

Группа  
высокого риска  
3

Донорские клетки  
при лейкозе  
4

Двойной  
рак  
5

БАРЬЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ  
РАКА У ДЕТЕЙ: ЧТО ПОКАЗАЛ ОПРОС  
ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПЕДИАТРОВ?

стр. 6

www.abvpress.ru

www.medvedomosti.media/pediatrics/



# ПЕДИАТРИЯ

## СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА  
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ



Подписка  
на издания  
ИД «АБВ-пресс»



№ 6 (40) 2024

## ОТ РЕДАКЦИИ

## УНИКАЛЬНЫЕ ПАЦИЕНТЫ



Александр  
Григорьевич  
РУМЯНЦЕВ

Д.м.н., академик РАН, научный руководитель  
ФБГУ «НМИЦ детской гематологии,  
онкологии и иммунологии имени Дмитрия  
Рогачева» Минздрава России, Москва

### Уважаемые коллеги!

Шестой выпуск нашей газеты подготовлен к V Объединенному конгрессу Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ) «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации — 2024», который состоится 21–23 ноября в Москве. В работе этого представительного форума наряду с российскими врачами примут участие ведущие специалисты из зарубежных стран.

На конгрессе пойдет речь об организации системной работы в области детской онкологии и гематологии, о разработке порядков, стандартов и клинических рекомендаций, вопросах лекарственного обеспечения, использовании информационных и телекоммуникационных технологий в подготовке кадров, создании единого регистра специалистов и т.д.

В центре внимания будут находиться современные подходы к диагностике онкологических и гематологических заболеваний у детей, подростков и молодежи, мультидисциплинарные принципы лечения отдельных форм обсуждаемой патологии, а также принципы локального контроля (хирургическая помощь и радиотерапия). Спикеры представят эпидемиологические исследования в области детской онкологии и гематологии в субъектах России и странах СНГ, расскажут о методах регистрации и мониторинга педиатрических пациентов с соответствующими диагнозами.

Наряду с освещением фундаментальных основ и инновационных технологий диагностики и лечения гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний будут затронуты и прикладные темы — медико-социальная экспертиза, ранняя и поздняя реабилитация пациентов, их психологическое сопровождение. Актуальным вопросам, которые предстоит обсудить участникам конгресса, посвящены публикации в нашей газете.

Г.М. Муфтахова | Л.С. Баясова | К.И. Киргизов | Т.В. Горбунова | С.Р. Варфоломеева

# Первичные иммунодефицитные состояния у детей со злокачественными новообразованиями

*Злокачественные новообразования (ЗНО) встречаются в практике педиатра с частотой 13–15 на 100 тысяч детей, а на первом году жизни еще чаще — до 23,3 на те же 100 тысяч. Причем для младенцев наиболее характерны солидные экстракраниальные ЗНО, тогда как у детей постарше преобладают лейкозы и лимфомы.*

### АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Связь между первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС) и развитием ЗНО у детей интересовала ученых с момента появления понятия о врожденных иммунодефицитах. Первые работы в этом направлении были опубликованы уже в 1970-е годы. Сегодня данной теме уделяется все больше внимания во многом благодаря формированию крупных регистров ПИДС, а также достижениям генетического секвенирования нового поколения.

ПИДС представляют собой гетерогенную группу наследственных заболеваний, поражающих один или несколько компонентов врожденной и (или) адаптивной иммунной системы. Обнаружено более 500 генетических дефектов, обуславливающих данные заболевания, к наиболее распространенным клиническим проявлениям которых относятся рецидивирующие инфекции, выраженные аллергические реакции, развитие аутоиммунных заболеваний и ЗНО.

По данным международных регистров:

- частота ПИДС составляет 11,2 на 100 тысяч новорожденных;
- в более 70 % случаев они диагностируются в возрасте до 18 лет.

По информации из различных источников риск развития ЗНО у детей с ПИДС оценивается как 5–25 %, а какая именно онкологическая патология возникнет у пациента, в большинстве случаев зависит от вида ПИДС. Обнаружено достаточно много генов, определяющих эту патологию, однако основные механизмы озлокащательства пока еще толком не известны.

Считается, что развитию ЗНО у детей с ПИДС способствует комбинация факторов: сам по себе дефект иммунной защиты, наличие мутаций и воздействие



на организм ребенка эндогенных и экзогенных факторов, например, микробиоты. Так, S. Renzi и соавт. в 2020 году описали когорту из 233 пациентов с общим варибельным иммунодефицитом (ОВИН), у которых в 12,5 % случаев возникли ЗНО. Риск их развития был значительно выше по сравнению с общей популяцией, при этом чаще всего (31 %) встречались лимфомы.

### ОСНОВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Приведем основные нарушения иммунной системы, при которых отмечается повышенная частота развития ЗНО.

1. **Синдромы хромосомных поломок.** К заболеваниям с повышенным числом спонтанных и (или) индуцированных хромосомных aberrаций относятся атаксия-телеангиоэктазия — А-Т (синдром Луи-Бар), а также А-Т-подобное заболевание, синдромы Ниймегена и Блума, дефицит ДНК-лигазы 1 и 4, дефициты Цернунноса (Cernunnos) и Артемиды (Artemis).

2. **Дефицит антител (АТ).** ОВИН — один из наиболее частых иммунодефицитов у взрослых и детей. Сюда относится группа не до конца дифференцированных синдромов с дефектом синтеза АТ: X-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA, дефицит тирозинкиназы Брутона, ген *BTK*), селективный дефицит иммуноглобулина А (IgA), гипер-IgM-синдромы.

3. **Дефекты количества и функции нейтрофилов** (врожденные нейтропении, дефицит *GATA2* при мутации гена гемопоэтического фактора транскрипции). Речь идет о гетерогенной группе наследственных заболеваний с нарушением созревания нейтрофильных гранулоцитов и уменьшением их числа в периферической крови. Дефицит *GATA2* был описан в 2010 году. Это состояние имеет черты как иммунодефицита, так и миелодиспластического синдрома.

Окончание на стр. 2 ►

## УНИКАЛЬНЫЕ ПАЦИЕНТЫ

### Первичные иммунодефицитные состояния у детей со злокачественными новообразованиями

Окончание, начало на стр. 1

Сегодня описаны еще три похожих синдрома:

- дефицит дендритных клеток, моноцитов, В-лимфоцитов и естественных киллеров (NK);
- синдром Эмбергера (первичная лимфедема с миелодисплазией);
- семейный миелодиспластический синдром (МДС) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

В 2011 году было показано, что все 4 заболевания — результат мутаций зародышевой линии в гене *GATA2*.

4. Синдромы дизрегуляции — АЛПС, XLP, дефицит CTLA4, LRBA.

5. Комбинированные иммунодефициты — тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН), синдром Вискотта — Олдрича, гипер-IgE-синдром, DOCK8, синдромы Ди Джорджи и CHARGE.

Причины развития ПИДС можно разделить на две большие группы (табл.).

Таблица. Причины развития ПИДС

Внутренние факторы	Внешние факторы
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дефекты дифференцировки или апоптоза</li> <li>2. Нарушения цитоскелета</li> <li>3. Передача сигналов лимфоцитами</li> <li>4. Цитотоксичность</li> <li>5. Нарушения генетического материала, включая стабильность хромосом, поддержание теломер и репарацию ДНК</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Трансформирующие инфекции и хроническое воспаление тканей</li> <li>2. Отсутствие контроля над хроническим воспалением и онкогенными вирусами наряду с потерей иммунологического контроля над опухолью</li> </ol>

В 2022 г. M. Ballow и соавт. описали факторы, которые учувствуют в канцерогенезе при общем вариабельном иммунодефиците. Необходимо отдельно отметить, что разные варианты дефектов связаны разными вариантами ЗНО. Например, вирусные инфекции и пониженная иммунная толерантность приводят прежде всего к развитию лимфом, а для солидных ЗНО должны совпасть иммунная некомпетентность и синдром повышенной ломкости хромосом, что способствует, например, возникновению сарком у таких пациентов.

#### СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В НИИ ДОиГ имени академика Л.А. Дурнова проводится работа по выявлению ПИДС у детей раннего возраста со ЗНО или подозрением на него. С момента старта работы в 2023 г. обследованы 22 пациента (18 со ЗНО, 4 — не опухоль), соотношение мальчиков и девочек — 10:12. Средний возраст на момент

постановки диагноза — 0,8 месяца (от 8 дней до 83,4 мес). В большинстве случаев встречались дети с нейробластомой — 42,1 % случаев (рис.).

Разнообразные изменения обнаружены у 16 пациентов (из них 13 со ЗНО, 3 — не опухоль), не выявлено их у 6 пациентов (из них 5 со ЗНО, 1 — не опухоль). У десяти больных обнаружено по одному гену, у четырех — два, у двух пациентов — более двух генов.

Клинически значимые мутации встречались в трех случаях, подтвержденных клинической картиной заболевания и иммунологическими тестами (*CARD9*, *GATA2*, *PTPN11*). В трех случаях пациенты с выявленными мутациями оставлены под наблюдением (*CASP10*, *MYH9*, *PIK3CD*), а в остальных обнаруженные мутации не сопровождалась клиническими подтверждениями того или иного ПИДС.

Изменения генов встречались в основном в гетерозиготном состоянии, но даже при отсутствии гомозиготности возможны

**Раннее выявление ПИДС может позволить пациентам получить наиболее подходящую и, что важно, своевременную терапию**

различные дефекты иммунитета, вызывающие ЗНО (Mark Bellow соавт, 2022 г.).

У 13 пациентов со ЗНО исходы терапии основного заболевания оказались абсолютно разными: в большинстве случаев терапия была остановлена (30,8 %), тяжелое течение основного заболевания встречалось у 23,1 % пациентов, ранняя прогрессия и смена терапии составили по 15,4 %, гладкое течение и смерть — по 7,7 % случаев.

Разнообразие признаков ПИДС (манифестация заболевания в широком возрастном диапазоне, отсутствие специфических симптомов, прогрессирующий характер) часто приводит к поздней диагностике на уровне первичного звена и несвоевременному оказанию медицинской помощи. Зачастую у детей с ПИДС аутоиммунные или онкологические заболевания развиваются раньше, чем верифицирован иммунодефицит. Это означает, что настороженность должна быть не только у врачей первичного звена, но и у детских онкологов и гематологов. Выявление подлежащего иммунодефицита у пациента с онкологическим заболеванием не исключает лечения ЗНО, а помогает понять механизм его развития и подобрать оптимальный режим терапии. Лечение ЗНО в контексте ПИДС

осложняется серьезной токсичностью и долгосрочными эффектами, такими как возникновение вторичных ЗНО.

Цель исследования, проводимого в НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова, как уже говорилось выше, состоит в выявлении фоновых заболеваний (в том числе ПИДС) у пациентов, поступивших в стационар со ЗНО или подозрением на него. Наблюдались больные:

- нестандартно переносившие специфическое лечение (с серьезными инфекционными осложнениями, требовавшими применения антибактериальных препаратов резерва, противогрибковой и противовирусной терапии);
- длительно восстанавливающие гемопоез или с плохим ответом на терапию по стандартным протоколам;
- с нехарактерными для данной возрастной группы ЗНО;
- с определенными фенотипическими особенностями (порок сердца, аномалии лицевого скелета и т.д.).

#### ПЕРВЫЕ ИТОГИ

Из предварительных результатов нашей работы следует, что пациенты со ЗНО и ПИДС требуют индивидуального подхода к лечению как онкологической патологии, так и курации в отношении ПИДС. К ведению таких пациентов следует привлекать междисциплинарную команду с участием детского онколога, иммунолога, гематолога, генетика и других специалистов. Успех лечения определяется диагностикой вовремя и технологическими возможностями оказания специализированной медицинской помощи. Для получения достоверных и качественных результатов необходимо проведение мультицентровых исследований. Специальное противоопухолевое лечение требует от врача ответственности, контроля и настороженности.

Благодаря введению в рутинную практику неонатального скрининга (определение уровней TREC/KREC) теперь удастся выявлять ПИДС с дефектом клеточного иммунитета. Это одна из наиболее уязвимых групп больных с данным диагнозом, которым рекомендована трансплантация гемопозитических стволовых клеток до развития жизнеугрожающих инфекционных осложнений. Но остается проблемой своевременная диагностика и других форм ПИДС. Так как это генетически детерминированные заболевания, важен тщательный сбор семейного анамнеза.

Раннее выявление ПИДС может позволить пациентам получить наиболее подходящую и, главное, своевременную терапию. Ведь дети со ЗНО и ПИДС подвержены высокому риску неблагоприятного исхода из-за развития инфекционных осложнений, вторичных опухолей и др. Своевременная постановка диагноза ПИДС имеет важное прогностическое значение для семей таких пациентов.

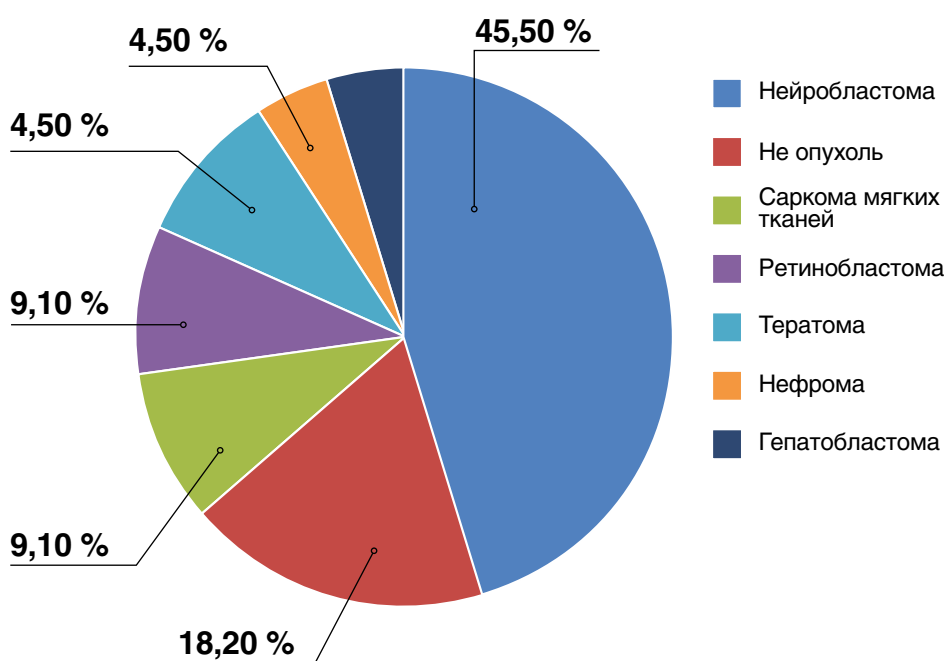
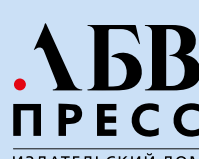


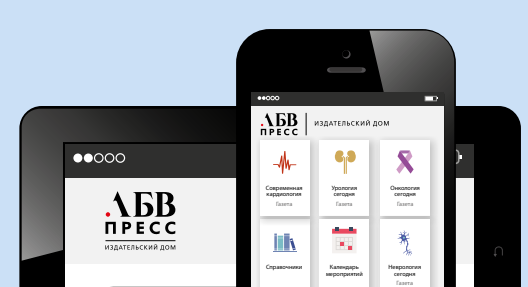
Рисунок. Распределение пациентов в зависимости от диагноза



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ  
www.abvpress.ru

### Мобильное приложение

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.



- ГАЗЕТЫ
- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
- СПРАВОЧНИКИ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
- УДОБНЫЙ ФУНКЦИОНАЛ: ВОЗМОЖНОСТЬ ЧТЕНИЯ OFF-LINE.

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!



# GD2-направленная иммунотерапия у пациентов с нейробластомой группы высокого риска

*GD2-направленная иммунотерапия с использованием специфических моноклональных антител (СМАТ) активно исследовалась в качестве потенциального терапевтического подхода с 1980-х годов. Применяется в медицинской практике с 1985 года у пациентов с нейробластомой (НБ). Представляем успешный опыт применения анти-GD2 СМАТ у детей на этапе индукционной химиотерапии (ХТ) и их дальнейшего использования при рефрактерном течении НБ.*



**Гарик Барисович САГОЯН**

С.н.с. детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



**Амина Магомедовна СУЛЕЙМАНОВА**

С.н.с. детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



**Марина Владимировна РУБАНСКАЯ**

К.м.н., заведующая детским онкологическим отделением №1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



**Светлана Рафаэлевна ВАРФОЛОМЕЕВА**

Д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

механизмов позволило значительно продвинуться в понимании биологии НБ, а также определило место молекулярных маркеров в терапевтических подходах. Одним из наиболее значимых событий, позволивших достоверно улучшить результаты терапии пациентов с НБ высокого риска, стало внедрение иммунотерапии специфическими анти-GD2 моноклональными антителами. Эффективность GD2-направленной иммунотерапии была продемонстрирована сначала в доклинических, а затем и в серии крупных клинических международных исследований. Современные стратегии лечения НБ включают иммунотерапию анти-GD2 моноклональными антителами в качестве стандартной опции лечения пациентов из группы высокого риска на этапе постконсолидации.

Наиболее перспективное направление сегодня — это использование комбинированной химиоиммунотерапии на более ранних этапах лечения первичных пациентов. Кроме того, активно изучается и в ряде исследований уже продемонстрирована эффективность комбинированной химиоиммунотерапии в лечении пациентов с рефрактерными и (или) рецидивирующими формами НБ.

## АНТИ-GD2 МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

1. Химерное моноклональное антитело ch14.18/SP2.0 (динутуксимаб, dinutuximab)
2. Химерное моноклональное антитело ch14.18/CHO (динутуксимаб-бета, dinutuximab-beta)
3. Гуманизированные моноклональные антитела hu14.18K322A и hu3F8 (накситамаб, naxitamab)

В РФ сегодня применяется химерное моноклональное антитело ch14.18/CHO (динутуксимаб-бета), а обеспечение данным препаратом осуществляется через благотворительный фонд «Круг добра».

## КОМУ ПОКАЗАНО

1. Первичные пациенты с НБ из группы высокого риска в рамках индукционной ХТ для улучшения ответа на индукционном этапе терапии, принимая во внимание, что ответ на нее относится к важным прогностическим факторам, влияющим на общую и бессобытийную выживаемость.

## Критерии включения:

- возраст — 18 месяцев и старше;
  - отсутствие прогрессирования основного заболевания после двух курсов химиотерапии.
2. Первичные пациенты с НБ из группы высокого риска в рамках постконсолидирующей терапии.

## Критерии включения:

- возраст — 12 месяцев и старше;
- ответ на индукционную ХТ (частичный и выше);
- миелоаблятивная терапия и трансплантация стволовых клеток.

3. Рефрактерное/рецидивирующее течение НБ.

## Критерии включения:

- при наличии и (или) отсутствии резидуальной болезни;
- возможно повторное применение при возникновении рецидива основного заболевания.

## ПРИМЕРЫ ИЗ ПРАКТИКИ

**Случай 1.** У мальчика трех лет десяти месяцев заболевание манифестировало с развития паралича (невозможность встать на ноги). На фоне проводимой терапии глюкокортикостероидами (дексаметазон 0,15 мг/кг/сутки в течение 3 дней) и антибактериальной терапии отмечалась положительная динамика в виде купирования неврологической симптоматики. По данным КТ/МРТ визуализирована опухоль заднего средостения справа с распространением в брюшную полость, размерами 6,0 x 6,7 x 9,3 мм (V 195,5 см<sup>3</sup>).

Комплексное дообследование включало:

- Онкомаркеры: НСЕ — 573 нг/мл, ЛДГ — 766,0 Ед/л.
- Трепанобиопсия из двух точек и цитологическое исследование костного мозга из четырех точек: морфологическая картина соответствует метастазу НБ. Тотальное замещение опухолевыми элементами ЗНО негемопоэтической природы, вероятнее всего нейробластомы.
- ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ): выявлена активная опухолевая ткань в заднем средостении (пре- и паравerteбрально на уровне Th<sub>8-11</sub>), по плевре — S<sub>10</sub> правого легкого, во внутригрудных (парааортальных и паратрахеальных) и ретрокуральных лимфатических узлах, в костном мозге.
- Цитогенетическое исследование ткани опухоли: амплификации MYCN, делеции 1p и 11q не выявлены.

На основании проведенного дообследования установлен диагноз: «низкодифференцированная НБ заднего средостения справа с распространением в брюшную полость, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение костного мозга, плевры слева, внутригрудных и ретрокуральных лимфатических узлов). М стадия по INRGSS. Группа высокого риска».

Иницирована терапия по модифицированному протоколу GPOH NB 2004. После двух курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме № 5 и № 6 по данным МРТ/КМП

и трепанобиопсии костного мозга отмечалась положительная динамика в виде сокращения первичной опухоли на 62 %, а также количества и размеров метастатических очагов, сохранение в одной точке единичных опухолевых клеток.

С 3-го курса начата химиоиммунотерапия с анти-GD2 моноклональным антителом (динутуксимаб-бета) из расчета 10 мг/м<sup>2</sup> один раз в сутки в течение 5 дней, всего 4 цикла.

После 3-го курса ПХТ повторно выполнена КМП и трепанобиопсия костного мозга — опухолевые клетки в костном мозге не обнаружены.

При контрольном обследовании после четырех курсов ПХТ и двух циклов GD2-направленной иммунотерапии отмечалась дальнейшая положительная динамика в виде сокращения первичной опухоли на 77 %. Следующим этапом выполнено хирургическое лечение в объеме тотального удаления опухоли заднего средостения. Гистологически опухоль представлена ганглионейробластомой.

Из нежелательных явлений (НЯ) на первых двух циклах применения динутуксимаба-бета зафиксированы синдром системной капиллярной проницаемости (2-й степени), сухой кашель (1-й степени), гематологическая токсичность (3-й степени), кожные проявления — аллергическая сыпь (2-й степени).

По данным контрольного обследования — ПЭТ/КТ с ФДГ, МРТ, КМП и трепанобиопсии костного мозга после шести курсов ПХТ и четырех циклов GD2-направленной иммунотерапии установлен полный ответ. С учетом достигнутого ответа на индукционной терапии планируется проведение этапов консолидации и постконсолидации (5 циклов динутуксимаба-бета в монорежиме).

**Случай 2.** Мальчику 4,5 года установлен клинический диагноз: «недифференцированная НБ забрюшинного пространства, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение костного мозга, костей скелета, забрюшинных лимфоузлов)». Амплификация MYCN не выявлена, делеции 1p36 и 11q23. Группа высокого риска.

Пациенту проведена мультимодальная терапия, включающая интенсивную ХТ согласно модифицированному протоколу COG ANBL 0532 — 5 курсов ПХТ, хирургическое лечение (частичное удаление опухоли, исходящей из правого надпочечника). По результатам контрольного обследования установлен очень хороший частичный ответ (нивелирование метастатических очагов, санация костного

Окончание на стр. 7

## САМАЯ ЧАСТАЯ

НБ — самая частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста с частотой встречаемости 7–8 % от всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей. Несмотря на интенсивную мультимодальную терапию результаты долгосрочной выживаемости в группе пациентов высокого риска остаются неудовлетворительными. Поэтому главным предметом исследований различных международных кооперативных групп является поиск наиболее эффективных схем терапии подобных больных. Изучение молекулярных

## ЛИЧНЫЙ ОПЫТ

# Терапия донорскими NK-клетками детей с острыми лейкозами группы высокого риска после аллогенной ТГСК

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — эффективный метод лечения ряда злокачественных новообразований (ЗНО). Однако рецидивы и посттрансплантационные осложнения, такие как реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) и инфекции, остаются серьезными проблемами, снижающими эффективность ТГСК и приводящими к посттрансплантационной летальности.



Нара  
Гаригиновна  
СТЕПАНЯН

Трансфузиолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Кирилл  
Игоревич  
КИРГИЗОВ

Зав. отделением, ведущий научный сотрудник отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Елена  
Борисовна  
МАЧНЕВА

К.м.н., гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Михаил  
Валентинович  
КИСЕЛЕВСКИЙ

Д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Светлана  
Рафаэлевна  
ВАРФОЛОМЕЕВА

Д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Дополнительные методы клеточной терапии, в том числе с применением NK-клеток (natural killer cells, натуральные киллеры), экспрессирующих CD56+

представляют собой перспективный подход к усилению противоопухолевого иммунного ответа и улучшению результатов ТГСК у пациентов со ЗНО, в том числе лейкозами. Являясь звеном врожденного иммунитета, NK-клетки в качестве иммунотерапевтического агента обладают такими преимуществами по сравнению с Т-клетками, как независимое от главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС I, major histocompatibility complex I) распознавание опухолей и низкий риск токсичности. Однако их применение в клинической практике связано с рядом проблем, в частности с ограниченной персистенцией *in vivo* и низким абсолютным количеством NK-клеток. Совершенствование методов их применения представляется перспективным направлением дополнительной клеточной терапии пациентов с лейкозами группы высокого риска, в особенности детей, в том числе после аллогенной ТГСК.

## ВИДЫ И ФУНКЦИИ

NK-клетки относятся к субпопуляции цитотоксических лимфоцитов, которые в отличие от Т- и В-клеток являются эффекторными клетками не адаптивного, а врожденного иммунитета, способными распознавать и уничтожать злокачественные (рис. 1) и инфицированные клетки без участия главного комплекса гистосовместимости и антител, благодаря чему защитный эффект этих клеток наступает очень быстро. Механизм действия NK-клеток сходен с таковым у цитотоксических Т-лимфоцитов и обусловлен высвобождением перфорина и гранзимов, индуцирующих апоптоз целевых клеток.

NK-клетки состоят из различных субпопуляций, различающихся по экспрессии клеточных рецепторов, функциям, фенотипу и локализации в тканях. Большинство NK-клеток в периферической крови (> 95 %) относятся к цитотоксической (зрелой) субпопуляции CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>. Остальные же (< 5 %) представлены клетками CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup> (незрелая или регуляторная субпопуляция), которые локализуются в лимфоидных органах и печени, выделяя большое количество интерферона и фактора некроза опухоли альфа, и при активации размножаются гораздо быстрее, чем NK-клетки CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>. Значительное количество NK-клеток находится в лимфоидных органах, они составляют до 5 % мононуклеарных клеток в лимфатических узлах.

NK-клетки лимфатических узлов быстро приобретают цитотоксическую способность и экспрессируют большинство ингибирующих и активирующих рецепторов при стимуляции интерлейкином 2 (IL-2). Таким образом, активация превращает

лимфатические NK-клетки в цитотоксические эффекторные лимфоциты CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup> периферической крови.

Механизмы, с помощью которых NK-клетки отличают здоровые клетки от видоизмененных мишеней, составляют основу их функций. Активация NK-клеток представляет собой сложный процесс интеграции сигналов от набора активирующих и ингибирующих рецепторов, которые определяют, является ли соседняя клетка целью для уничтожения или нет.

NK-клеток подразумевает распознавание инфицированных или трансформированных клеток посредством повышения регуляции лигандов для активирующих рецепторов, которые не экспрессируются на нормальных клетках.

## ПРОТИВ ОПУХОЛЕЙ

Благодаря мощной цитотоксической активности NK-клеток их использование стало важным направлением в области иммунотерапии опухолей. Она включает в себя инфузию *ex vivo* активированных

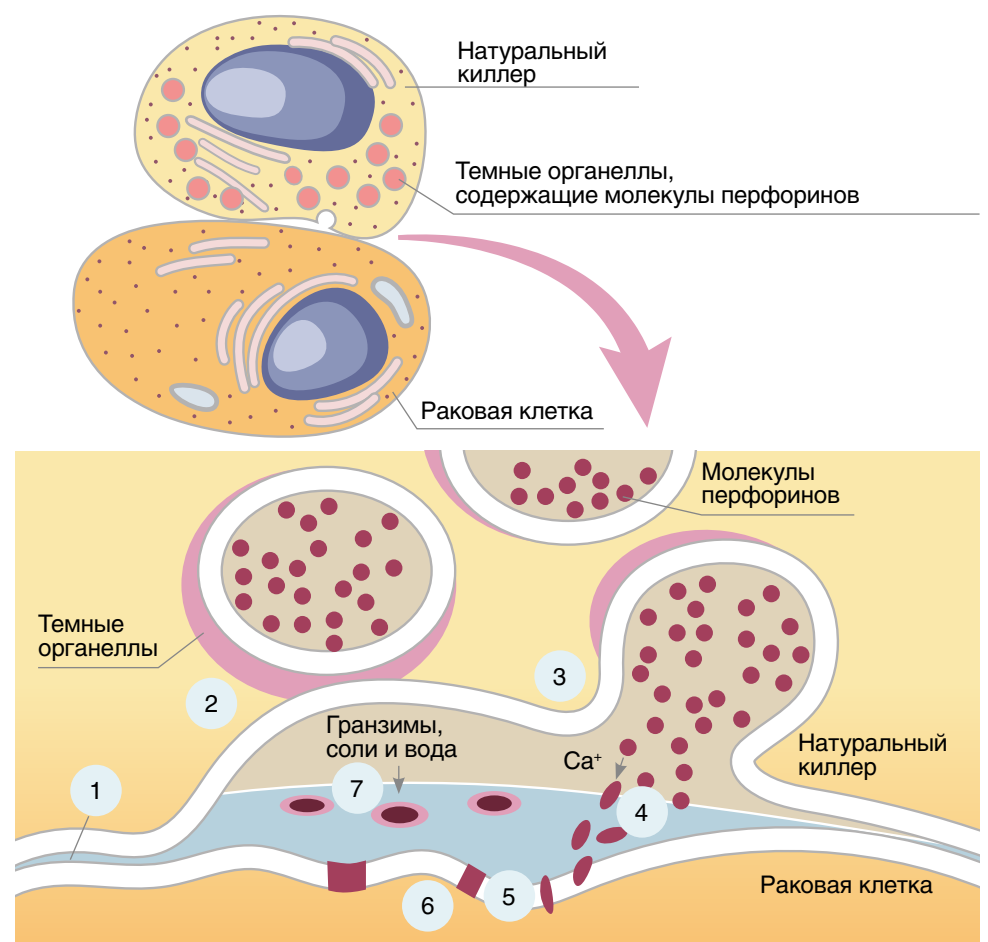


Рисунок 1. Натуральные киллеры (от англ. natural killer cells, NK-cells) атакуют раковую клетку. Механизм действия:

1. Прикрепление NK-киллера к раковой клетке
2. Движение темных органелл к наружной мембране
3. Освобождение перфоринов
4. Полимеризация в присутствии ионов Ca<sup>2+</sup>
5. Встраивание перфоринов в оболочку раковой клетки
6. Образование перфориновых дыр
7. Проникновение внутрь раковой клетки солей, воды и гранзимов
8. Апоптоз клетки

NK-клетки буквально чувствуют отсутствие МНС и нападают на эти злокачественные клетки. Кроме того, посредством своих активирующих рецепторов NK-клетки могут уничтожать и специфические МНС-I-адекватные опухолевые клетки, обнаруживая стресс-триггерные самоконтролируемые лиганды. Гипотеза стресс-триггерных самоконтролируемых

NK-клеток для усиления противоопухолевых иммунных реакций. NK-клетки могут быть получены от пациента (аутологичные) или от здорового донора (аллогенные).

Активация эндогенных NK-клеток и стимуляция их пролиферации у пациентов были целями ранних исследований,



направленных на повышение противоопухолевой активности собственных NK-клеток.

Введение аутологичных активированных с помощью цитокинов (IL-2, IL-12, IL-15 и IL-18) NK-клеток применялось при различных ЗНО, включая лимфомы, лейкозы и солидные опухоли. Этот метод имеет преимущество за счет низких рисков РТПХ и иммунного отторжения, однако эндогенные NK-клетки могут не обладать достаточной цитотоксичностью для борьбы с прогрессией опухоли.

Терапия аллогенными NK-клетками имеет преимущество в обеспечении более мощной популяции NK-клеток. Эта стратегия позволяет использовать NK-клетки от здоровых доноров, которые могут обладать повышенной цитотоксичностью и обходить ингибирующие сигналы от опухолевых клеток. Этот подход показал свою эффективность как при онкогематологических заболеваниях, так и при солидных ЗНО, а также подтвердил свою безопасность и техническую осуществимость. Однако такие проблемы, как оптимизация пролиферации NK-клеток, недостаточная цитотоксичность и иммуноопосредованное отторжение из-за несоответствия МНС, еще предстоит решить.

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР**

Представляем пример клеточной терапии с использованием NK-клеток двух пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Оба пациента в процессе предшествующего протокольного лечения были отнесены к группе высокого риска.



**Рисунок 2.** Технологическая цепочка производства NK-клеток

В связи с этим им была выполнена аллогенная ТГСК в качестве единственного радикального метода терапии. В качестве дополнительной клеточной противоопухолевой терапии для профилактики рецидива лейкоза пациентам вводились аллогенные NK-клетки, экспрессирующие CD56.

Основными критериями успешного применения метода были безопасность (отсутствие побочных реакций), увеличение количества донорских NK-клеток, определяемое как > 100 таких клеток в мкл периферической крови у пациента на 14-й день после инфузии (абсолютное число лимфоцитов/мкл) × (% лимфоцитов, которые являются CD56+/  
CD3- NK-клетками) × (% донорского химеризма с использованием стандартного тестирования коротких tandemных повторов), оценка ответа в соответствии с IWG 2006 ALL или IWG AML и корреляционная иммунобиология.

Получение продуктов, обогащенных NK-клетками, проводилось с использованием специальных методик. Немобилизованные донорские мононуклеарные клетки периферической крови были собраны с помощью системы Spectra Optia Apheresis System (Terumo BCT). Далее осуществлялась отмывка, редукция объема и инкубация мечеными магнитными частицами NK CD56+ (CytoSinct CD56 Nanobeads, human) в системе Sepax C-Pro

Cell Processing System. Продукты афереза были очищены от T- и B-лимфоцитов с помощью системы отбора клеток и полного набора CytoSinct™1000 (GenScript), обладающих активирующим действием. Использовались следующие критерии выпуска: эндотоксинегативные клеточные продукты с содержанием менее 5,00 × 10<sup>5</sup> донорских T-клеток на кг массы тела пациента, менее 3 % донорских B-клеток от общего количества ядерных клеток и с жизнеспособностью более 70 % по данным проточного цитометра BD FACSCanto™II. Максимально допустимая доза клеток составляла 5 × 10<sup>7</sup> на кг. С учетом начала первой трансфузии в контрольный +30-й день от аллогенной ТГСК, в качестве стартовой дозы было взято число 1 × 10<sup>6</sup> клеток/кг.

Оба пациента перенесли трансфузию NK-клеток без осложнений, синдрома высвобождения цитокинов не наблюдалось. На 7-й и 14-й дни после трансфузии донорских NK-клеток они были обнаружены в достаточном количестве в крови обоих больных. По результатам контроля основного заболевания в декретированные сроки у обоих пациентов констатирована клиничко-гематологическая ремиссия и отсутствие маркеров минимальной остаточной болезни. Осложнений не было.

Таким образом, NK-клетки обладают большим терапевтическим потенциалом и безопасностью, являясь важным компонентом иммунотерапии опухолей. Необходимы дальнейшие исследования и разработки для оптимизации терапии ЗНО на основе NK-клеток.

Таким образом, NK-клетки обладают большим терапевтическим потенциалом и безопасностью, являясь важным компонентом иммунотерапии опухолей. Необходимы дальнейшие исследования и разработки для оптимизации терапии ЗНО на основе NK-клеток.

Таким образом, NK-клетки обладают большим терапевтическим потенциалом и безопасностью, являясь важным компонентом иммунотерапии опухолей. Необходимы дальнейшие исследования и разработки для оптимизации терапии ЗНО на основе NK-клеток.

# Линия НЕФРОСТЕН® для всей семьи



**Лекарственное средство растительного происхождения для лечения хронических инфекций мочевыводящих путей и мочекаменной болезни<sup>1,2</sup>**

- Повышает эффективность антибактериальной терапии<sup>1,2</sup>
- Препятствует образованию мочевых камней<sup>1</sup>

**ПОЛНЫЙ АНАЛОГ НЕМЕЦКОГО ЛЕКАРСТВА<sup>3,4</sup>**

- Идентичный состав и взаимозаменяемость<sup>1,4</sup>
- Стандартизация лекарственного растительного сырья по единым методикам Европейской Фармакопеи<sup>5</sup>
- Лекарственное растительное сырье от ведущего поставщика Германии<sup>6</sup>
- Терапевтическая эквивалентность доказана в многоцентровых клинических исследованиях<sup>1,2</sup>



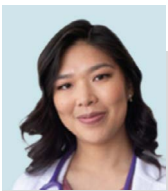
Эвалар – марка №1 в России по данным АО «Группа ДСМ» за январь-июль 2024 г по объему продаж в стоимостном выражении среди производителей БАД (без учета СТМ). <sup>1</sup> Инструкции по применению, ЛП-№(001673)-(РГ-РУ), ЛП-№(001896)-(РГ-РУ). <sup>2</sup> Тевлин К.П., Тевлина Е.В. Альтернативный подход к лечению неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей: опыт применения лекарственного препарата Нефростен // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 29. С. 16–22. <sup>3</sup> Электронный ресурс: <https://www.vidal.ru/analog> (дата обращения: 24.10.2022 г.). <sup>4</sup> Перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов (<https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>). <sup>5</sup> Европейская Фармакопея: Centaurii herba (Золототысячника трава), монография 01/2008:1301; Lovage root (Любистона лекарственного корня), монография 01/2021:1233; Rosemary leaf (Розмарина лекарственного листья), монография 01/2013:1560. <sup>6</sup> Хайнрих Кленк ГмбХ & Ко, КГ (Heinrich Klenk GmbH&Co, KG, Germany). На момент регистрации лекарства. <sup>7</sup> Раствор Нефростен, ЛП-№(001896)-(РГ-РУ).

Является лекарственным средством. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Данная информация предназначена только для специалистов, работающих в сфере здравоохранения. Не для распространения среди потребителей.

## НАЙТИ И ОБЕЗВРЕДИТЬ

# Барьеры ранней диагностики рака у детей: опрос педиатров в России

Научные достижения последних десятилетий превратили детский рак в излечимое заболевание. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ранняя диагностика онкологических заболеваний имеет решающее значение для эффективного лечения страдающих ими детей.



Яна  
Артуровна  
ЕРДОМАЕВА

Гематолог отделения гематологии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Бурятия, Улан-Удэ



Кирилл  
Игоревич  
КИРГИЗОВ

Зав. отделением, ведущий научный сотрудник отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Светлана  
Алексеевна  
КОГАН

К.м.н., ученый секретарь НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Светлана  
Рафаэлевна  
ВАРФОЛОМЕЕВА

Д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

## А ГДЕ ПРОГРАММЫ?

Отчет о глобальном анализе, проведенном ВОЗ в 2019 году, продемонстрировал практически повсеместное отсутствие национальных программ улучшения ранней диагностики злокачественных новообразований (ЗНО) у детей. Только 20 % стран (то есть одна из пяти) сообщили о наличии таких программ и рекомендаций по улучшению соответствующей диагностики на уровне первичной медико-санитарной помощи.

Регламентированная система маршрутизации детей из системы первичной медико-санитарной помощи в учреждения второго и третьего ее звена при подозрении на ЗНО у ребенка существовала лишь в 33 % стран, то есть в каждой

третьей. В текущем систематическом обзоре программ улучшения ранней диагностики рака у детей авторы выделили только 12 публикаций, посвященных профессиональной подготовке медицинских работников и (или) кампаниям по информированию общественности. Было показано, что такие мероприятия могут быть эффективными, но уровень доказательности низкий.

Общая пятилетняя выживаемость детей со ЗНО в России составляет 75 %, но запоздалая диагностика на поздних стадиях заболеваний остается существенным фактором неудовлетворительных результатов лечения. Основные причины сложившейся ситуации заключаются в высокой неоднородности как осведомленности медицинских работников в данной области, так и диагностических ресурсов. Детская гематология и онкология в России являются отдельными специализациями, что приводит к неоптимальному уровню подготовки кадров. Педиатры и врачи других специальностей отвечают за выявление пациентов с признаками ЗНО и их своевременное направление к детскому онкологу.

Большинство международных исследований, касающихся ранней диагностики рака у детей, направлены на оценку временных интервалов и задержек. Такие исследования имеют ряд ограничений из-за отсутствия согласованных определений и методов. Однако нет никакой информации о текущем уровне осведомленности о ЗНО педиатров в России и предполагаемых препятствиях к своевременной диагностике онкологической патологии. Представляем результаты изучения уровня знаний коллег о признаках рака у детей и барьерах для его своевременного выявления в нашей стране.

## СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Речь идет о поперечном структурированном онлайн-опроснике практикующих педиатров для оценки их отношения к проблеме детских ЗНО и знаний в этой области, а также мнения о препятствиях к своевременной диагностике онкологической патологии в соответствующей возрастной популяции. Исследование затрагивает три области: демографию, осведомленность о сложившейся ситуации в детской онкологии и предполагаемые барьеры на пути ранней диагностики педиатрических ЗНО.

Анкета включала шесть социально-демографических характеристик: пол, время с момента окончания медицинского вуза, продолжительность работы педиатром, уровень подготовки в области детской онкологии, число выявленных первичных онкологических больных за время работы педиатром. Шкалы типа Лайкерта содержали 24 вопроса для

анализа осведомленности о знаниях и 12 вопросов для оценки барьеров. Один вопрос был открытым, дополняющим информацию о предполагаемых барьерах. Опрос был полностью анонимным, без каких-либо сведений, позволяющих идентифицировать личность участников, проводился онлайн и распространялся через национальную сеть педиатров ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва) в июле 2021 года.

# 80 %

На столько или более вопросов о детской онкологии никто из участвовавших в исследовании педиатров не ответил правильно. В среднем из 24 ответов в анкете правильными были только 9

Распределение переменных оценивалось с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Непрерывные данные выражены в медиане и межквартильном диапазоне. Категориальные переменные представлены в цифрах (процентах). Сравнение непрерывных данных между двумя группами проводилось с помощью критерия Манна — Уитни, категориальные параметры сравнивались с помощью критерия хи-квадрат. Для оценки связи с неудовлетворительными результатами (< 50 % правильных ответов) была проведена одномерная и многомерная логистическая регрессия по непрерывным и категориальным переменным. Значение  $P$  с двумя хвостами < 0,05 считалось значимым. Статистический анализ проводился с использованием SPSS 26.0 (IBM, Нью-Йорк, США).

Всего в опросе приняли участие 597 педиатров, в большинстве своем женщины (94,8 %) в среднем возрасте 41 год. Респонденты имели недостаточный уровень подготовки в области детской онкологии: 236 (39,5 %) не проходили никакого обучения по данной тематике в медицинском университете, а 489 (81,9 %) никогда не делали этого ни в рамках последилового образования, ни по линии непрерывного медицинского образования (НМО). В общей сложности у 216 (36,2 %) педиатров не было никакой подготовки в области детской онкологии.

## ЗНАНИЯ И БАРЬЕРЫ

Среднее общее количество правильных ответов составило 9 из 24.

- 79,7 % участников показали неудовлетворительный результат (менее половины правильных ответов).
- На 80 % вопросов или более никто не ответил правильно.

В группе с неудовлетворительными результатами участники были моложе (38 против 47,5 лет,  $p = 0,006$ ), с меньшим стажем работы (до 10 лет: 86,1 против 75,3 %,  $p = 0,001$ ) и временем с момента окончания медвуза (85,9 против 75,9 %,  $p = 0,005$ ). В однофакторном регрессионном анализе возраст, опыт работы педиатром и время после окончания университета были предикторами неудовлетворительных результатов. Но при многофакторном анализе ни один из факторов не проявил себя в качестве независимого предиктора плохих результатов теста.

Пятибалльная шкала Лайкерта была преобразована в числовые значения, где один балл указывал на крайне незначительные, а пять — на чрезвычайно важные барьеры. Все 12 барьеров набрали баллы от 3,21 до 4,145; цифры представляют средний балл для каждого барьера.

Три наиболее значимыми препятствиями оказались:

- позднее обращение родителей за медицинской помощью (4,145);
- нехватка детских онкологов в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (4,095);
- отсутствие прямого доступа к необходимым диагностическим тестам на уровне педиатра (4,061).

Мы получили 63 ответа на открытый вопрос о существующих барьерах. 22 респондента отметили нехватку программ обучения по детской онкологии для педиатров, 18 респондентов — необходимость улучшения системы маршрутизации детей с подозрением на ЗНО и доступности диагностических тестов на уровне первичной медико-санитарной помощи. 33 педиатра указали на нехватку детских онкологов, отсутствие единых методических рекомендаций по ранней диагностике и низкую осведомленность о признаках онкологических заболеваний у детей.

Наша работа — первое исследование, в котором описывается восприятие педиатрами барьеров на пути ранней диагностики детского рака в России, а также подтверждается необходимость в расширении образовательных программ по детской онкологии для педиатров.

Результаты демонстрируют срочную и критическую необходимость устранения выявленного организационного барьера, связанного с отсутствием комплексной национальной программы раннего обнаружения онкологических заболеваний у детей.

Такие шаги должны подкрепляться надежными проспективными исследованиями, чтобы обеспечить убедительную доказательную базу. 📌



## GD2-направленная иммунотерапия у пациентов с нейробластомой высокой группы риска

◀ Окончание, начало на стр. 3

мозга, сохранение остаточной первичной опухоли 2,2 x 2,0 x 1,5 см ( $V = 3,45 \text{ см}^3$ ). В дальнейшем проведена  $^{131}\text{I}$ -МЙБГ-терапия (металлобензилгуанидин), ВДХТ с ауто-ТГСК, дистанционная конформная лучевая терапия на область первичной распространенности опухоли с бустом на остаточный опухолевый компонент (СОД 36 Гр). Через 10 мес от окончания терапии по данным контрольного обследования с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ-сцинтиграфией установлено прогрессирование заболевания с метастатическим поражением левой седалищной кости и области малого вертела левой бедренной кости, остаточная первичная опухоль без динамики.

Проведено 8 курсов противорецидивной ПХТ по схеме «иринотекан/темодал». После 4-х курсов по данным  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ-сцинтиграфии патологические очаги не определялись. Учитывая прогрессию заболевания в ранние сроки после окончания лечения, а также неблагоприятный прогноз, принято решение об иммунотерапии анти-GD2 моноклональными антителами (динутуксимаб-бета) в качестве дополнительного элемента мультимодального подхода.

Проведено 5 циклов иммунотерапии из расчета  $10 \text{ мг/м}^2$  динутуксимаб-бета один раз в сутки в течении 10 дней. По данным контрольного обследования после 5 циклов терапии зафиксировано сокращение остаточного компонента опухоли на 45 %, метастатические очаги не определялись. Принимая во внимание достигнутый ответ, специальное лечение завершено. Через 28,2 мес от окончания противорецидивной терапии по данным ПЭТ/КТ с ФДГ (по техническим причинам не выполнена  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ-сцинтиграфия) отмечалась отрицательная динамика в виде появления множественных очагов патологического накопления РФП в костях и костном мозге, в том числе в местах неоднородного уплотнения в костномозговых каналах длинных трубчатых костей. При цитологическом исследовании костного мозга (из четырех точек) отмечалось его тотальное поражение опухолевыми клетками. В рамках установленного метастатического прогрессирования № 2 назначена метромомная терапия по схеме CCV-CCVE для сдерживания процесса. Через 10 курсов метромомной терапии отмечалась положительная динамика по данным контрольной ПЭТ/КТ в виде уменьшения метаболизма и нивелирования некоторых метастатических очагов, при цитологическом исследовании костного мозга сохранялось метастатическое поражение в двух точках. Принимая во внимание результаты обследования, а также опубликованные международные данные (Rajen Mody, et al, 2017, Rajen Mody, et al, 2020) об эффективности применения комбинированной химиоиммунотерапии у пациентов с рефрактерной и (или) рецидивирующей формой НБ, принято решение о проведении терапии по схеме ДГТ (иринотекан —  $50 \text{ мг/м}^2$ , 1–5-й дни; темозоламид —  $100 \text{ мг/м}^2$ , 1–5-й дни; динутуксимаб-бета —  $20 \text{ мг/м}^2$ , 2–5-й дни), всего 5 курсов. По данным контрольного обследования после пяти курсов ДГТ

отмечалось сокращение остаточного компонента опухоли на 30 %, санация костного мозга и отсутствие патологического накопления РФП в костях по данным ПЭТ/КТ. НЯ при повторном применении анти-GD2 моноклональных антител: болевой синдром (3-й степени), кожная токсичность (2-й степени), синдром системной капиллярной

проницаемости (2-й степени), диарея (3-й степени), лихорадка (2-й степени), спазм аккомодации.

Накопленный в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина опыт, в том числе приведенные клинические случаи, демонстрирует безопасность и эффективность комбинированной терапии анти-GD2 моноклональными антителами с курсами индукционной терапии в качестве первой линии у пациентов с НБ 4-й стадии, группы высокого риска,

старше 18 месяцев и ее повторного использования в терапии рефрактерных форм НБ. На примере второго клинического случая показано, что при использовании анти-GD2 моноклонального антитела увеличивается время до наступления прогрессирования и (или) рецидива заболевания. Такое лечение сопряжено с развитием серьезных, но контролируемых НЯ, при адекватной сопроводительной терапии и мониторинге НЯ оно хорошо переносится и относительно безопасно. 🌐

**МЫ ЗАЩИЩАЕМ ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЕ,  
ДЕЛАЯ СОВРЕМЕННЫЕ МИРОВЫЕ  
ТЕХНОЛОГИИ ДОСТУПНЫМИ КАЖДОМУ**

# Хантераза®

Идурсульфаз бета  
Препарат для лечения МПС II типа (синдрома Хантера)

**НANOLEK**

ООО «Нанолек». 127055, Россия, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. I, ком. 23–37. Тел.: +7 (495) 648-26-87. www.nanolek.ru

Перед назначением препарата Хантераза®, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Реклама

# SwiXX BioPharma

Modern Medicines for All

## Инновационные методы лечения Пациентоориентированный подход Команда высокопрофессиональных специалистов

Свикс Биофарма - фармацевтическая компания, представляющая портфель транснациональных корпораций по производству биофармацевтических, безрецептурных препаратов и изделий медицинского назначения, заменяя их филиалы или отдельные бизнес-подразделения на рынках, где они не ведут деловую активность. Наша преданная своему делу команда специалистов стремится обеспечить доступ пациентов к необходимым им современным лекарственным препаратам, которые производят наши партнеры.

Свикс Биофарма стратегически фокусируется на 4 терапевтических областях, предлагая инновационные методы лечения редких, онкологических и гематологических заболеваний, специализированной помощи и вакцинах.

ООО «СВИКС ХЭЛСКЕА», МЕЖДУНАРОДНАЯ ГРУППА КОМПАНИЙ СВИКС БИОФАРМА  
105 064, г. Москва, Земляной вал, д. 9  
Тел.: +7 495 229 06 61  
Электронная почта: [russia.info@swixxbiopharma.com](mailto:russia.info@swixxbiopharma.com)

NM-RU-2023-11-6117, 08-2023