

противовоспалительным действием и способствуют формированию Th1-иммунного ответа [5].

Вывод

Таким образом, микробиота новорожденного оказывает значимое влияние на здоровье детей 1-го года жизни и их дальнейшее развитие. Представители микробиоты участвуют в процессах пищеварения, дыхания, родовспоможения, а также предотвращают заселение систем органов новорожденного патогенными бактериями, участвуют в становлении местного и системного иммунитета, уменьшают риск развития аллергических реакций.

Микробы нашего организма являются управляющими всех процессов жизнедеятельности, а также постоянства внутренней среды.

Список литературы:

1. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Методические рекомендации «Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника». – М., 2007. – 68 с.
2. Кешишян Е.С. Микрофлора кишечника при вскармливании детей первых месяцев жизни / Е.С. Кешишян // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – №5(3). – С. 56-59
3. Копанев Ю.А. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микробиологических нарушений у детей. – М., 2002. – 148 с.
4. Неонатология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 848 с.
5. Фролова Н. А. Особенности формирования микробиоценоза у детей раннего возраста в зависимости от микробного пейзажа кишечника матери. Автореф. дис. канд. мед. наук. Смоленск, 2001. – 23 с.
6. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Микрофлора человека и животных и ее функции. Т. 1. — М.: ГРАНТЬ, 1998. – 288 с.
7. Fujimura K.E. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T-cell differentiation / K.E. Fujimura // Nat Med. –2016. – №22(10). – P.1187-1191

УДК 616-074

Скурихина Е.А.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА L-АСПАРАГИНАЗЫ У ДЕТЕЙ С ОЛД, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПРОТОКОЛУ «АП-МВ 2015»

Кафедра клинической лабораторной диагностики и бактериологии

Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация

Skurikhina E.A.

**PRELIMINARY RESULTS OF DRUG MONITORING OF L-
ASPARAGINASE IN CHILDREN WITH ALL TREATED WITH THE
PROTOCOL «All-MB 2015»**

Department of clinical laboratory diagnostics and bacteriology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: katechkas15@inbox.ru

Аннотация. В данной статье рассмотрены проблемы лекарственного мониторинга L-аспарагиназы у детей с ОЛЛ. L-аспарагиназа является неотъемлемым компонентом терапии острого лимфобластного лейкоза. Оптимальные терапевтические эффекты зависят от полного и устойчивого истощения сывороточного аспарагина. Однако осложнения, связанные с приемом препарата, включая развитие реакций гиперчувствительности и развития феномена «тихой инактивации», могут ограничивать его применение у отдельных пациентов. Для выявления пациентов с низким воздействием аспарагиназы во время лечения требуется быстрый, чувствительный и высокопроизводительный анализ для измерения активности аспарагиназы в сыворотках пациентов.

Annotation. This article discusses the problems of drug monitoring of L-asparaginase in children with ALL. L-asparaginase is an essential component of the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Optimal therapeutic effects are the complete depletion of serum asparagine. However, complications associated with taking the drug, including the development of hypersensitivity and the development of the phenomenon of "quiet and active activity", may limit its use in individual patients. Asparaginases during treatment require a fast, sensitive and high-throughput assay to measure asparaginase activity in patient serum.

Ключевые слова: L-аспарагиназа, терапевтический лекарственный мониторинг.

Key words: L-asparaginase, therapeutic drug monitoring.

Введение

За последние 50 лет L-аспарагиназа стала ключевым компонентом протоколов лечения острого лимфобластного лейкоза. Аспарагин является незаменимой аминокислотой и может быть синтезирован из аспарагиновой кислоты в здоровых клетках или получен из рациона. Аспарагиназа — это фермент, катализирующий расщепление аминокислоты — аспарагина, необходимой для жизнедеятельности клеток. Максимум ее активности по подавлению пролиферации отмечается в постмитотической G1 фазе клеточного цикла. Недостаточный уровень клеточного аспарагина приводит к активации механизмов апоптоза клетки. Лимфобластные лейкозные клетки используют

экзогенный аспарагин, т.к. не способны вырабатывать аспарагинсинтетазу самостоятельно. Полное и устойчивое истощение аспарагина имеет решающее значение для долгосрочного успеха терапии. [1-2]

В 2016 году вышел консенсус по терапевтическому лекарственному мониторингу L-аспаргиназы, где были описаны побочные эффекты, возникающие при приеме препарата (выработка антител против L-аспаргиназы, развитие аллергических реакций, феномен «тихой инактивации»), описан ряд проблем, связанный с терапевтическим лекарственным мониторингом аспарагиназы (технически трудно измерять концентрацию аспарагина в сыворотке, проблема определения анти-аспаргиназных антител, достижение рекомендованного терапевтического уровня $> 0,1$ МЕ/мл), были разработаны рекомендации по выявлению и лечению клинической гиперчувствительности и тихой инактивации препаратами аспарагиназы, а также подчеркнута клиническая роль мониторинга лекарственной терапии посредством оценки уровня аспарагиназы в сыворотке.[3]

В России с 2016 года L-аспаргиназа представлена дженериком – Веро-аспаргиназа производства «Верофарм». Проанализировав аналогичную ситуацию в 2017 году в Бразии, где препарат аспарагиназы компании Medac заменили на дженерик Leuginase китайской компании Beijing SL Pharmaceutical, мы решили сравнить содержание препаратов L-аспаргиназы в сыворотке детей с ОЛЛ двух производителей Medac-asr и Веро-asr.[4-5] Согласно протоколом необходимый уровень (терапевтический диапазон) активности препаратов аспарагиназы в сыворотке пациента на 3 –е сутки должен составлять $>0,1$ МЕ/мл и выше уровня количественного определения на 7 сутки после однократного введения.

Цель исследования -внедрение терапевтического лекарственного мониторинга L-аспаргиназы у детей с ОЛЛ.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 77 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет, получавших терапию препаратами L-аспаргиназы в фазу консолидации, согласно протокола ALL-MB 2015. Пациенты получали лечение препаратами аспарагиназы «AspMedac» («МедакГмбХ», Германия) или «AspVero» (Верофарм ООО, Россия). Было измерено 359 проб пациентов. Пробы сывотоки были получены до введения (день 0) и на 6 и 7 сутки после введения препаратов L-аспаргиназы. К сожалению, нам не удалось измерить уровень аспарагиназы на 3 сутки после введения препарата. Согласно протоколу ALL-MB 2015 пациенты, у которых лечение находится в фазе консолидации, проходят лечение амбулаторно, препарат L-аспаргиназы вводится внутримышечно 1 раз в неделю, поэтому мы не имели возможности получить сыворотку на 3 сутки (таблица 1).

Таблица 1

| Тип аспарагиназы | Всего проб | День от введения | | | |
|------------------|------------|------------------|---|-----|----|
| | | 0 | 3 | 6 | 7 |
| Medac | 159 | 21 | - | 99 | 39 |
| Vero | 200 | 21 | - | 138 | 41 |
| Всего | 359 | | | | |

Измерение проб пациентов производилось на автоматическом биохимическом анализаторе AU 480 (BeckmanCulter). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения «Analyseit», с помощью которой были вычислены медиана и минимальное и максимальное значение

Результаты исследования и их обсуждения

Активность L-аспарагиназы Медак в 79,8 – 74,4 % проб на 6-7 сутки выше предела детекции и в 74,7 – 66,7 % проб выше предела количественного определения.

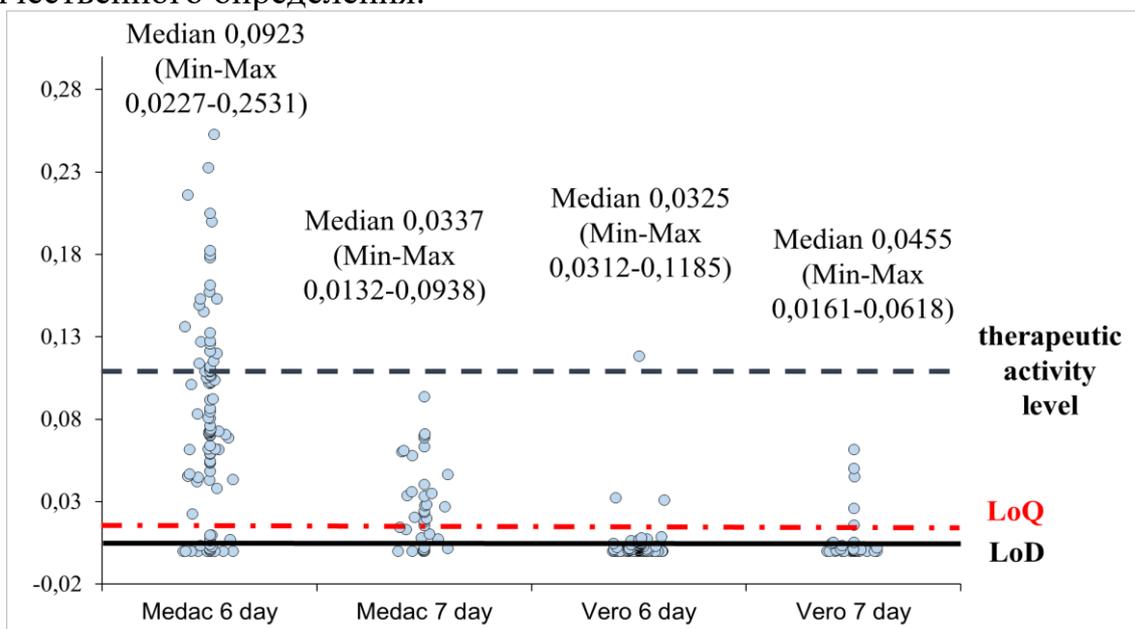


Рис.1 Распределение активности препаратов L- аспарагиназы на 6-7 день после введения.

В пробах пациентов, получивших L-аспарагиназу Веро, активность L-аспарагиназы была выше предела детекции в 15,3 – 22 % проб и только 2,2– 12,2 % проб выше предела количественного определения на 6-7 сутки соответственно. При измерении активности L-аспарагиназы Медак в 36% проб на 6-е сутки активность фермента была еще выше терапевтического диапазона. Такое наблюдалось только в 0,7% проб после введения L-аспарагиназы Веро. (Рисунок 1).

Выводы:

1. Фармакокинетические характеристики препаратов Медас и Веро отличаются, что может сказываться на терапевтической эффективности.
2. Для полной картины необходимо определение активности аспарагиназы в сыворотке пациента на 3 сутки после введения препарата.

Список литературы:

1. Barbara A. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring / Barbara A., Carmelo R// Leukemia & Lymphoma. – 2015
2. Carmelo R. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation / Carmelo R., Escherich G., GoulUen N., MonUelaers V., Ue Toledo J.S., Silverman L.D., James A. Whitlock // Haematologica. – 2016. – P.279-285
3. Cecconello DK. Monitoring asparaginase activity in middle-income countries / Cecconello DK, Werlang ICR, Alegretti AP. // Lancet oncol. – 2018. - №19. – P.1149-1150
4. Fernandez C. High-throughput asparaginase activity assay in serum of children with leukemia. / Fernandez C., Cai X., Elozory A., Liu C., Panetta J.C. // Int J ClinExpMed. – 2013. - №15 – P.478-487
5. Moreno Cury N. Low Bioavailability and High Immunogenicity of a New Brand of E. coli L-Asparaginase with Active Host Contaminating Proteins/ Moreno Cury N., Aparecida Mendes-Silva R., Gozzo F.C., Otavio de Campos-Lima P., Yunes J.A., Brandalise S.R. // EBioMedicine. – 2018. - №30 – P.158-66

УДК: 616.36-002.1

**Сметанина О.В., Кузьминых Д.А., Мацкевич Е.Э.
ПРОБЛЕМА ОСВЕДОМЛЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ МОЛОДЕЖИ
РАЗНЫХ СТРАН О МЕТОДАХ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕПАТИТА В**

Кафедра иностранных языков
Приволжский исследовательский медицинский университет
Нижний Новгород, Российская Федерация

**Smetanina O.V., Kuzminykh D.A., Matskevich E.E.
THE PROBLEM OF AWARENESS AMONG YOUNG PEOPLE FROM
DIFFERENT COUNTRIES OF PREVENTIVE AGAINST HEPATITIS В**

Department of Foreign Languages
Privolzhsky Research Medical University
Nizhny Novgorod, Russian Federation

E-mail: rector@pimunn.ru

Аннотация. В статье рассмотрена проблема осведомленности русских и немецких студентов о путях передачи и методах профилактики гепатита В. Освещена проблема отношения молодежи к вакцинации как наиболее