подтверждена *in vitro* методом непрямого ИФА с использованием вакцинного штамма вируса бешенства Внуково-32 в качестве антигена. ВНА антитела 1C5 оценивали с помощью флуоресцентного вируснейтрализующего анализа (Fluorescent antibody virus neutralization test, FAVN) с использованием фиксированного штамма вируса бешенства CVS-11. Активность выражали в МЕ/мл в сравнении с международным стандартным образцом ВОЗ антирабического иммуноглобулина. Результаты показали, что гуманизированное МкАТ 1C5 обладает высокой нейтрализующей активностью (631,8 МЕ/мг) и является перспективным кандидатом для создания альтернативы АИГЧ в составе комплексной ПЭП бешенства [26]. Однако в настоящее время информация о проведении доклинических и клинических исследований препарата на основе 1C5 отсутствует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно позиции ВОЗ моноклональные антитела против вируса бешенства рекомендуются активно внедрять в клиническую практику. По мнению экспертов, для использования в ПЭП предпочтительно применение комплексных препаратов, содержащих как минимум два варианта МкАТ⁶. Эффективность и безопасность в доклинических и клинических исследовани-

ях была подтверждена для обоих зарегистрированных препаратов МкАТ: моновалентного и бивалентного. Продемонстрирована также способность моновалентного препарата нейтрализовать широкий спектр глобально распространенных изолятов вируса бешенства.

В настоящее время препараты иммуноглобулина антирабического из сыворотки крови человека включены в перечень потенциально дефектурных препаратов, утвержденный межведомственной комиссией Минздрава России⁷. В этой связи препараты антирабических МкАТ представляются высоко востребованными для комплексной антирабической помощи в Российской Федерации, особенно с учетом рисков, связанных с профилем безопасности гетерологических иммуноглобулинов.

При разработке и регистрации препаратов антирабических МкАТ в странах ЕАЭС необходимо подтвердить их нейтрализующую активность в отношении вирусных изолятов, циркулирующих на территории России и соседних государств. Для этого может потребоваться создание специализированной панели изолятов вируса бешенства. Доклинические исследования протективной активности целесообразно проводить на нескольких видах животных. В ходе клинических исследований особое внимание следует уделять оценке потенциальной иммунной интерференции между препаратами антирабических МкАТ при их сочетании с антирабической вакциной, одобренной к применению в Российской Федерации, поскольку сохранение иммуногенности вакцины является критически важным аспектом успешной профилактики бешенства.

Литература/References

1. World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018 – Recommendations. *Vaccine*. 2018;36(37):5500–3. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.061>
2. Lembo T, Hampson K, Haydon DT, et al. Exploring reservoir dynamics: A case study of rabies in the Serengeti ecosystem. *J Appl Ecol*. 2008;45(4):1246–57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2664.2008.01468.x>
3. Both L, Banyard AC, van Dolleweerd C, et al. Passive immunity in the prevention of rabies. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(5):397–407. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70340-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70340-1)
4. Warrell MJ. Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: Preventing rabies before and after exposure. *Travel Med Infect Dis*. 2012;10(1):1–15. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2011.12.005>
5. Саяпина ЛВ, Гаврилова НА, Никитюк НФ и др. К вопросу о применении в практическом здравоохранении гетерологических препаратов. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018;(3):40–5. Sayapina LV, Gavrilova NA, Nikityuk NF, et al. Concerning the application of heterologous preparations in practical healthcare. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2018;(3):40–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-3-40-45>
6. Перельгина ОВ, Комаровская ЕИ, Мухачева АВ и др. Гетерологические сывороточные препараты в практике современной медицины. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2017;17(1):41–7. Perelygina OV, Komarovskaya EI, Mukhacheva AV, et al. Clinical experience with heterologous serum products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(1):41–7 (In Russ.). EDN: YHSSHZ
7. Снегирева ИИ, Романов БК, Озерецковский НА. Безопасность применения препаратов крови по данным пострегистрационного мониторинга. *Успехи современного естествознания*. 2015;(5):146–51. Snegireva II, Romanov BK, Ozeretskovsky NA. Safety of blood products

⁶ WHO expert consultation on rabies, third report. Technical report series No. 1012. Geneva: WHO; 2018.

⁷ Приказ Минздрава России от 17.03.2025 № 128н «Об утверждении Положения о межведомственной комиссии по определению дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов...».

- according to post-marketing monitoring data. *Advances in Current Natural Sciences*. 2015;(5):146–51 (In Russ.). EDN: [UCMJJH](https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2026713)
8. Мовсесянц АА, Бутырский АЮ, Бондарев ВП и др. К вопросу о применении гетерологичного антирабического иммуноглобулина для специфической профилактики бешенства у людей. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015;14(5):85–9. Movsesyants AA, Butyrsky AYU, Bondarev VP, et al. The use of a heterologous anti-rabies immunoglobulin for specific prevention of human rabies. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(5):85–9 (In Russ.). EDN: [UMTAIF](https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2026713)
 9. Fan L, Zhang L, Li J, Zhu F. Advances in the progress of monoclonal antibodies for rabies. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1):2026713. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2026713>
 10. Sloan SE, Hanlon C, Weldon W, et al. Identification and characterization of a human monoclonal antibody that potently neutralizes a broad panel of rabies virus isolates. *Vaccine*. 2007;25(15):2800–10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.12.031>
 11. Babcock GJ, Leave BA, Sloan SE. Fully human monoclonal antibody 17C7 neutralizes rabies virus endemic to Asia. In: *Program and abstracts of the RITA XIX, International Conference on Rabies in the Americas*. Atlanta, Georgia; 2008. P. 54.
 12. Müller T, Dietzschold B, Ertl H, et al. Development of a mouse monoclonal antibody cocktail for post-exposure rabies prophylaxis in humans. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(11):e542. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000542>
 13. Franka R, Carson WC, Ellison JA, et al. *In vivo* efficacy of a cocktail of human monoclonal antibodies (CL184) against diverse North American bat rabies virus variants. *Trop Med Infect Dis*. 2017;2(3):48. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed2030048>
 14. Gogtay N, Thatte U, Kshirsagar N, et al. Safety and pharmacokinetics of a human monoclonal antibody to rabies virus: a randomized, dose-escalation phase 1 study in adults. *Vaccine*. 2012;30(50):7315–20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.027>
 15. Gogtay NJ, Munshi R, Ashwath Narayana DH, et al. Comparison of a novel human rabies monoclonal antibody to human rabies immunoglobulin for postexposure prophylaxis: a phase 2/3, randomized, single-blind, noninferiority, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):387–95. <https://doi.org/10.1093/cid/cix791>
 16. Shivalingaiah AH, Shankaraiah RH, Hanumanthaiah AND. Safety of new indigenous human rabies monoclonal antibody (RMAb) for post exposure prophylaxis. *Indian J Comm Health*. 2018;30(3):196–201. <https://doi.org/10.47203/IJCH.2018.v30i03.004>
 17. Kansagra K, Parmar D, Mendiratta SK, et al. A phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial evaluating anti-rabies monoclonal antibody cocktail (TwinrabTM) against human rabies immunoglobulin (HRIG). *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2722–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa779>
 18. Manna A, Kundu AK, Sharma Sarkar B, et al. Real-world safety of TwinRab, the world's first novel cocktail of rabies monoclonal antibodies, in a clinical setting. *Cureus*. 2024;16(1):e52163. <https://doi.org/10.7759/cureus.52163>
 19. Singh A, Sibia RS, Oberoi S, et al. Assessing the safety of a novel monoclonal antibody cocktail for postexposure prophylaxis in category III animal exposures. *Int J Appl Basic Med Res*. 2024;14(3):193–8. https://doi.org/10.4103/ijabmr.ijabmr_281_24
 20. Agarwal A, Agarwal A, Mohan A, et al. Safety assessment of the world's first novel cocktail of two monoclonal antibodies in WHO category-III animal-bite patients. *J Family Med Prim Care*. 2024;13(10):4493–8. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_377_24
 21. Tambe MP, Parande MA, Nanaware MB, et al. Post-marketing surveillance of the world's first novel cocktail of rabies monoclonal antibodies: TwinRab™ in real-world setting. *Indian J Community Med*. 2024;49(2):443–7. https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_562_23
 22. Shankaraiah RH, Masthi NRR, Poornima MK, et al. Safety evaluation of the novel cocktail of monoclonal antibodies for postexposure prophylaxis in category III animal exposures. *J Glob Infect Dis*. 2024;16(4):140–4. https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_71_24
 23. Zhai LL, Wang H, Zhao W, et al. Efficacy of ormutivimab, a novel recombinant human anti-rabies monoclonal antibody, in post-exposure prophylaxis animal models. *Travel Med Infect Dis*. 2022;46:102267. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102267>
 24. Wang MX, Jia M, Jin M, et al. Safety of a single injection with recombinant human rabies immunoglobulin at various dosages in humans. *Chin J Biolog*. 2013;26:986–90. <https://doi.org/10.13200/j.cjb.2013.07.95.wangmx.008>
 25. Li L, Li Y, Bai Y, et al. Neutralizing antibody activity, safety and immunogenicity of human anti-rabies virus monoclonal antibody (Ormutivimab) in Chinese healthy adults: A phase IIb randomized, double-blind, parallel-controlled study. *Vaccine*. 2022;40(42):6153–62. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.09.022>
 26. Ильина ЕН, Солопова ОН, Балабашин ДС и др. Получение и характеристика нейтрализующего моноклонального антитела против вируса бешенства. *Биоорганическая химия*. 2019;45(1):58–68. Ilina EN, Solopova ON, Balabashin DS, et al. Generation and characterization of rabies virus-neutralizing antibody. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2019;45(1):58–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0132342319010081>
 27. Scott TP, Coetzer A, de Balogh K, et al. The Pan-African Rabies Control Network (PARACON): A unified approach to eliminating canine rabies in Africa. *Antiviral Res*. 2015;124:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.10.002>

Дополнительная информация. На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» размещена *таблица S1*. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-365-375-table-s1>

Additional information. *Table S1* is published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-4-365-375-table-s1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **А.Ю. Бутырский, А.С. Коровкин** – концепция работы, обработка и анализ данных литературы, написание текста рукописи; **А.А. Мовсесянц** – критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; **В.А. Меркулов** – окончательное утверждение версии статьи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **A.Yu. Butirskiy, A.S. Korovkin** conceptualised the study, revised and analysed literature data, and drafted the manuscript. **A.A. Movsesyants** participated in the critical discussion and edited the manuscript. **V.A. Merkulov** approved the final version for publication.

Об авторах / Authors

Бутырский Алексей Юрьевич / Alexey Yu. Butirskiy

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0352-522X>

Коровкин Алексей Сергеевич, канд. мед. наук / Alexey S. Korovkin, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-1053>

Мовсесянц Арташес Авакович, д-р мед. наук, проф. / Artashes A. Movsesyants, Dr. Sci. (Med.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2132-0962>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. / Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Поступила 25.09.2025

После доработки 17.11.2025

Принята к публикации 12.12.2025

Received 25 September 2025

Revised 17 November 2025

Accepted 12 December 2025