

# Опыт применения биологической терапии (тоцилизумаб) у детей с тяжелыми формами COVID-19

Л.Н.Мазанкова<sup>1</sup>, И.М.Османов<sup>2</sup>, Э.Р.Самитова<sup>1,2</sup>, М.А.Анцупова<sup>2</sup>,  
И.И.Афуков<sup>3</sup>, А.Б.Малахов<sup>4,5</sup>, Н.В.Лобань<sup>2</sup>, Н.А.Драчева<sup>1</sup>, А.А.Вольтер<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,  
Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Детская городская клиническая больница им. З.А.Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,  
Москва, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет),  
Москва, Российская Федерация;

<sup>5</sup>Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Москва, Российская Федерация

**Цель.** Провести анализ накопленного клинического опыта ведения пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми формами коронавирусной инфекции COVID-19 с применением биологической терапии с оценкой ее эффективности и безопасности.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 47 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой инфекции COVID-19, которым по показаниям назначалась биологическая терапия препаратом тоцилизумаб. Все пациенты проходили полное комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование согласно актуальному клиническому протоколу лечения детей с коронавирусной инфекцией COVID-19.

**Результаты.** До и после проведения биологической терапии мы не получили достоверных различий показателей клинического анализа крови и мочи. При исследовании биохимических показателей крови и коагулограммы в динамике прослеживается значительное снижение уровня ЛДГ и КФК, а также маркеров воспаления СРБ и ПКТ, фибриногена. У большинства пациентов регистрировались крайне высокие уровни провоспалительного цитокина ИЛ-6 в острый период заболевания, которые уменьшались в 3,5 раза после проведения биологической терапии, в среднем, на 3–5 сутки от начала лечения тоцилизумабом, что совпадало с клиническим улучшением состояния больных. Было отмечено длительное выделение вируса SARS-CoV-2 по данным ПЦР назофарингеального мазка у 37 (88%) детей до 3–5 дней после введения тоцилизумаба и у 10 (21%) пациентов свыше 10–14 дней. На 3–5 день после введения биологической терапии наблюдалось снижение объемов поражения легких до  $50,7 \pm 26,9\%$ , в среднем [0; 90], однако к 10–14-му дню у большинства пациентов сохранялись признаки вирусной пневмонии до  $50,2 \pm 27,2\%$  поражения легких [0; 80] без клинических проявлений.

**Заключение.** После введения тоцилизумаба у большинства детей с тяжелой формой COVID-19 отмечалось клинико-лабораторное улучшение состояния в виде нормализации температуры тела и уменьшения выраженности интоксикационного синдрома, снижения в 3,5 раза уровня интерлейкина-6, уменьшение значений маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин, фибриноген) с достоверным нарастанием титра антител к вирусу SARS-CoV-2 класса IgM, IgG, в связи с чем дальнейшее наблюдение осуществлялось специалистами на амбулаторном этапе.  
**Ключевые слова:** дети, SARS-CoV-2, COVID-19, тоцилизумаб

**Для цитирования:** Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р., Анцупова М.А., Афуков И.И., Малахов А.Б., Лобань Н.В., Драчева Н.А., Вольтер А.А. Опыт применения биологической терапии (тоцилизумаб) у детей с тяжелыми формами COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2022; 20(1): 32–41. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-32-41

## Experience in the use of biological therapy (tocilizumab) in children with severe forms of COVID-19

L.N.Mazankova<sup>1</sup>, I.M.Osmanov<sup>2</sup>, E.R.Samitova<sup>1,2</sup>, M.A.Antsupova<sup>2</sup>,  
I.I.Afukov<sup>3</sup>, A.B.Malakhov<sup>4,5</sup>, N.V.Loban<sup>2</sup>, N.A.Dracheva<sup>1</sup>, A.A.Volter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Z.A.Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

### Для корреспонденции:

Драчева Наталья Алексеевна, врач-педиатр, аспирант кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Адрес: 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28

E-mail: tan1809@mail.ru

ORCID: 0000-0002-7557-2236

Статья поступила 25.02.2022 г., принята к печати 25.03.2022 г.

### For correspondence:

Natalya A. Dracheva, pediatrician, postgraduate student of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Address: 28 Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russian Federation

E-mail: tan1809@mail.ru

ORCID: 0000-0002-7557-2236

The article was received 25.02.2022, accepted for publication 25.03.2022

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

<sup>5</sup>Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

**Objective.** To analyze the accumulated clinical experience in the management of patients with severe and extremely severe forms of COVID-19 coronavirus infection using biological therapy with an assessment of its efficacy and safety.

**Patients and methods.** Forty-seven patients with severe and extremely severe COVID-19 infection were under observation, who were prescribed biological therapy with tocilizumab according to indications. All patients underwent a complete comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination based on the current clinical protocol for the treatment of children with COVID-19 coronavirus infection.

**Results.** Before and after biological therapy, no significant differences in the parameters of complete blood count and urinalysis were obtained. The study of biochemical blood parameters and coagulogram in dynamics showed a significant decrease in the levels of LDH and CPK, as well as inflammatory markers CRP and PCT, fibrinogen. Most patients had extremely high levels of proinflammatory cytokine IL-6 in the acute period of the disease, which decreased by 3.5 times after biological therapy, on average, 3–5 days after the start of treatment with tocilizumab, which coincided with a clinical improvement in the condition of patients. Prolonged SARS-CoV-2 isolation was noted according to nasopharyngeal smear PCR in 37 (88%) children up to 3–5 days after tocilizumab administration and in 10 (21%) patients over 10–14 days. On days 3–5 after the application of biological therapy, there was a decrease in the volume of lung damage to  $50.7 \pm 26.9\%$  on average [0; 90], however, by 10–14 days, most patients still had signs of viral pneumonia up to  $50.2 \pm 27.2\%$  of lung damage [0; 80] without clinical manifestations.

**Conclusion.** After tocilizumab administration, most children with severe COVID-19 showed clinical and laboratory improvement in the form of normalized body temperature and reduced severity of intoxication syndrome, a 3.5-fold decrease in the level of IL-6, a decrease in the values of markers of systemic inflammation (CRP, PCT, fibrinogen) with a significant increase in antibody titer to SARS-CoV-2 IgM/IgG, in connection with which further observation was carried out by specialists at the outpatient stage.

**Key words:** children, SARS-CoV-2, COVID-19, tocilizumab

**For citation:** Mazankova L.N., Osmanov I.M., Samitova E.R., Antsupova M.A., Afukov I.I., Malakhov A.B., Loban N.V., Dracheva N.A., Volter A.A. Experience in the use of biological therapy (tocilizumab) in children with severe forms of COVID-19. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2022; 20(1): 32–41. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-32-41

## Электронная версия

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 внесла свои коррективы во все сферы жизнедеятельности и создала серьезную проблему для системы здравоохранения, поставив перед специалистами задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным [1].

Дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19 [2–5]. В России дети, в том числе новорожденные, составляют 6–7% зарегистрированных случаев COVID-19 [6]. Несмотря на имеющиеся данные о бессимптомных и более легких формах инфекции COVID-19 у детей и неярко выраженную клиническую картину заболевания, не исключены случаи тяжелого течения болезни (до 1%), преимущественно среди пациентов с коморбидной патологией [7, 8]. До 10% детей с COVID-19 требуют стационарного наблюдения в связи с тяжестью состояния. За весь период пандемии в мировой статистике зарегистрированы единичные смертельные исходы заболевания у детей [6].

По мере накопления данных об этиопатогенезе инфекции COVID-19 становится ясной значимость изменения цитокиновых и/или антицитокиновых реакций в реализации тяжелых форм заболеваний [7]. Сообщалось, что с COVID-19 ассоциируются состояния иммунодефицита и гипертоспаления, причем последнее проявляется как цитокиновый шторм.

У пациентов с COVID-19 на ранних стадиях гипертоспаления рекомендуется назначение таргетной терапии человеческими моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) (тоцилизумаб) в комбинации с глюкокортикоидами до развития тяжелого поражения легких с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности, поскольку ИЛ-6 не только

является основным медиатором цитокинового шторма, но и его уровень тесно коррелирует с тяжестью и исходом острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а также с вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 [8–11]. Тоцилизумаб представляет собой моноклональное антитело, которое уменьшает воспаление, блокируя рецепторы к провоспалительному цитокину ИЛ-6. Он широко используется для лечения нескольких ревматологических состояний у детей и взрослых (например, полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, тяжелый или опасный для жизни синдром выброса цитокинов, вызванный химерными антигенными рецепторами Т-лимфоцитов) [12]. С марта 2020 г. тоцилизумаб был официально включен в программу лечения COVID-19 Национальной комиссии здравоохранения Китая (7-е издание): «Тоцилизумаб можно применять у пациентов с обширным двусторонним поражением легких, а также в тяжелых или критических состояниях, с высоким уровнем ИЛ-6». В последнем руководстве Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) взрослым пациентам, поступившим в больницу с COVID-19 и имеющим риск прогрессирования до критического состояния, рекомендуется использовать тоцилизумаб в дополнение к стандартной терапии (т.е. стероидам) [13]. Текущие данные о блокаде ИЛ-6 при COVID-19 ограничены преимущественно взрослыми, но в целом многообещающие. В самом раннем исследовании тоцилизумаба Xu et al. сообщили об улучшении у всех 21 пациента, получавших тоцилизумаб, однако это было небольшое исследование с одной группой без контрольной группы [9].

Подобные результаты представлены в многочисленных работах, доказывающих, что более высокие уровни провоспалительных цитокинов раннего иммунного ответа (ИЛ-1 $\beta$ ,

ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )), так называемый цитокиновый шторм, неизменно ассоциировались с более тяжелым заболеванием COVID-19 и худшим исходом [14]. Противоречивые данные получены специалистами клиник Вашингтонского университета, которые не показали значимых различий в динамике, длительности и исходах заболевания COVID-19 у 43 пациентов, получивших тоцилизумаб, и 45 больных из контрольной группы, однако на фоне терапии отчетливо прослеживалось уменьшение продолжительности лихорадки, снижение показателей фибриногена и С-реактивного белка (СРБ) [15]. В последнем мета-анализе, посвященном использованию биологической терапии у пациентов с COVID-19, изложены данные об эффективном применении комбинации тоцилизумаба и системных глюкокортикостероидов. Результаты опубликованных исследований показали, что риск смерти для пациентов с COVID-19, получавших кортикостероиды и тоцилизумаб, был достоверно ниже, чем у пациентов, принимавших только тоцилизумаб, и у контрольных групп (26 и 52% соответственно) [16].

Начиная с 2020 г. тоцилизумаб был включен во Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России для взрослых [17]. 6 июля 2021 г. Всемирная организация здравоохранения включила применение блокаторов ИЛ-6 и, в частности, тоцилизумаба в рекомендации по лечению COVID-19 [12].

Научное сообщество не сразу приняло концепцию анти-ИЛ-6-терапии как значимую тактику лечения тяжелых форм COVID-19 у взрослых пациентов. Было опубликовано множество данных, часть из которых были невысокого качества, в некоторых исследованиях не было выявлено достоверной разницы в сравнении с плацебо [18, 19]. Переломным моментом стало исследование RECOVERY, в котором были проанализированы результаты лечения 4116 тяжелых больных с COVID-19 – применение тоцилизумаба привело к снижению смертности на 15%, различие с группой сравнения было достоверным ( $p = 0,0028$ ) [20].

Данные о цитокиновом профиле и применении биологической терапии у детей и подростков с COVID-19 практически отсутствуют [21]. Несмотря на то, что FDA (США) выдало разрешение на экстренное применение тоцилизумаба у госпитализированных пациентов в возрасте от 2 лет, которые получают системные глюкокортикостероиды и нуждаются в дополнительной оксигенации, механической вентиляции (неинвазивной или инвазивной) или экстракорпоральной мембранной оксигенации, имеется ограниченная информация о преимуществах и рисках подобной терапии у детей с COVID-19 [22, 23]. В настоящее время очевидно, что, несмотря на подавляющее большинство легких и бессимптомных форм COVID-19, возможно развитие тяжелого течения заболевания, иногда с летальным исходом. Цитокины занимают центральное место в патофизиологии тяжелых форм COVID-19, в то время как некоторые из них являются «полезными» (интерферон типа I, ИЛ-7), другие же оказываются «вредными» (ИЛ-1 $\beta$ , -6 и TNF- $\alpha$ ), особенно в контексте так называемого цитокинового шторма [24].

Терапию ингибиторами рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб) в сочетании с глюкокортикостероидами следует начинать при раз-

витии тяжелого поражения легких и мультисистемного воспалительного синдрома с целью предотвращения цитокинового шторма и полиорганной недостаточности [6, 25]. Показания для введения тоцилизумаба:

Сочетание данных компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (КТ2–4) с двумя и более признаками:

- СРБ >45 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й день заболевания;
- лихорадка >38°C в течение 5 дней;
- число лейкоцитов <3,0 × 10<sup>9</sup>/л;
- абсолютное число лимфоцитов <1 × 10<sup>9</sup>/л;
- уровень ферритина крови >250 нг/мл;
- уровень ИЛ-6 >40 пк/мл;
- снижение SpO<sub>2</sub>;
- мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C).

В периоды 1-го и 2-го эпидемических подъемов заболеваемости COVID-19 у детей регистрировались тяжелые формы заболевания, преимущественно связанные с развитием MIS-C [26]. С мая 2021 г. наблюдается увеличение количества тяжелых и крайне тяжелых форм инфекции COVID-19 у детей с преобладанием пневмоний, что совпадает с 3-м эпидемическим подъемом заболеваемости («3-я волна COVID-19») и появлением нового штамма коронавируса SARS-CoV-2 Delta (VOC21APR-02, B.1.617.2) [27].

На территории Российской Федерации в официальной инструкции лекарственного средства тоцилизумаб указаны следующие противопоказания в педиатрической практике: детский возраст до 2 лет для пациентов с полиарткулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом и детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом, вследствие чего препарат используется в терапии COVID-19 у детей off-label (по незарегистрированным показаниям) [28]. В связи с этим представленное исследование представляет огромный интерес для практикующих врачей, и данная проблема требует дальнейшего изучения.

**Цель исследования** – провести анализ клинического опыта ведения пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми формами коронавирусной инфекции COVID-19 с применением биологической терапии тоцилизумабом с оценкой ее эффективности и безопасности.

## Пациенты и методы

Под наблюдением находились 47 детей, госпитализированных в ГБУЗ ДГКБ им. З.А.Башляевой ДЗМ в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) №2 с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19» (U07.1, U07.2) в период с октября 2020 г. по март 2021 г. Все дети по показаниям развития тяжелой формы заболевания с лабораторными признаками цитокинового шторма получили 1 дозу биологической терапии препаратом тоцилизумаб (Актемра) в возрастных дозах (у детей с весом до 30 кг в дозе 12 мг/кг, с весом >30 кг – в дозе 8 мг/кг внутривенно однократно (максимальная доза 800 мг)). Стоит отметить, что ни одному ребенку не потребовалось повторное введение биологической терапии. Решение о применении препарата тоцилизумаб в каждом клиническом случае принималось по итогам

проведения телемедицинского консилиума с участием главных внештатных специалистов Департамента здравоохранения г. Москвы.

Обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки производилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), определение иммуноглобулинов класса IgM и IgG к SARS-CoV-2 – методом иммуноферментного анализа (ИФА) крови.

Всем пациентам проводилось полное клинико-лабораторное обследование (сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование; клинический анализ крови; биохимический анализ крови с определением уровня СРБ, ферритина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), билирубина, креатинкиназы (КФК), тропонина, N-концевого фрагмента мозгового натриуретического гормона (В-типа) (NTproBNP), электролитов, прокальцитонина (ПКТ); коагулограмма с определением уровня фибриногена, D-димера, растворимых фибриномономерных комплексов в крови, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени в крови; определение уровня ИЛ-6 и инструментальное обследование (КТ органов грудной клетки (ОГК), ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП); электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)) согласно действующему клиническому протоколу лечения детей с коронавирусной инфекцией COVID-19.

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

## Результаты исследования и их обсуждение

Под наблюдением находились 47 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой заболевания COVID-19. Возрастная структура пациентов была представлена следующим образом: до 1 года – 1 (2%) ребенок, от 1 до 6 лет – 1 (2%) пациент, от 7 до 14 лет – 8 (17%) больных, от 14 до 17 лет – 37 (79%) детей.

Гендерная структура пациентов была таковой: 29 (62%) мальчиков и 18 (38%) девочек. Большинство 40 (85%) детей переносили COVID-19 в тяжелой форме, 7 (15%) больных – в крайне тяжелой форме. Состояние средней степени тяжести при поступлении в стационар зафиксировано у четверти 12 (26%) пациентов, что свидетельствует о прогрессировании заболевания COVID-19, несмотря на проводимую стартовую медикаментозную терапию (противовирусную, гормональную, антиагрегантную и т.д.). 35 (74%) детей поступали в госпиталь после получения положительного результата ПЦР назофарингеального мазка к вирусу SARS-CoV-2 в тяжелом состоянии, преимущественно за счет декомпенсации сопутствующей патологии в период заболевания COVID-19. Всего у трети (15, 32%) пациентов был установлен контакт с больными COVID-19: 14 (93%) из них поступили из се-

мейного очага инфекции и 1 (7%) ребенок – из организованного коллектива. Однако сохраняется высокий процент больных с неопределенным эпидемиологическим анамнезом.

Все дети поступали в стационар в среднем на  $6,6 \pm 3,8$  [ДИ = 2–14] сутки заболевания.

У всех пациентов присутствовали клинические проявления острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) COVID-19 в виде ринофарингита. 42 (89%) ребенка переносили COVID-19 в форме пневмонии с явлениями дыхательной недостаточности (ДН) 1–4-й степени, 1 (2%) пациент – в форме пневмонии без признаков ДН. 1 (2%) ребенок поступил с клиникой MIS-C и 3 (6%) ребенка – с проявлениями MIS-C и пневмонии с ДН. У всех больных отмечался двусторонний характер поражения легких. По результатам КТ картина вирусной пневмонии, соответствующая объему поражения легких КТ2–3, наблюдалась у 7 (15%) пациентов, практически у половины (21, 46%) детей диагностирована пневмония КТ3, тяжелая пневмония КТ3–4 – у 18 (39%) больных. Обращает на себя внимание развитие пневмонии в ранние сроки заболевания (2–7-й день) практически у 2/3 (26, 62%) пациентов. Реже наблюдались гастроинтестинальные проявления – у 3 (6%) пациентов; поражение центральной нервной системы – у 4 (9%) детей в виде энцефалопатии, церебрастенического синдрома; поражения сердца – у 1 (2%) ребенка в виде перикардита.

У 39 (83%) детей наблюдалось осложненное течение инфекции COVID-19, из них у 34 (87%) пациентов диагностирована клиника ОРДС 1–4-й степени (согласно критериям постановки ОРДС, указанным во Временных методических рекомендациях по лечению COVID-19, версия 4 (27.12.2021): увеличение частоты дыхательных движений (ЧДД) более чем на 15% от физиологических возрастных показателей в состоянии покоя; стонущее или хрипящее дыхание; цианоз и одышка, определяемые при визуальном осмотре, раздувание крыльев носа у детей первого года жизни;  $SpO_2 \leq 93\%$ ; респираторный ацидоз ( $pCO_2 > 50$  мм рт. ст.); декомпенсированные нарушения кислотно-основного состояния крови ( $pH < 7,25$ ); появление кашля с примесью крови в мокроте, боли или тяжести в груди, что в дальнейшем потребовало эскалации респираторной терапии (ИВЛ), и у 5 (12%) детей развилась генерализованная бактериальная инфекция с явлениями синдрома полиорганной недостаточности. По данным пульсоксиметрии регистрировалась средняя сатурация  $O_2$  ( $SpO_2$ ) периферической крови  $91,5 \pm 4,1\%$  [77; 99], из них у детей с ОРДС  $SpO_2$  составила  $89,5 \pm 5,0\%$  [77; 95], с пневмонией и признаками ДН 1–4-й степени –  $91,2 \pm 8,4\%$  [79; 97], что указывает на хорошие компенсаторные возможности легких у детей при развитии ОРДС. В единичных случаях отмечались тромбоз глубоких вен, полисерозит, плеврит, гидроторакс, легочная гипертензия, токсический гепатит, токсический панкреатит и т.д., что, вероятно, связано с развитием системного воспаления с признаками коагулопатии, спровоцированного инфекцией COVID-19. Подавляющее большинство детей (39, 83%) имели отягощенный преморбидный фон в виде эндокринологической патологии – у 26 (67%) больных (в т.ч. 24 (92%) ребенка с ожирением), неврологических заболеваний (эпилепсия, детский церебральный паралич и др.) – у 6 (15%)

детей, кардиологической патологии (артериальная гипертензия, аритмии и др.) – у 4 (10%), онкогематологической патологии (миелоидный лейкоз, лейкоз Беркитта и др.) – у 3 (8%), иммунодефицитных состояний (ИДС) (первичное ИДС, трансплантация костного мозга и др.) – у 3 (8%), сопутствующих инфекционных заболеваний (респираторный микоплазмоз, пневмоцистоз) – у 2 (5%), генетических (синдром Дауна и др.) – у 2 (5%), пульмонологических заболеваний (бронхиальная астма и др.) – у 2 (5%) пациентов, и у 1 (3%) ребенка отмечена патология желудочно-кишечного тракта (цирроз печени).

Введение препарата тоцилизумаб осуществлялось в среднем на  $9,9 \pm 5,5$  [ДИ = 5–18] сутки от момента начала заболевания с учетом показаний, изложенных в актуальных на момент проведения биологической терапии Временных методических рекомендациях по ведению пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Положительный результат обследования на COVID-19 методом ПЦР был получен в среднем на  $5,1 \pm 4,0$  [ДИ = 0–12] сутки от начала заболевания у 42 (89%) детей, тогда как у 5 (11%) пациентов диагноз подтверждался с учетом наличия характерной для коронавирусной инфекции COVID-19 клинической картины и иммунологического обследования (IgM, IgG к SARS-CoV-2).

До проведения биологической терапии у всех пациентов регистрировались средние показатели гуморального иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2: IgM –  $3,6 \pm 4,3$  Ед/мл (ДИ = 0,13–13,29), IgG –  $64,3 \pm 100,1$  Ед/мл (ДИ = 0,15–306,27). При тяжелых и крайне тяжелых формах COVID-19, протекающих в виде MIS-C у 4 (9%) детей, зафиксированы антитела к вирусу SARS-CoV-2: IgM –  $3,7 \pm 2,4$  Ед/мл (ДИ = 0,5–11,53), IgG –  $111,7 \pm 27,6$  Ед/мл (ДИ = 47,88–177,9); при тяжелых и крайне тяжелых формах COVID-19 с развитием пневмонии и ДН различной степени у 43 (92%) детей: IgM –  $3,7 \pm 2,9$  Ед/мл (ДИ = 0,09–15,09), IgG –  $60,4 \pm 11,3$  Ед/мл (ДИ = 0,1–413,8). В ходе лабораторного обследования на 3–5-й и 10–14-й дни после введения тоцилизумаба зафиксировано достоверное нарастание титров IgM, IgG к вирусу SARS-CoV-2 ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о формировании инфекционного иммунитета, но причинно-следственная связь с проведением биологической терапии не доказана (таблица).

По данным клинического анализа крови и мочи достоверно значимых различий при оценке показателей до и после введения биологической терапии получено не было. При исследовании биохимических показателей крови и коагулограммы в динамике прослеживается значительное снижение уровня ЛДГ и КФК, а также маркеров воспаления СРБ и ПКТ, фибриногена, что указывает на уменьшение тканевого повреждения после введения тоцилизумаба и купирование системного воспаления. У большинства пациентов регистрировались крайне высокие уровни провоспалительного цитокина ИЛ-6 в острый период заболевания (у 2 (4%) детей с MIS-C, у 28 (60%)), которые значительно уменьшались в 3,5 раза после проведения биологической терапии, в среднем на 3–5-е сутки от начала лечения тоцилизумабом, что совпадало с клиническим улучшением состояния больных (снижение лихорадки, уменьшение выраженности интоксикационного синдрома и т.д.). Вызывает интерес наличие

высоких уровней D-димера после проведения биологической терапии свыше 14 дней, что связано с сохранением коагулопатии и требует динамического наблюдения у гематолога с назначением антикоагулянтной терапии (таблица).

Обращает на себя внимание сохранение положительного результата нозофарингеального мазка на вирус SARS-CoV-2 у 37 (88%) детей до 3–5 дней после введения тоцилизумаба и у 10 (21%) пациентов свыше 10–14 дней. Средняя продолжительность вирусывыделения составила  $12,4 \pm 8,3$  [ДИ = 0–31] дня.

В ходе проведения инструментального обследования детей, по данным ЭКГ, нарушения работы сердца (аритмии, гипертрофия отделов сердца, нарушение метаболических процессов в миокарде и др.) до проведения биологической терапии зафиксированы у 33 (70%) детей. До введения препарата тоцилизумаб по данным спиральной КТ органов грудной полости объем поражения легких составлял в среднем  $69,7 \pm 15,3\%$  [26; 90]. На 3–5-й день после введения биологической терапии наблюдалось снижение объемов поражения легких в среднем до  $50,7 \pm 26,9\%$  [0; 90], однако к 10–14-му дню у большинства пациентов сохранялись признаки вирусной пневмонии до  $50,2 \pm 27,2\%$  [0; 80] поражения легких без клинических проявлений.

В стационаре проводилось лечение с учетом действующих Временных методических рекомендаций по ведению пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19: противовирусная терапия (умифеновир, интерферон  $\alpha$ -2b с антиоксидантами) у 31 (66%) ребенка, всем детям с учетом тяжести состояния и результатов бактериологического обследования была назначена антибактериальная терапия (фторхинолоны, макролиды, защищенные аминопенициллины, цефалоспорины 2–4-го поколений, карбапенемы, оксазалидины и т.д., а также комбинации антибактериальных средств с учетом клинической ситуации и результатов бактериологического обследования), 44 (94%) ребенка получили гормональную терапию системными глюкокортикостероидами (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон), 30 (64%) – патогенетическую терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (будесонид), а также все дети получали антиагрегантную терапию (гепарин, аспирин). 8 (17%) пациентам потребовалась трансфузия компонентов крови, 14 (30%) детей получили внутривенный иммуноглобулин (габриглобин, иммуноглобулин человека нормальный), 1 (2%) ребенок перенес инфузию ковид-глобулина. 6 (13%) детей находились на парентеральном питании. В ОПИТ №2 11 (23%) пациентам потребовалось проведение искусственной вентиляции легких, длительность которой в среднем составила  $7 \pm 3,4$  суток [ДИ = 2–12]. Кислородную поддержку получали 46 (98%) больных до купирования признаков ДН, средняя продолжительность которой была  $6,7 \pm 5,4$  суток [ДИ = 2–20]. 3 (6%) ребенка с генерализацией бактериальной инфекции находились на продленной веновенозной гемодиализации.

39 (83%) пациентов были выписаны под амбулаторное наблюдение участкового педиатра и профильных специалистов, 8 (17%) детей переведены с учетом коморбидной патологии в профильное медицинское учреждение для дальнейшего обследования и лечения.

Таблица. Динамика лабораторных показателей пациентов на фоне биологической терапии тоцилизумабом  
 Table. Dynamics of laboratory parameters in patients against the background of biological therapy with tocilizumab

Исследование / Test	Показатель / Parameter	Показатель при поступлении, абс ± m [n <sub>min</sub> , n <sub>max</sub> ] Test results upon admission, abs ± m [n <sub>min</sub> , n <sub>max</sub> ]	Показатель через 3–5 дней от введения препарата тоцилизумаб, абс ± m [n <sub>min</sub> , n <sub>max</sub> ] Test results 3–5 days after tocilizumab administration, abs ± m [n <sub>min</sub> , n <sub>max</sub> ]	Показатель через 10–14 дней от введения препарата тоцилизумаб, абс ± m [n <sub>min</sub> , n <sub>max</sub> ] Test results 10–14 days after tocilizumab administration, abs ± m [n <sub>min</sub> , n <sub>max</sub> ]	Референсные значения / Reference values
ИФА крови SARS-CoV-2 / Anti-SARS-CoV-2 ELISA	IgM	3,56 ± 4,3* [0,09 ; 15,09]	13,2 ± 8,5* [0,3 ; 24,2]	7,2 ± 8,5* [1,37 ; 24,43]	0–2 ед/мл / U/mL
	IgG	64,3 ± 100,1* [0,1 ; 423,81]	113,7 ± 71,7* [28,7 ; 222,7]	189,6 ± 88,2* [108,24 ; 321,72]	0–10 ед/мл / U/mL
Клинический анализ крови / Complete blood count	Лейкоциты / White blood cells	8,1 ± 7,8 [1,1 ; 54,5]	11,2 ± 6,6 [1,4 ; 33,8]	11,7 ± 5,4 [1,4 ; 22,8]	4–9 × 10 <sup>9</sup> / л / L
	Лимфоциты / Lymphocytes	22,3 ± 14,1 [4 ; 74,9]	22,5 ± 16,8 [1 ; 78]	27,9 ± 17,0 [6,8 ; 78]	19–37%
	Нейтрофилы / Neutrophils	72,8 ± 15,6 [18,9 ; 94]	71,5 ± 20,4 [3,7 ; 98]	65,9 ± 20,7 [3,7 ; 90,6]	27–60%
	Моноциты / Monocytes	3,8 ± 3,3 [0 ; 16,9]	3,8 ± 2,0 [1 ; 9,5]	3,9 ± 2,8 [1 ; 12]	3–11%
	Тромбоциты / Platelets	225,2 ± 111,5 [33 ; 641]	27,65 ± 94,2 [70 ; 412]	276,1 ± 93,1 [87 ; 415]	150–450 × 10 <sup>9</sup> /л / L
	Эритроциты / Red blood cells	4,76 ± 0,8 [2,71 ; 6,22]	4,9 ± 0,9 [2,6 ; 7,6]	4,9 ± 0,7 [3,06 ; 5,94]	4–5 × 10 <sup>12</sup> /л / L
	Гемоглобин / Hemoglobin	135,5 ± 21,0 [84 ; 178]	148,9 ± 54,3 [91 ; 465]	150,1 ± 58,5 [110 ; 465]	120–140 г/л / g/L
СОЭ / ESR	13,8 ± 10,2 [2 ; 40]	13,3 ± 12,3 [2 ; 45]	10,7 ± 10,5 [2 ; 45]	2–10 мм/ч / mm/h	
Биохимический анализ крови / Biochemical blood test	Общий белок / Total protein	69,8 ± 12,7 [8,6 ; 98,5]	68,9 ± 9,7 [26,1 ; 81,2]	70 ± 7,7 [57,4 ; 82]	64–83 г/л / g/L
	Альбумин / Albumin	39,8 ± 6,9 [4,6 ; 48]	40,2 ± 4,1 [32 ; 50,9]	40,7 ± 4,2 [33 ; 52]	33–50 г/л / g/L
	АСТ / AST	78,1 ± 65,0 [6,6 ; 278,7]	72,6 ± 91,9 [11,5 ; 463,7]	56,9 ± 67,5 [10 ; 350]	10–40 Ед/л / U/L
	АЛТ / ALT	67,8 ± 61,9* [11 ; 311,7]	117,1 ± 126,7* [18,7 ; 516,8]	124,7 ± 127,9* [18,8 ; 545]	10–40 Ед/л / U/L
	Общий билирубин / Total bilirubin	11,9 ± 13,1 [0,1 ; 73,1]	10,3 ± 5,3 [2,2 ; 24]	9,9 ± 7,2 [0,7 ; 29,2]	3,41–17 мкмоль/л / μmol/L
	ЛДГ / LDH	1132,3 ± 699,1* [236 ; 3230,2]	1208,9 ± 829,4* [190 ; 3491,2]	669,72 ± 467,5* [187 ; 1767,9]	0–500 Ед/л / U/L
	КФК / CPK	919,9 ± 2194,8* [15,7 ; 7996]	113 ± 162,7* [14,5 ; 534,7]	–	0–181 Ед/л / U/L
	Креатинин / Creatinine	79,7 ± 39,7 [2,5 ; 242]	85,2 ± 43,0 [27 ; 217]	84,8 ± 41,4 [27 ; 196]	54–97 мкмоль/л / μmol/L
	Мочевина / Urea	5,2 ± 2,6 [1,9 ; 16,7]	14,4 ± 4,1 [2,4 ; 253,2]	8,6 ± 4,2 [4,3 ; 22]	2,39–6,39 ммоль/л / μmol/L
	Ферритин / Ferritin	676,6 ± 487,4 [30 ; 1200]	485,4 ± 431,7 [15 ; 1200]	646,2 ± 401,7 [54,1 ; 1200]	10–160 нг/мл / ng/mL
	Глюкоза / Glucose	6,7 ± 1,9 [1,8 ; 10]	6,6 ± 1,4 [4,34 ; 8,69]	5,8 ± 1,9 [3,75 ; 8,69]	3,8–5,02 ммоль/л / μmol/L
	СРБ / CRP	81,5 ± 76,5 [0,2 ; 356,2]	16,6 ± 32,9 [0,36 ; 173,61]	15,2 ± 29,4 [0,03 ; 108,1]	0–5,0 мг/л / mg/L
	ПКТ / PCT	0,2 ± 0,4 [0,05 ; 1,39]	2,0 ± 7,2 [0,05 ; 27,9]	0,56 ± 0,4 [0,05–0,94]	0–0,5 нг/мл / ng/mL
NT-proBNP	74,8 ± 72,0 [18,24 ; 182,3]	–	–	До 125 нг/мл / pg/mL	
Коагулограмма / Coagulogram	Фибриноген / Fibrinogen	4,1 ± 1,6 [1,33 ; 8,54]	2,7 ± 1,2 [1,03 ; 5,77]	1,7 ± 0,7 [0,79 ; 3,55]	1,8–3,5 г/л / g/L
	D-димер / D-dimer	2061,5 ± 440,2* [102 ; 9873,3]	1318,4 ± 737,8* [190 ; 7953]	1272,1 ± 536,9* [192 ; 7742]	0–500 нг/мл / ng/mL
	ИЛ-6 / IL-6	453,15 ± 35,6* [5 ; 5000]	127,8 ± 93,6* [5 ; 412]	–	До 7 пг/мл / pg/mL

\*p < 0,05.

Продолжительность стационарного лечения больных в среднем составила 18,9 ± 9,3 [ДИ = 9–35] койко-дня, в том числе в ОРИТ – 7,5 ± 6,1 [ДИ = 1–21] койко-дня.

С целью демонстрации тяжелого течения инфекции COVID-19 у ребенка, которому потребовалось введение биологической терапии, приводим следующее клиническое наблюдение.

**Клиническое наблюдение.** Ребенок С., 8 мес., находился на стационарном лечении в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А.Башляевой ДЗМ» с 26.10.2020 по 10.11.2021 (15 койко-дней). Больной поступил с направ-

ляющим диагнозом: J06.9 ОРВИ, острый ринофарингит. Токсико-аллергическая реакция.

Жалобы при поступлении на сыпь, повышение температуры тела до 38,7°C.

Из анамнеза заболевания: со слов мамы, ребенок болен с 13.10.2020 с появления высыпаний на коже при нормальной температуре тела и удовлетворительном состоянии ребенка. За медицинской помощью родители не обращались, самостоятельно не лечились. С 18.10.2020 мама отмечает нарастание распространенности сыпи и повышение температуры тела до 38,6°C, по поводу чего ребенок направлен

в стационар. С 18.10.2020 по 21.10.2020 больной находился на стационарном лечении в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с диагнозом: Острая аллергическая реакция, ПЦР-мазок на SARS-CoV-2 отрицательный, ИФА крови к SARS-CoV-2: IgM – 0,19 Ед/мл, IgG – 132,97 Ед/мл. Получал противовоспалительную терапию (дексаметазон, супрастин). На фоне лечения отмечалось угасание сыпи, нормализация температуры тела, ребенок был выписан на амбулаторное наблюдение 21.10.2020. С 22.10.2020 вновь наблюдалось повышение температуры тела до 38,7°C, появление сыпи по всему телу. Консультирован педиатром, назначены нурофен, зиртек, но прослеживались эпизоды повышения температуры тела до фебрильных значений 39°C, плохо купируемых антипиретиками. 26.10.2020 в 21:30 ребенок госпитализирован в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А.Башляевой ДЗМ» в связи с сохраняющейся лихорадкой и экзантемой с диагнозом «ОРВИ, аллергический дерматит».

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, 1-х своевременных оперативных родов. Период новорожденности без особенностей. В физическом и нервно-психическом развитии не отставал, на диспансерном учете не состоит. Хронические заболевания отрицают. Наследственность и алергоанамнез не отягощены. Вакцинирован по Национальному календарю, от гриппа не привит. Перенесенные заболевания: со слов мамы в конце марта ребенок перенес неустановленную острую респираторную инфекцию (ОРИ) с субфебрильной лихорадкой в течении 1 дня, кашлем и насморком, в это же время в семье мама болела ОРИ с субфебрильной лихорадкой и явлениями аносмии, однако обследование на COVID-19 не проводилось, за медицинской помощью не обращались, специфической терапии мама и ребенок не получали. Травм и оперативных вмешательств не было. За пределы Москвы (в т.ч. за пределы РФ) не выезжал, контакта с инфекционными больными не было.

Состояние при поступлении тяжелое за счет синдрома интоксикации (ребенок вялый, капризный, аппетит снижен, пьет мало). Температура тела 37,8°C. Артериальное давление – 86/51 мм рт. ст. Сознание ясное. Нормостенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, с элементами пятнисто-папулезной сыпи по всему телу, склерит, хейлит. Пастозность лица, стоп и кистей. Лимфоузлы не увеличены. Диффузная гиперемия слизистых ротоглотки. Носовое дыхание затруднено незначительно, отделяемое скудное, слизистое. Костно-мышечная система без видимых деформаций. Кашель редкий влажный, голос звонкий. Дыхание проводится во все отделы легких, пуэрильное, одышки нет, ЧДД 30 в мин, хрипов нет. SpO<sub>2</sub> 98%. Тоны сердца звучные, ритмичные, тахикардия, частота сердечных сокращений 136 в мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Менингеальной и очаговой симптоматики нет. Физиологические отправления без особенностей.

Исследование на COVID-19 от 27.10.2020 мазок из носоротоглотки методом ПЦР – ПНК SARS-CoV-2 не обнаружена, ИФА крови на COVID-19: IgM – 0,63 (N 0–2), IgG – 112,84 (N 0–10).

По тяжести состояния и в связи с подозрением на мульти-системный воспалительный синдром, болезнь Kawasaki (?) ребенок был переведен в ОПИТ №2.

#### Данные клинико-лабораторного обследования

В общем анализе крови (ОАК) от 27.10.2020: анемия легкой степени тяжести, гемоглобин – 97 г/л (N 120–140), эритроциты –  $3,5 \times 10^{12}/л$  (N 4–5), нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы (ЛФ) влево: лейкоциты –  $34,0 \times 10^9/л$  (N 4–9), лимфоциты – 13% (N 19–37), моноциты – 1% (N 3–11), нейтрофилы – 78% (N 27–60) (палочкоядерные нейтрофилы – 8%), тромбоцитоз –  $685 \times 10^9 /л$  (N 150–450).

Общий анализ мочи (ОАМ) – прозрачность полная (N прозрачная), цвет желтая (N соломенно-желтая), удельный вес – 1015 (N 1012–1022), pH 7,5 (N 5–7), бактерии отсутствуют (N – отр.), цилиндры отсутствуют (N – отр.), лейкоциты – 8 (N 0–6), эритроциты – 0–1 (N 0–3), билирубин, кетоновые тела, глюкоза, белок – отрицательно (N – отр.).

В биохимическом анализе крови (БАК) от 27.10.2020: общий белок – 71 г/л (63–77), альбумин – 43 г/л (40–52), мочевины – 2,4 ммоль/л (2,6–7,8), креатинин – 27 мкмоль/л (28–73), АСТ – 41 Ед/л (0–61), АЛТ – 30 Ед/л (0–30), общий билирубин – 9,2 мкмоль/л (2,2–22,0), КФК – 62 Ед/л (45–230), α-амилаза – 9 Ед/л (28–100), ЛДГ – 870 Ед/л (0–430), щелочная фосфатаза – 244 Ед/л (0–727), ферритин – 1200 нг/мл (10–160), СРБ – 69,4 мг/л (0–5), ПКТ – 0,17 нг/мл (0–0,5).

Коагулограмма от 27.10.2020: протромбин – 77,8% (N 70–130), фибриноген – 7,2 г/л (N 1,8–3,5), АЧТВ – 36,4 с (N 26,4–37,5), тромбиновое время – 14,5 с (N до 26,0), D-димер – 5205 нг/мл (N 0–500).

По данным рентгенологического обследования ОГК от 27.10.2020: Легочный рисунок значительно обогащен с обеих сторон за счет сосудистого и интерстициального компонентов, сгущен в нижних внутренних отделах справа. Тимомегалия. Рентгенологических данных за пневмонию нет, течение вирусной инфекции.

УЗИ ОБП от 27.10.2020: реактивная гиперплазия мезентериальных лимфоузлов, спленомегалия.

УЗИ плевральных полостей от 27.10.2020: свободная жидкость в плевральных полостях не определяется.

ЭхоКГ от 27.10.2020: Открытое овальное окно (2 мм), поперечные трабекулы, эктопические хорды в левом желудочке. Клапанный аппарат без изменений, выпота в полости перикарда нет. Показатели систолической функции левого желудочка и давления в легочной артерии в норме.

На основании данных жалоб и анамнеза заболевания (высыпания на коже, повышение температуры тела до фебрильных значений), данных объективного осмотра (синдром интоксикации в виде снижения аппетита, слабости, вялости ребенка, кожно-слизистого синдрома в виде пятнисто-папулезной сыпи по всему телу, хейлита, склерита, катарального синдрома в виде гиперемии зева), результатов лабораторно-инструментального обследования (ОАК – нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом ЛФ влево, в ИФА крови к COVID-19 повышен титр IgG – 112,84, повышение маркеров острофазного воспаления – ферритин 1200 нг/мл, СРБ 69,4 мг/л, фибриноген 7,2 г/л, D-димер 5205 нг/мл) у ребенка был установлен клинический диагноз:

U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, крайне тяжелая форма. U10.9 Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2. Учитывая отсутствие тромбоцитоза по данным ОАК, отсутствие поражения коронарных артерий по результатам ЭхоКГ, диагноз «болезнь Kawasaki» был исключен.

Пациенту была назначена антибактериальная терапия: цефтриаксон из расчета 100 мг/кг/сутки в/м; системные глюкокортикостероиды – дексаметазон из расчета 10 мг/м<sup>2</sup>/сутки; внутривенные иммуноглобулины (габриглобин) из расчета 1 г/кг/курс №2 в/в согласно действующему Клиническому протоколу лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) ДЗМ 2021 г.; низкомолекулярный гепарин из расчета 10 Ед/кг/ч; дезинтоксикационная инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с учетом физиологических потребностей; симптоматическое лечение (бифидумбактерин, тавегил); энтеральное питание (Нутрилон комфорт) и оральная регидратация.

На фоне лечения на 4-е сутки (31.10.2020) госпитализации состояние ребенка незначительно улучшилось, но пациент продолжал лихорадить до фебрильных значений, появилось вздутие живота, снижение аппетита, жидкий стул, в связи с чем к лечению добавлены мотилиум и креон.

На 6-е сутки пребывания в ОПИТ (01.11.2020) отмечаются подъемы температуры тела до 39°C, нарастает тяжесть состояния ребенка за счет симптомов интоксикации с явлениями гиперестезии, отмечается повышение лабораторных показателей крови: в ОАК нейтрофильный лейкоцитоз с выраженным сдвигом ЛФ влево до  $54 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитоз до  $640 \times 10^9/\text{л}$ , повышен D-димер – 1300 нг/мл, ПКТ, СРБ – отрицательные. Проведена смена антибактериальной терапии на ципрофлоксацин из расчета 20 мг/кг/сутки, к лечению добавлен метронидазол.

Проведена люмбальная пункция с целью исключения нейроинфекции у ребенка с длительной лихорадкой, общетоксическим синдромом, высокими маркерами системной воспалительной активности. Бактериологические посевы крови, ликвора – отрицательные, ПЦР крови на герпесвирусы – отрицательно. Ликвор без воспалительных изменений.

В дальнейшем ребенок на фоне получаемой терапии продолжает лихорадить до фебрильных цифр при отрицательном ПКТ и нормальном уровне СРБ, нарастает уровень D-димера до 6875,55 нг/мл, сохраняется гиперлейкоцитоз в ОАК до  $42 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитоз  $824 \times 10^9/\text{л}$ , на 9-е сутки (05.11.2020) госпитализации получен высокий уровень ИЛ-6 – до 2350 пг/мл. В связи с сохраняющимися клинико-лабораторными данными тяжелого течения MIS-C с высокими уровнями маркеров системного воспаления (D-димер) и ИЛ-6 у ребенка и неэффективностью проводимого лечения согласно Клиническому протоколу лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на 10-е сутки госпитализации (06.11.2020) проведен телемедицинский консилиум с участием главных внештатных специалистов ДЗМ, по итогам которого был установлен диагноз «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. U10.9 Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, крайне тяжелая форма» и решено off-label применить биологическую терапию тоцилизумабом

(Актепра) из расчета 12 мг/кг №1 и скорректировать антибактериальную терапию – меронем 60 мг/кг/сутки, амикацин 15 мг/кг/сутки, ввести внутривенный иммуноглобулин (приведен 10%) из расчета 1 г/кг/сутки №1.

На фоне проводимого лечения 07.11.2020 (1-е сутки от момента введения тоцилизумаба) состояние ребенка остается тяжелым за счет симптомов интоксикации (вялость, лихорадка до 39°C) и появления гастроинтестинального синдрома с явлениями энтероколита, наличия водно-электролитных нарушений на фоне течения COVID-19, вероятно из-за активации условно-патогенной флоры, сохраняется кожно-слизистый синдром с прежней распространенностью, но менее интенсивной окраски. 08.11.2020 (2-е сутки после введения тоцилизумаба) отмечается положительная динамика состояния ребенка в виде улучшения в неврологическом статусе (ребенок более активен, позитивен, явления гиперестезии не прослеживаются), однако оно еще остается тяжелым. Также получено улучшение по данным лабораторного исследования в виде снижения лейкоцитоза до  $25,2 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитоза до  $356 \times 10^9/\text{л}$ , ПКТ, СРБ – в пределах нормы, в БАК от 08.11.2020 синдром цитолиза (АСТ 132 Ед/л, АЛТ 63 Ед/л), ЛДГ 1854 Ед/л, остальные показатели в норме. Коагулограмма, ОАМ от 08.11.2020 – без особенностей. Исследование на COVID-19 методом ПЦР от 08.11.2020 – РНК SARS-CoV-2 не обнаружена, ИФА крови на COVID-19: IgM – 2,27, IgG – 107,99.

На 4-е сутки после введения тоцилизумаба отмечено выраженное снижение ИЛ-6 до 42,2 пг/мл, состояния ребенка стабилизировано по данным клинико-лабораторного обследования (снижение лейкоцитоза до  $18 \times 10^9/\text{л}$  с нормализацией ЛФ, нормальные показатели тромбоцитов  $194 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ, ПКТ – отрицательно), лихорадка купирована. Сохранялась клиника MIS-C на фоне проводимой терапии в виде неяркой пятнисто-папулезной сыпи на конечностях, в связи с чем ребенок был переведен в отделение иммунологии ФНКЦ им. Д.Рогачева МЗ РФ для дальнейшего углубленного исследования иммунного статуса с целью исключения врожденного дефекта иммунной системы и наблюдения профильным специалистом. Диагноз при выписке: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. U10.9 Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, крайне тяжелая форма. Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Врожденный иммунодефицит?

В анамнезе по результатам иммунологического обследования ребенку установлен клинический диагноз: Основной: D84.8 Первичный иммунодефицит – аутовоспалительный синдром, недифференцированный. Осложнение: Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ремиссия. Мульти-системный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2 (ливедо-вакулит, гастроэнтероколит, склерит). Дерматит, ливедо-вакулит, реконвалесцент. Пациент получает плановую иммуносупрессивную терапию препаратом антагониста рецептора ИЛ-1 (IL-1ra) – анакинра, моноклональные антитела к рецептору ИЛ-1 – канакинумаб, пероральные глюкокортикостероиды – метилпреднизолон. Таким образом, данный клинический пример демонстрирует особенности течения MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2,



рефрактерного к противовоспалительной терапии с использованием системных глюкокортикостероидов и внутривенных иммуноглобулинов у ребенка грудного возраста с неотягощенным преморбидным фоном, который в последующем реализовал клиническую картину аутовоспалительного заболевания с манифестацией первичного иммунодефицита.

### Заключение

Большинство детей с тяжелой формой COVID-19 после введения тоцилизумаба продемонстрировали клинико-лабораторное улучшение в виде снижения маркеров тканевого повреждения и системного воспаления, уменьшения объема поражения легочной ткани по данным КТ, однако отмечается продолжительность вирусывыделения до  $12,4 \pm 8,3$  дня, длительно сохраняется высокий уровень D-димера, что также наблюдалось у детей с тяжелой формой COVID-19 в ОРПТ без применения биологической терапии. Своевременное комплексное назначение и коррекция антибактериальной и противогрибковой терапии после введения тоцилизумаба, проведение иммунозаместительной терапии (внутривенным иммуноглобулином, ковид-глобулином) позволили избежать тяжелых форм бактериально-грибковых осложнений, ухудшения состояния пациентов и предотвратить летальный исход заболевания. 83% детей с коморбидной патологией (множественными врожденными пороками развития, ожирением и т.д.) были успешно выписаны из клиники на амбулаторное долечивание под наблюдение профильных специалистов. Основываясь на данных литературы и полученного клинического опыта, мы считаем, что тоцилизумаб имеет важное значение на раннем этапе патогенетической терапии тяжелых форм COVID-19 и MIS-C у детей при развитии реакций гипервоспаления в связи с отсутствием альтернативного лечения в педиатрической практике, может снизить вероятность перехода на ИВЛ, продолжительность пребывания в инфекционном стационаре и предотвратить смертность пациентов. Для определения профиля эффективности и безопасности применения тоцилизумаба у педиатрических пациентов с COVID-19 необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований.

### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

### Financial support

No financial support has been provided for this work.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

### Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

### Литература / References

1. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S, Thapa R, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2021 Feb;135:104715. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104715
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
3. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with COVID-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):187-190. DOI: 10.1056/NEJMc2007617
4. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020 Jun;109(6):1088-1095. DOI: 10.1111/apa.15270
5. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancellata L, Calò Carducci F, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Sep;4(9):653-661. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
6. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (Версия 2 от 24.07.2020). / Metodicheskie rekomendatsii «Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei» (Version 2. 24.07.2020). (In Russian).
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
8. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. 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. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568
9. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020 May 19; 117(20):10970-10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117
10. Tanner T, Wahezi DM. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19. *Paediatr Respir Rev.* 2020 Sep;35:81-87. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.07.003
11. Vu CA, DeRonde KJ, Vega AD, Maxam M, Holt G, Natori Y, et al. Effects of Tocilizumab in COVID-19 patients: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2020 Dec 22;20(1):964. DOI: 10.1186/s12879-020-05701-4
12. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. January 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/covid-19/therapeutics>
13. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 18.01.2022. Available at: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (accessed 01.02.2022).
14. Shafiek HK, El Lateef HMA, Boraey NF, Nashat M, Abd-Elrehim GAB, Abouzeid H, et al. Cytokine profile in Egyptian children and adolescents with COVID-19 pneumonia: A multicenter study. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Dec;56(12):3924-3933. DOI: 10.1002/ppul.25679
15. Hill JA, Menon MP, Dhanireddy S, Wurfel MM, Green M, Jain R, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: Clinical outcomes, inflammatory marker kinetics, and safety. *J Med Virol.* 2021 Apr;93(4):2270-2280. DOI: 10.1002/jmv.26674
16. Moosazadeh M, Mousavi T. Combination therapy of tocilizumab and steroid for COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2022 Apr;94(4):1350-1356. DOI: 10.1002/jmv.27489

17. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14 от 27.12.2021. <https://edu.rosminzdrav.ru/covid-190-for-all/> (Дата обращения 01.02.2022.) / *Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)»*. Version 14 at 27.12.2021. Available at: <https://edu.rosminzdrav.ru/covid-190-for-all/> (accessed 01.02.2022).
18. Chen CX, Hu F, Wei J, Yuan LT, Wen TM, Gale RP, et al. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Leukemia*. 2021;35(6):1661-1670. DOI: 10.1038/s41375-021-01264-8
19. Cozzi-Lepri A, Smith C, Mussini C. Signals were broadly positive for months, but never definitive: the tocilizumab story. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Nov 9;S1198-743X(21)00620-0. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.10.018
20. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
21. Balasubramanian S, Nagendran TM, Ramachandran B, Ramanan AV. Hyper-inflammatory Syndrome in a Child With COVID-19 Treated Successfully With Intravenous Immunoglobulin and Tocilizumab. *Indian Pediatr*. 2020 Jul 15;57(7):681-683. DOI: 10.1007/s13312-020-1901-z
22. Fact sheet for healthcare providers. Emergency use authorization for actemra (tocilizumab). Available at: <https://www.fda.gov/media/150321/download> (accessed 28.06.2021).
23. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> (accessed on 17.12.2021).
24. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567
25. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Под редакцией Хрипуна АИ. Москва, 2021. / *Klinicheskii protokol lecheniya detei s novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19), nakhodyashchikhsya na statsionarnom lechenii v meditsinskikh organizatsiyakh gosudarstvennoi sistemy zdavookhraneniya goroda Moskvy*. Editor: Khripun AI. Moscow. 2021. (In Russian).
26. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021 Jun;38:51-57. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.08.001
27. Мазанкова ЛН, Самитова ЭР, Османов ИМ, Афуков ИИ, Драчева НА, Малахов АБ, и др. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020–2021 гг. *Детские инфекции*. 2021;20(3):5-10. / *Mazankova LN, Samitova ER, Osmanov IM, Afukov II, Dracheva NA, Malakhov AB, et al. Clinical and epidemiological features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children during periods of an increase in the incidence in Moscow in 2020–2021*. *Children infections*. 2021;20(3):5-10. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-3-5-10 (In Russian).
28. Инструкция по медицинскому применению препарата Актемра (ПУ ЛСР-003012/09). Доступно: сайт ГРЛС России [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_42216.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42216.htm) / *Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Aktemra (RU LSR-003012/09)*. Available at: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_42216.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42216.htm) (In Russian).

#### Информация о соавторах:

- Мазанкова Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей  
ORCID: 0000-0002-0895-6707
- Османов Исмаил Магомедтагирович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный детский специалист-нефролог  
ORCID: 0000-0003-3181-9601
- Самитова Эльмира Растямовна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по инфекциям Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы, ассистент кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования  
ORCID: 0000-0003-0380-7515
- Анцупова Маргарита Александровна, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы  
ORCID: 0000-0003-2142-5641
- Афуков Иван Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заведующий отделением Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф.Филатова  
ORCID: 0000-0001-9850-6779
- Малахов Александр Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет), главный внештатный детский специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы  
ORCID: 0000-0002-2686-8284
- Лобань Наталья Викторовна, клинический фармаколог Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы  
ORCID: 0000-0001-8216-7821
- Вольтер Ангелина Алексеевна, врач-педиатр, аспирант кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования  
ORCID: 0000-0002-0333-583X
- 
- #### Information about co-authors:
- Liudmila N. Mazankova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Freelance Specialist in Pediatric Infectious Diseases  
ORCID: 0000-0002-0895-6707
- Ismail M. Osmanov, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Physician of the Z.A.Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Chief Freelance Pediatric Nephrologist  
ORCID: 0000-0003-3181-9601
- Elmira R. Samitova, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Infections of the Z.A.Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
ORCID: 0000-0003-0380-7515
- Margarita A. Antsupova, Head of the Department of Reanimation and Intensive Care of the Z.A.Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department  
ORCID: 0000-0003-2142-5641
- Ivan I. Afukov, MD, PhD, Associated Professor, Department of Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of the N.F.Filatov Children City Clinical Hospital No 13  
ORCID: 0000-0001-9850-6779
- Aleksandr B. Malakhov, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Children's Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief freelance pediatric pulmonologist of the Moscow Healthcare Department  
ORCID: 0000-0002-2686-8284
- Natalia V. Loban, clinical pharmacologist of the Z.A.Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department  
ORCID: 0000-0001-8216-7821
- Angelina A. Volter, pediatrician, postgraduate student of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education  
ORCID: 0000-0002-0333-583X

## Риск-ориентированный подход в системе информационного обеспечения эпидемиологического надзора учреждений родовспоможения

Инфекции, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), остаются одной из значимых проблем современного здравоохранения. По данным выборочных зарубежных исследований, ИСМП среди новорожденных развиваются в 100–355 случаях на 1000 новорожденных, родившихся живыми. В настоящее время в России накоплен значительный опыт сбора информации об инфекционной заболеваемости, в т.ч. в учреждениях родовспоможения. Однако существующий до настоящего времени разрыв в показателях регистрируемой и истинной заболеваемости гнойно-септическими инфекциями, отсутствие достоверных данных о частоте внутриутробных инфекций не позволяют в системе эпидемиологического надзора осуществить качественную эпидемиологическую диагностику. Целесообразность применения рискориентированного подхода, основанного на системно организованной эпидемиологической диагностике, определяется необходимостью своевременного выявления групп и факторов риска как в разрезе отдельных подразделений, так и медицинской организации в целом, с целью разработки эффективных профилактических и противоэпидемических мероприятий. Внедрение рискориентированных технологий позволит существенно улучшить информационное обеспечение системы эпидемиологического надзора посредством полного и своевременного получения информации об ИСМП в учреждениях родовспоможения и факторах, их обуславливающих. Идентификация особенностей и мониторинг детерминант, групп и факторов, активно влияющих на эпидемический процесс, обеспечат высокую эффективность системы контроля госпитальных инфекций родильниц и новорожденных в акушерских стационарах.

*Шулакова Н.И., Тутельян А.В., Квасова О.А., Сычева Н.В., Акимкин В.Г.  
Риск-ориентированный подход в системе информационного обеспечения  
эпидемиологического надзора учреждений родовспоможения.  
Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(6): 161–166.  
DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-161-166  
Источник: www.phdynasty.ru*

## Синбиотики в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией

Оценить безопасность и эффективность синбиотических биокомплексов при их применении в дополнение к стандартной терапии у пациентов с атопическим дерматитом (АтД) и пищевой аллергией – было целью исследования, результаты которого опубликованы в шестом номере журнала «Вопросы детской диетологии» за 2021 год.

В открытое проспективное наблюдательное исследование были включены 120 детей в возрасте от 4 мес. до 5 лет с легкими или среднетяжелыми клиническими проявлениями АтД. Все дети в течение 30 дней получали стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями. Дети основной группы ( $n = 60$ ) в течение 30 дней также получали исследуемые продукты. Все дети осмотрены и проконсультированы врачом. Также у них проведены оценка кожных симптомов по шкале SCORAD-TIS, оценка кала по Бристольской шкале, оценка качества жизни с помощью опросника FLIP.

На фоне лечения отмечены значимые положительные изменения стула у детей, принимавших синбиотик, по сравнению с детьми, получавшими только стандартную терапию: число детей с 3-м и 4-м типами стула по Бристольской шкале увеличилось на 33,7% ( $p = 0,02$  и  $p = 0,02$  соответственно). Также в группе детей, получавших синбиотик, значительно уменьшились доли детей с 5-м и 6-м типами кала ( $p = 0,007$  и  $p = 0,005$  соответственно) и с неустойчивым стулом ( $p = 0,015$ ). Применение синбиотика положительно отразилось на качестве жизни семей детей с пищевой аллергией: в возрасте до 1 года жизни по показателю «Повседневная жизнь» ( $p = 0,028$ ) и в возрасте 1–3 лет по общему числу баллов ( $p = 0,035$ ) и показателю «Эмоции и здоровье» ( $p = 0,028$ ).

*Полученные результаты позволяют говорить о безопасности и эффективности использования исследованных синбиотических биокомплексов в дополнение к базисной терапии детей с АтД и пищевой аллергией.*

*Макарова С.Г., Емельяшников Е.Е., Фисенко А.П., Ерешко О.А.,  
Гордеева И.Г., Ясаков Д.С., Чумбадзе Т.Р., Абайханов Р.И.,*

*Мурадова О.И. Синбиотики в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией.*

*Вопросы детской диетологии. 2021;19(6): 16–25.*

*DOI: 10.20953/1727-5784-2021-6-16-25*

*Источник: www.phdynasty.ru*