

## Совершенствование терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей групп риска тяжелого течения заболевания с применением вируснейтрализующих моноклональных антител

А.С. Токарев<sup>1</sup>, И.М. Османов<sup>2</sup>, Л.Н. Мазанкова<sup>3</sup>, И.Н. Захарова<sup>3</sup>, Э.Р. Самитова<sup>2,3</sup>, С.О. Котенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Департамент здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Improving the treatment of the novel coronavirus infection (COVID-19) in children at risk for the development of severe disease with the use of virus-neutralizing monoclonal antibodies

A.S. Tokarev<sup>1</sup>, I.M. Osmanov<sup>2</sup>, L.N. Mazankova<sup>3</sup>, I.N. Zakharova<sup>3</sup>, E.R. Samitova<sup>2,3</sup>, S.O. Kotenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Z.A. Bashlyaeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

В статье представлены результаты лечения 98 пациентов из группы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции (далее COVID-19) с впервые выявленным положительным результатом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 на базе стационара кратковременного пребывания многопрофильного детского стационара Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой. С целью предупреждения клинической манифестации COVID-19 и прогрессирования основного заболевания всем указанным детям группы риска проводилась терапия препаратами вируснейтрализующих моноклональных антител (сотровимаб 500 мг, растворив в 92 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно в течение 30 мин, однократно, для детей старше 12 лет и с массой тела больше 12 кг; баланвивимаб 700 мг + этесевимаб 1400 мг, предварительно растворив в 250 мл 0,9% раствора хлорида внутривенно в течение 30 мин, однократно). Пациенты проходили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование как исходно, так и в динамике на 3, 7 и 11-й дни после терапии согласно разработанному «Клиническому протоколу лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» ДЗМ, 2021 г. Отмечена эффективность биологической терапии у детей из группы риска тяжелого течения COVID-19 в 100% случаев. Ни у одного из наблюдаемых пациентов не отмечены как клиническая манифестация COVID-19, так и рецидив основного хронического заболевания.

**Ключевые слова:** дети, SARS-CoV-2, COVID-19, моноклональные вируснейтрализующие SARS-CoV-2 антитела.

**Для цитирования:** Токарев А.С., Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н., Самитова Э.Р., Котенко С.О. Совершенствование терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей групп риска тяжелого течения заболевания с применением вируснейтрализующих моноклональных антител. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 23–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-23-33

This study presents the results of treatment of 98 patients with risk of development of severe coronavirus disease (hereinafter COVID-19) with the first positive result of polymerase chain reaction test for SARS-CoV-2 in a day clinic of the multidisciplinary Z.A. Bashlyaeva Children's Municipal Clinical Hospital. To prevent the clinical manifestation of COVID-19 and the progression of the main disease all these children were treated with virus-neutralizing monoclonal antibodies (sotrovimab 500 mg dissolved in 92 mL of 0.9% sodium chloride solution intravenously for 30 minutes, once, for children over 12 years old and with body weight over 12 kg; balanivimab 700 mg + etesivimab 1400 mg pre-dissolved in 250 mL of 0.9% sodium chloride solution intravenously for 30 minutes, once). Patients underwent a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination both initially and in dynamics for 3–7–11 days after therapy according to the developed clinical algorithm. The effectiveness of biological therapy in children with a risk of severe COVID-19 was noted in 100% of cases. None of the observed patients had either a clinical manifestation of COVID-19 or a relapse of the main chronic disease.

**Key words:** Children, SARS-CoV-2, COVID-19, monoclonal SARS-CoV-2 virus-neutralizing antibodies.

**For citation:** Tokarev A.S., Osmanov I.M., Mazankova L.N., Zakharova I.N., Samitova E.R., Kotenko S.O. Improving the treatment of the novel coronavirus infection (COVID-19) in children at risk for the development of severe disease with the use of virus-neutralizing monoclonal antibodies. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(3): 23–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-23-33

**Н**овая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, относится к высококонтагиозным инфекционным заболеваниям, которое поражает как взрослых, так и детей. Стремительное распространение COVID-19 связано с появлением нового штамма SARS-CoV-2 Omicron с ноября 2021 г. по настоящее время [1]. За период с марта 2020 г. по февраль 2022 г. в Москве зарегистрировано более 295 тыс. случаев COVID-19 у несо-

вершеннолетних, что составило около 10% от общего числа заболевших. Более 13 тыс. детей (4,5% от всех заболевших) были госпитализированы в стационар со среднетяжелой и тяжелой формой течения COVID-19.

Число госпитализированных детей на фоне появления штамма Omicron увеличилось более чем в 10 раз. Одновременно произошло омоложение

пациентов — увеличение доли детей грудного и раннего возраста среди заболевших COVID-19. Дети первых 3 лет жизни составили почти 2/3 от всех заболевших (62%), в том числе 35% — дети грудного возраста, 7% — дети в возрасте 4–6 лет, 8% — дети 12–14 лет и 12% — подростки 15–18 лет. Следует отметить различные проявления клинической картины COVID 19, среди которых преобладают лихорадка, респираторные катаральные явления и желудочно-кишечные нарушения (рис. 1).

Заболевание у госпитализированных детей протекало преимущественно в среднетяжелой форме. Однако наиболее уязвимы в плане тяжелого течения коронавирусной инфекции дети из группы риска, которую составляют пациенты со следующими заболеваниями/состояниями:

- ожирение, метаболический синдром;
- хроническое заболевание почек;
- сахарный диабет;
- онкогематологические заболевания;
- иммунодефицитное состояние или получение иммуносупрессивной терапии;
- сердечно-сосудистые заболевания (включая врожденные пороки сердца) или артериальная гипертензия;
- хронические заболевания легких;
- неврологические заболевания (детский церебральный паралич, тяжелые врожденные аномалии, наследственные синдромы).

Профилактика тяжелого течения заболевания у детей с такой сочетанной патологией необходима и в настоящее время. Новые перспек-

тивы профилактики и лечения детей с COVID-19 и сочетанными заболеваниями стали возможными с появлением на фармацевтическом рынке новых препаратов, относящихся к вируснейтрализующим антителам. Они предназначены для создания пассивного или усиления естественного иммунного ответа против чужеродного агента. Данные препараты успешно применялись и при других инфекционных заболеваниях: лихорадка Эбола, бешенство, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, сибирская язва и инфекция, вызванная *Clostridium difficile*, что подчеркивает их большой потенциал в лечении COVID 19 [2]. Вируснейтрализующие антитела оказались самыми эффективными в борьбе с SARS-CoV-2, особенно против S-белка (спайк-белок), который играет решающую роль в инфекционном процессе, участвуя в проникновении вируса в клетку-хозяина [3, 4]. S-белок связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II, который экспрессируется на многих клетках организма человека, но превалирует в респираторных эпителиальных клетках, альвеолярных клетках I и II типов в легких, ротовой полости, почках, семенниках и кишечнике [5]. Слияние S-белка мембраны вируса с клеточной мембраной открывает путь вирусной РНК в клетку-хозяина, где начинается активная репликация вируса [5, 6]. Блокировка этого звена инфекционного процесса способствует быстрой элиминации вируса.

Впервые введение моноклональных антител (комбинация бамлавинимаб + этесевимаб и сотровимаб) детям стало доступным в медицинских организациях государственной системы здравоохранения Москвы с ноября 2021 г. [7]. Бамлавинимаб (Bamlanivimab, ранее известный как LY-CoV555, компания Lilly) и этесевимаб (ранее называвшийся LY-CoV016, компания Lilly) — вируснейтрализующие антитела (аналоги иммуноглобулинов G1 человека) с активностью против SARS-CoV-2. Два антитела связываются с различными, перекрывающимися эпитопами рецепторсвязывающего домена S-белка и блокируют проникновение вируса в клетки организма. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) выдало разрешение на экстренное применение комбинации бамлавинимаб + этесевимаб для лечения COVID-19 легкой и умеренной тяжести у детей с 12 лет и массой тела  $\geq 40$  кг 09 февраля 2020 г. [8–10]. Рекомендации основаны на результатах плацебо-контролируемого рандомизированного исследования с участием взрослых пациентов, в котором применение комбинации бамлавинимаб + этесевимаб снизило вирусную нагрузку на 7-й день, уменьшило летальность на фоне COVID-19 через 29 дней (2% против 7% в группе плацебо) [8].

Возрастной критерий на введение комбинации бамлавинимаб + этесевимаб расширен FDA 03 декабря 2021 г.: разрешены лечение COVID-19

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Токарев Алексей Сергеевич — к.м.н., зам. рук. Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000-0002-8415-5602

127006 Москва, Оружейный пер., д. 43, стр. 1

Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней педиатрического факультета Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; гл. внештатный специалист по инфекционным болезням у детей, ORCID: 0000-0002-0895-6707

e-mail: mazankova@list.ru;

Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-4200-4598

125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Османов Исмаил Магомедтагирович — д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой; гл. внештатный детский специалист-нефролог, ORCID: 0000-0003-3181-9601

Самитова Эльмира Растямовна — к.м.н., зам. гл. врача по инфекциям Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, асс. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-0380-7515

Котенко Станислав Олегович — врач-педиатр, зав. инфекционным отделением Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0002-7553-2277

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

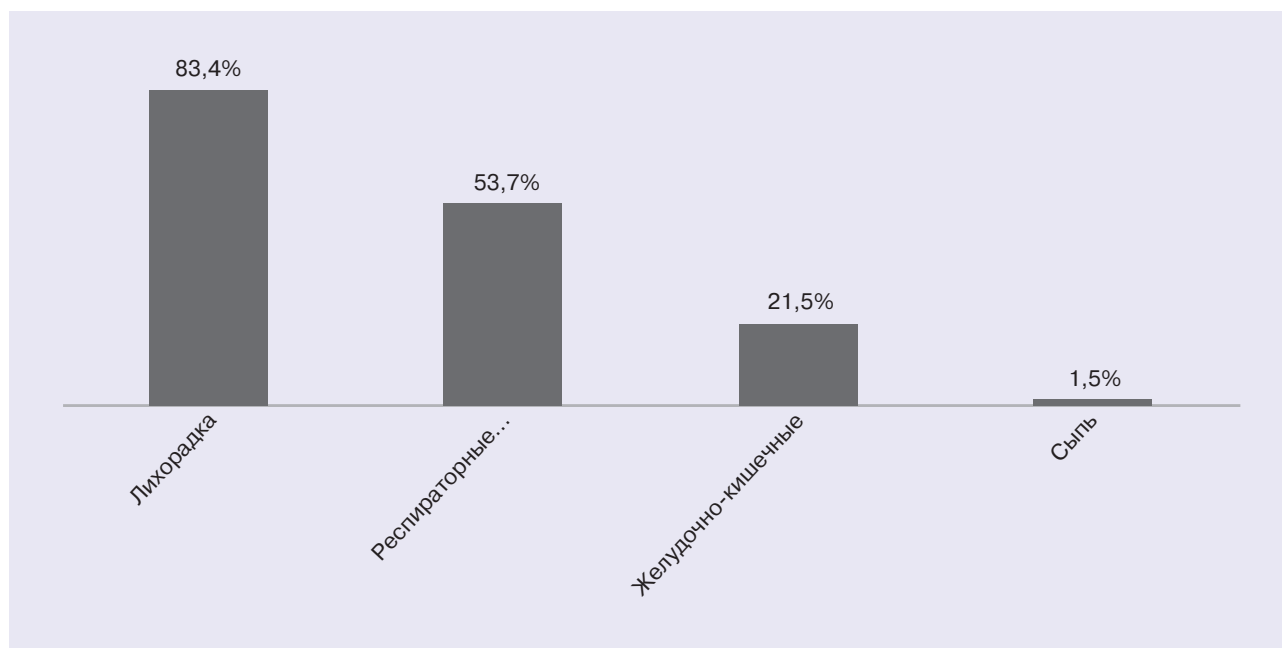


Рис. 1. Клиническая симптоматика COVID-19 (собственные данные).

Fig. 1. Clinical symptoms of COVID-19 (own data).

у детей  $\geq 2$  лет и постконтактная профилактика детям любого возраста. Разрешение на экстренное использование препаратов для детей младше 12 лет основано на результатах исследования по оценке безопасности и эффективности применения комбинации бамлавиномаб + этесевимаб с участием 125 детей от рождения до 18 лет по крайней мере с одним фактором риска тяжелой формы COVID-19 [9].

Сотровимаб (Sotrovimab, ранее известный как VIR-7831, компания GSK) обладает таким же механизмом действия, как и комбинация бамлавиномаб + этесевимаб, относясь к вируснейтрализующим антителам иммуноглобулина G1 человека с активностью против SARS-CoV-2. Разрешение на экстренное использование сотровимаба выдано 8 октября 2020 г. и подтверждено промежуточным анализом результатов рандомизированного исследования, в котором участвовали 583 пациента, а применение сотровимаба сопровождалось уменьшением числа госпитализаций или смертности через 29 дней (1% против 7%) по сравнению с плацебо и снижением вирусной нагрузки [11, 12]. Дети в возрасте 12 лет и старше и массой тела  $\geq 40$  кг входят в два продолжающиеся по настоящее время исследования по оценке эффективности сотровимаба: COMET-PACE (Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-dose Sotrovimab in High-risk Pediatric Participants With Mild to Moderate COVID-19) и EHS-Strategy (Insight Into the UAE Experience With Monoclonal Antibodies (Sotrovimab)) [12]. Сотровимаб используется для лечения амбулаторных пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, имеющих факторы риска тяжелого течения инфекции. В группу риска входят дети с заболеваниями, представленными в табл. 1 [7, 13].

**Цель исследования:** разработка системы раннего выявления, маршрутизации и лечения с использованием вируснейтрализующих моноклональных антител детей из группы риска тяжелого течения COVID-19 (далее дети из группы риска) для предупреждения клинической манифестации инфекции и прогрессирования основного заболевания.

#### Характеристика детей и методы исследования

Для раннего выявления, маршрутизации и мониторинга детей из группы риска на базе Телемедицинского центра ГБУЗ Москвы «Центр медицинской профилактики ДЗМ» в ноябре 2021 г. был создан Детский дистанционный консультативный центр — ДДКЦ (рис. 2). Кроме того, с целью оперативного и эффективного лечения детей из указанной группы на базе Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой был организован стационар кратковременного пребывания для обследования и лечения детей из группы риска с впервые выявленным положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2. Врачи ДДКЦ на основании агрегированных данных проводят выборку детей с впервые выявленным положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 из группы риска по итогам дистанционной оценки состояния детей с помощью телемедицинских консультаций и данных электронных медицинских карт детей. Дистанционная оценка состояния ребенка проводится с использованием специально разработанной анкеты-опросника (рис. 3).

На основании полученных данных из электронной медицинской карты, а также в процессе общения с родителями врач консультативного центра опреде-

ляет показания к направлению ребенка в стационар кратковременного пребывания с целью обследования и лечения с применением вируснейтрализующих антител. После принятия решения ребенок в кратчайшие сроки, не позже утра следующего дня, доставляется специальным санитарным транспортом в Детскую городскую клиническую больницу им. З.А. Башляевой на основании заявки, сформированной врачом Детского дистанционного консультативного центра. При поступлении ребенка в стационар инфекционист совместно с профильным специалистом по основному заболеванию оценивают клинический статус ребенка, после чего проводится комплексное клинико-лабораторное обследование (табл. 2).

По результатам исходного обследования проводится врачебная комиссия с участием главных внешних специалистов Департамента здравоохранения и принимается решение о назначении терапии с использованием вируснейтрализующих антител.

При положительном решении ребенку в стационаре кратковременного пребывания проводится терапия с применением вируснейтрализующих антител (сотровимаб, комбинация бамланивимаб + этесевимаб) с последующим мониторингом состояния в течение от 1 до 3 ч. При удовлетворительном самочувствии, в отсутствие побочных эффектов и нежелательных явлений ребенок санитарным транспортом стационара кратковременного пребывания в сопровождении медицинского работника доставляется по месту жительства. При этом он остается под динамическим наблюдением врача Детского дистанционного консультативного центра с помощью аудиоконтроля до 14-го дня заболевания.

Аудиоконтроль проводится с оценкой следующих параметров: наличие повышенной температуры тела, слабость, недомогание, снижение аппетита, болевой синдром, катаральные явления, кожные высыпания, желудочно-кишечные нарушения. На 3, 7 и 11-й дни

Таблица 1. Группы риска тяжелого течения заболевания коронавирусной инфекцией COVID-19

Table 1. Risk groups for the severe course of diseases of coronavirus infection COVID-19

Профиль	Код диагноза по МКБ-10	Условия (1 или более из перечисленных)
Кардиология	Q20–28, I 20–128, I30, I33, I38, I40, I41, I42, I43, I45.6, I47, I48, I49.8 (синдром Бругада, синдром удлиненного интервала Q–T), I50	1. Легочная гипертензия II функционального класса и более. 2. Сердечная недостаточность ПБ стадии и более. 3. «Синие» врожденные пороки сердца с SpCh <80%. 4. Трансплантация сердца
Ревматология	M08.2 (ювенильный идиопатический артрит) пофамильный регистр (канакинумаб) M30.0, M30.1, M30.2–M30.8 (васкулиты) M31.0, M31.3, M31.4, M31.7 (васкулиты) M32.0, M32.1; M32.8; M32.9 (системная красная волчанка) M33.0, M33.1, M33.2, M33.9 (ювенильный дерматомиозит) M34.0–M34.9 (системная склеродермия) M35.0–M35.9	1. Пациент внесен в «регистр по назначению ритуксимаба или канакинумаба» (пофамильный регистр). 2. Пациент принимает гормональную терапию в дозе выше 1 мг на 1 кг массы тела. 3. Есть в анамнезе синдром активации макрофагов. 4. Есть поражение легких в рамках системного заболевания (M08, M30.0, M30.1, M30.2–M30.8; M31.0, M31.3, M31.4, M31.7, M32.0, M32.1; M32.8; M32.9; M33.0, M33.1, M33.2, M33.9 M34.0–M34.9, M35.0–M35.9)
Нефрология	N03.0; N04; N11–N16; N18.0–N18.9; N19	1. Пациент внесен в «регистр по наличию трансплантационного органа». 2. Пациент получает/получал иммуносупрессивную, гормональную терапию. 3. Пациент получает диализ
Гематология	C81; C82–C86; C96; C88; C90; C91.0–C91.9; C92.0–C92.9; C93.0–C93.9; C94.0, C94.2, C94.3, C94.4, C94.6, C94.7; C95.0; C94.3, C94.6, C94.7; C95.1–C95.9; D45–D47; D55–D89	1. Пациенту проводился/проводится курс химиотерапии за последний месяц (C81; C82–C86; C96; C88; C90; C91.0–C91.9; C92.0–C92.9; C93.0–C93.9; C94.0, C94.2, C94.3, C94.4, C94.6, C94.7; C95.0; C95.1–C95.9). 2. Ремиссия гематологического заболевания (D45–D47; D55–89). 3. При текущем гемолизе, при проведении лечения (гормональная терапия, применение иммунодепрессантов, химерных моноклональных антител) (D59). 4. Пациент получает иммуносупрессивную или гормональную терапию (D61.3, D69.3, D76.0). 5. Уровень нейтрофилов менее 500 кл/мм <sup>3</sup> (D70)
Иммунология	D80; D80.0; D80.1; D80.3; D80.5; D80.6; D80.8; D80.9; D81; D82; D83; D84; D89; G11.3; E31	Пациент внесен в «регистр пациентов с первичным иммунодефицитом»

Профиль	Код диагноза по МКБ-10	Условия (1 или более из перечисленных)
Ппульмонология	J41.8, J45; J82; J84; E84 + пофамильный регистр по генно-инженерной биологической терапии пациентов с бронхиальной астмой	1. Пациент внесен в «регистр по назначенной генно-инженерной биологической терапии пациентам с бронхиальной астмой» (J45). 2. Пациент получает иммуносупрессивную и/или гормональную терапию (J45; J82; J84). 3. Пациент имеет дыхательную недостаточность II–III степени (J41.8, J45, J82, J84). 3. Установлен диагноз «муковисцидоз» (E84). 4. Пациент госпитализировался 2 раза и более в стационар по поводу обострения интерстициального заболевания легких за последний год (J82, J84)
Эндокринология	E10.2–E10.9; E11.2–E11.9. E66–E68; Q87.1; Q87.8; E24.0; E24.2; E24.8; E24.9; E27.0	1) У пациента сахарный диабет 2-го типа (E11.2–9). 2) У пациента с сахарным диабетом 1го типа уровень гликированного гемоглобина в крови более 8% (E10.2–9). 3. У пациента индекс массы тела >35 кг/м <sup>2</sup> (E11.2–E11.9, E66–E68; Q87.1; Q87.8; E24.0; E24.2; E24.8; E24.9; E27.0)
Детская онкология	C00–C97	Злокачественное новообразование на любой стадии: - лейкопения и нейтропения (<500 мкл), - наличие специфических очагов в легких, - наличие специфического поражения кишечника, - пациент получал иммунотерапию (ритуксимаб)
Наличие трансплантowanego органа и/или ткани	Z94	Все пациенты

пациент специальным медицинским транспортом доставляется в стационар кратковременного пребывания для оценки клинического статуса, клинического и лабораторного обследования и оценки эффективности проведенной терапии. Ребенок снимается с учета Детского дистанционного консультативного центра после клинического выздоровления, отрицательных результатов ПЦР-мазка отделяемого из носоглотки на SARS-CoV-2 с передачей сведений в детскую поликлинику по месту жительства. Диспансерное наблюдение осуществляется в течение 1 года.

Для оценки эффективности применения вируснейтрализующих антител выбрана группа из 98 детей, входящих в группу риска, которым проводилось лечение в стационаре кратковременного пребывания Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой в период с 5 ноября 2021 г. по 23 января 2022 г. с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19» (U07.1) на фоне сочетанной патологии (см. рис. 3).

Введение вируснейтрализующих моноклональных антител (комбинация бамланивимаб 700 мг + этесевимаб 1400 мг в дозировке для детей старше 12 лет, массой тела более 40 кг или сотровимаб 500 мг в дозировке для детей старше 12 лет, массой тела более 40 кг) осуществлялось однократно. Решение о применении биологической терапии для госпитализированных пациентов принималось в каждом клиническом случае по итогам проведения врачебной комиссии с участием главных внештатных специалистов Департамента здравоохранения.

Для статистической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики, показатели вариации — проводился расчет средней ошибки ( $m$ ) для абсолютной и относительной величин. Для определения статистической достоверности полученных результатов использованы критерий  $t$  Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни.

## Результаты и обсуждение

Под наблюдением находились 98 детей с COVID-19 в возрасте от 12 до 17 лет с хроническими прогрессирующими заболеваниями, среди которых 55 мальчиков и 43 девочки. У 20 из указанных детей проводилась терапия с использованием сотровимаба, а у 78 детей — комбинации бамланивимаба с этесевимабом.

Согласно представленным в табл. 3 данным 44,8% составили пациенты с бронхолегочной патологией. Следующей по распространенности была патология эндокринной системы (27,9%), которая представлена преимущественно экзогенно-конституциональным ожирением, сахарным диабетом 1-го типа, а у одного ребенка выявлено сочетание ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа. Кроме того, у отдельных детей отмечались и другие заболевания: онкологические (7%), ревматические (6%), гематологические (5%), иммунологические (3%), кардиологические (2%) и нефрологические (1%).

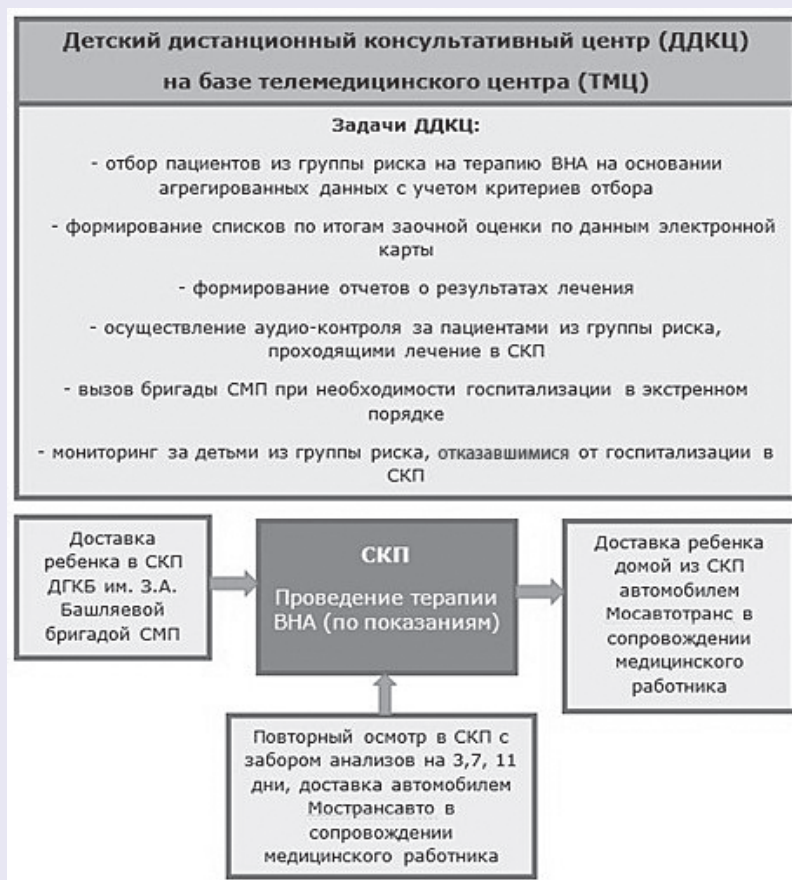


Рис. 2. Детский дистанционный консультативный центр: схема маршрутизации и тактики ведения детей из группы риска. СКП — стационар кратковременного пребывания; ВНА — вируснейтрализующие антитела.

Fig. 2. Children's Remote Consultation Center (CRCC): Routing scheme and management tactics for children at risk.

Таблица 2. Объем клинико-лабораторного и инструментального обследования детей с COVID-19 из группы риска в стационаре кратковременного пребывания

Table 2. The volume of clinical, laboratory and instrumental examination in children with COVID-19 from the risk group in the day clinic

Первичное посещение (1-й день)	3-й день	7-й день	11-й день
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Общеклинический анализ крови</li> <li>– Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, общий билирубин, креатинин, мочеви́на, ферритин, глюкоза, щелочная фосфатаза, С-реактивный белок)</li> <li>– Коагулограмма (тромбиновое время, АЧТВ, МНО фибриноген, D-димер)</li> <li>– Общий анализ мочи</li> <li>– ПЦР на COVID-19</li> <li>– Антитела к SARS-CoV-2 IgG, IgM методом ИФА</li> <li>– ЭКГ в покое в 12 отведениях</li> <li>– Компьютерная томография/рентген органов грудной клетки (по показаниям)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Общеклинический анализ крови</li> <li>– ПЦР на COVID-19</li> <li>– Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, общий билирубин, креатинин, мочеви́на, ферритин, глюкоза, щелочная фосфатаза, С-реактивный белок)</li> <li>– Другие исследования по показаниям</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Общеклинический анализ крови</li> <li>– ПЦР на COVID-19</li> <li>– Другие исследования по показаниям</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Общеклинический анализ крови</li> <li>– ПЦР на COVID-19</li> <li>– Антитела к SARS-CoV-2 IgG, IgM методом ИФА</li> <li>– Другие исследования по показаниям</li> </ul>

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; ИФА — иммуноферментный анализ; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МНО — международное нормализованное отношение; ЭКГ — электрокардиограмма.

№ п/п	Вопрос	Ответ
1	Общие вопросы	
1.1	Наблюдается ребенок у нефролога / кардиолога / гематолога / ревматолога / пульмонолога / аллерголога-иммунолога / эндокринолога / онколога	Да/нет
1.2	Сколько дней болеет ребенок	Количество дней
1.3	Сколько дней температура у ребенка	Количество дней
1.4	Максимальные цифры температуры тела	В °с
1.5	Есть ли эффект от жаропонижающих	Да/нет
1.6	Сатурация кислорода	>95% / <95% / Не измеряли
1.7	ЧДД	В минуту
1.8	ЧСС	В минуту
1.9	Слабость	Да/нет
1.10	Недомогание	Да/нет
1.11	Сниженный аппетит	Да/нет
1.12	Рост	В см
1.13	Вес	В кг
1.14	Была ли трансплантация органов	Да/нет
2	Нефрология	Хотя бы 1 балл
2.1	Ребенок получает иммуносупрессивную терапию	Да/нет
2.2	Ребенок получает диализ	Да/нет
2.3	Ребенок внесен в регистр по наличию трансплантированных органов	Да/нет
3	Кардиология	Хотя бы 1 балл
3.1	Наличие легочной гипертензии	Да/нет
3.2	Наличие сердечной недостаточности 2А и более стадии	Да/нет
3.3	Наличие гипоксемии с сатурацией <85% у ребенка с врожденными пороками синего типа	Да/нет
3.4	Ребенок перенес трансплантацию сердца	Да/нет

Рис. 3. Анкета-опросник детского дистанционного консультативного центра.

Fig. 3. Questionnaire of the Children's Remote Counseling Center.

Клинические проявления COVID-19 в указанной группе детей представлены острой респираторной вирусной инфекцией — у 74, вирусной пневмонией без дыхательной недостаточности — у 22, заболеваниями желудочно-кишечного — у 2.

При поступлении отмечались следующие жалобы: повышение температуры тела у 84 (85,7%) детей: субфебрильная лихорадка у 62 (73%), фебрильная лихорадка у 22 (27%); насморк у 71 (72,4%); боли в горле у 56 (57,1%); кашель у 86 (87,7%); боли в грудной клетке у 32 (32,6%); боли в животе и нарушение пищеварения отмечалось у 2 (2%); нарушение восприятия вкусов и запахов отмечалось у 35 (35,7%) детей. Кроме того, отмечались симптомы общей интоксикации — повышенная слабость у 86 (87,7%) детей, боли в мышцах у 14 (14,2%), головные боли у 42 (42,8%). Клинические проявления заболевания у детей обеих групп представлены на рис. 4.

Среди наиболее частых клинических проявлений COVID-19 у детей из группы риска следует выделить симптомы умеренной интоксикации (повышение температуры тела, общая слабость, головная боль, мышечная боль), катаральные яв-

ления и кашель. Кроме того, клинические проявления включали абдоминальный синдром, желудочно-кишечные нарушения, изменения восприятия вкуса и запахов. У 12,2% детей заболевание протекало бессимптомно.

Для комплексной оценки клинического статуса всем детям в первый день проводили компьютерную томографию органов грудной клетки. При этом у 76 (77,5%) детей поражения легких отсутствовали, у 20 (20%) диагностировано повреждение легких до 15%, соответствующее стадии КТ1 и у 2 (2%) детей при первичном обследовании выявлены изменения легких КТ2–3.

Вируснейтрализующие антитела вводили в среднем на 2–3-и сутки от первых клинических проявлений и не позже 2-го дня от получения первого положительного ПЦР-мазка отделяемого из носоглотки на SARS-CoV-2. Эффективность биологической терапии оценивали прежде всего по динамике клинической симптоматики на фоне лечения (табл. 4).

Клинически у всех детей отмечались регресс катаральных явлений, нормализация температуры тела на 3–5-й день от введения препарата. Кроме того,

Таблица 3. Структура заболеваний у детей с COVID-19 из группы риска, пролеченных вируснейтрализующими антителами  
 Table 3. Structure of diseases in children with COVID-19 from the risk group treated with virus-neutralizing antibodies

Профиль	Диагноз (n)	Число пациентов профиля (n=98)
Кардиология	Легочная гипертензия (2)	2 (2%)
Ревматология	Гранулематоз Вегенера (1) Системная склеродермия (1) Ювенильный ревматоидный артрит (2) Системная красная волчанка (1) Антифосфолипидный синдром (1)	6 (6%)
Нефрология	Нефротический синдром (1)	1 (1%)
Гематология	Коагулопатия (3) Идиопатическая лейкопения (1) Идиопатическая тромбоцитопения (1)	5 (5,1%)
Иммунология	Первичный иммунодефицит (2) Атопический дерматит тяжелой степени (1)	3 (3%)
Пульмонология	Бронхиальная астма тяжелого течения (43) Муковисцидоз (1)	44 (44,8%)
Эндокринология	Сахарный диабет 2-го типа (1) Сахарный диабет 1-го типа (8) Ожирение (21)	30 (30,6%)
Онкология	Лимфома Ходжкина (2) Острый лимфобластный лейкоз (3) Ганглионейробластома (1) Глиома таламуса (1)	7 (7,1%)

в динамике оценивались лабораторные исследования крови (рис. 5). При поступлении в клиническом анализе крови у пациентов отмечались следующие изменения: лейкопения — у 24% пациентов, тромбоцитопения — у 22%, моноцитоз — у 15%. В биохимическом анализе крови исходно определялось незначительное повышение уровня С-реактивного белка у 18% детей, повышение активности лактатдегидро-

геназы — у 35% и повышение уровня D-димера — у 6%. При динамической оценке указанных показателей наблюдалась отчетливая положительная тенденция в виде нормализации уровня лейкоцитов и тромбоцитов у большинства детей.

Одним из важных критериев эффективности лечения служили сроки элиминации вируса из организма. Так, по результатам ПЦР-диа-

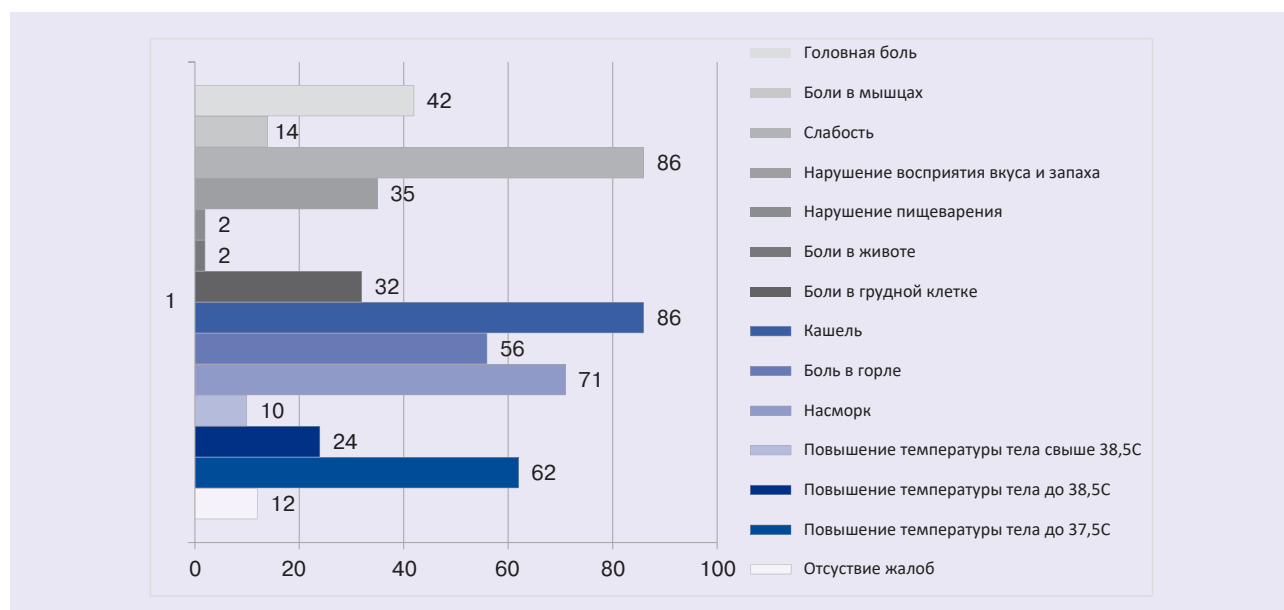


Рис. 4. Структура клинических проявлений COVID-19 у детей с сочетанной патологией.

Fig. 4. The structure of clinical manifestations of COVID-19 in children with comorbid pathology.



гностики в динамике (рис. 6), у 54,1% детей результат ПЦР-диагностики на 3-и сутки после введения вируснейтрализующих антител был отрицательным. Аналогичная тенденция наблюдалась на 7-й день (82,2%) и 11-й день (87,8%). При этом положительные результаты ПЦР-диагностики после 11-го дня сохранялись у 6

пациентов, отрицательный результат у которых по данным ЕМИАС отмечен к 18-му дню. Кроме того, одновременно с результатами ПЦР-диагностики как исходно, так и на 11-й день после начала лечения оценивался уровень антител IgM, IgG к SARS-CoV-2. В 100% случаев отмечалось значительное повышение уровня IgG, так как

Таблица 4. Динамика клинических симптомов у детей с COVID-19 из групп риска на фоне терапии вируснейтрализующими моноклональными антителами

Table 4. Dynamics of clinical symptoms in children with COVID-19 from risk groups treated with virus-neutralizing monoclonal antibodies

Жалобы	День начала терапии		3-й день		7-й день		11-й день	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повышение температуры тела	84	85,7	8	8,1	1	1%	0	0
Насморк	71	72,4	55	56,1	22	22,4	10	
Боли в горле	56	57,1	20	20,4	0	0	0	0
Кашель	86	87,7%	74	75,5	43	43,8	25	25,5
Боли в грудной клетке	32	32,6	6	32,6	1	1	1	1
Нарушение восприятия вкуса и запахов	35	35,7	30	35,7	25	25,5	22	22,4
Повышенная слабость	86	87,7	31	87,7	0	0	0	0
Боли в мышцах	14	14,2	4	14,2	0	0	0	0
Головные боли	42	42,8	0	0	0	0	0	0
Нарушение пищеварения	2	2	0	0	0	0	0	0
Боли в животе	2	2	0	0	0	0	0	0

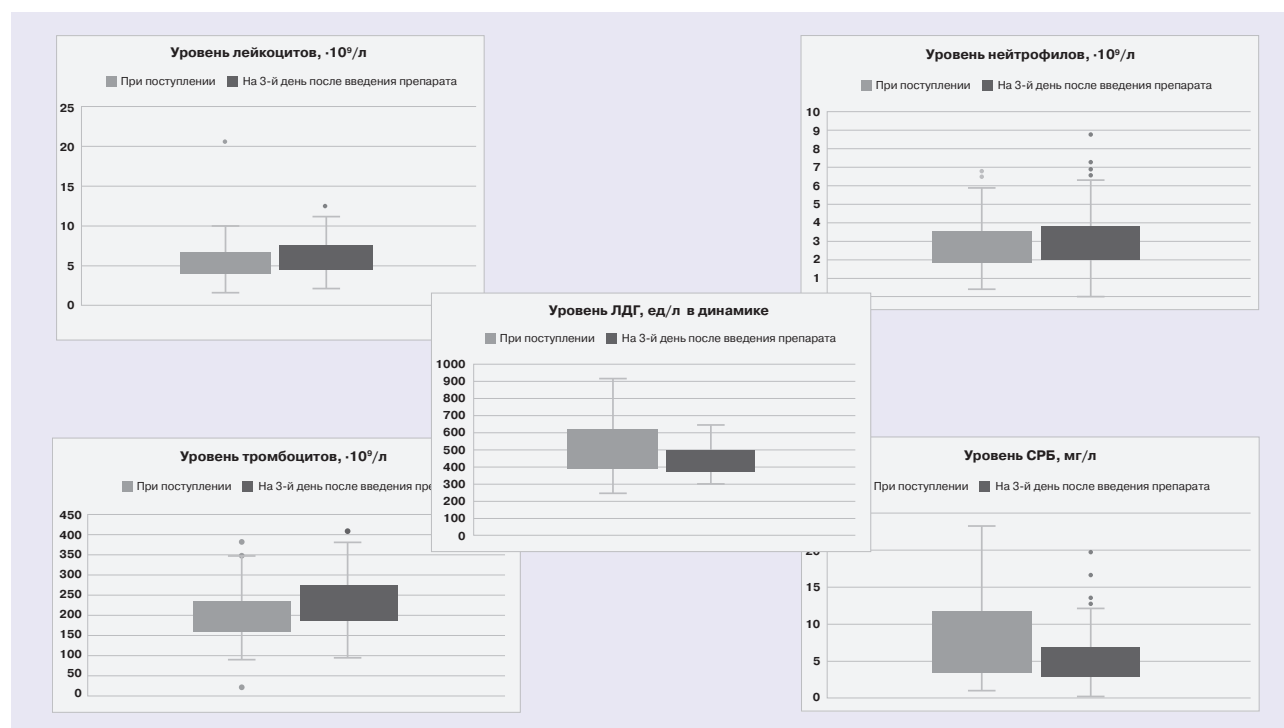


Рис. 5. Лабораторные показатели детей, больных COVID-19, в динамике (при поступлении и на 3-й день после введения вируснейтрализующих антител).

ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СРБ — С-реактивный белок.

Fig. 5. Laboratory parameters of children with COVID-19 at admission and on the 3rd day after the introduction of virus-neutralizing antibodies.

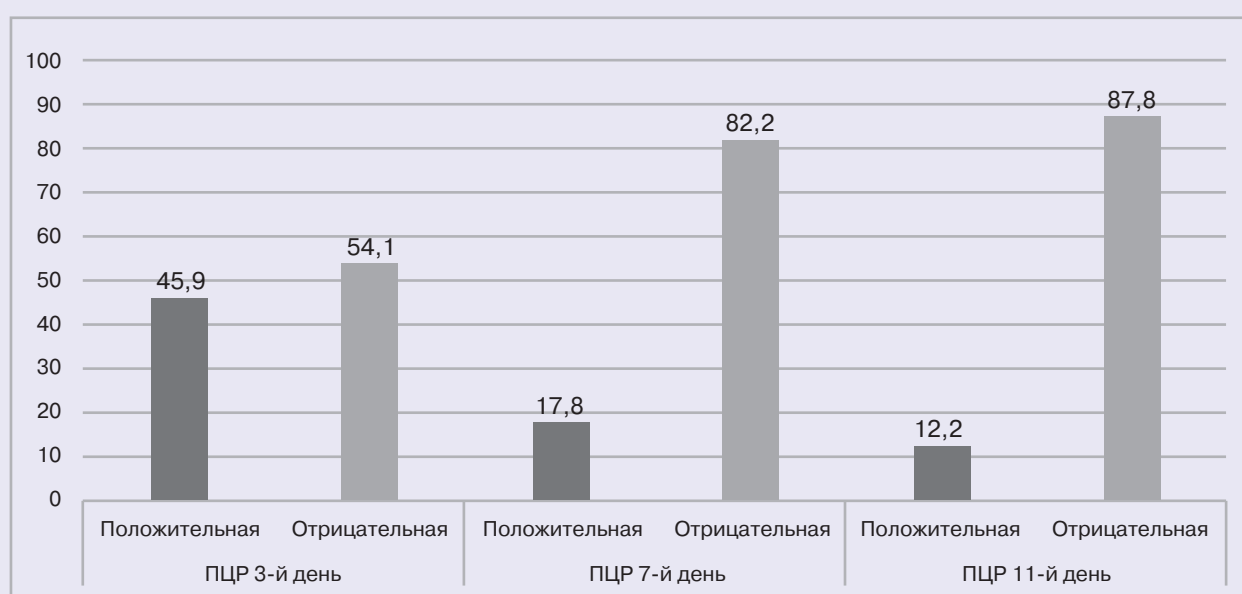


Рис. 6. Динамика выделения вируса после введения препарата, %.  
Fig. 6. Dynamics of virus release after drug administration, %.

до введения вируснейтрализующих моноклональных антител среднее значение IgG к SARS-CoV-2 составляло ( $67 \pm 172$ ), а на 11 день после введения ( $406 \pm$ ), что свидетельствовало о формировании адекватного иммунного ответа.

### Заключение

Дети из групп риска тяжелого течения коронавирусной инфекции (COVID-19) должны быть взяты на особый контроль с мониторингом состояния здоровья для предупреждения манифестации и прогрессирования как коронавирусной

инфекции (COVID-19), так и основного заболевания. Применение вируснейтрализующих моноклональных антител (сотровимаб и комбинация бамловинимаб + этесевимаба) до 7–10-го дня болезни является эффективным противовирусным лечением и позволяет предупредить дальнейшее развитие COVID-19 и утяжеление его течения у детей из группы риска. Элиминация вируса SARS-CoV-2 у большинства детей из групп риска на фоне лечения вируснейтрализующими антителами происходит на 3–7-й день с формированием высокого уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сайт Всемирной организации здравоохранения. Коронавирус Covid-19. Доклады о текущей ситуации в мире: [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/> / Ссылка активна на 08.01.2022.
2. Marovich M., Mascola J.R., Cohen M.S. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. *JAMA* 2020; 324(2): 131–132. DOI: 10.1001/jama.2020.10245
3. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
4. Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communications* 2020; 11(1): 1620. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9
5. Tolouian R., Vahed S.Z., Ghiyasvand S., Tolouian A., Ardalan M. COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. *Journal of Renal Injury Prevention* 2020; 9(2): e19. DOI: 10.34172/jrip.2020.19
6. Glaunsinger B. Lecture 2: “Coronavirus biology”, from the course “COVID-19, SARS-CoV-2 and the pandemic” [video]. [biology.mit.edu/undergraduate/current-students/subject-offerings/covid-19-sars-cov-2-and-the-pandemic/](https://biology.mit.edu/undergraduate/current-students/subject-offerings/covid-19-sars-cov-2-and-the-pandemic/). Ссылка активна на 4 ноября 2020 г
7. Приказ №1070 Департамента здравоохранения города Москвы от 29.10.2021 «Об организации оказания медицинской помощи детям, имеющим факторы риска по развитию тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы» [Order No. 1070 of the Moscow City Health Department dated 29.10.2021 “On the organization of medical care for children with risk factors for the development of a severe course of a new coronavirus infection (COVID-19) in medical organizations of the state health system of the city of Moscow” (in Russ.)]
8. Fact sheet for health care providers. Emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab.

<https://www.fda.gov/media/145802/download> / Ссылка активна на 9 февраля 2021 г

9. Fact sheet for health care providers. Emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. <https://www.fda.gov/media/145802/download> / Ссылка активна на 28 декабря 2021 г
10. Kreuzberger N., Hirsch C., Chai K.L., Tomlinson E., Khosravi Z., Popp M. et al. SARS CoV 2 neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID 19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021; 9(9): CD013825. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2
11. Fact sheet for health care providers. Emergency use authorization (EUA) of sotrovimab. <https://www.fda.gov/media/149534/download> / Ссылка активна на 28 декабря 2021 г

12. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E., Crespo Casal M., Moya J., Falci D.R. et al. COMET-ICE Investigators. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. N Engl J Med 2021; 385(21): 1941–1950. DOI: 10.1056/NEJMoa2107934
13. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М., Афуков И.И., Акимкин В.Г., Анципова М.А. и др. COVID-19 и коморбидная патология у детей. Вопросы практической педиатрии 2022; 17(1): 16–23. [Mazankova L.N., Samitova E.R., Osmanov I.M., Afukov I.I., Akimkin V.G., Ancipova M.A. et al. COVID-19 and comorbid pathology in children. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2022; 17(1): 16–23. (in Russ.)]

Поступила: 25.05.22

Received on: 2022.05.25

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.*