

Л.Н. Мазанкова¹, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей ДЗМ, Э.Р. Самитова^{1,2}, канд. мед. наук, И.М. Османов², д-р мед. наук, профессор, главный внештатный детский специалист-нефролог ДЗМ, В.Г. Акимкин³, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, Н.А. Драчева¹, Е.П. Каурова², Н.В. Лобань², М.А. Анцупова²

ТАКТИКА КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У РЕБЕНКА С ИММУНОДЕФИЦИТНЫМ СОСТОЯНИЕМ

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, вируснейтрализующие моноклональные антитела класса IgG1 к SARS-CoV-2, тоцилизумаб, иммуноглобулин человека против COVID-19, иммунодефицитное состояние, дети
Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal IgG1 antibodies, tocilizumab, human immunoglobulin against COVID-19, immunodeficiency, children

Резюме. В статье на клиническом примере продемонстрирована эффективность иммунобиологической терапии COVID-19 у ребенка с диффузной В-клеточной лимфомой. Для иммунобиологической терапии использована комбинация ингибитора рецептора интерлейкина 6 (ИЛ-6), иммуноглобулина человека против COVID-19, рекомбинантных вируснейтрализующих моноклональных антител класса IgG1 к SARS-CoV-2. Несмотря на двукратное введение иммуноглобулина, у больного сохранялась клиническая картина COVID-19 – длительное вирусное выделение (до 40 дней). Элиминация вируса произошла на 3-й день после введения рекомбинантных вируснейтрализующих моноклональных антител класса IgG1 к SARS-CoV-2.

Summary. The article presents a clinical observation of the course of COVID-19 in a child with diffuse B-cell lymphoma using a combination of immunobiological therapy (type 6 interleukin inhibitor, human immunoglobulin against COVID-19, recombinant virus-neutralizing monoclonal antibodies of the IgG1 class to SARS-CoV-2). Despite the double injection of COVID-globulin, the patient retained the clinical picture of coronavirus infection COVID-19, and also noted a long-term viral shedding (up to 40 days), with the elimination of the virus on the 3rd day after the introduction of recombinant virus-neutralizing monoclonal antibodies of the IgG1 class to SARS-CoV-2.

Для цитирования: Тактика комбинированной иммунобиологической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у ребенка с иммунодефицитным состоянием // Практика педиатра. 2022. № 2. С. 4–11.

For citation: Mazankova L.N. et al. Tactics of combined immunobiological therapy of novel coronavirus infection (COVID-19) in a child with an immunodeficiency condition. *Pediatrician's Practice*. 2022;(2):4–11. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) может протекать в тяжелой форме, длительно, с формированием носительства SARS-CoV-2 в группах риска, в том числе у пациентов с иммунодефицитными состояниями. Именно поэтому актуальной для мирового здравоохранения остается разработка новых стратегий лечения данного заболевания [1].

У детей с иммунодефицитными состояниями в современной врачебной практике широко применяется иммунобиологическая терапия – эффективный метод лечения инфекционных заболеваний [2]. Данные доказательной медицины и предыдущий опыт лече-

ния других вирусных инфекций, таких как грипп, SARS, MERS и лихорадка Эбола, указывают на снижение летальности пациентов от этих инфекций при использовании свежезамороженной плазмы и внутривенного иммуноглобулина [2–4]. Отечественный опыт ведения взрослых и детей с COVID-19 детально описан в действующих временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» (15-я версия от 22.02.2022) [5].

Несмотря на сообщения о преобладании бессимптомных и легких форм COVID-19 у детей, около 1% случаев приходится на тяжелые и крайне тяжелые фор-

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

² ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

³ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

мы этой инфекции, возникающие преимущественно у больных с коморбидной патологией из групп риска [6, 7].

В Москве разработан «Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», в котором подробно изложены алгоритмы оказания медицинской помощи детям с данным заболеванием [8]. В этом протоколе регламентировано проведение иммунобиологической терапии ингибиторами рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6). Это препарат тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1, которое уменьшает воспаление, блокируя рецепторы к провоспалительному цитокину ИЛ-6. Показанием к его применению является тяжелое течение COVID-19: пневмония с прогрессирующей дыхательной недостаточностью (ДН) (КТ 2–4), мультисистемный воспалительный синдром, рефрактерный к глюкокортикостероидам в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами (в течение 48 ч), цитокиновый шторм/гемофагоцитарный синдром.

В «Клиническом протоколе лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» рекомендовано применение высокоочищенного препарата иммуноглобулина человека против COVID-19 как способ пассивной иммунизации детей из групп риска тяжелого течения инфекции. Показанием к применению (в составе комплексной терапии) является инфекция, вызванная SARS-CoV-2 [8].

Инновационным подходом к терапии COVID-19 считается использование рекомбинантных антител человека класса IgG1 к SARS-CoV-2 [9]. В Москве с октября 2021 г. стало широко доступно использование в педиатрической практике однокомпонентного препарата (сотровимаб) и комбинации препаратов (бамланивимаб и этесевимаб) у пациентов из групп риска в рамках профилактики тяжелого течения COVID-19 [8].

Несмотря на накопленный двухлетний клинический опыт в борьбе с пандемией COVID-19, многие вопросы лечения и профилактики этой инфекции требуют обсуждения. Особый интерес представляют иммунологические изменения в организме ребенка при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, которые нуждаются в дальнейшем изучении.

С целью демонстрации особенностей течения COVID-19 и тактики ведения детей из группы риска – с онкологическими заболеваниями, которые сопровождаются иммунодефицитными состояниями и иммуносупрессивной терапией основного заболевания, – приводим нижеследующее клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ребенок П., 17 лет, находился на стационарном лечении в Детской городской клинической больнице им. З.А. Башляевой с 07.12.2021 по 20.01.2022 (44 койкодня). Больной был переведен из Национального медицинского ис-

следовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с направляющим диагнозом: «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, двусторонняя пневмония, средней степени тяжести, ДН I–II степени. Пансинусит? Диффузная В-клеточная лимфома с поражением желудка, лимфоузлов брюшной полости, состояние после химиотерапии (6 курсов). Носитель центрального венозного катетера».

При поступлении пациент предъявлял жалобы на слабость, кашель, затрудненное дыхание, повышение температуры тела до 40,2°C, озноб.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре, первых своевременных самостоятельных родов. Масса тела при рождении – 3350 г, рост – 52 см. Период новорожденности без особенностей. В физическом и нервно-психическом развитии не отставал. Наблюдается у гематолога, онколога по поводу основного заболевания – диффузной В-клеточной лимфомы с поражением желудка, лимфоузлов брюшной полости (состояние после 6 курсов химиотерапии); имеется фебрильная нейтропения. Наследственность не отягощена. Аллергическая реакция в виде кожной сыпи на препарат «Бисептол». Ребенок вакцинирован только в родильном доме (против гепатита В и туберкулеза), далее не прививался из-за отказа родителей от вакцинации. Перенесенные заболевания (со слов матери): острые респираторно-вирусные инфекции, ветряная оспа, острые кишечные инфекции неустановленной этиологии, острый отит, внебольничная пневмония. Травм не было.

В анамнезе лапароскопическая биопсия желудка, аутологичная трансплантация стволовых клеток 24.11.2021. За пределы России не выезжал, контакта с инфекционными больными не было.

Из анамнеза заболевания: со слов матери, первые признаки онкологического заболевания (боли в спине, слабость, быстрая утомляемость) появились у ребенка в декабре 2020 г. Ребенок многократно обследован по месту жительства (в г. Ульяновске). В июне 2021 г. установлен клинический диагноз «диффузная В-клеточная лимфома». Для дальнейшего обследования и лечения 10.06.2021 ребенок переведен из Ульяновска в Москву, в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина.

С 29.11.2021 у больного отмечалось покашливание. Выполнена 01.12.2021 мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких, признаков пневмонии не обнаружено. С 03.12.2021 кашель усилился, температура тела повысилась до 39,0–40,2°C, дыхание стало затрудненным. Проведена симптоматическая терапия (антипиретиками, местными антисептиками), но на ее фоне клинические проявления острого респираторного заболевания сохранялись, в связи с чем 07.12.2021 была выполнена повторная МСКТ легких, при которой выявлена полисегментарная двусторонняя пневмония (КТ-2). В ходе МСКТ

лицевого скелета 07.12.2021 констатировано снижение пневматизации придаточных пазух носа (картина пансинусита). При исследовании назофарингеального мазка методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19 07.12.21 у ребенка и у матери получен положительный результат, в связи с чем ребенок в сопровождении родителя поступил в инфекционное отделение № 1 Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой.

Состояние при поступлении тяжелое из-за синдрома интоксикации (ребенок вялый, капризный, аппетит снижен, пьет мало), гипертермии (температура тела 38,9°C), ДН I степени. Сознание ясное. Астенического телосложения. Масса тела 42 кг, рост 171 см, индекс массы тела 14,3 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, высыпаний нет, алопеция после химиотерапии. Диффузная гиперемия слизистой оболочки ротоглотки. Носовое дыхание затруднено, отделяемое слизистое. Кашель малопродуктивный, навязчивого характера, голос звонкий. Дыхание поверхностное, регулярное. Аускультативно в легких выслушивается жесткое дыхание с ослаблением в нижних отделах с двух сторон, мелкопузырчатые и проводные хрипы в нижних отделах легких на высоте вдоха и выдоха. Смешанная одышка, частота дыхательных движений 26 в минуту, SpO₂ 96%. Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия (частота сердечных сокращений 108 в минуту), сердечные шумы отсутствуют. Артериальное давление 96/65 мм рт. ст. Печень выступает на 2 см из-под правого края реберной дуги, нижний край ровный, безболезненный. Периферические отеки и цианоз отсутствуют. Центральный венозный катетер функционирует, без признаков воспаления.

При исследовании назофарингеального мазка методом ПЦР 07.12.2021 обнаружена РНК SARS-CoV-2. Секвенирование генома SARS-CoV-2 показало, что у пациента вариант «дельта» SARS-CoV-2 (штамм В.1.617.2). Результат иммуноферментного анализа (ИФА) крови на наличие антител к SARS-CoV-2 от 08.12.2021: IgM – 0,31 (N 0–2), IgG – 1,34 (N 0–10), единица измерения ОСЕ.

Результат общего анализа крови (ОАК) при поступлении (08.12.2021): анемия средней степени тяжести – уровень гемоглобина 87 г/л (норма 120–140 г/л), выраженная лейкопения – число лейкоцитов $0,6 \times 10^9$ /л (норма $4–9 \times 10^9$ /л) с палочкоядерным сдвигом до 14%, лимфопения – количество лимфоцитов 9% (норма 19–37%), значительная тромбоцитопения – число тромбоцитов $17–20 \times 10^9$ /л (норма $180–380 \times 10^9$ /л), гематокрит 23,8% (норма 36,0–47,0%).

Результат биохимического анализа крови (БАК) от 08.12.2021: нет значительных изменений уровня мочевины (2,7 ммоль/л) и креатинина (59 мкмоль/л), снижено содержание общего белка до 49,2 г/л (норма 63–77 г/л), глобулина до 14,7 г/л (норма 21–37 г/л),

повышено соотношение альбумин/глобулины до 2,35 (норма 1,0–1,9) и уровень острофазных маркеров воспаления – ферритина до 937 нг/мл (норма 10–150 нг/мл) и С-реактивного белка (СРБ) до 108,4 мг/л (норма 0–5 мг/л). Уровень прокальцитонина в норме – 0,17 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл).

Коагулограмма от 08.12.2021: повышен уровень фибриногена до 4,63 г/л (норма 1,8–3,5 г/л) и D-димера до 1353 нг/мл (норма 0–500 нг/мл) (см. таблицу).

Результат общего анализа мочи (ОАМ) при поступлении (08.12.2021): удельный вес снижен до 1005 г/л (норма 1012–1022 г/л), протеинурия (0,25 г/л).

Ребенок проконсультирован оториноларингологом 08.12.2021, диагностирован острый пансинусит и двусторонний туботит.

С учетом жалоб (на слабость, кашель, затрудненное дыхание, повышение температуры тела до 40,2°C, озноб) и анамнеза заболевания (острое начало заболевания, положительные результаты ПЦР-диагностики COVID-19, изменения в легких, характерные для вирусной пневмонии, по результатам МСКТ (КТ-2)), данных клинико-лабораторного и инструментального обследований (выраженный синдром интоксикации, повышение температуры тела до 40,2°C, катаральный синдром в виде разлитой гиперемии зева, явлений ринита, малопродуктивный кашель, аускультативные изменения в легких (ослабление дыхания, мелкопузырчатые хрипы)), данных ОАК (лейкопения, тромбоцитопения с палочкоядерным нейтрофилезом, повышение уровня маркеров гуморального воспаления (СРБ, ферритина)), изменений в коагулограмме (высокий уровень D-димера, фибриногена), был поставлен клинический диагноз.

Основной диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19 (U07.1), вирус идентифицирован, двусторонняя полисегментарная пневмония, ДН I–II степени, тяжелая форма. Осложнения основного заболевания: ДН I–II степени (J96.0). Вторичная тромбоцитопения (D69.5). Тяжелая белково-энергетическая недостаточность (E43). Острый пансинусит (J01.4). Двусторонний туботит у ребенка с диффузной В-крупноклеточной лимфомой с поражением желудка, лимфоузлов брюшной полости. Иммуноподривант из постфолликулярных клеток. III стадия, 2-я группа риска. Состояние после 6 курсов полихимиотерапии по протоколу В-NHL-BFM-95. Аферез периферических стволовых клеток крови от 27.10.2021. Аутооттрансплантация гемопоэтических стволовых клеток от 24.11.2021.

При повторном исследовании назофарингеального мазка методом ПЦР 08.12.2021 обнаружена РНК SARS-CoV-2.

Назначена комбинированная антибактериальная терапия (меропенем из расчета 120 мг/кг/сут внутривенно, ванкомицин из расчета 40 мг/кг/сут внутривенно, азтреонам из расчета 90 мг/кг/сут внутривенно, метронидазол из расчета 22,5 мг/кг/сут внутривенно), про-

Динамика лабораторных показателей в период госпитализации

Показатель	Норма	08.12.2021	09.12.2021	11.12.2021	13.12.2021	15.12.2021– 16.12.2021	28.12.2021	06.01.2022	12.01.2022	16.01.2022
РНК SARS-CoV-2 в крови	–	+				+	+		+	–
IgM SARS-CoV-2	0–2	0,31				0,1	0,15	0,8		0,11
IgG SARS-CoV-2	0–10	1,34				11,83	26,85	14,63		23,38
Общий анализ крови										
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4–5	2,88		3,14			N			3,14
Гемоглобин, г/л	120–140	87		96			N			103
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4–9	0,6	0,6	0,4	1,1		6,8		2,5	2
Метамиелоциты, %	0	–	5		1		N			
Палочкоядерные, %	1–6	14	10	11	9		N			
Сегментоядерные, %	47–72	66	55	40	42		N			24,6
Лимфоциты, %	19–37	9	20	32	9		N			
Базофилы, %	0–1	1	4				N			
Эозинофилы, %	0,5–5	–	1	3			N			
Моноциты, %	3–11	10	5	14	35		N			33,8
Гематокрит, %	36–47	23,8					N			25,8
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	180–380	17–20	26–29	13			19	15	15	31
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2–15	–	54				N			47
Биохимический анализ крови										
Общий белок, г/л	63–77	49,2					N			59
Альбумин, г/л	35–52	34,5					N	32,3	26,9	45,7
Глобулин, г/л	21–37	14,7					N			
Соотношение альбумин/глобулины	1,0–1,9	2,35					N			3,42

Окончание табл.

Мочевина, ммоль/л	2,6–7,8	2,7					N			3,7
Креатинин, мкмоль/л	28–73	59					N			41,1
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	0–29	16,2					N			57,1
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	0–27	9,9					N			74,3
Общий билирубин, мкмоль/л	2,2–22,0	5,6					N			
Глюкоза, ммоль/л	4,1–6,0	5,92					N			
Креатинкиназа-МВ, ЕД/л	0–24	14,9					N			
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	0–588	433					N			
Ферритин, нг/мл	10–150	937	1381	2436		1987		1644	315	1808
C-реактивный белок, мг/л	0–5	108,4	195,08	8,49		5	N			4,79
Прокальцитонин, нг/мл	0,0–0,5	0,17	1,28				N			
Коагулограмма										
Протромбиновое время, с	12–16	13,7					N			N
Фибриноген, г/л	1,8–3,5	4,63	7,09							4,28
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	26,4–37,5	55,4	59,7				N			64,2
Тромбиновое время, с	до 26,0	14,8					N			N
D-димер, нг/мл	0–500	1353	1079	601					919	1080
Интерлейкин-6, пг/мл	<7,00	606,90								

тивовирусная терапия (ацикловир в дозе 750 мг/м²/сут внутривенно), антифунгицидные препараты (каспофунгин 1,5 мг/кг/сут внутривенно), системные глюкокортикостероиды (дексаметазон из расчета 10 МЕ/м² внутривенно), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ) – до достижения уровня лейкоцитов периферической крови $5,5 \times 10^9$ /л (ликастин в дозе 480 мг/сут подкожно), дезинтоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами, симптоматическое и патогенетическое лечение: ингибиторы протонной помпы (омепразол), муколитики (бромгексин), антиагреганты (гепарин в дозе 100 МЕ/кг/сут внутривенно), гепатопротекторы (урсофальк), сорбенты (смекта), антипиретики (литическая смесь, парацетамол, нурофен),

местные антисептики (колларгол, мирамистин), деконгестанты (називин). Ежедневный контроль веса; в связи с выраженной тромбоцитопенией показано внутривенное введение облученного тромбоконцентрата (40 мл на 10 кг массы тела). По результатам дообследования 08.12.2021: уровень N-концевого полипептида натрийуретического гормона (В-типа) повышен до 468,80 пг/мл (норма <125 пг/мл), тропонина I – повышен до 21,4 нг/л (норма <15,6 нг/л). Уровень ИЛ-6 (иммунологическое исследование от 08.12.2021) значительно превышен (в 86 раз) – 606,90 пг/мл (норма <7,00 пг/мл) (см. таблицу).

Проведена телемедицинская консультация (08.12.2021) с участием ведущих профильных детских специалистов Департамента здравоохранения

г. Москвы и Минздрава России: онколога, гематолога, трансплантолога, пульмонолога, инфекциониста, по итогам которой с учетом тяжести и уровня маркеров «цитокинового шторма» ребенку назначен ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб («Актемра») из расчета 8 мг/кг внутривенно через инфузомат, однократно, при коррекции лейкопении ГКСФ и тромбоцитопении тромбоконцентратом (40 мл на 10 кг массы тела, 200 мл).

На 2-е сутки (09.12.2021) с момента проведения иммунобиологической терапии у ребенка с иммунодефицитным состоянием состояние по-прежнему расценено как тяжелое, повышения температуры тела не было, данные о состоянии органов и систем оставались прежними. После трансфузии тромбоконцентрата в контрольном ОАК сохранялась тромбоцитопения ($26-29 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения ($0,6 \times 10^9/\text{л}$), высокая скорость оседания эритроцитов (54 мм/ч), нейтрофилез (10 %) со сдвигом до метамиелоцитов (5,0%). В контрольных анализах: повышен уровень фибриногена до 7,09 г/л (норма 1,80–3,50 г/л), D-димера до 1079,0 нг/мл (норма 0,0–500,0 нг/мл), ферритина до 1381 нг/мл (норма 10–150 нг/мл), возрос уровень прокальцитонина до 1,28 нг/мл (норма <0,5 нг/мл) и СРБ до 195,08 мг/л (норма <5,00 мг/мл) (см. таблицу). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки спленомегалии, диффузных изменений поджелудочной железы, лимфаденопатия.

Учитывая высокий риск развития генерализованной бактериальной инфекции у ребенка с иммунодефицитным состоянием на фоне онкогематологической патологии и тяжелым течением COVID-19 после проведения биологической терапии тоцилизумабом и низкий уровень специфических иммуноглобулинов против SARS-CoV-2 (IgM – 0,31, IgG – 1,34) телемедицинский консилиум, в который вошли специалисты Департамента здравоохранения г. Москвы и Минздрава России, 09.12.2021 принял решение о внутривенном введении иммуноглобулина человека против COVID-19 из расчета 1 мл/кг/сут с иммунозаместительной целью.

С 10.12.2021 по 11.12.2021 у ребенка отмечались эпизоды повышения температуры тела до фебрильных значений преимущественно в ночное время, сохранялись симптомы интоксикации (слабость, вялость), ДН I–II степени, катаральный синдром без тенденции к регрессу. ВОАК от 11.12.2021 – нарастание лейкопении ($0,4 \times 10^9/\text{л}$) с относительным палочкоядерным нейтрофилезом и моноцитозом (палочкоядерные – 11%, сегментоядерные – 40%, лимфоциты 32%, эозинофилы – 3%, моноциты – 14%) сохраняется анемия (гемоглобин 96 г/л, эритроциты – $3,14 \times 10^{12}/\text{л}$), критически выраженная тромбоцитопения – $13 \times 10^9/\text{л}$. (см. таблицу).

Ребенку проведена повторная трансфузия тромбоконцентрата. Достигнута стабилизация состояния к 13.12.2021, в ОАК количество лейкоцитов увеличилось до $1,1 \times 10^9/\text{л}$ на фоне введения ГКСФ, число тром-

боцитов – до $42 \times 10^9/\text{л}$. Состояние ребенка незначительно улучшилось, лихорадка была купирована, катаральные проявления и интоксикационный синдром оставались без значительной динамики. По лабораторным данным на 6-й день с момента проведения терапии тоцилизумабом и 5-й день с момента введения иммуноглобулина человека против COVID-19 (14.12.2021) наблюдалось снижение уровня острофазных маркеров воспаления: СРБ до 8,49 мг/л, D-димера до 601 нг/мл, однако уровень ферритина сохранялся повышенным (2436 нг/мл). При исследовании назофарингеального мазка методом ПЦР (15.12.2021) получен положительный результат (выявлена РНК SARS-CoV-2).

Несмотря на достигнутый клинический эффект от комбинированной иммунобиологической терапии ингибитором ИЛ-6 и иммуноглобулином против COVID-19, нормализацию температуры тела, незначительное улучшение общего состояния, на фоне тенденции к нормализации показателей ОАК и маркеров гуморального воспаления в контрольном ОАК от 15.12.2021 снова зафиксировано критическое снижение содержания тромбоцитов до $7-12 \times 10^9/\text{л}$ (см. таблицу).

Проведена третья трансфузия тромбоконцентрата, после которой отмечено кратковременное повышение содержания тромбоцитов периферической крови, однако 17.12.2021 возникла потребность в очередной, четвертой трансфузии тромбоконцентрата в связи с падением уровня тромбоцитов до $16 \times 10^9/\text{л}$.

На 10-е сутки после введения тоцилизумаба и 9-е сутки после введения иммуноглобулина против COVID-19 (18.12.2021) общее состояние ребенка, активность, аппетит улучшились, катаральные явления, симптомы ДН, аускультативные изменения в легких регрессировали, показатели коагулограммы и уровень маркеров воспаления пришли в норму (СРБ <5 мг/л, ферритин 1987 нг/мл) (см. таблицу). Продолжен курс антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии (суммарно 10 дней). Тем не менее сохранялось активное вирусовыделение (обнаружена РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке от 19.12.2021 (на 12-й день лечения), по данным ИФА крови (16.12.2021) концентрация антител к вирусу SARS-CoV-2 оставалась низкой (IgM – 0,1, IgG – 11,83). По результатам МСКТ по-прежнему выявлялись изменения в легких по типу «матового стекла» (КТ-2, вовлечение до 30% паренхимы легких), характерные для вирусного поражения, отмечались линейные уплотнения (формирование фиброзных изменений (?)).

В связи с отсутствием гуморального иммунного ответа на инфекцию (низким уровнем антител классов IgM, IgG к SARS-CoV-2) к концу 2-й недели заболевания, несмотря на проведение пассивной иммунизации иммуноглобулином человека против COVID-19 с иммунозаместительной целью, консилиум рекомендовал повторное внутривенное введение иммуноглобули-

на из расчета 1 мл/кг/сут и пятую трансфузию тромбоконцентрата в связи очередным падением уровня тромбоцитов (до $16 \times 10^9/\text{л}$).

После этого 22.12.2021 у ребенка возникла макрогематурия (моча цвета «мясных помоев», эритроцитурия (до 150–160 в поле зрения)), протеинурия (0,25 г/л). Отмечалось увеличение массы тела и развитие периферических отеков по типу пастозности, в связи с чем к лечению добавлен петлевой диуретик (фуросемид). По результатам заочной консультации онколога рекомендовано продолжить антибактериальную и противогрибковую терапию (завершить курс азтреонама), продолжить введение ГКСФ, провести повторную трансфузию тромбоконцентрата при снижении уровня тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$ и менее.

При УЗИ органов брюшной полости и почек 23.12.2021 выявлены диффузные изменения стенок чашечно-лоханочной системы обеих почек, микрокальцинат правого надпочечника, умеренное увеличение правой доли печени, диффузные изменения поджелудочной железы, небольшое количество взвеси в мочевом пузыре. В ОАМ – макрогематурия со снижением в динамике. В ОАК – уменьшение количества тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения ($2,2 \times 10^9/\text{л}$), анемия (79 г/л). В БАК – снижение уровня альбумина до 22,8 г/л при нормальных значениях креатинина и мочевины, маркеров гуморального воспаления.

Проведена шестая трансфузия тромбоконцентрата и первая трансфузия эритроцитарной массы, внутривенное введение альбумина с заместительной целью.

С 24.12.2021 по 27.12.2021 (на 17–20-й день лечения) состояние ребенка стабильное, ближе к тяжелому, отечный синдром купирован, лихорадки не было, сохранялась умеренная интоксикация (слабость, плохой аппетит), снижение массы тела до 43,5 кг (кахексия), умеренная гиперемия зева. На фоне уменьшения количества тромбоцитов до $19 \times 10^9/\text{л}$ зафиксирован эпизод носового кровотечения.

Проведена седьмая трансфузия тромбоконцентрата. Методом ИФА определен уровень антител к вирусу SARS-CoV-2 в крови (28.12.2021): IgM – 0,15, IgG – 26,85. При исследовании нозофарингеального мазка методом ПЦР (29.12.2021) обнаружена РНК SARS-CoV-2.

С 29.01.2021 по 02.01.2022 состояние ребенка стабильное, с минимальной выраженностью симптомов интоксикации, купированием катаральных проявлений. Показатели БАК, ОАМ, коагулограмма 02.01.2022 в пределах референсных значений, в ОАК – нормализация числа лейкоцитов до $6,8 \times 10^9/\text{л}$, уменьшение количества тромбоцитов до $19 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем проведена восьмая трансфузия тромбоконцентрата, от введения ГКСФ решено воздержаться.

При исследовании нозофарингеального мазка методом ПЦР 04.01.2022 обнаружена РНК SARS-CoV-2. При МСКТ 04.01.2022 визуализирована картина тече-

ния двустороннего полисегментарного интерстициального процесса с положительной динамикой за счет уменьшения интенсивности изменений. Степень тяжести на момент исследования КТ-2.

С 05.01.2022 у ребенка отмечается снижение диуреза, появление периферических отеков в ночное время. По результатам лабораторных исследований крови (06.01.2022): тромбоцитопения ($15 \times 10^9/\text{л}$), анемия легкой степени, гипоальбуминемия (32,3 г/л), повышенный уровень ферритина (1644 нг/мл). Методом ИФА крови выявлено снижение в динамике уровня антител к вирусу SARS-CoV-2 (IgM – 0,8, IgG – 14,63). При УЗИ визуализированы признаки диффузных изменений стенок чашечно-лоханочной системы обеих почек. Курс получаемой антибактериальной терапии завершен, назначен диуретик (фуросемид), девятая трансфузия тромбоконцентрата, ципрофлоксацин перорально по 500 мг 2 раза в сутки офф-лейбл.

С 07.01.2022 по 11.01.2022 сохраняются незначительные отеки по типу пастозности голеней, стоп, передней брюшной стенки. На 36-е сутки лечения (12.01.2022) в контрольном нозофарингеальном мазке методом ПЦР выявлена РНК SARS-CoV-2. В ОАК – лейкопения ($2,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($15 \times 10^9/\text{л}$); проведена десятая трансфузия тромбоконцентрата. Уровень D-димера 919 нг/мл, ферритина 315 нг/мл, азотовыделительная функция почек сохранена, гипоальбуминемия – 26,9 г/л, гипогликемия (см. таблицу). Электрокардиограмма и эхокардиограмма (12.01.2022) – без патологии.

В связи с длительно сохраняющимся вирусным выделением (37 дней), вирусным поражением легких по данным МСКТ, отсутствием формирования иммунного ответа на коронавирусную инфекцию у ребенка с иммунодефицитным состоянием из группы риска по тяжелому течению COVID-19 13.01.2022 телемедицинский консилиум, состоящий из специалистов Департамента здравоохранения г. Москвы и Минздрава России, с целью элиминации SARS-CoV-2 принял решение об однократном внутривенном введении препарата рекомбинантных моноклональных антител класса IgG1 к SARS-CoV-2 (сотровимаб) в дозе 500 мг офф-лейбл.

С 16.01.2022 (на 3-и сутки после введения моноклональных антител) РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в нозофарингеальном мазке не обнаружена, методом ИФА крови 17.01.2022 выявлено снижение уровня антител к SARS-CoV-2 класса IgM (0,11) и повышение уровня антител класса IgG (23,38). По данным контрольного ОАК сохранялась лейкопения ($3,3 \times 10^9/\text{л}$), анемия средней тяжести, тромбоцитопения ($31 \times 10^9/\text{л}$). По результатам БАК от 18.01.2022 уровень альбумина нормализовался. Сохранялась умеренная гипопропротеинемия. Показатели коагулограммы пришли в норму, уровень ферритина оставался повышенным до 1808 нг/мл, что связано с лимфопролиферативным заболеванием ребенка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Детям, входящим в группу риска тяжелого течения COVID-19 в связи с иммунодефицитным состоянием, можно назначать ингибитор ИЛ-6 в дозе ниже рекомендованной (по массе тела), как было показано в клиническом примере (в данном случае – 8 мг/кг (при массе >30 кг доза 12 мг/кг; при >30 кг доза 8 мг/кг), из-за риска развития генерализованного бактериального процесса.

Иммуноглобулин против COVID-19 был применен у ребенка на 2-й день после введения тоцилизумаба (ингибитора ИЛ-6), который обладает способностью снижать иммунный ответ организма человека на инфекционные агенты, так как ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления, стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток, Т-клеток и лейкоцитопоез, а избыточная продукция ИЛ-6 вызывает повреждение тканей вследствие аутоиммунной реакции, например повреждение суставов при ревматоидном артрите, активирует остеокласты, повреждающие костную ткань. В связи с этим было принято решение о повторном введении иммуноглобулина против COVID-19 из-за несостоятельности гуморального и клеточного иммунитета у ребенка с В-клеточной лимфомой.

Вируснейтрализующие моноклональные антитела были применены вне протокола (срок болезни превышал 10 дней с момента первых клинических симптомов COVID-19) по решению врачебной комиссии для элиминации вируса из организма ребенка с В-клеточной лимфомой с длительным вирусомыделением в назофарингеальном мазке (срок заболевания 37 дней) у ребенка с иммунодефицитным состоянием. Продемонстрирована эффективность данной тактики: SARS-CoV-2 в контрольных мазках не определялся с 3-го дня применения.

Выше было упомянуто, что с конца 2021 года стали доступны для использования в педиатрической практике г. Москвы рекомбинантные моноклональные антитела класса IgG1 к SARS-CoV-2 в рамках профилактики (до 7–10-го дня заболевания) у пациентов из групп риска тяжелого течения COVID-19, но у этой же группы детей с длительным вирусомыделением можно использовать моноклональные антитела класса IgG1 к SARS-CoV-2 с элиминационной целью, как было продемонстрировано на клиническом примере.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует особенности комбинированной иммунобиологической терапии COVID-19 у ребенка с иммунодефицитным состоянием на фоне острой В-клеточной лимфомы, с несостоятельностью иммунного ответа против вируса SARS-CoV-2 (вариант «дельта» штамм B.1.617.2): несмотря на подавление «цитокинового шторма», двукратное введение иммуноглобулина человека против COVID-19 с иммунозаместительной целью, не произо-

шло полного выздоровления пациента, так как сохранился положительный результат теста на COVID-19. Обращает на себя внимание длительное вирусомыделение (около 40 дней) у больного с иммунодефицитным состоянием за счет онкологического заболевания.

Элиминация SARS-CoV-2 наступила спустя 3 дня после введения рекомбинантных моноклональных антител класса IgG1 к SARS-CoV-2, что подтверждает эффективность данного препарата. Он может быть использован не только для профилактики тяжелого течения COVID-19 (до 7–10-го дня заболевания), но и после 10-го дня от начала заболевания у лиц с иммунодефицитными состояниями для быстрой элиминации вируса из организма, т. е. при длительном вирусомыделении у детей из групп риска тяжелого течения COVID-19. Накопленный нами опыт свидетельствует о том, что эти дети требуют индивидуального подхода к лечению COVID-19, и элиминация SARS-CoV-2 в этих случаях помогает своевременно начать специализированное лечение основного заболевания в профильном лечебном учреждении. ■

Литература

1. Jahanshahlu L., Rezaei N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19 // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 129. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110337.
2. Immunotherapy for infectious diseases in haematological immunocompromise / M.T. Cutino-Moguel, C. Eades, K. Rezvani, D. Armstrong-James // *British Journal of Haematology*. 2017. Vol. 177, No. 3. P. 348–356.
3. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? / N. Petrosillo [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. 2020. Vol. 26, No. 6. P. 729–734.
4. Walker L.M., Burton D.R. Passive immunotherapy of viral infections: 'super-antibodies' enter the fray // *Nature Reviews Immunology*. 2018. Vol. 18, No. 5. P. 297.
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 15 от 22.02.2022. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf
6. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
7. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy / P. Toniati [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. 2020. Vol. 19, No. 7. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
8. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / под ред. А.И. Хрипуна. М., 2021.
9. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции // *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10, № 3. С. 446–458. DOI: 10.15789/2220-7619-SPO-1470.