

Т.А. Андреева<sup>1</sup>, В.В. Лебедев<sup>2</sup>, В.В. Вдовин<sup>3</sup>, М.А. Тимофеева<sup>4</sup>, И.Л. Давыдкин<sup>5</sup>,  
И.А. Лавриченко<sup>1</sup>, О.А. Крашенинникова<sup>1</sup>, Т.В. Асекретова<sup>2</sup>, П.В. Свирич<sup>3</sup>,  
В.Ю. Петров<sup>3</sup>, И.В. Куртов<sup>5</sup>, Е.Э. Шиллер<sup>6</sup>, И.С. Тарасова<sup>7</sup>, Д.А. Кудлай<sup>8,9</sup>,  
Е.В. Гапченко<sup>8</sup>, О.А. Маркова<sup>8</sup>, А.Ю. Борозинец<sup>8</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО, ПРОСПЕКТИВНОГО, МНОГОЦЕНТРОВОГО, НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОНАКОГА АЛЬФА У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ 6–12 ЛЕТ С ТЯЖЕЛОЙ И СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ГЕМОФИЛИЕЙ В

<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», г. Санкт-Петербург, <sup>2</sup>ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ КК, г. Краснодар, <sup>3</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», г. Москва, <sup>4</sup>ФГУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, г. Киров, <sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара, <sup>6</sup>ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», г. Одинцово, <sup>7</sup>НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, г. Москва, <sup>8</sup>АО «ГЕНЕРИУМ», Владимирская область, пгт. Вольгинский, <sup>9</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, РФ



Обеспечение больных гемофилией препаратами свертывания крови – одна из приоритетных задач отечественного здравоохранения. В 2011 г. в России был создан первый отечественный рекомбинантный фактор IX (rFIX, нонаког альфа, Иннонафактор, АО «ГЕНЕРИУМ»), фармакокинетические (ФК) параметры, эффективность и безопасность которого были ранее изучены у взрослых пациентов и подростков старше 12 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В. Целью данного открытого проспективного многоцентрового несравнительного клинического исследования было изучение ФК, эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у 12 пациентов в возрасте от 6 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (активность FIX менее 2%). Исследование включало периоды скрининга, исследования ФК-параметров и лечения в течение 26±1 нед., но не менее 50 дней введения исследуемого препарата. Нонаког альфа вводили при исследовании ФК-параметров в дозе 75 МЕ/кг, однократно, с целью профилактического лечения – в дозе 45±10 МЕ/кг 2 раза в неделю с интервалом 72–96 ч. Через 30 мин после введения исследуемого препарата отмечено повышение активности FIX до 73,93±13,35% с постепенным снижением до 5,88±1,97% через 72 ч после введения. Площадь под кривой «концентрация – время» на участке 0–72 ч (AUC<sub>0–72</sub>) и с экспоненциальной экстраполяцией на бесконечность (AUC<sub>0–∞</sub>) составила 1573,41±407,16%\*ч и 1808,74±437,59%\*ч соответственно. Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) составил 28,11±8,60 ч. На фоне профилактического лечения было зарегистрировано 19 геморрагических эпизодов, из которых 14 (74%) кровотечений были посттравматическими и 5 (26%) – спонтанными. Среднее количество эпизодов кровотечений за весь период наблюдения составило 1,9±1,4. Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 72 ч после введения препарата Иннонафактор у больных с кровотечениями, составило 2,5±2,1. За весь период исследования пациентам было введено 942,5 тыс. МЕ препарата Иннонафактор, из них 890,5 тыс. МЕ было введено с профилактической целью и 52 тыс. МЕ – для купирования кровотечений по требованию. Средняя разовая доза препарата Иннонафактор при профилактическом лечении составила 46,24±5,86 МЕ/кг, при лечении по требованию – 49±13,1 МЕ/кг. Из 19 зарегистрированных кровотечений в 14 (73,7%) эпизодах потребовалось введение исследуемого препарата, 5 (26,3%) кровотечений купировались самостоятельно. Для купирования

### Контактная информация:

Андреева Татьяна Андреевна – к.м.н., зав. городским центром по лечению гемофилии СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»  
Адрес: Россия, 191186, г. Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6  
Тел.: (812) 315-48-71, E-mail: spbhemophilia@mail.ru  
Статья поступила 3.11.20, принята к печати 24.11.20.

### Contact Information:

Andreeva Tatiana Andreevna – MD, PhD, head of the City Center of Hemophilia Treatment, City polyclinic № 37  
Address: Russia, 191186, St. Petersburg, ul. Gorokhovaya, 6  
Phone: (812) 315-48-71,  
E-mail: spbhemophilia@mail.ru  
Received on Nov. 3, 2020, submitted for publication on Nov. 24, 2020.

одного эпизода кровотечений требовалось в среднем  $2,3 \pm 2,3$  введения нонакога альфа. При завершении исследования доля пациентов с гемофилией В с остаточной активностью FIX 2% и более составляла 92%. В ходе исследования было зарегистрировано 14 нежелательных явлений (НЯ) у 7 (58,3%) пациентов. Все зарегистрированные НЯ не были связаны с исследуемым препаратом и не потребовали полной отмены исследуемого препарата. Тромбоэмболических осложнений и иммуногенных реакций не зарегистрировано. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Иннонафактор как для профилактического лечения, так и для лечения кровотечений по требованию у пациентов от 6 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В.

**Ключевые слова:** пациенты в возрасте от 6 до 12 лет, гемофилия В, рекомбинантный фактор IX, нонаког альфа, Иннонафактор, фармакокинетика, профилактическое лечение, эффективность, безопасность.

**Цит.:** Т.А. Андреева, В.В. Лебедев, В.В. Вдовин, М.А. Тимофеева, И.Л. Давыдкин, И.А. Лавриченко, О.А. Крашенинникова, Т.В. Асекретова, П.В. Свирин, В.Ю. Петров, И.В. Куртов, Е.Э. Шиллер, И.С. Тарасова, Д.А. Кудлай, Е.В. Гапченко, О.А. Маркова, А.Ю. Борозинец. Результаты открытого, проспективного, многоцентрового, несравнительного исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности нонакога альфа у пациентов в возрасте 6–12 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 190–198.

T.A. Andreeva<sup>1</sup>, V.V. Lebedev<sup>2</sup>, V.V. Vdovin<sup>3</sup>, M.A. Timofeeva<sup>4</sup>, I.L. Davydkin<sup>5</sup>,  
I.A. Lavrichenko<sup>1</sup>, O.A. Krashennikova<sup>1</sup>, T.V. Asekretova<sup>2</sup>, P.V. Svirin<sup>3</sup>, V.Yu. Petrov<sup>3</sup>,  
I.V. Kurtov<sup>5</sup>, E.E. Shiller<sup>6</sup>, I.S. Tarasova<sup>7</sup>, D.A. Kudlay<sup>8,9</sup>, E.V. Gapchenko<sup>8</sup>,  
O.A. Markova<sup>8</sup>, A.Yu. Borozinets<sup>8</sup>

## RESULTS OF AN OPEN, PROSPECTIVE, MULTICENTER, NONCOMPARATIVE STUDY OF THE PHARMACOKINETICS, EFFICACY AND SAFETY OF NONACOG ALFA IN PATIENTS AGED 6–12 YEARS WITH SEVERE AND MODERATE HEMOPHILIA B

<sup>1</sup>City polyclinic № 37, St. Petersburg, <sup>2</sup>Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, <sup>3</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, <sup>4</sup>Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Biomedical Agency of Russia, Kirov, <sup>5</sup>Samara State Medical University, Samara, <sup>6</sup>Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Moscow Oblast, Russia, <sup>7</sup>National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, <sup>8</sup>GENERIUM JSC, Vladimir region, Volginsky, <sup>9</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Providing hemophilia patients with blood coagulation preparations is one of the priority tasks of the national health care system. In 2011, the first recombinant factor IX was created in Russia (rFIX, nonacog alpha, Innonafactor, GENERIUM JSC), that was previously studied for pharmacokinetic (PK) parameters, efficacy and safety in adult patients and adolescents over 12 years of age with severe and moderate hemophilia B. Objective of this open-label, prospective, multicenter, non-comparative clinical study was to study PK, efficacy and safety of Innonafactor in 12 patients aged 6 to 12 years with severe and moderate forms of hemophilia B (FIX activity less than 2%). The study included periods of screening, studies of PK parameters and treatment within  $26 \pm 1$  weeks, but not less than 50 days of administration of the studied drug. Nonacog alfa was administered in the study of PK parameters at a dose of 75 IU/kg, once, for prophylactic treatment – at a dose of  $45 \pm 10$  IU/kg, 2 times a week with an interval of 72–96 h. 30 minutes after administration of the studied drug, FIX activity increased to  $73,93 \pm 13,35\%$ , with a gradual decrease to  $5,88 \pm 1,97\%$  72 hours after administration. The area under the «concentration – time» curve in the section 0–72 h ( $AUC_{0-72}$ ) and with exponential extrapolation to infinity ( $AUC_{0-\infty}$ ) was  $1573,41 \pm 407,16\% \cdot h$  and  $1808,74 \pm 437,59\% \cdot h$  respectively. Biological half-life ( $T_{1/2}$ ) was  $28,11 \pm 8,60$  hours. During preventive treatment there were 19 hemorrhagic episodes, 14 (74%) bleedings were post-traumatic and 5 (26%) bleedings were spontaneous. Mean number of bleeding episodes over the entire observation period was  $1,9 \pm 1,4$ . Mean number of episodes of spontaneous bleeding that occurred within 72 hours after Innonafactor administration in patients with bleeding was  $2,5 \pm 2,1$ . During the entire study period, patients received 942,5 thousand IU of the drug Innonafactor, 890,5 thousand IU were administered for prophylaxis and 52 thousand IU to stop bleeding on demand. Mean single dose of Innonafactor for prophylactic treatment was  $46,24 \pm 5,86$  IU/kg, for on-demand treatment –  $49 \pm 13,1$  IU/kg. Of the 19 registered bleeding episodes, 14 (73.7%) episodes required the administration of the studied drug; 5 (26,3%) bleedings stopped on their own. To stop one episode of bleeding, an average of  $2,3 \pm 2,3$  administration of nonacog alfa was required. At the end of the study, the proportion of hemophilia B patients with residual FIX activity of 2% or more was 92%. During the study, 14 adverse events (AEs) were registered in 7 (58,3%) patients. All reported AEs were not study drug related and did

not require study drug withdrawal. Thromboembolic complications and immunogenic reactions were not registered. Thus, the data obtained indicate efficacy and safety of Innafactor both for prophylactic treatment and for on-demand treatment of bleeding in patients aged 6 to 12 years with severe and moderate hemophilia B.

**Keywords:** patients aged 6 to 12 years, hemophilia B, recombinant factor IX, nonacog alpha, Innonafactor, pharmacokinetics, prophylactic treatment, efficacy, safety.

**Quote:** T.A. Andreeva, V.V. Lebedev, V.V. Vdovin, M.A. Timofeeva, I.L. Davydkin, I.A. Lavrichenko, O.A. Krashennnikova, T.V. Asekretova, P.V. Svirin, V.Yu. Petrov, I.V. Kurtov, E.E. Shiller, I.S. Tarasova, D.A. Kudlay, E.V. Gapchenko, O.A. Markova, A.Yu. Borozinets. Results of an open, prospective, multicenter, noncomparative study of the pharmacokinetics, efficacy and safety of nonacog alfa in patients aged 6–12 years with severe and moderate hemophilia B. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2020; 99 (6): 190–198.*

Гемофилия В – геморрагическое заболевание, развивающееся вследствие генетически обусловленного дефицита фактора IX свертывания крови [1, 2]. В мире насчитывается 210 454 больных гемофилией, из которых у 34 289 (16,3%) выявлена гемофилия В. Число больных гемофилией В в РФ составляет 1109 человек (14,9%) [3]. На долю тяжелой формы приходится 30–45% пациентов [4].

При естественном течении заболевания геморрагические проявления, развивающиеся у пациентов с гемофилией В, приводят к тяжелой анемизации, угрожающей кровопотере, кровоизлияниям в жизненно важные органы, элементы опорно-двигательного аппарата [4]. Итогами становятся глубокая инвалидизация, развивающаяся к младшему-среднему школьному возрасту, и ранняя гибель пациентов. Основной метод лечения гемофилии В – заместительная терапия препаратами (концентратами) фактора IX свертывания крови (КFIX) [5]. Это позволяет предотвращать и останавливать острые кровотечения и их последствия. Профилактическое введение адекватных доз КFIX пациентам с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В позволяет сохранить им жизнь, хорошее состояние жизненно важных органов и элементов опорно-двигательного аппарата. В зависимости от источника все КFIX подразделяются на плазматические (экстрагированные из донорской плазмы – рdFIX) либо рекомбинантные (синтезированные культурой клеток – rFIX) [6, 7].

До недавнего времени в РФ использовали только препараты рdFIX зарубежного производства с одним международным непатентованным наименованием, но разными торговыми названиями, в результате чего пациент в течение года получал до 3–4 препаратов разных производителей. Ситуация изменилась в 2011 г., когда в России был разработан нонаког альфа (Иннонафактор, АО «ГЕНЕРИУМ») с использованием культуры клеток СНО 1Е6 на основе технологий рекомбинантной ДНК [8]. Регистрация препарата Иннонафактор в 2014 г. и внедрение первого в РФ rFIX в клиническую практику способствуют поддержанию непрерывности лечения больных гемофилией В вне зависимости от поставок зарубежных препаратов и их компонентов.

Высокая эффективность, безопасность и адекватные фармакокинетические (ФК) параметры препарата Иннонафактор были изучены в ходе клинических исследований I, II–III, IV фаз у взрослых и детей старше 12 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В [9–13]. Согласно руководству по клиническим исследованиям препаратов FIX Европейского агентства по лекарственным средствам и в соответствии с российскими регуляторными требованиями начало клинического исследования у детей младше 12 лет возможно после изучения результатов ФК, эффективности и безопасности препарата у пациентов старше 12 лет [14]. В связи с этим было спланировано и начато клиническое исследование ФК, эффективности и безопасности препарата Иннонафактор в двух возрастных когортах детей в возрасте от 2 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В. Ниже представлены результаты исследования в возрастной когорте у детей от 6 до 12 лет.

Целью исследования была оценка эффективности, безопасности и ФК-показателей препарата Иннонафактор при профилактическом лечении и лечении острых кровотечений у детей в возрасте от 6 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В (активность FIX менее 2%).

#### Материалы и методы исследования

Открытое проспективное многоцентровое нерандомизированное несравнительное клиническое исследование ФК, эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у детей в возрасте от 6 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (III фаза) было проведено на базе пяти исследовательских центров Российской Федерации.

**Схема исследования.** Исследование включало период скрининга (в течение 21 дня до первого применения исследуемого препарата, дни от –21 до –1), период исследования ФК-параметров препарата Иннонафактор (дни 1–4) и период лечения (26±1 нед., но не менее 50 дней профилактического введения исследуемого препарата).

**Характеристика группы наблюдения.** В исследование были включены дети в возрасте от 6 до 12 лет (на момент подписания информиро-

ванного согласия) с тяжелой или среднетяжелой формами гемофилии В (активность FIX менее 1% и 1–2% соответственно).

У всех пациентов было документально подтверждено предшествующее применение KFIX, отличного от исследуемого, в течение более 50 дней введения, отсутствие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Родители или законные представители давали информированное согласие на участие ребенка в исследовании. В исследование не включали пациентов с повышенной чувствительностью к белкам хомячков или непереносимостью любого компонента исследуемого препарата в анамнезе, пациентов с наличием ингибитора к FIX на этапе скрининга или в анамнезе по результатам модифицированного метода Неймеген, пациентов с тромботическими и/или тромбоэмболическими заболеваниями, планируемым хирургическим вмешательством в период исследования, нарушением функции почек, тяжелой печеночной недостаточностью или болезнью печени в активной форме, тромбоцитопенией.

Скрининговое обследование пациентов включало сбор анамнеза (возраст появления первых симптомов, возраст постановки диагноза, частота геморрагических эпизодов и виды кровотечений за последние 6 мес.), физикальный осмотр, регистрацию показателей жизненно важных функций (артериальное давление – АД, температура тела, подсчет частоты сердечных сокращений – ЧСС и частоты дыхания – ЧД), запись электрокардиограммы (ЭКГ), определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), активности FIX (до введения препарата FIX, получаемого пациентом в рамках стандартной терапии, и через 30±5 мин после введения препарата FIX с последующим расчетом повышения активности препарата – incremental recovery (K-value), активности ингибитора к FIX, концентрации D-димера, комплекса тромбин–антитромбин (ТАТ), фрагментов протромбина 1+2, выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, определение антител к ВИЧ 1-го и 2-го типов, при наличии ВИЧ определение количества CD4+-лимфоцитов и вирусной нагрузки, определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBs-Ag) и антител к вирусу гепатита С.

Оценку эффективности профилактической заместительной терапии проводили с учетом клинических рекомендаций [15, 16]. Основным критерием эффективности было количество спонтанных кровотечений, возникших в течение 72 ч после введения препарата Иннонафактор, дополнительными критериями – степень тяжести спонтанных кровотечений, возникших за период профилактического лечения, количество введений и количество использованного препарата Иннонафактор для купирования одного эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести, общее количество препарата Иннонафактор, введенного за период профилактического лечения и лечения по требованию, число пациентов с тяжелой формой гемофилии В с остаточной активностью FIX 1% и более и число пациентов со среднетяжелой формой гемофи-

лии В с остаточной активностью FIX 2% и более через 72–96±2 ч после введения препарата Иннонафактор на фоне профилактической терапии.

Оценку безопасности препарата Иннонафактор проводили на основании частоты и тяжести нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением исследуемого препарата, в том числе аллергических реакций, случаев развития ингибирующих антител к FIX, тромботических и тромбоэмболических осложнений, клинически значимого изменения лабораторных данных и показателей жизненно важных функций.

Для определения степени тяжести НЯ использовали общие терминологические критерии для НЯ (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 5.0 (NCI CTCAE v.5.0) [17].

Для оценки ФК-параметров Иннонафактор вводили внутривенно струйно медленно (в течение 2–5 мин), не менее чем через 96 ч с момента последнего введения используемого ранее препарата FIX в дозе 75 МЕ/кг, однократно при отсутствии клинически значимого кровотечения на момент введения исследуемого препарата. Активность FIX измеряли до введения исследуемого препарата и через 30±5 мин, 10 ч±30 мин, 24±1 ч, 48±1 ч, 72±1 ч после введения – 1–4-й визиты. Активность FIX также определяли на 20±1 нед. (8–9-й визиты) до введения исследуемого препарата и через 30±5 мин, 24±1 ч после введения препарата.

Оценивали следующие ФК-параметры: площадь под кривой «концентрация – время» ( $AUC_{0-72}$  и  $AUC_{0-\infty}$ ), период полувыведения ( $T_{1/2}^1$ ) и константа элиминации (Kel), повышение активности FIX через 30 мин после введения исследуемого препарата (K-value, МЕ/дл на МЕ/кг), степень восстановления активности исследуемого препарата (in vivo recovery – IVR), общий клиренс (Cl) и объем распределения (Vd), максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) и время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ).

$AUC_{0-72}$  рассчитывали с помощью линейного метода трапеций. Оценку Kel проводили на основе экспоненциальной аппроксимации терминального участка фармакокинетической кривой. Общий клиренс вычисляли на основании однократно введенной дозы (Div, МЕ/кг) препарата Иннонафактор по формуле:  $Cl = Div / AUC_{0-\infty}$  (1).

Активность FIX определяли с помощью одностадийного клоттингового метода. Показатель повышение активности исследуемого препарата для оценки фармакокинетических свойств рассчитывали по формуле:  $K-value = C_{30 \text{ мин}} / Div$  (2), где  $C_{30 \text{ мин}}$  – концентрация FIX через 30 мин после введения препарата Иннонафактор (МЕ/дл) (рассчитывали по активности FIX через 30 мин после введения на 1-м визите).

Показатель степень восстановления активности исследуемого препарата рассчитывали по формуле:  $IVR = K-value \times 45 \times (100\% - Ht \text{ пациента}) / (100\% - \text{нормальное значение } Ht)$  (3), где Ht – гематокрит, при расчете за нормальное значение Ht принимали значение 40%.

При профилактической терапии разовая доза препарата Иннонафактор составляла 45±10 МЕ/кг 2 раза

в неделю с интервалом 72–96 ч (понедельник, четверг или вторник, пятница). Разовую дозу препарата Иннонафактор для купирования посттравматических или спонтанных кровотечений на фоне профилактической терапии рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения по общепринятой формуле с учетом существующих клинических рекомендаций [5, 15, 16].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Stata (Stata Corporation, США), версия 14. Размер выборки был определен в соответствии с Руководством по клиническим исследованиям рекомбинантных и плазматических FIX Европейского агентства по лекарственным средствам, согласно которому требуется включение в исследование не менее 10 больных гемофилией В в возрасте от 6 до 12 лет [14]. Значения количественных показателей представлены в виде среднего (M)± стандартное отклонение (SD), 95% доверительного интервала (ДИ), минимального и максимального значений (разброс данных), медианы (Me) и межквартильного размаха (IQR). Для качественных и категориальных показателей (пол, данные медицинского анамнеза, результаты физикального осмотра) были рассчитаны абсолютные значения и доля (%). Для измерений концентрации и ФК-параметров дескриптивная статистика дополнительно включала геометрические средние значения (gMean) и коэффициенты вариации (CV). Для анализа основного и дополнительных критериев оценки эффективности и безопасности использовали методы описательной статистики.

#### Результаты и их обсуждение

Характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 1.

При обследовании во время скрининга по результатам физикального осмотра, оценки показателей жизненно важных функций, ЭКГ клинически значимых отклонений не выявлено. Ни у одного из пациентов в группе наблюдения не было суставов-мишеней. Результаты анализов крови на ВИЧ и гепатиты В и С на этапе скрининга у всех пациентов были отрицательными.

**Эффективность.** На фоне профилактического лечения препаратом Иннонафактор всего было зарегистрировано 19 геморрагических

Таблица 1

#### Характеристики пациентов с гемофилией В, включенных в исследование

Показатели	Значение показателя	
	абс.	%
<b>Возраст, годы:</b>		
Средний (M±SD)	8,6±1,7	
95% ДИ	7,5–9,7	
Разброс	6–11	
Me	8,5	
IQR	3	
<b>Масса тела, кг:</b>		
Средняя (M±SD)	32,44±9,73	
95% ДИ	26,26–38,62	
Разброс	19,7–48	
Me	31,0	
IQR	17,0	
<b>Форма тяжести гемофилии:</b>		
Тяжелая	8	67
Среднетяжелая	4	33
<b>Частота геморрагического синдрома за последние 6 мес. до начала исследования:</b>		
1 раз в неделю и более	1	8
От 1 раза в месяц до 1 раза в неделю	5	42
Менее 1 раза в месяц	4	33
Геморрагический синдром отсутствовал	2	17

эпизодов у 10 (83%) пациентов. У 6 пациентов наблюдался один геморрагический эпизод, у 2 – по 2, у одного – 4, у одного – 5 геморрагических эпизодов. Среднее количество эпизодов кровотечений за весь период наблюдения составило 1,9±1,4 (95% ДИ 0,9–2,9; Me 1,0; IQR 1,0) (табл. 2).

Из 19 геморрагических эпизодов 14 (74%) кровотечений были посттравматическими, 5 (26%) – спонтанными. Спонтанные кровотечения наблюдались у 2 пациентов (17%): 1 и 4 эпизода соответственно. Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 72 ч после введения препарата Иннонафактор, у данных 2 пациентов в ходе исследования составило 2,5±2,1 (95% ДИ 0,0–21,6; Me 2,5; IQR 3). Таким образом, экстраполированное годовое

Таблица 2

#### Показатели оценки эффективности препарата Иннонафактор в исследовании

Показатели	Значение показателя
Общее количество кровотечений (M±SD); [Me; IQR]	1,9±1,4 [1; 1]
Количество спонтанных кровотечений (M±SD); [Me; IQR]	2,5±2,1 [2,5; 3]
Количество спонтанных кровотечений, возникших в течение 72 ч после введения препарата (M±SD); [Me; IQR]	2,5±2,1 [2,5; 3]
Количество посттравматических кровотечений (M±SD); [Me; IQR]	1,6±1 [1; 1]
Число спонтанных кровотечений легкой степени, n (%)	3 (60%)
Число спонтанных кровотечений средней степени, n (%)	2 (40%)
Количество введений препарата Иннонафактор для купирования одного эпизода кровотечения (M±SD)	2,3±2,3
Количество использованного препарата Иннонафактор для купирования одного эпизода кровотечения, ME (M±SD)	3714,3±4065,4

число спонтанных кровотечений у первого пациента составило 2 эпизода, у второго – 8.

Зарегистрированные геморрагические эпизоды были преимущественно легкими (13, или 68%, эпизодов). Среди спонтанных кровотечений 2 эпизода были легкими и 3 среднетяжелыми (дополнительный критерий эффективности).

Преобладали внутренние кровотечения, среди всех зарегистрированных кровотечений они составляли 83% (15 эпизодов), а среди кровотечений, зарегистрированных в течение 72 ч после введения препарата Иннонафактор, – 71% (10 эпизодов). Наиболее распространенными по локализации были гематомы мягких тканей – 13 (68%).

За весь период исследования пациентам было введено 942,5 тыс. МЕ препарата Иннонафактор (одному пациенту в среднем  $78,5 \pm 21,7$  тыс. МЕ; 95% ДИ 64,7–92,4 тыс. МЕ; Ме 80 тыс. МЕ), из них 890,5 тыс. МЕ были введены с профилактической целью (одному пациенту в среднем  $74,2 \pm 21,4$  тыс. МЕ; 95% ДИ 60,6–87,8 тыс. МЕ; Ме 71 тыс. МЕ) и 52 тыс. МЕ – для купирования кровотечений (одному пациенту в среднем  $5,8 \pm 7,7$  тыс. МЕ; 95% ДИ 0,0–11,17 тыс. МЕ; Ме 2 тыс. МЕ).

Средняя разовая доза препарата Иннонафактор при проведении профилактики составила  $46,2 \pm 5,9$  МЕ/кг, при лечении по требованию –  $49 \pm 13,1$  МЕ/кг. В ходе исследования доза препарата для профилактического лечения не изменялась. За время исследования каждому пациенту было проведено в среднем  $52,6 \pm 3,0$  введения препарата: с профилактической целью –  $49,9 \pm 2,7$  введения, при лечении по требованию –  $3,6 \pm 4,2$  введения.

Из 19 зарегистрированных кровотечений в 14 (74%) эпизодах потребовалось введение исследуемого препарата, 5 (26%) кровотечений купировались самостоятельно. Для купирования кровотечений требовалось от 1 до 8 введений препарата Иннонафактор, медиана числа введений для купирования одного эпизода составила 1,0 (IQR 3) (95% ДИ 1,0–3,6; Ме  $2,3 \pm 2,3$ ). Для остановки большинства кровотечений требовалось одно введение в 72% (10 эпизодов), в 12% (2 эпизода) – 4 введения, в 12% (2 эпизода) – 6 и 8 введений препарата. Для купирования одного эпизода кровотечения требовалось от 1 до 6 дней введения препарата Иннонафактор, в среднем –  $1,8 \pm 1,6$  дня. В итоге гемостатический эффект достигнут у всех пациентов наблюдаемой группы.

При оценке лабораторного критерия эффективности у 12 пациентов выполнено 72 исследования остаточной активности фактора IX в точке, взятой в интервале 72–96 ч. При этом остаточная активность  $\geq 2\%$  выявлена в 90,3% эпизодов оценки. Установлено, что на 4 визитах из 6, включая последние 2, доля пациентов с остаточной активностью  $\text{FIX} \geq 2\%$  составляла 92% на двух визитах и 100% на двух других визитах.

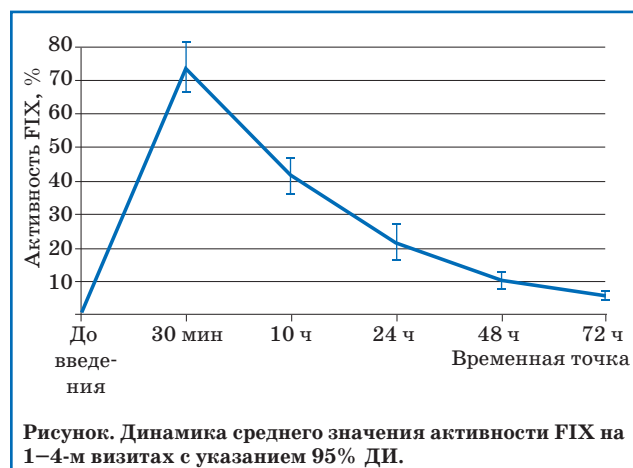


Рисунок. Динамика среднего значения активности FIX на 1–4-м визитах с указанием 95% ДИ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в результате профилактического лечения препаратом Иннонафактор у большинства пациентов анализируемой группы удалось поддерживать остаточную активность FIX 2% и более. Это обуславливает редкое возникновение спонтанных кровотечений. Отсутствие тяжелых кровотечений, быстрое купирование возникших кровотечений с помощью немногочисленных введений препарата Иннонафактор в невысоких дозах свидетельствуют об эффективности препарата как для профилактики, так и для остановки кровотечений у пациентов в возрасте от 6 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В.

**Безопасность.** В ходе исследования было зарегистрировано 14 НЯ у 7 (58%) пациентов. Весь спектр зарегистрированных НЯ за период исследования представлен в табл. 3. Чаще всего наблюдались инфекции респираторного тракта. Среди зарегистрированных НЯ 3 (21%) были лабораторными и 11 (79%) клиническими. Большинство (93%) НЯ, зарегистрированных в ходе исследования, были 1-й (8, или 57%) или 2-й (5, или 35%) степени тяжести. У одного пациента отмечалась 3-я степень тяжести НЯ – посттравматическая внутримышечная гематома левой нижней конечности, данное НЯ было расценено как серьезное, поскольку потребовало госпитализации пациента. Все зарегистрированные в исследовании НЯ не имели связи с исследуемым препаратом.

Для купирования 8 (57%) НЯ потребовалось медикаментозное лечение, при 2 (14%) НЯ терапевтические меры не применялись. Все 14 НЯ закончились выздоровлением пациентов и не потребовали отмены исследуемого препарата.

Таким образом, характер НЯ и отсутствие причинно-следственной связи с введением препарата свидетельствуют о безопасности применения препарата Иннонафактор у пациентов с гемофилией В.

При анализе показателей общего и биохимического анализов крови, а также общего анализа мочи было выявлено 3 клинически значимых отклонения (2 отклонения – снижение концентрации сывороточного железа на 7-м и 10-м

Таблица 2

Нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В, которые получали Иннонафактор

Нежелательные явления	Количество НЯ	
	абс.	%
<b>Клинические:</b>		
Инфекции респираторного тракта	6	44
Перелом лучевой кости	2	14
Посттравматическая внутримышечная гематома левой нижней конечности	1	7
Аритмия	1	7
Головная боль	1	7
<b>Лабораторные:</b>		
Дефицит железа	2	14
Эозинофилия	1	7
<b>Всего</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

Таблица 4

ФК-параметры препарата Иннонафактор у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (1–4-й визиты)

Показатели	ФК-параметры					
	AUC <sub>0-72</sub> , % *ч	AUC <sub>0-∞</sub> , % *ч	C <sub>max</sub> , %	T <sub>max</sub> , ч	T <sup>1/2</sup> , ч	Ke <sub>1</sub> , ч-1
Среднее (M±SD)	1573,41±407,16	1808,74±437,59	73,93±13,35	0,60±0,13	28,11±8,60	0,027±0,007
95% ДИ	1314,71±1832,1	1530,71±2086,78	65,45±82,42	0,52±0,68	22,65±33,58	0,02±0,031
Разброс	1014,3±2425,2	1100,8±2710,7	51,8±95,0	0,5±1,0	18,1±44,6	0,016±0,038
Me	1448,4	1713,7	74,3	0,6	25,3	0,027
IQR	367,0	484,8	22,6	0,0	11,7	0,011
CV, %	25,9	24,2	18,1	21,6	30,6	27,5
gMean	1529,77	1762,34	72,81	0,59	27,00	0,026

визитах, 1 отклонение – повышение количества эозинофилов на 10-м визите), которые были расценены как НЯ, не связанные с исследуемым препаратом.

В ходе исследования клинически значимых изменений концентрации D-димера, ТАТ и концентрации фрагментов протромбина 1+2 не регистрировалось. При проведении исследования ни у одного из пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В не было зарегистрировано образования ингибирующих антител к FIX. Таким образом, полученные результаты указывают на низкую иммуногенность препарата Иннонафактор. Клинических признаков тромбоза, тромбоэмболических осложнений и аллергических реакций у пациентов с гемофилией В на фоне профилактической терапии препаратом Иннонафактор не наблюдалось.

**Показатели ФК.** Активность FIX была исходно низкой и на этапе скрининга составляла 1,2±0,5%, до введения исследуемого препарата на 1-м визите – 1,23±0,58%. Через 30 мин после введения препарата Иннонафактор активность FIX повысилась до 73,93±13,35%. После введения препарата активность FIX постепенно снижалась, возвращаясь к исходным значениям. К концу 3-х суток (72±1 ч) активность FIX составляла 5,88±1,97% (см. рисунок). На

8-м визите через 30 мин после введения исследуемого препарата активность FIX составляла 48,05±10,01%.

В ходе исследования были оценены планируемые ФК-параметры. Максимальная активность FIX составила 73,93±13,35%. Площадь под кривой активность FIX-время на участке 0–72 ч (AUC<sub>0-72</sub>) и с экспоненциальной экстраполяцией на бесконечность (AUC<sub>0-inf</sub>) составили 1573,41±407,16% \*ч и 1808,74±437,59% \*ч соответственно. Период полувыведения (T<sup>1/2</sup>) составил 28,11±8,60 ч (табл. 4). Показатель повышения активности (K-value) на визите 1 был равен 0,99±0,18 МЕ/дл на МЕ/кг (95% ДИ 0,87–1,10; Me 0,99; IQR 0,3). Степень восстановления активности исследуемого препарата (IVR) на визите 1 соответствовала 45,20±8,96% (95% ДИ 39,51–50,89; Me 44,6; IQR 14,7).

Полученные ФК-показатели детально характеризуют ФК-свойства препарата и могут быть ориентиром для индивидуального подбора его дозы в лечении больных гемофилией В.

#### Выводы

1. Применение препарата Иннонафактор для профилактики геморрагических проявлений было эффективно у 91,7% пациентов наблюдаемой группы (детей в возрасте от 6 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В).

2. Использование стандартных доз Иннонафактора в исследуемой группе при острых кровотечениях позволило остановить их после одного введения в 72%, в остальных случаях требовалось от 2 до 8 введений. Гемостатический эффект достигнут у всех пациентов наблюдаемой группы. Это позволяет говорить о высокой эффективности исследуемого препарата для остановки острых кровотечений.

3. Остаточная активность  $FIX \geq 2\%$  сохраняется в 90,3% всех исследований данного показателя в наблюдаемой группе пациентов.

4. Полученные результаты ФК-исследования позволяют оптимизировать расчет дозы препарата для лечения детей от 6 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В.

5. Применение препарата Иннонафактор у детей в возрасте от 6 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В для профилактического лечения безопасно и не сопровождается тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

**Финансирование:** исследование проводилось при поддержке компании АО «ГЕНЕРИУМ».

**Конфликт интересов:** Т.А. Андреева, В.В. Лебедев, В.В. Вдовин, М.А. Тимофеева, И.Л. Давыдкин, И.А. Лавриченко, О.А. Крашенинникова, Т.В. Асекретова, П.В. Свирин, В.Ю. Петров, И.В. Куртов, Е.Э. Шиллер, И.С. Тарасова участвуют в клинических исследованиях и научно-образовательных программах, проводимых компанией АО «ГЕНЕРИУМ». Д.А. Кудлай, Е.В. Гапченко, О.А. Маркова, А.Ю. Борозинец являются сотрудниками компании АО «ГЕНЕРИУМ».


**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors contribution:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** the research was performed with the support of GENERIUM JSC.

**Competing interests:** T.A. Andreeva, V.V. Lebedev, V.V. Vdovin, M.A. Timofeeva, I. L. Davydkin, I.A. Lavrichenko, O.A. Krashennikova, T.V. Asekretova, P.V. Svirin, V.Yu. Petrov, I.V. Kurtov, E.E. Schiller, I.S. Tarasova participate in clinical trials and scientific and educational programs of GENERIUM JSC. D.A. Kudlai, E.V. Gapchenko, O.A. Markova, A.Yu. Borozinets are employees of the GENERIUM JSC.

**Publisher's Note:** PEDIATRIA LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Andreeva T.A.  0000-0002-5649-325X

Lebedev V.V.  0000-0001-6934-2349

Vdovin V.V.  0000-0001-6616-4604

Timofeeva M.A.  0000-0003-4046-5593

Davydkin I.L.  0000-0003-0645-7645

Lavrichenko I.A.  0000-0002-1483-7704


Krashennikova O.A.  0000-0002-7431-9546

Asekretova T.V.  0000-0002-1246-5898


Svirin P.V.  0000-0002-8461-6077

Petrov V.Yu.  0000-0002-4583-1137

Kurtov I.V.  0000-0003-0420-5735

Shiller E.E.  0000-0003-0434-6474

Tarasova I.S.  0000-0003-0402-4774

Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467

Gapchenko E.V.  0000-0002-6817-5531

Markova O.A.  0000-0002-1179-3881

Borozinets A.Yu.  0000-0002-4863-8471

## Литература

1. Zimmerman B, Valentino L. Hemophilia: in review. *Pediatr. Rev.* 2013; 34 (7): 289–294. doi: 10.1542/pir.34-7-289.

2. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet.* 2003; 361 (9371): 1801–1809. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13405-8.

3. World Federation of Hemophilia report on the Annual Global Survey 2018. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia, 2019. WWW document. URL: <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/annual-global-survey>

4. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 136.

5. Horava SD, Peppas NP. Recent advances in hemophilia B therapy. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2017; 7 (3): 359–371. doi: 10.1007/s13346-017-0365-8.

6. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018: 524.

7. Гриценко Т.А., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Кривоша С.П., Кузьмина Т.П. и др. Болезни крови в амбулаторной практике. И.Л. Давыдкин, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020: 272. doi: 10/33029/9704-5916-4-HEM-2020-1-272.

8. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98 (1): 9–17.

9. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М.,

Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2014; 13 (4): 39–49.

10. Тарасова И.С. Иннонафактор – первый отечественный рекомбинантный фактор свертывания крови IX. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2014; 14 (3): 70–74.

11. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты I-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2015; 14 (1): 65–75.

12. Давыдкин И.Л., Зоренко В.Ю., Андреева Т.А., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2015; 14 (2): 50–58.

13. Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Мамаев А.Н., Вдовин В.В., Лавриченко И.А., Константинова В.Н., Климова Н.И., Куртов И.В., Шамина М.С., Момот А.П., Белозеров Д.Е. и др. Результаты многоцентрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой



гемофилией В. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4 (4): 20–32. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-20-32.

14. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products, 21 May 2015, EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 Rev. 1, Corr. 1. WWW document. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision-1_en.pdf)

15. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии. Алгоритмы диагностики и протоколы

лечения заболеваний системы крови. В.Г. Савченко, ред. М.: Практика, 2018; 1: 333–357.

16. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Вдовин В.В., Свиринов П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда у детей. М., 2015: 76.

17. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 27, 2017: 147. WWW document. URL: [https://ctep.cancer.gov/protocol\\_Development/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocol_Development/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).

## РЕФЕРАТЫ

### ПОВЫШЕНИЕ ПРЕДЕЛЬНОГО УРОВНЯ АНТИТЕЛ К ТКАНЕВОЙ ТРАНСГЛУТАМИНАЗЕ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ СНИЖАЕТ КОЛИЧЕСТВО БИОПСИЙ ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ С ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Задача исследования – изучить оптимальное пороговое значение для антител IgA к тканевой трансглютаминазе 2-го типа (TG2A) в сыворотке для диагностической биопсии тонкой кишки при целиакии у детей с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. В исследование были включены дети с СД 1-го типа с повышенными титрами антител и биопсией двенадцатиперстной кишки, выполненной в ходе лечения СД. Регистрировали антитела к эндомизию при их наличии. Оптимальное значение TG2A, выраженное как отношение между полученным значением и верхним пределом нормы (ВПН), было определено с помощью анализа кривой рабочих характеристик приемника и сравнено со значением Европейского общества детской гастроэнтерологии и гепатологии, а также с Руководством по питанию с точки зрения чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности. Результаты: в исследование были включены 63 ребенка. Оптимальное пороговое значение для выполнения биопсии в 11 раз превышало ВПН. Повышение поро-

вого значения с 3-кратного ВПН до 11-кратного ВПН изменило чувствительность с 96% до 87% и увеличило специфичность с 36% до 73%, увеличило положительную прогностическую ценность с 88% до 94% и снизило отрицательную прогностическую ценность с 67% до 53%. Доля нормальной гистологической картины снизилась с 12% до 6%. Выводы: повышение порогового значения TG2A для выполнения биопсии двенадцатиперстной кишки у детей с СД 1-го типа и подозрением на целиакию приводит к значительному сокращению количества ненужных биопсий. Авторы предлагают адаптацию рекомендаций Европейского общества детской гастроэнтерологии и гепатологии для этой группы детей, включая мониторинг пациентов с уровнем TG2A менее чем в 11 раз выше ВПН.

Margreet Wessels, Anouk Velthuis, Ellen van Lochem, Eline Duijndam, Gera Hooreweg-Nijman, Ineke de Kruijff, Victorien Wolters, Eveline Berghout, Jos Meijer, Jan Alle Bokma, Dick Mul, Janielle van der Velden, Lian Roovers, M. Luisa Mearin, Petra van Setten. *The Journal of Pediatrics*. 2020; 223: 87–92.

### МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ (MIS-C), АССОЦИИРОВАННЫЙ С SARS-COV-2: МНОГОПРОФИЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В НЬЮ-ЙОРКЕ

Задача исследования – оценить клинические характеристики и последствия мультисистемного воспалительного синдрома (MBC) у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2. В исследование были включены дети с MBC, госпитализированные в педиатрическое отделение интенсивной терапии в Нью-Йорке в период с 23 апреля по 23 мая 2020 г. Собраны демографические и клинические данные. Результаты: из 33 детей с MBC средний возраст составил 10 лет; 61% были мальчики, 45% были испаноязычными/латиноамериканцами и 39% были афроамериканцами. Сопутствующие заболевания присутствовали у 45% пациентов. Наиболее частыми симптомами были лихорадка (93%) и рвота (69%). Снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) было обнаружено у 63% пациентов со средней фракцией выброса 46,6% (МКИ, 39,5–52,8). Уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, D-димера и натрийуретического пептида типа В были повышены у всех пациентов. Для лечения внутривенный иммуноглобулин применялся у 18 (54%) пациентов, кортикостероиды – у 17 (51%), тоцилизумаб – у 12 (36%), ремдесивир – у 7 (21%), вазопрессоры – у 17 (51%), ИВЛ – у 5 (15%), экстракорпоральная мем-

бранная оксигенация – у одного (3%) и внутриартериальная баллонная контрпульсация – у одного (3%). ФВ ЛЖ нормализовалась у 95% пациентов с пониженной фракцией выброса. Все пациенты были выписаны домой со средней продолжительностью пребывания в педиатрическом отделении интенсивной терапии 4,7 дня (МКИ, 4–8 дней) и пребыванием в больнице 7,8 дней (МКИ, 6–10,1 дня). Один пациент (3%) умер после прекращения лечения вследствие инсульта во время экстракорпоральной мембранной оксигенации. Заключение: у детей в критическом состоянии с MBC, ассоциированным с SARS-CoV-2, болезнь протекает тяжелее, чем описано ранее, и они нуждаются в поддерживающей интенсивной терапии. Почти у всех пациентов после лечения наблюдается полное клиническое выздоровление.

Shubhi Kaushik, Scott I. Aydin, Kim R. Derespina, Prerna B. Bansal, Shanna Kowalsky, Rebecca Trachtman, Jennifer K. Gillen, Michelle M. Perez, Sara H. Soshnick, Edward E. Conway Jr., Asher Bercow, Howard S. Seiden, Robert H. Pass, Henry M. Ushay, George Ofori-Amanfo, Shivanand S. Medar. *The Journal of Pediatrics*. 2020; 224: 24–29.