

УДК: 616.155.194.7-053.2-071-08

**О.І. Дорош<sup>1</sup>, І.П. Цимбалюк—Волошин<sup>1,2</sup>, Р.С. Поліщук<sup>1</sup>, О.І. Воробель<sup>1</sup>,  
О.О. Трояновська<sup>1,2</sup>, Л.Л. Скоропад<sup>1</sup>, О.І. Козлова<sup>1</sup>, О.І. Степанюк<sup>1</sup>,  
Л.П. Середич<sup>1</sup>, А.М. Мих<sup>1</sup>, Л.Я. Дубей<sup>2</sup>, Н.А. Рачинська<sup>1</sup>, Н.Р. Сірик<sup>1</sup>**

## **Набута апластична анемія: особливості клініко-лабораторних проявів та перебігу хвороби, аналіз лікування**

<sup>1</sup>КЗ ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):33-40; doi 10.15574/SP.2016.78.33

*Представлено аналіз клініко-лабораторних проявів, особливостей перебігу набутої апластичної анемії (НАА) у дітей, а також показано ефективність лікування 20 пацієнтів. Встановлено, що найефективнішим методом лікування НАА є аlogenна трансплантація кісткового мозку від родинного або неродинного донора, найменш ефективним терапевтичним підходом до лікування НАА є посиндромна терапія. Програмну імуносупресивну терапію (ІСТ) отримали 14 хворих. Частина пацієнтів під час першого курсу ІСТ отримали антитимоцитарний імуноглобулін кроля, інші — антилімфоцитарний імуноглобулін кінський. При застосуванні ІСТ перший її курс був ефективним лише у третини дітей, третина дітей померли на різних етапах лікування від геморагічних та інфекційних ускладнень; після другого курсу ІСТ позитивну відповідь досягнуто у 75,0% дітей, у 14,3% дітей, яким застосовувалася ІСТ, виникли вторинні клональні захворювання, 7,1% дітей виявилися резистентними до лікування.*

**Ключові слова:** діти, набута апластична анемія, імуносупресивна терапія, трансплантація кісткового мозку.

### **Вступ**

Апластична анемія (АА) — це набуте або вроджене порушення гемопоєзу, основною ознакою якого є депресія кістково-мозкового кровотворення внаслідок заміщення кісткового мозку жировою тканиною та периферична панцитопенія. При АА спостерігається редукція усіх паростків гемопоєзу. Серед захворювань дитячого віку АА — досить рідкісне захворювання із частотою в Україні 1–2 випадки на рік на 1 000 000 дитячого населення [1,8]. Інші автори повідомляють про один випадок на 250 000 дітей, 0,2 на 100 000 дітей до 15 років [22]. Найбільше хворих на АА реєструється на Далекому Сході, в Японії, Таїланді [3,10]. Ця патологія спостерігається в усіх вікових групах, проте її пік припадає на дві вікові групи — 10–25 років і вік близько 60 років [10]. Доведено, що набута апластична анемія (НАА) може виникати під впливом деяких екзогенних факторів — іонізуюча радіація, вібрації, окремі ліки, хімічні речовини та ендогенних — порушення функції залоз внутрішньої секреції (щитовидної залози, яєчників), системні захворювання сполучної тканини, стрес, травми. У більшості публікацій описується зв'язок між розвитком даної патології та вірусним гепатитом (ВГ) або інфікування іншими вірусами, такими як вірус простого герпеса, парвовірус В19, цитомегаловірус, вірус Епштейн—Барр, вірус краснухи тощо або іншими інфекційними агентами — грибами, мікобактеріями туберкульозу [4,5,10,13,14,17,24,34,38,41,42].

До значного поліпшення результатів лікування НАА у дітей призвело застосування у минулому столітті інтенсивної імуносупресивної терапії (ІСТ) та аlogenної трансплантації кісткового мозку (ало-ТКМ) — з 10,0–20,0% у 1960-ті роки, 40,0–50,0% у 1980–90-ті роки та до 90,0% на сучасному етапі [13,19,21,27,28,29,36]. Не вирішеною проблемою залишаються резистентні форми хвороби після перших курсів ІСТ, лікування рецидивів та розвиток вторинних клональних захворювань. Ало-ТКМ застосовують як першу лінію у пацієнтів, які мають НЛА-сумісного родинного донора, з ефективністю та довготривалим виживанням у 70,0–80,0% осіб. Оскільки в абсолютній

більшості хворих родинного донора немає, то терапією вибору є застосування ІСТ [21].

Таким чином, лікування НАА у дітей залишається не вирішеною проблемою, незважаючи на прогрес на сучасному етапі. Це зумовлює потребу у поглибленому вивченні клініко-гематологічних показників, перебігу та ефективності терапії НАА.

Ми пропонуємо ознайомитися із результатами дослідження 20 хворих на НАА, які обстежувалися, лікувалися та спостерігалися у відділенні гематології та інтенсивної хіміотерапії КЗ ЛОР ЗУСДМЦ понад 20 років.

**Метою** даної роботи стало вивчення етіології, особливостей клінічної картини, перебігу та ефективності лікування АА у дітей.

### **Матеріал і методи дослідження**

Проведено аналіз особливостей клініко-лабораторних проявів та перебігу АА у дітей, яким цю хворобу вперше діагностовано у відділенні гематології та інтенсивної хіміотерапії КЗ ЛОР ЗУСДМЦ. Хворі були вперше госпіталізовані у відділення з листопада 1993 р. до травня 2015 р. Контроль за віддаленими результатами припинено 1 лютого 2016 року.

Діагноз НАА встановлювався на підставі клінічної картини, лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів загального білка, альбуміну, білірубіну, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), глутамінтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ), сечовини, креатиніну, електролітів, глюкози, коагулограми; методів візуалізації: рентгенографія органів грудної клітки, ультразвукове дослідження (УЗД), за потреби — комп'ютерна томографія (КТ) та/або магнітно-резонансна томографія (МРТ) голови, органів грудної клітки, черева; пункційної та трепанобіопсії кісткового мозку (КМ). Діагноз у всіх аналізованих хворих був підтверджений гістологічним дослідженням біоптату КМ. У частині випадків (13 осіб — 65,0%) проведено цитогенетичне дослідження з визначен-

Таблиця 1

**Клініко-лабораторні особливості обстеження дітей, хворих на НАА**

Показники на час діагностики АА		Усього (n=20)
Вік, міс.	медіана	130,00
	мінімум-максимум	15,00–210,00
Тривалість хвороби, міс.	медіана	2,00
	мінімум-максимум	0,75–36,00
Загальна тривалість життя, міс.	медіана	54,00
	мінімум-максимум	0,20–273,00
Загальна тривалість ремісії, міс.	медіана	31,50
	мінімум-максимум	0,00-160,00
Лейкоцити, Г/л	медіана	2,20
	мінімум-максимум	0,30–5,70
Гранулоцити, Г/л	медіана	0,45
	мінімум-максимум	0,00–1,10
Еритроцити, Т/л	медіана	1,76
	мінімум-максимум	0,86-3,02
Гемоглобін, г/л	медіана	55,5
	мінімум-максимум	32,00–97,00
Тромбоцити, Г/л	медіана	7,50
	мінімум-максимум	0,00–51,00
Залізо сироватки крові, мкмоль/л	медіана	36,00
	мінімум-максимум	19,00–54,00
Загальний білірубін, мкмоль/л	медіана	9,35
	мінімум-максимум	3,30–85,00
АЛТ, МО/л	медіана	17,50
	мінімум-максимум	1,60–1386,00
АСТ, МО/л	медіана	27,00
	мінімум-максимум	12,00–1200,00
ЛДГ, МО/л	медіана	318,00
	мінімум-максимум	18,00–522,00
Еритроцити кісткового мозку, %	медіана	9,50
	мінімум-максимум	0,00–38,00
Бласти кісткового мозку, %	медіана	1,14
	мінімум-максимум	0,55–5,00
Лімфоцити кісткового мозку, %	медіана	29,20
	мінімум-максимум	0,00–90,00
Гранулоцити кісткового мозку, %	медіана	23,50
	мінімум-максимум	0,00–67,00
Моноцити кісткового мозку, %	медіана	1,00
	мінімум-максимум	0,00–14,00
Плазматичні клітини кісткового мозку, %	медіана	1,00
	мінімум-максимум	0,00–2,80

ням каріотипу та методом FISH для виключення цитогенетичних порушень. Проводилося референтне дослідження у Референтній лабораторії НДСКЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ). У важких діагностичних випадках виконувалося незалежне експертне дослідження у клініках Італії, Німеччини, Польщі. Статистична обробка результатів виконувалася за допомогою пакету програм Statistica for Windows 8.0 (Statsoft, USA). Функція безпідійного

виживання EFS-event-free survival розрахована методом Каплан–Майєра. Порівняння виживання у групах – за допомогою критерію Кокса (Cox's-F-test). При аналізі безпідійного виживання (EFS) в якості події прийняті: відсутність ремісії, повної та часткової, після імуносупресивної терапії (ICT) I-ої та II-ої ліній, смерть хворого, розвиток вторинного клонального захворювання. У всіх хворих діагностика включала цитологічне та гістологічне дослідження кісткового мозку.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Згідно з критеріями класифікації [17] неважку НАА встановлено у 2 (10,0%) дітей, а у решті 90,0% – важку НАА.

У більшості обстежених дітей в анамнезі хвороба розвивалася поступово, до госпіталізації в середньому тривала два місяці (коливання 0,75–36,0). У 45,0% обстежених (9 осіб) перші симптоми захворювання з'являлися не раніше одного місяця до встановлення діагнозу. В обстежуваній групі дівчаток та хлопчиків було порівну – по 10 осіб. Переважали хворі віком старше за 6 та молодше за 15 років (70,0%). По три дитини (15,0%) були у вікових групах молодше за 6 років та після 15 років (табл. 1).

Блідість шкірних покривів відзначено в усіх обстежених – 20 (100,0%) дітей. У 6 (30,0%) хворих АА передувала клініка гострого респіраторного захворювання, одній дитині діагностували кашлюк, ще у однієї дівчинки АА передувала ангіна. У більшості пацієнтів – 16 (80,0%) – відзначено скарги на погіршення самопочуття, запаморочення, загальну слабкість, швидку втомлюваність. Підвищення температури тіла на час встановлення діагнозу відмічено в 11 (55,0%) осіб. У 40,0% пацієнтів зафіксовано геморагічні висипання на шкірі та видимих слизових оболонках. Причому у 4 (20,0%) осіб геморагічна висипка одночасно поєднувалася із кровотечею з носа та у двох пацієнтів – зі шлунково-кишкового тракту.

У 9 (45,0%) дітей хвороба дебютувала клінікою гепатиту, у трьох (15,0%) із них виявлено позитивні маркери вірусного гепатиту (ВГ) А, у одного (5,0%) – ВГ В. У трьох (15,0%) пацієнтів не ідентифіковано вірус гепатиту при його клінічних проявах. При проведенні скринінгових обстежень виявлено по одному випадку комбінації маркерів ВГ А і В та ВГ В і С. Рівень загального білірубину коливався в межах 3,3–85,0 мкмоль/л (медіана 9,35). Печінкові ферменти визначалися в межах: АЛТ – 1,6–1386,0 МО/л (медіана 17,5), АСТ – 2,0–1200,0 МО/л (медіана 27,0). Показник ЛДГ у середньому становив 318,0 МО/л (коливання 18,0–522,0).

При первинному обстеженні виявлено інфікування парвовірусом В19 та цитомегаловірусом (CMV), яке мали по двоє дітей, а в одній хворій – Епштейн–Барр вірусом (EBV). У 45,0% дітей не знайдено етіологічного чинника АА.

У чверті (5 осіб) дітей проводилася диференціальна діагностика між НАА та гіпопластичним варіантом мієлодиспластичного синдрому (МДС). У двох дітей дослідження крім референтної лабораторії (м. Київ) проводилися також у Польщі (м. Краків, м. Люблін, м. Варшава) і включали цитогенетичний аналіз (рис. 1).

У одній хворій проводилася диференціальна діагностика між НАА, анемією Фанконі та МДС [18]. Окрім проявів гіпоплазії кістково-мозкового кровотворення в анамнезі у віці 5 міс. оперована вроджена вада серця – перимембранозний дефект міжпередсердної перегородки, виявлено аномальні деформації великих пальців обох стоп, за результатами МРТ голови – білатеральну гіпоплазію рогів гіпокампу, ознаки зниження інтелектуально-

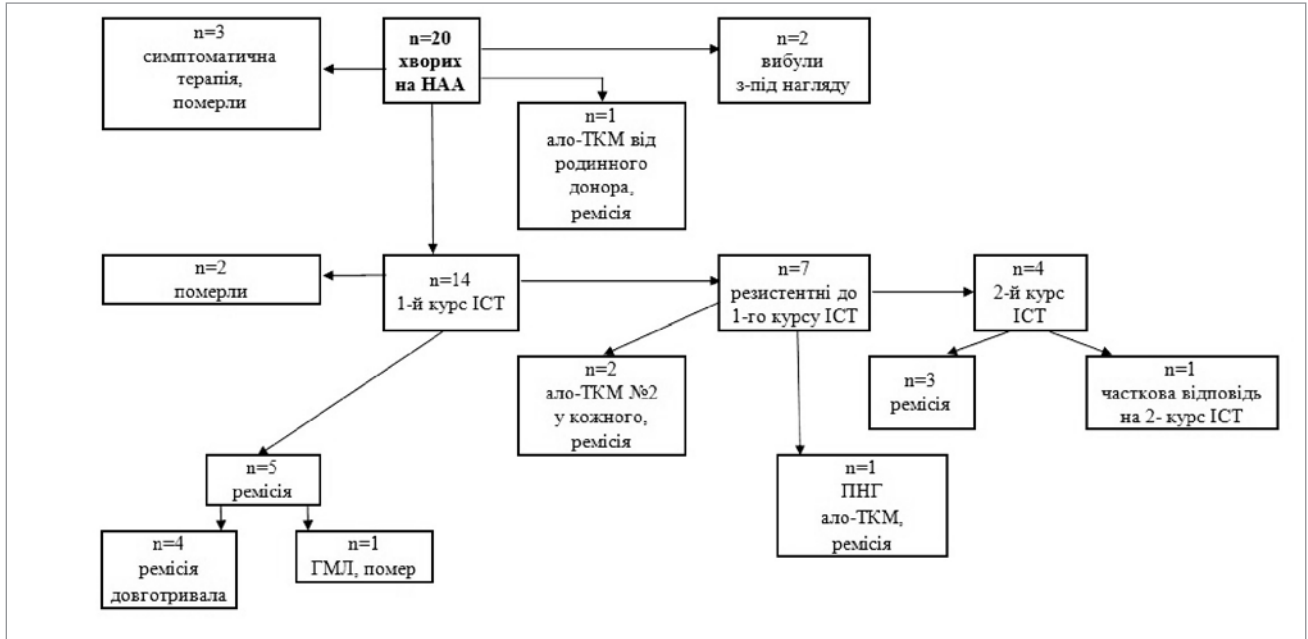


Рис.1. Розподіл хворих на набуту апластичну анемію

го розвитку. У дитини встановлено змінений каріотип: 45X-X[3]/46,XX[18]. Дівчинка консультована в Італії (м. Монца), де цитогенетичне дослідження та застосування методу FISH виключили МДС, а DEB (dieryoxybutane)-тест – анемію Фанконі. Їй успішно проведено два курси ІСТ.

Анемічний синдром констатовано в усіх хворих, рівень гемоглобіну (Hb) був нижчим, ніж 100,0 г/л, причому у 13 осіб Hb був меншим за 50,0 г/л. Число еритроцитів <2,0 Тера на літр (Т/л) констатовано у 12 (60,0%) випадках, у решті 40% осіб – коливалося від 2,01 Т/л до 3,02 Т/л. Середній показник Hb становив 55,5 г/л (коливання 32,0–97,0 г/л) та еритроцитів – 1,76 Т/л (коливання 0,86–3,02). Значення сироваткового заліза на час діагностики було у межах 19,0–54,0 мкмоль/л (медіана 36,0). Найвище його значення (54,0 мкмоль/л) виявлено у п'ятирічній пацієнтки, яка до госпіталізації у наше відділення отримувала численні гемотрансфузії з приводу важкої анемії.

Кількість лейкоцитів коливалася від 0,3 Г/л (Гіга на літр) до 3,7 Г/л (медіана 2,2). Число тромбоцитів було в межах від 0,0 Г/л до 51,0 Г/л (медіана 7,5). Меншу за 20,0 Г/л кількість тромбоцитів спостерігали у 14 (70,0%) хворих, у решті 6 (30,0%) дітей їх рівень становив понад 20,0 Г/л (табл. 1, 2).

Щодо досліджуваних нами пацієнтів застосовувалися три різні методи лікування – ІСТ, ТКМ, посиндромна терапія, тому результати ІСТ узагальнено. Лікування здійснювалося наступним чином: у одного хворого (5,0%) терапія стартувала виконанням алогенної ТКМ від HLA-сумісного родинного донора сиблінга в умовах Центру ТКМ НДСКЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ) (рис. 1). Пацієнт перебуває у клініко-гематологічній ремісії. Трьом (15,0%) проводилася посиндромна терапія (преднізолон, ретаболіл, замісна терапія компонентами крові, антибактеріальна, гемостатична терапія). Усі хворі, які отримували посиндромну терапію, померли. Одній (5,0%) дитині застосовано монотерапію циклоспорином, батьки одного хворого відмовилися від подальшого обстеження та лікування. Решта двоє хворих вибули з-під спостереження за віком.

Таблиця 2

Аналіз окремих клініко-гематологічних показників у хворих на НАА

Показник		Усього (n=20)		
		n	%	
Стать	Хлопчики	10	50,0	
	Дівчата	10	50,0	
Вік, роки	<6,0	3	15,0	
	≥6,0 < 15,0	14	70,0	
	≥15,0	3	15,0	
Лейкоцити, Г/л	<2,0	8	40,0	
	≥2,0	12	60,0	
Гранулоцити, Г/л	<0,2	5	25,0	
	≥0,2<0,5	6	30,0	
	≥0,5	9	45,0	
Гемоглобін, г/л	<50,0	13	65,0	
	≥50,0<100,0	7	35,0	
Тромбоцити, Г/л	<20,0	14	70,0	
	≥20,0	6	30,0	
Гепатит	A	3	15,0	
	B	2	10,0	
	C	-	-	
	Комбінований	A+B+	1	5,0
		B+C+	1	5,0
Не ідентифіковано з ознаками гепатиту		3	15,0	
Парвовірус В19		2	10,0	
Цитомегаловірус		2	10,0	
Епштейн-Барр вірус		1	5,0	
Не визначено етіологічний чинник		9	45,0	
Вторинні клональні захворювання	ГМЛ	1	5,0	
	ПНГ	1	5,0	

Через обмежене державне матеріальне забезпечення центру та тривалу офіційну процедуру перерозподілу високоартісних медикаментів, нам не вдалося своєчасно та в повному обсязі забезпечити пацієнтів імуносупресивними медикаментами. Лікування здійснювалося за протоколом SSA 94 14 особам, хоча й з певними відхиленнями від стандарту. Імуносупресивна терапія проводилася різними препаратами, залежно від забезпечення, тому її результати узагальнено. Частина пацієнтів під час першого курсу ІСТ отримали антитимоцитарний імуноглобулін кроля, інші – антилімфоцитарний імуноглобулін кінський. Кількість введених доз імуноглобуліну різним хворим коливалася від 5 до 11. У 8-ми дітей першому введенню імуноглобуліну передував 1,5-місячний (коливання 1–2,5) курс ІСТ комбінацією лише преднізолону та циклоспорину (CsA).

У 11-ти (78,6%) із 14-ти дітей проводився перший курс ІСТ, який включав антитимоцитарний глобулін (АТГ) (кінський) із середньою кількістю інфузій №8,1 (коливання 5–11 введень) на курс + метилпреднізолон + CsA. З них у клініко-гематологічній ремісії після першого курсу ІСТ перебувають 4 (28,6%) дітей впродовж 160, 115, 110 та 6 міс. відповідно.

Двом хлопчикам із цієї групи після неефективного першого курсу ІСТ двічі виконано в Італії ало-ТКМ від родинного HLA-ідентичного сиблігна. Остання ТКМ виявилась успішною, діти перебувають у тривалій клініко-гематологічній ремісії впродовж 147 та 160 міс. відповідно.

У 2 (14,3%) дітей після першого курсу ІСТ зафіксовано вторинні клональні захворювання. У хлопчика через 84 міс. клініко-гематологічної ремісії після завершення ІСТ розвинувся МДС із надлишком бластів із трансформацією у вторинну гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ), яку зафіксовано у віці 18 років. На жаль, хворий невдовзі помер від прогресування лейкемії. У іншій хворій через 36 міс. з часу первинної діагностики АА після короткочасної парціальної ремісії 12 міс. на фоні тривалої відміни CsA зареєстровано пароксизмальну нічну гемоглобінурію (ПНГ). Дитину врятовано у клініці м. Гамбурга завдяки проведенню ТКМ від неродинного донора у травні 2011 р.

У трьох дітей застосовувався перший курс ІСТ, який включав кролячий АТГ в кількості №6,7 (коливання 5–8) інфузій + метилпреднізолон + CsA. Із цієї когорти у одного хворого зберігається резистентна НАА до двох курсів ІСТ. Він продовжує отримувати CsA, утримується гемотрансфузійна залежність. Готується до виконання ало-ТКМ від неродинного HLA-ідентичного донора у м. Люблін, Польща.

Троє (21,4%) осіб, які отримали другий курс ІСТ із застосуванням АТГ кролячого в кількості №6,3 (діапазон 5–9), перебувають у повній клініко-гематологічній ремісії 44, 108, 117 міс. відповідно. Залежність від гемотрансфузій утримувалася 7,6 міс. (коливання 6–9).

На тлі ІСТ зафіксовано два (14,2%) летальні випадки від геморагічно-септичних ускладнень. Загалом у 11 (78,6%) хворих комбіноване лікування (ІСТ, у деяких у поєднанні з ало-ТКМ) виявилось ефективним, незважаючи на вищезгадані модифікації. Наявність зміненого каріотипу у однієї хворої (45X-X[3]/46,xx[18]) також не знизила ефективності терапії.

Кумулятивний відсоток загального виживання (ризик смерті) за увесь період спостереження, незважаючи на тип терапії (включено два курси ІСТ та хворих, яким проведено ало-ТКМ), становив 60,0% (рис. 2). Діапазон тривалості життя становив 0,2–273,0 міс. (медіана 54,0), трива-

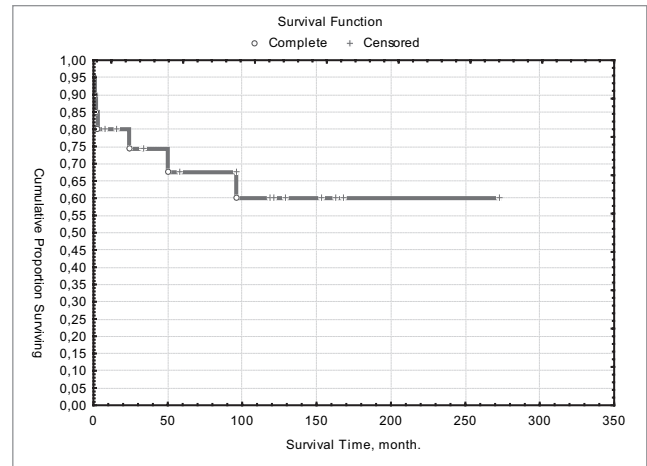


Рис.2. Загальне кумулятивне виживання хворих на НАА незалежно від типу терапії. Криві Каплан—Мейера

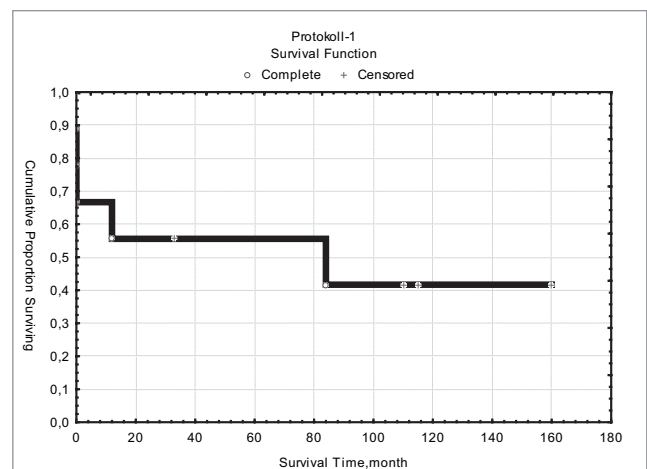


Рис.3. Безподійне виживання хворих на НАА, які отримували перший курс ІСТ. Криві Каплан—Мейера

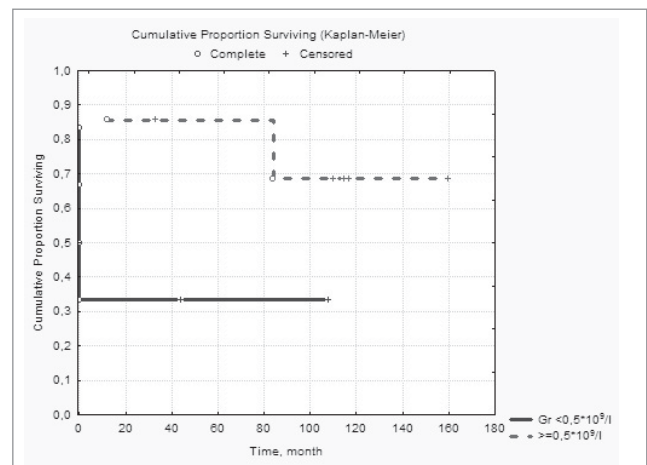


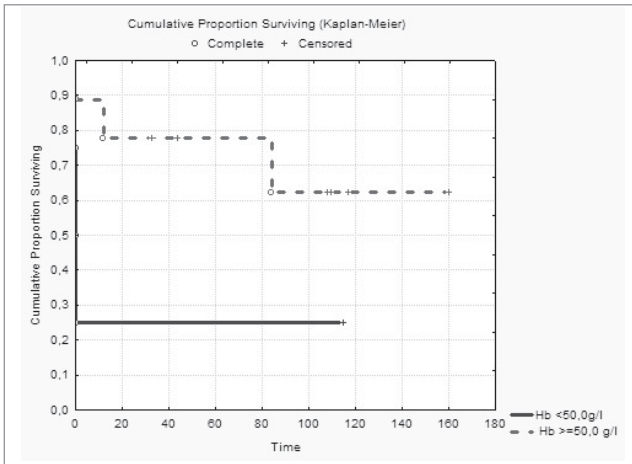
Рис.4. Безподійне виживання хворих на НАА, які отримували ІСТ та ТКМ. Криві Каплан—Мейера,  $p=0,51$ , критерій Кокса

лість ремісії коливалася в межах 0,0–160,0 міс. (медіана 31,5 міс.).

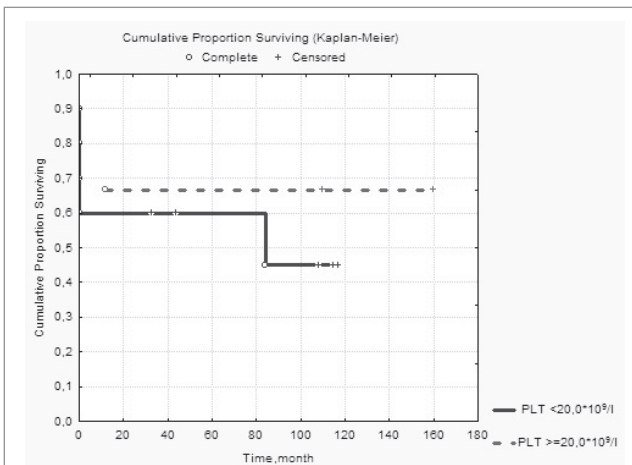
Показник безподійного виживання при застосуванні протокольної ІСТ першої лінії був 41,0% (рис. 3).

Безподійне виживання у дітей, щодо яких застосовувалася тільки ІСТ (комплексно), відповідало 0,51. Усі діти (100,0%), яким виконано ТКМ, незважаючи на етап лікування, перебувають у ремісії (рис. 4).

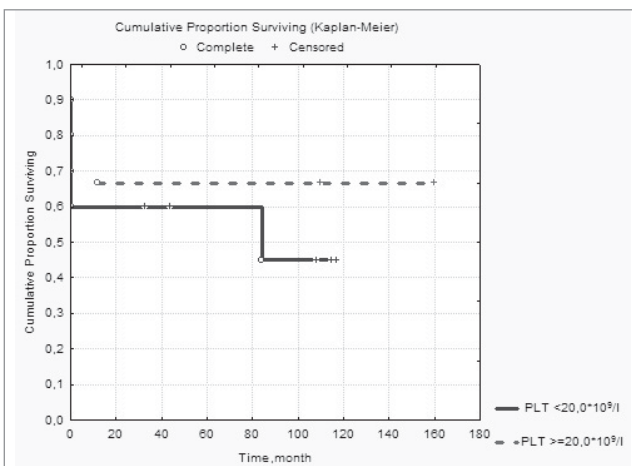




**Рис.5.** Безподійне виживання хворих на НАА, які отримували ІСТ, залежно від числа гранулоцитів. Криві Каплан—Мейера,  $p=0,029$ , критерій Кокса



**Рис.6.** Безподійне виживання хворих на НАА, які отримували ІСТ, залежно від рівня гемоглобіну. Криві Каплан—Мейера,  $p=0,05$ , критерій Кокса



**Рис.7.** Безподійне виживання хворих на НАА, які отримували ІСТ, залежно від числа тромбоцитів. Криві Каплан—Мейера,  $p=0,047$ , критерій Кокса

Значно гіршим виявився показник EFS у дітей із кількістю лейкоцитів менше 2,0 Г/л, ніж у групі з лейкоцитами більше 2,0 Г/л (0,30 проти 0,62,  $p=0,20$ ). Встановлено, що безподійне виживання було вірогідно нижчим у групі дітей із числом гранулоцитів менше 0,5 Г/л проти вижи-

вання у хворих, гранулоцити яких були вищими 0,5 Г/л (32,0% проти 68,0%,  $p=0,029$ ) (рис. 5). Суттєво відрізнялися показники виживання у хлопчиків порівняно з дівчатками (38,1% і 66,7% відповідно,  $p=0,17$ ). Тривалість безподійного виживання була меншою у дітей із рівнем гемоглобіну менше 50,0 г/л порівняно з особами з рівнем гемоглобіну більше 50,0 г/л (25,0% проти 62,2%,  $p=0,05$ ) (рис. 6). Відзначено тенденцію до кращих показників EFS у хворих на АА, молодших за 10 років, порівняно з групою хворих, старших за 10 років (56,3% проти 40,0%,  $p=0,21$ ). Хоча не підтверджено статистичної різниці між безподійним виживанням у дітей залежно від ініціального числа лейкоцитів, проте показник був помітно нижчим в осіб із числом тромбоцитів менше 20,0 Г/л (45,0% проти 66,7%,  $p=0,47$ ) (рис. 7).

### Дискусія

Набута апластична анемія — доволі рідкісне захворювання дитячого віку і, за літературними даними, зустрічається у світі з частотою від 2 до 10 випадків на 1 000 000 дитячого населення в рік [1,7,8,22,23]. Велика кількість дослідників відзначають, що у країнах Далекого Сходу захворюваність на АА у 2–3 рази вища, ніж у країнах Європи [4,5,7]. За даними ряду публікацій, за останні десятиліття частота захворювання дещо збільшилася. Російські дослідники повідомляють про зростання частоти АА в Іркутській області з 2–3 випадків до 6 на 780 000 дитячого населення [3]. Інші вчені такої тенденції не виявили [14]. Існують повідомлення про вікову структуру хвороби. Одні автори повідомляють, що це захворювання переважно дебютує у віці 5–14 років, зрідка у дітей молодшого віку [4]. Інші дослідники спостерігали пік АА у двох вікових групах — 10–25 років і близько 60 років [9,10]. Ряд дослідників стверджують, що 50,0% випадків АА припадає на підлітків [16,28,31]. Серед обстежених нами хворих переважали діти, старші від шести та молодші від п'ятнадцяти років (70,0%). Нами зареєстровано АА у хлопчиків та дівчаток у співвідношенні 1:1, що відповідає даним ряду літературних джерел [3,5,22].

Апластична анемія характеризується значним зниженням кістково-мозкового кровотворення, що спричиняє дефіцит клітин еритроїдного, нейтрофільного та тромбоцитарного паростків [14]. Саме такі зміни було нами верифіковано при цитологічному та гістологічному дослідженні кісткового мозку хворих. Серед наших пацієнтів переважали діти з важкими формами АА (90,0%), що відповідає даним фахових публікацій [3,4,5,27,40]. Нами встановлено, що у більшості досліджуваних хворих часовий проміжок від перших клінічних проявів хвороби до розгорнутої клінічної картини в середньому становив два місяці (діапазон 0,75–360 місяців).

Згідно з літературними даними, у 80,0% хворих на НАА не вдається визначити етіологічний чинник захворювання [14,38]. Описано, що НАА може розвинути після перенесеного вірусного гепатиту чи іншого вірусного захворювання [13,14,24,38,41]. Наше дослідження свідчить, що у половині пацієнтів НАА зареєстрована після перенесеного вірусного гепатиту (15,0% — гепатиту А, 10,0% — гепатиту В, 5,0% — комбінованого А+В, 5,0% — комбінованого гепатиту В+С). Ряд вчених повідомляють, що у 5,0–10,0% хворих із клінічною картиною гепатиту не вдається ідентифікувати збудник [1,3,6,14,24,38,41]. У переважній більшості наших хворих панцитопенія реєструвалася через 1–9 тижнів (максимально — 6 місяців) після перенесеного гепатиту. Нами встановлено, що у 5,0% пацієнтів хвороба дебютувала

після EBV, а у 10, % хворих визначалися позитивні IgG до CMV та парвовірусу B19.

Удосконалення ІСТ дозволило покращити результати лікування НАА [1,7,13,19,27,28,31,36]. Ефективність терапії насамперед залежить від важкості хвороби і можливості реалізації на ранніх етапах перебігу НАА програми комбінованої ІСТ або ТКМ [9,15,20,27,30,32]. Проте не завжди ІСТ починалася у перші місяці після встановлення діагнозу. Закупівля медикаментів першим хворим із НАА відбувалася за кошти батьків і частково за спонсорські кошти, а надалі забезпечувалася з резервів НАМН України та бюджету. У зв'язку з низьким рівнем захворюваності НАА, препарати для її лікування зберігаються централізовано, з подальшим перерозподілом за місцем вимоги, для конкретного хворого. Процедура отримання необхідних ліків є довготривалою, що не сприяє поліпшенню результатів лікування. Лікування розпочиналося наявними на момент верифікації діагнозу препаратами. На жаль, у більшості осіб на перших етапах лікування використовувалися глюкокортикоїди. Відомо, що тривале застосування глюкокортикоїдів супроводжується розвитком важких ускладнень, як кушингоїдний синдром, артеріальна гіпертензія, стероїдний діабет, остеопороз, асептичні некрози кісток, виразкове ураження шлунково-кишкового тракту тощо за відсутності стійкого терапевтичного ефекту [2,4]. Тривалий агранулоцитоз у комплексі з глюкокортикоїдами, зазвичай, призводив до розвитку важких інфекційних ускладнень, які створювали несприятливі умови для початку інтенсивної імуносупресивної терапії, що також мало вплив на її ефективність.

Як свідчать результати нашого аналізу, перший курс ІСТ був ефективним лише у 35,7% хворих, а після другого курсу ІСТ позитивного ефекту досягнуто у 75,0% пацієнтів. Загальне кумулятивне виживання дітей із НАА впродовж 273 міс. нашого спостереження становить 60,0%, що відповідає даним провідних європейських центрів. Це значний поступ медицини, оскільки, згідно з дослідженнями семидесятих років, виживали лише 25,0–30,0% хворих впродовж двох років, а в перші 6 міс. половина дітей помирала від різних ускладнень [11,12,21,37]. Третина наших хворих померли на різних етапах лікування. Основною причиною смерті стали фатальні геморагічні та септичні ускладнення, а в одного хворого — прогресування вторинного клонального захворювання, що збігається з основними причинами летальності, описаними у літературних джерелах [25,33].

Нами виявлено, що показник EFS був меншим у дітей із АА із первинним числом гранулоцитів 0,5 Г/л — 32,0% проти 68,0%, гранулоцити яких були вищими, та дітей із анемією важкого ступеня з рівнем гемоглобіну менше 50,0 г/л, що підтверджують ряд публікацій [17,21]. З'ясувалося, що число тромбоцитів менше 20,0 Г/л тенденційно є несприятливим чинником. Yoshida N. et al. (2014) представили кращі результати у дітей із АА, молодших за 10 років [16]. У низці досліджень гіршим було виживання у хлопчиків порівняно з дівчатками [11]. Схожі тенденції встановлено й нами.

Ряд авторів стверджують, що у 5,0–30,0% пацієнтів, хворих на НАА, після проведення ІСТ існує високий ризик розвитку клональних захворювань, таких як мієлодиспластичний синдром (МДС), гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ), пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ) [12,34,39,40], що засвідчило наше дослідження, де такі зміни реєструвалися у 14,3% осіб. Deyell R.J. et al. [20] дійшли висновку, що діти з НАА, які отримували ІСТ без підтримки гемопоетичних факторів росту, мали низьку частоту клональної еволюції.

Зважаючи на незадовільні результати лікування НАА при застосуванні ІСТ, у т.ч. розвиток вторинних клональних захворювань, наше дослідження засвідчило, що ало-ТКМ таких дітей із НАА є найефективнішим терапевтичним елементом. Ми вважаємо, що існує необхідність створення Національного реєстру хворих на НАА. Зволікання із початком лікування дітей, хворих на НАА, зумовлене тривалою централізованою процедурою передачі медикаментів, що погіршує ефективність подальшого лікування.

Залишається важливою проблемою розробка ефективних методів лікування рефрактерних форм НАА та широке запровадження ало-ТКМ у пацієнтів за наявності родинного спорідненого донора. Суттєвого покращання результатів лікування дітей із НАА, які потребують ало-ТКМ, можливо досягти в Україні при збільшенні кількості центрів ТКМ, створенні власної бази донорів ТКМ та підключення до міжнародної системи донорів кісткового мозку.

## Висновки

1. Лікування апластичної анемії у дитячому віці є складним завданням. Дві третини пацієнтів досягли клінічної повної або часткової відповіді на терапію, яка включала комбіновану ІСТ і /або ало-ТКМ.
2. Найменш ефективним терапевтичним підходом до НАА є посиндромна терапія, яку використовували до часу впровадження програмної імуносупресивної терапії (преднізолон, ретаболіл, замісна терапія компонентами крові, антимікробна, гемостатична терапія). Усі хворі, які отримували посиндромну терапію, померли.
3. Перший курс ІСТ виявився ефективним лише у третині лікованих дітей, хворих на НАА.
4. Застосування другої лінії ІСТ покращує виживання у 75,0% дітей із НАА.
5. Наявність зміненого каріотипу у однієї хворої (45X-X[3]/46,xx[18]) не знизила ефективності імуносупресивної терапії.
6. Найчастішою причиною смерті хворих на НАА, які отримували ІСТ, були важкі геморагічно-інфекційні ускладнення. Лише у 7,1% випадків — вторинні клональні захворювання.
7. Найефективнішим методом лікування НАА, за нашими спостереженнями, є алогенна ТКМ від родинного або неспорідненого донора. У всіх трьох трансплантованих пацієнтів досягнуто одужання з нормалізацією кровотворення.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Апластическая анемия у детей / Н. В. Нагорная, Е. В. Бордюгова, А. П. Дудчак [и др.] // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 7 (50).
2. Инфекционные осложнения в дебюте апластической анемии / М. А. Виноградова, Г. А. Клясова, Е. А. Михайлова [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. — 2007. — № 4. — С. 16—21.
3. Кузьмина Л. А. Гематология детского возраста / Л. А. Кузьмина. — Москва : Медпресс-информ, 2001. — 400 с.
4. Масчан А. А. Лечение приобретенных апластических анемий у детей / А. А. Масчан // *Детский доктор*. — 1999. — № 3. — С. 31—35.
5. Масчан А. А. Современное лечение апластических анемий / А. А. Масчан // *Труды VI Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»*, 19—23 апр. 1999 г. — Москва, 1999. — С. 330—344.
6. Михайлова Е. А. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: эффективность повторных курсов антилимфоцитарного глобулина / Е. А. Михайлова, З. Т. Фидарова, Е. Н. Устинова // *Гематология и трансфузиология*. — 2014. — № 4 (59). — С. 11—18.
7. Михайлова Е. А. Программное лечение больных апластической анемией / Е. А. Михайлова, Е. Н. Устинова, Г. А. Клясова // *Программное лечение лейкозов / под ред. В. Г. Савченко*. — Москва : ГНЦ РАМН, 2008. — С. 328—342.
8. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гематологія» : наказ МОЗ України від 20.07.2005 №364 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
9. Скворцов В. В. Современные проблемы диагностики и лечения апластической анемии / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко // *Терапевт*. — 2010. — № 3. — С. 31—36.
10. Спичак И. И. Результаты лечения пациентов с приобретенной апластической анемией в детском онкогематологическом центре Челябинской областной детской клинической больницы за последнее десятилетие / И. И. Спичак, О. С. Соловьева, Е. В. Башарова // *Педиатрический вестник Южного Урала*. — 2013. — № 2. — С. 16—118.
11. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / A. Tichelli, H. Schrezenmeier, G. Socie [et al.] // *Blood*. — 2011. — Vol. 117 (17). — P. 4434—4441.
12. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link / A. Griscelli-Bennaceur, E. Gluckman, M. L. Scrobohaci [et al.] // *Blood*. — 1995. — Vol. 85 (5). — P. 1354—1363.
13. Clinical response of antilymphocyte globulin-based treatment in patients in taiwan with aplastic anemia: positive hepatitis C antibody may represent a response predictor / Y. H. Feng, C. J. Yen, W. T. Huang, [et al.] // *Int. J. Hematol.* — 2004. — Vol. 79 (2). — P. 133—137.
14. Erlacher M. Missing Cells: Pathophysiology, Diagnosis, and Management of (Pan) Cytopenia in Childhood / Miriam Erlacher and Brigitte Strahm // *Front Pediatr*. — 2015. — Vol. 3. — P. 64.
15. First-line immunosuppressive treatment in children with aplastic anemia: rabbit antithymocyte globulin / K. Pawelec, M. Salamonowicz, A. Panasiuk [et al.] // *Adv Exp Med Biol*. — 2015. — Vol. 836. — P. 55—62.
16. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy / N. Yoshida, R. Kobayashi, H. Yabe [et al.] // *Haematologica*. — 2014. — Vol. 99 (12). — P. 1784—1791.
17. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia / J. C. Marsh, S. E. Ball, J. Cavenagh [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2009. — Vol. 147 (1). — P. 43—70.
18. High incidence of Fanconi anaemia in patients with a morphological picture consistent with refractory cytopenia of childhood / A. Yoshimi, C. Niemeyer, I. Baumann [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2013. — Vol. 160 (1). — P. 109—111.
19. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival / M. Fuhrer, U. Rampf, I. Baumann [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 106 (6). — P. 2102—2104.
20. Immunosuppressive therapy without hematopoietic growth factor exposure in pediatric acquired aplastic anemia / R. J. Deyell, E. B. Shereck, R. A. Milner, K. R. Schultz // *Pediatr Hematol Oncol*. — 2011. — Vol. 28 (6). — P. 469—478.
21. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia as an alternative treatment for bone marrow transplantation / E. Gluckman, A. Marmont, B. Speck, E.C. Gordon-Smith for the Working Party on Severe Aplastic Anemia of the European Group for Bone Marrow Transplantation // *Semin Hematol*. — 1984. — Vol. 21. — P. 11—19.
22. Kaatsch P. Jahresbericht 2003. Hrsg. Deutsches Kinderkrebsregister / P. Kaatsch, C. Spix. — Mainz, 2004.
23. Korthof E. T. Management of acquired aplastic anemia in children / E. T. Korthof, A. N. Bekassy, A. A. Hussein // *Bone Marrow Transplant*. — 2013. — Vol. 48 (2). — P. 191—195.
24. Lack of known hepatitis virus in hepatitis-associated aplastic anemia and outcome after bone marrow transplantation / R. Safadi, R. Or, Y. Ilan [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. — 2001. — Vol. 27 (2). — P. 183—190.
25. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children / D. C. Jeong, N. G. Chung, B. Cho [et al.] // *Haematologica*. — 2014. — Vol. 99 (4). — P. 664—671.
26. Myelodysplastic syndrome evolving from aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy: efficacy of hematopoietic stem cell transplantation / S. Y. Kim, J. Le Rademacher, J. H. Antin [et al.] // *Haematologica*. — 2014. — Vol. 99 (12). — P. 1868—1875.
27. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant / C. Dufour, M. Pillon, G. Socie [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2015. — Vol. 169 (4). — P. 565—573.
28. Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / C. Dufour, M. Pillon, J. Passweg [et al.] // *Haematologica*. — 2014. — Vol. 99 (10). — P. 1574—1581.
29. Outcomes of immunosuppressant therapy with lower dose of antithymocyte globulin and cyclosporine in aplastic anemia / P. Malhotra, V. Bodh, G. S. Guru Murthy [et al.] // *Hematology*. — 2015. — Vol. 20 (4). — P. 239—244.
30. Pediatric aplastic anemia and refractory cytopenia: A retrospective analysis assessing outcomes and histomorphologic predictors / C. M. Forester, S. E. Sartain, D. Guo [et al.] // *Am. J. Hematol.* — 2015. — Vol. 90 (4). — P. 320—326.
31. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia / P. Scheinberg, C. O. Wu, O. Nunez, N. S. Young // *Br. J. Haematol.* — 2009. — Vol. 144 (2). — P. 206—216.
32. Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia / M. H. Chang, K. H. Kim, H. S. Kim [et al.] // *Eur. J. Haematol.* — 2010. — Vol. 84 (2). — P. 154—159.
33. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia / Y. Kosaka, H. Yagasaki, K. Sano [et al.] // *Blood*. — 2008. — Vol. 111 (3). — P. 1054—1059.
34. Relapse and clonal disease in children with aplastic anemia (AA) after immunosuppressive therapy (IST): the SAA 94 experience. German/Austrian Pediatric Aplastic Anemia Working Group / M. Fuhrer, S. Burdach, W. Ebell [et al.] // *Klin Padiatr*. — 1998. — Vol. 210 (4). — P. 173—179.

35. Scheinberg P. How I treat acquired aplastic anemia / P. Scheinberg, N.S. Young // Blood. — 2012. — Vol. 120 (6). — P. 1185—1196.
36. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT / C. Dufour, P. Veys, E. Carraro [et al.] // Br. J. Haematol. — 2015. — Vol. 171 (4). — P. 585—594.
37. Survival after antilymphocyte globulin therapy for aplastic anemia depends on disease severity / J. C. Marsh, J. M. Hows, K. A. Bryett [et al.] // Blood. — 1987. — Vol. 70. — P. 1046—1052.
38. The Clinical and Immune Characteristics of Patients with Hepatitis-Associated Aplastic Anemia in China / Huaquan Wang, Meifeng Tu, Rong Fu [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9 (5). — e98142.
39. The role of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in response to immunosuppressive therapy of patients with severe aplastic anemia / X. Zhao, L. Zhang [et al.] // Ann Hematol. — 2015. — Vol. 94 (7). — P. 1105—1110.
40. Yoshizato T. Chronologic analysis of clonal evolution in acquired aplastic anemia and sMDS / T. Yoshizato // Rinsho Ketsueki. — 2016. — Vol. 57 (4). — P. 430—439.
41. Young N. S. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia / N. S. Young, J. Maciejewski // New England Journal of Medicine. — 1997. — Vol. 336 (19). — P. 1365—1372.
42. Young N. S. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia / Neal S. Young // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. — 2013. — Vol. 2013. — P. 76—81.

**Приобретенная апластическая анемия: особенности клинико-лабораторных проявлений и течения болезни, анализ лечения**

*О.И. Дорош<sup>1</sup>, И.П. Цымбалюк-Волошин<sup>2</sup>, Р.С. Полищук<sup>1</sup>, О.И. Воробель<sup>1</sup>, О.О. Трояновська<sup>1,2</sup>, Л.Л. Скоропад<sup>1</sup>, О.И. Козлова<sup>1</sup>, А.И. Степанюк<sup>1</sup>, Л.Л. Середич<sup>1</sup>, А.М. Мих<sup>1</sup>, Л.Я. Дубей<sup>2</sup>, Н.А. Рачинська<sup>1</sup>, Н.Р. Сирьк<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

<sup>2</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Представлен анализ клинико-лабораторных проявлений, особенностей течения приобретенной апластической анемии (ПАА) у детей, а также показана эффективность лечения 20 пациентов. Установлено, что наиболее эффективным методом лечения ПАА является аллогенная трансплантация костного мозга от семейного или неродственного донора, наименее эффективным терапевтическим подходом к лечению ПАА является посиндромная терапия. Программную иммуносупрессивную терапию (ИСТ) получили 14 больных. Часть пациентов во время первого курса ИСТ получили антитимоцитарный иммуноглобулин кролика, другие — антилимфоцитарный иммуноглобулин конский. При применении ИСТ первый ее курс был эффективным только у трети детей, треть детей умерли на разных этапах лечения от геморрагических и инфекционных осложнений; после второго курса ИСТ положительный ответ достигнут у 75,0% детей, у 14,3% детей, которым применялась ИСТ, возникли вторичные клональные заболевания, 7,1% детей оказались резистентными к лечению.

**Ключевые слова:** дети, приобретенная апластическая анемия, иммуносупрессивная терапия, трансплантация костного мозга.

**Acquired aplastic anemia: special features of clinical, laboratory signs and course of the disease, treatment estimation**

*O.I. Dorosh<sup>1</sup>, I.P. Tsybalyuk-Voloshyn<sup>2</sup>, R.S. Polishchuk<sup>1</sup>, O.I. Vorobel<sup>1</sup>, O.O. Troyanovska<sup>1,2</sup>, L.L. Skoropad<sup>1</sup>, O.I. Kozlova<sup>1</sup>, O.I. Stepanyuk<sup>1</sup>, L.P. Seredych<sup>1</sup>, A.M. Myh<sup>1</sup>, L.Ya. Dubey<sup>2</sup>, N.O. Rachynska<sup>1</sup>, N.R. Siryk<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Lviv Regional Council Public Institution «Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre», Ukraine

<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

The authors analysed clinical, laboratory signs and course of acquired aplastic anemia (AAA) in 20 children and treatment effectiveness. It was ascertained that allogeneic bone marrow transplantation (AlloBMT) from family and unrelated donor is the most effective treatment approach. At the same time, symptomatic treatment is the least effective treatment approach. 14 children were treated according to the immunosuppressive program. A part of patients achieved antithymocyte globulin (rabbit) in the first course of immunosuppression, another part was treated with antilymphocyte globulin (horse). The first course of immunosuppressive treatment was effective only in 1/3 of patients. 75% of children improved after the second course of immunosuppression. Hemorrhagic and infectious complications caused the death of 1/3 of patients at the different periods of treatment. 14,3% of children in the course of immunosuppressive treatment manifested with secondary clonal diseases. In 7,1% of children the disease was resistant to the treatment.

**Key words:** children, acquired aplastic anemia, immunosuppressive treatment, bone marrow transplantation.

**Сведения об авторах:**

**Дорош Ольга Игоревна** — к.мед.н., врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

**Цимбалюк-Волошин Ирина Петровна** — к.мед.н., ассистент каф. гематологии и трансфузионной медицины ФПДО НМУ имени Д. Галицкого; зав. отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

**Полищук Романа Степановна** — к.мед.н., врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

**Воробель Оксана Ивановна** — врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

**Трояновская Ольга Орестовна** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии НМУ имени Д. Галицкого; врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

**Скоропад Лариса Львовна** — врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

**Козлова Елена Игоревна** — врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

**Степанюк Алла Ивановна** — врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

**Середич Лилия Петровна** — врач цитолог клинической лаборатории КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

**Мих Алла Николаевна** — врач цитолог клинической лаборатории КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

**Дубей Леонид Ярославович** — д.мед.н., проф. каф. педиатрии и неонатологии ФПДО НМУ имени Д. Галицкого.

**Рачинская Наталия Афанасьевна** — цитолог клинической лаборатории КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

**Сирьк Наталия Романовна** — цитолог клинической лаборатории КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Статья поступила в редакцию 18.09.2016 г.



ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

# IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації



## VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України



## МІЖНАРОДНИЙ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ КОНГРЕС



За підтримки:

Президента України



Кабінету Міністрів України



Офіційна підтримка:

Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації



Під патронатом:

Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я



Національна академія медичних наук України



Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT



МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



МІЖНАРОДНА СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА



МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ ТА СТОМАТОЛОГІЇ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

30

25-27  
КВІТНЯ  
2017

60

НАУКОВИХ  
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

350

750

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

11 000

Україна, Київ,  
вул. Салютна, 2-Б

100

ЛІКАРСЬКИХ  
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний стратегічний партнер:



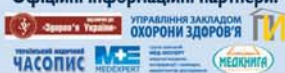
Генеральний інформаційний партнер:



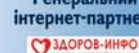
Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO:



Офіційні інформаційні партнери:



Генеральний інтернет-партнер:



З питань участі у Форумі:

+380 (44) 206-10-16

@med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

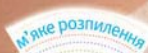
@congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA





Формула здоров'я  
для дорослих  
та дитячих  
НОСИКІВ.



## СептаНазал®

✓ Назальний деконгестант нового покоління з подвійною дією 2 в 1:

- **ксилومتазолін** розблокує закладений ніс
- **декспантенол** сприяє лікуванню слизової оболонки носа.

✓ ШВИДКИЙ початок дії – 5-10 хвилин.

✓ Тривала дія – до 11 годин<sup>1</sup>.

✓ Без консервантів, завдяки інноваційній системі флакона

Інформація про лікарський засіб та медичний виріб. Інформація для використання в професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Р.п. МОЗ України №UA/14128/01/01 від 25.12.2014, Р.п. МОЗ України UA/14129/01/01 від 25.12.2014, Свідоцтво про державну реєстрацію №14037/2014 від 27.06.2014.

1. Passali D, Salerni L, Passali GC et al. Nasal decongestants in the treatment of chronic nasal obstruction: efficacy and safety of use. Expert Opinion on Drug Safety 2006; 5(6): 783–90.

**ТОВ «КРКА УКРАЇНА»**

вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г,  
офіс 127, п/с 42, 01015, м. Київ,  
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67,  
e-mail: Info.ua@krka.biz



## СептоАква®

✓ Точне поєднання мінеральних солей ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Mg}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ) допомагає швидше відновити функції слизової оболонки носа, а також СептоАква сприяє:

- нормалізації функції миготливого епітелію;
- розрідженню в'язкого слизу та його видаленню;
- пом'якшенню та очищенню слизової оболонки носа від вірусів, бактерій, алергенів, подразників, часточок пилу, кірок тощо;
- підтриманню нормального фізіологічного стану слизової оболонки порожнини носа.

✓ Безпечне та просте використання порівняно зі спреями під тиском: анатомічний наконечник, точність дозування.

**СептоАква®**  
назальний ізотонічний розчин з точним поєднанням мінеральних солей з дозуючим пристроєм, який адаптований для дорослих та дитячих носиків.

www.krka.ua



Наші високі технології та знання для створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.