

Профилактика кровотечений и фармакокинетика фактора свертывания крови VIII у детей с тяжелой гемофилией А

В.В.Дмитриев¹, Л.И.Волкова², Е.В.Дмитриев¹

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь;

²Белорусская медицинская академия последипломного образования Минздрава Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

Для индивидуального выбора дозы и расчета кратности профилактического введения концентрата фактора свертывания VIII 23 пациентам с тяжелой гемофилией А проведено фармакокинетическое исследование.

Период полураспада экзогенного фактора VIII, равный 12 часам, зарегистрирован у 12 (52%) пациентов, у 7 мальчиков (30%) период полураспада фактора VIII был 18 ч, у 4 (18%) детей – 11 ч. Индивидуальный фармакокинетический расчет позволил проводить вторичную профилактику спонтанных кровотечений с кратностью систематического введения концентрата фактора свертывания крови VIII через 72, 96 или 48 ч соответственно, без геморрагических осложнений. Сочетанное изменение таких параметров, как повышение клиренса (Cl) до 5,3 (4,3–5,6) мл × кг⁻¹ × час⁻¹, объема распределения (Vd) до 79,0 (75,0–83,0) мл × кг⁻¹ на фоне снижения нормализованного показателя площади под фармакокинетической кривой (AUC_{norm}) до 14,7 (10,0–23,0) мл⁻¹ × час × кг, показателя восстановления (Recovery *in vivo*) до 1,27 (1,2–1,32)% / ME × кг⁻¹ и периода полураспада (T_{1/2}) до 11,0 (10,5–11,9) ч, характеризует ингибиторный тип ответа на введение концентрата фактора свертывания крови VIII.

Ключевые слова: вторичная профилактика кровотечений, гемофилия А, дети, фактор VIII, фармакокинетика

Для цитирования: Дмитриев В.В., Волкова Л.И., Дмитриев Е.В. Профилактика кровотечений и фармакокинетика фактора свертывания крови VIII у детей с тяжелой гемофилией А. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(3): 19–22. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-3-19-22

Secondary prevention of hemorrhagic complications and pharmacokinetics of factor VIII in children with severe hemophilia A

V.V.Dmitriev¹, L.I.Volkova², E.V.Dmitriev¹

¹Republican Scientific Centre of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health, Minsk, Republic Belarus;

²Department of Oncology and Hematology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health, Minsk, Republic Belarus

Individual selection of dose and calculation of ratio for prevention of the introduction of the concentrate of coagulation factor VIII 23 patients with severe hemophilia A carried out the pharmacokinetic study. The half-life of exogenous factor VIII is 12 hours, registered in 12 (52%) patients, 7 boys (30%) - the half-life of factor VIII was 18 hours, in 4 (18%) children – 11 hours. Individual pharmacokinetic calculations allowed to carry out secondary prevention of spontaneous bleeding with multiplicity systematic introduction of a concentrate of coagulation factor VIII in 72, 96, or 48 hours, respectively, without bleeding complications.

The combined change in parameters such as higher clearance (Cl) to 5,3 ml × kg⁻¹ × hour⁻¹, volume of distribution (Vd) to 79.0 ml × kg⁻¹ with the decline in the normalized measure of the area under the curve (AUC_{norm}) to 14.7 ml⁻¹ × h × kg and the recovery index (Recovery *in vivo*) to 1.27 % / ME × kg⁻¹ and half-life (T_{1/2}) to 11.0 hours, characterizes a type of inhibitory response to the introduction of the concentrate of coagulation factor VIII.

Key words: hemophilia A, children, secondary prevention of bleeding, factor VIII, pharmacokinetics

For citation: Dmitriev V.V., Volkova L.I., Dmitriev E.V. Secondary prevention of hemorrhagic complications and pharmacokinetics of factor VIII in children with severe hemophilia A. *Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatri.* (Pediatric Haematology/ Oncology and Immunopathology). 2016; 15(3): 19–22. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-3-19-22

Для корреспонденции:

Дмитриев Вячеслав Васильевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией патологии гемостаза научного отдела Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь

Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

Телефон: (375-17) 265-4222

E-mail: dmitrievhaematol@mail.ru

Статья поступила 17.12.2015 г., принята к печати 20.09.2016 г.

For correspondence:

Vyacheslav V. Dmitriev, DSc in medicine, associate professor, head of the laboratory of pathology of haemostasis, research department, Republican Research and Practical Centre of Paediatric Oncology, Haematology and Microbiology, Ministry of Health of the Republic of Belarus

Address: 43, ul. Frunzenskaya, d. Bоровляны, Minskii raion, 223053, Respublika Belarus'

Phone: (375-17) 265-4222

E-mail: dmitrievhaematol@mail.ru

The article was received 17.12.2015, accepted for publication 20.09.2016

Гемофилия – ряд заболеваний, обусловленных преимущественно врожденным дефицитом одного из факторов свертывания крови, что приводит к геморрагическим проявлениям. Благодаря исследованиям A.Ahlberg, I.Nilsson, S.Björkman была высказана и впоследствии подтверждена гипотеза о том, что в случае перевода пациентов с тяжелой гемофилией А на профилактическое введение создается предпосылка для повышения активности дефицитного фактора, в частности фактора свертывания крови VIII (FVIII) более 1% [1–3]. Искусственный, за счет заместительной терапии, перевод пациентов с тяжелой формой гемофилии (активность FVIII менее 1%) в группу пациентов с активностью FVIII более 1% (средняя степень тяжести заболевания) позволяет уменьшить количество спонтанных кровотечений. Современная концепция оказания медицинской помощи пациентам с гемофилией предусматривает профилактическое введение лекарственных средств, содержащих концентрат фактора свертывания крови (КФС). Ведущими европейскими коагулологами P.Collins, K.Fischer, M.Morfini, V.Blanchette, S.Björkman высказано мнение о целесообразности профилактического введения КФС FVIII в дозе 25–40 МЕ/кг 3 раза в неделю при гемофилии типа А [4–6]. Введение концентрата FVIII по дням недели, например, в понедельник, среду и пятницу, не учитывает тот факт, что между введением препарата в пятницу и понедельник проходит 72 ч, а между введением препарата в понедельник и среду – 48 ч. Увеличение дозы препарата, вводимого накануне 72-часового промежутка, не решает проблему [5]. Исследователями доказано, что способность к элиминации FVIII зависит от величины дозы и фармакокинетических особенностей введенного лекарственного средства, полученного из донорской плазмы, или с помощью рекомбинантных технологий [6, 7]. Период полураспада FVIII у взрослых пациентов больше, чем у детей первых 6 лет [7, 9]. Существенное влияние на гемостатический эффект также оказывает и объем распределения, связанный с массой тела пациента [7]. Неритмичность между введениями и сложность с подбором дозы лекарственного средства приводят к возникновению эпизодов кровотечений во время профилактического введения концентрата FVIII, что существенно снижает эффективность лечения. Проведение профилактики без эпизодов кровотечений определило необходимость индивидуального выбора дозы и расчета кратности введения концентрата FVIII у детей с тяжелой гемофилией А.

Цель исследования: изучить фармакокинетические особенности FVIII у детей с тяжелой гемофилией А и обосновать необходимость индивидуализации профилактического лечения.

Пациенты и методы

В Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь (Минск) в период 2013–2015 гг. обследованы 23 мальчика в возрасте от 5 до 16 лет с тяжелой гемофилией А (активность FVIII на момент постановки диагноза менее 1% – базовый уровень). Все пациенты на протяжении 1 года, предшествовавшего фармакокинетическому исследованию, получали лечение в режиме вторичной профилак-

тики путем систематического введения концентрата FVIII (Октанат®, «Октафарма», Австрия), разрешенного Минздравом Республики Беларусь для применения у детей, в том числе для профилактического лечения (Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства «Октанат» утверждена Минздравом Республики Беларусь 28.04.2012, рег. №471).

За анализируемый период вторичной профилактики ни одного эпизода спонтанного кровотечения не было. В одном случае после падения ребенка с велосипеда и перелома нижней челюсти отмечено кровотечение, потребовавшее дополнительного введения концентрата FVIII.

Режим вторичной профилактики предусматривал введение концентрата FVIII в дозе до 50 МЕ/кг (в разовой дозе, равной содержанию целого числа флаконов с учетом фазовки) через интервал времени (48–72–96 ч), определенный ранее нами опытным путем. Фармакокинетическое исследование выполняли в день введения очередной профилактической дозы концентрата FVIII. Через 48, 72 или 96 ч после предшествовавшего введения профилактической дозы препарата определяли титр ингибитора к FVIII, остаточную (исходную) активность FVIII, после чего однократно вводили очередную профилактическую дозу концентрата FVIII. Через 15 мин регистрировали степень прироста активности FVIII, а на протяжении последующих 1, 2, 4, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72-го (84, 96-го) ч – динамику снижения коагуляционной активности FVIII. Время достижения активности FVIII, близкой к 1%, было конечной точкой оценки фармакокинетики. Все исследования выполняли после получения информированного согласия родителей (а при необходимости и детей) в соответствии с клиническим протоколом, утвержденным этическим комитетом Центра 18.02.2013.

Пациентов распределили на 3 группы в зависимости от времени возвращения активности FVIII до исходного значения, равного 1% и менее, после введения очередной дозы концентрата FVIII. Первую группу (12 мальчиков) составили пациенты, у которых снижение активности FVIII до исходного значения произошло через 72 ч после введения концентрата FVIII, 2-ю группу (7 подростков) – пациенты, у которых снижение активности FVIII до исходного значения произошло через 96 ч после введения концентрата FVIII, 3-ю группу (4 детей) – пациенты, у которых снижение активности FVIII до исходного значения произошло через 48 ч (у всех 4 пациентов в анамнезе ингибиторная форма тяжелой гемофилии А с титром ингибитора более 10 БЕ/мл). У детей 3-й группы за 1 год до фармакокинетического исследования была успешно завершена индукция иммунной толерантности (ИИТ) и они были переведены на вторичную профилактику с индивидуальным подбором дозы и расчетом кратности введения концентрата FVIII. Пациенты 1-й и 2-й групп до перевода на вторичную профилактику получали гемостатическую терапию по факту кровотечения от 85 до 125 дней в году, что в среднем составляло 105 дней введения. В режиме по требованию годовая потребность в концентрате FVIII составляла 6000 МЕ/кг у пациентов 1-й группы и 4000 МЕ/кг у пациентов 2-й группы. У пациентов 3-й группы с ингибиторной формой гемофилии за 1 год до проведения ИИТ количество дней введения препаратов с «шунтирующим» механизмом действия составляло 50–80 в год.

Коагулологические исследования выполняли на автоматическом коагулометре ACL-9000 фирмы «Instrumentation Laboratory» (США) с использованием оригинальных реагентов. Коагулологическое исследование включало, кроме регистрации рутинных хронометрических показателей, определение активности FVIII одностадийным клоттинговым методом. Ингибитор к FVIII (БЕ/мл) определяли методом M.Kasper (1968) с поправкой Неймегена (Nijmegen modification) [8]. Для исследований на каждом этапе из периферической вены без наложения жгута набирали 1,5 мл крови. В качестве стабилизатора использовали 3,2% раствор цитрата натрия в соотношении кровь : стабилизатор 1 : 9.

Фармакокинетическое исследование выполняли в соответствии с рекомендациями комитета по стандартизации Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [10, 11]. Фармакокинетические параметры рассчитывали для однокамерной модели с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Перечень фармакокинетических параметров FVIII включал: клиренс (Cl, мл/ч/кг), объем распределения для стационарного состояния (Vd, мл/кг), период полувыведения ($T_{1/2} = \ln 2 / Kel = 0,693 / Kel$, ч, где Kel – константа скорости элиминации), показатель восстановления коагуляционной активности (*in vivo recovery*, %/МЕ/кг) с использованием трапезоидального правила рассчитывали площадь под фармакокинетической кривой (area-under-the-time-versus-concentration curve – AUC), а затем для нивелирования влияния дозы препарата на величину AUC рассчитывали нормализованный показатель (AUC_{norm} , % × ч × кг/МЕ).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программы Statistica, версия 6.0. Результаты представлены как медиана (Me), 10-й и 90-й процентиля. Достоверность различий (для $p < 0,05$) в сравниваемых выборках определяли по критерию Манна–Уитни (U-тест).

Результаты исследования и их обсуждение

Через 15 мин после введения пациентам 1-й группы концентрата FVIII в дозе 50 (33–53) МЕ/кг зарегистрировано повышение коагуляционной активности FVIII до 95 (49,5–122)%. Введение концентрата FVIII из расчета 1 МЕ/кг (*in vivo recovery*) сопровождалось восстановлением коагуляционной активности FVIII на 1,9 (1,5–2,3)%. AUC_{norm} составила 29,4 (21–41)% × ч × кг/МЕ, клиренс составил 2,9 (2,0–4,6) мл/ч/кг. Коагуляционная активность FVIII, приближающаяся к исходному значению 1,5 (0,9–1,9)%, была достигнута через 72 ч после введения очередной профилактической дозы препарата. Период полувыведения введенного FVIII составил 12 (10–15 ч) ч (таблица). Это соответствовало данным, приведенным в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Октанат: AUC_{norm} 33,4 (19,5–50,2)% × ч × кг/МЕ; $T_{1/2}$ 12,6 (7,2–17,7) ч; Cl 3,2 (2,0–5,1) мл/ч/кг; *in vivo recovery* 2,4 (2,1–2,8)%/МЕ/кг (среднее, минимальное и максимальное значение, соответственно).

Введение пациентам 2-й группы концентрата FVIII в дозе 47 (36–57) МЕ/кг сопровождалось восстановлением коагуляционной активности FVIII до 88 (51–147)%. На введение кон-

Таблица. Фармакокинетические показатели пациентов с гемофилией А, получающих вторичную профилактику (данные представлены в виде Me и 10-го и 90-го перцентилей)

Параметр	Группа пациентов		
	1-я (n = 12)	2-я (n = 7)	3-я (n = 4)
Возраст, лет	8,5 (5–13)	11 (5–16)	11 (5,5–12,5)
Масса тела, кг	40 (13–60)	42 (17,5–55)	34 (23,5–48)
Исходная активность FVIII, %	1,5 (0,9–1,9)	1,3 (0,8–1,9)	2,0 (1,3–2,5)
Титр ингибитора, БЕ/мл	0	0	0
Профилактическая доза концентрата FVIII, МЕ/кг	50 (33–53)	47 (36–57)	75 (50–88)
<i>In vivo recovery</i> , %/МЕ/кг	1,87 (1,48–2,3)	1,87 (1,42–2,58)	$p_{1-3} = p_{2-3} = 0,03$ 1,27 (1,2–1,32) $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,008$ 14,7 (10–23) $p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,006$
AUC_{norm} , % × ч × кг/МЕ	29 (21–41)	34 (24–38)	
Kel, ч ⁻¹	0,06 (0,05–0,07)	0,04 (0,03–0,08) $p_{1-2} = 0,01$	0,07 (0,05–0,07) $p_{2-3} = 0,04$
Cl, мл/ч/кг	2,94 (2,05–4,61)	2,34 (1,75–3,32) $p_{1-2} = 0,04$	5,3 (4,3–5,6) $p_{1-3} = p_{2-3} = 0,008$
$T_{1/2}$, ч	12 (10–15)	18 (16–22) $p_{1-2} = 0,001$	11 (10,5–11,9) $p_{2-3} = 0,008$
Vd, мл/кгмл/кг	50,6 (36,2–68,4)	53,3 (38,7–69)	79,0 (75–83) $p_{1-3} = p_{2-3} = 0,005$
Интервал введения, ч	72	96	48
Годовая потребность в концентрате FVIII, МЕ/кг	5500 (4800–6240)	4167 (3600–4680) $p_{1-2} = 0,002$	12900 (7740–14400) $p_{1-3} = p_{2-3} = 0,001$
Количество эпизодов спонтанных кровотечений в год	0	0	0

центрата FVIII в дозе 1 МЕ/кг пациенты отвечали повышением коагуляционной активности FVIII на 1,87 (1,42–2,58)%. Объем распределения (Vd) составил 53,3 (38,7–69,0) мл/кг и был почти таким же ($p = 0,12$), как и у детей 1-й группы [50,6 (36,2–68,4) мл/кг]. AUC_{norm} составила 34 (24–38)% × ч × кг/МЕ и не отличалась ($p = 0,25$) от аналогичного показателя у пациентов 1-й группы. Клиренс составил 2,34 (1,75–3,32) мл/ч/кг. Коагуляционная активность FVIII, близкая к 1%, в крови пациентов была достигнута через 96 ч. Период полувыведения составил 18 (16–22) ч и был статистически значимо ($p = 0,001$) больше аналогичного показателя [12 (10–15) ч] у пациентов 1-й группы. Это указывает на то, что элиминация FVIII у различных пациентов протекает по-разному, отражая индивидуальность каждого ребенка.

У пациентов 3-й группы, завершивших 1 год назад ИИТ, наблюдали ряд отличий в фармакокинетике вводимого FVIII. Остаточная активность FVIII через 48 ч после введения концентрата FVIII составила 2 (1,3–2,5)%. После введения очередной профилактической дозы 75 (50–88) МЕ/кг коагуляционная активность FVIII выросла до 95 (60–137)%. Прирост коагуляционной активности FVIII на введение концентрата FVIII в дозе 1 МЕ/кг составил 1,27 (1,2–1,56)% и был статистически значимо меньше, чем у детей 1-й и 2-й групп ($p = 0,003$ и $p = 0,008$ соответственно; см. таблицу). При титре ингибитора 0 БЕ/мл AUC_{norm} составила 14,7 (10–23)% × ч × кг/МЕ. Повышенный клиренс 5,3 (4,3–5,6) мл/ч/кг отражал более быструю элиминацию введенного FVIII с периодом полувыведения 11 (10,1–11,9) ч. Повышение объема распределения для стационарного состояния, более низкий показатель восстановления коагуляционной активности FVIII на введение концентрата FVIII в дозе 1 МЕ/кг, более низкая AUC_{norm} были

расценены нами как ингибиторный тип коагуляционного ответа у пациентов с титром ингибитора 0 БЕ/мл спустя 1 год после завершения ИИТ. Низкий показатель восстановления коагуляционной активности FVIII и меньшая AUC_{norm} косвенно указывали на присутствие ингибитора в титре, не определяемом методом М.Каспер (1968) с поправкой Неймегена.

Для поддержания остаточной активности FVIII 2,0 (1,3–2,5)% у пациентов 3-й группы перед очередным введением профилактическая доза концентрата FVIII составляла 75 (50,0–88) МЕ/кг каждые 48 ч. У пациентов этой группы годовая потребность в концентрате FVIII [12900 (7740–14400) МЕ/кг] статистически значимо превышала таковую для пациентов без ингибиторов в анамнезе, составившую 5500 (4800–6240) МЕ/кг у пациентов 1-й группы и 4167 (3600–4680) МЕ/кг у пациентов 2-й группы ($p = 0,001$ для обеих групп сравнения).

Заключение

Из 23 обследованных пациентов с тяжелой гемофилией А у 12 (52%) детей период полувыведения введенного FVIII составил 12 ч, у 7 подростков (30%) – 18 ч, у 4 (18%) детей – 11 ч. Поэтому кратность профилактического введения концентрата FVIII следует определять индивидуально для каждого пациента. Расчет фармакокинетических показателей у каждого пациента позволил определить кратность введения концентрата FVIII с профилактической целью, составившую каждые 72, 96 или 48 ч, и избежать возникновения спонтанных кровотечений при таком лечении.

Сочетанное изменение таких параметров, как увеличение клиренса до 5,3 (4,3–5,6) мл/ч/кг, объема распределения для стационарного состояния (V_d) до 79 (75,0–83,0) мл/кг на фоне снижения AUC_{norm} до 14,7 (10,0–23,0)% $\times$ ч $\times$ кг/МЕ и показателя восстановления FVIII (*in vivo* recovery) до 1,27 (1,2–1,32)% после введения концентрата FVIII в дозе 1 МЕ/кг, косвенно указывает на присутствие ингибиторов, что было расценено нами как ингибиторный тип ответа на введение концентрата FVIII.

Ингибиторный тип ответа, сохраняющийся через 1 год после успешного завершения ИИТ у пациентов с ингибиторной формой тяжелой гемофилии А в анамнезе, объясняет, почему у этих пациентов после завершения ИИТ при вторичной профилактике годовая потребность в концентрате FVIII в 2 раза выше по сравнению с пациентами, не имевшими ингибитора в анамнезе.

Литература/References

1. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthopaedica Scand.* 1965;(Suppl 77):1-98.
2. Nilsson IM, Blomback M, Ahlberg A. Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia. *Proceedings of the 5th Congress of the World Federation of Hemophilia, Montreal 1968; Bibl Haematol, No. 34.* New York: Karger, 1970;111-24.
3. Björkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia.* 2003;9(Suppl. 1):101-8; discussion 109-10.

4. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3): 413-20.
5. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S; International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia.* 2011;17(1):2-10.
6. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(11): 815-32.
7. Björkman S, Oh M, Spotts G, Schroth P, Fritsch S, Ewenstein BM, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. *Blood.* 2012;119(2):612-8.
8. Hay CR, Broun S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Hemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.* 2006; 133(6):591-605.
9. Collins PW, Björkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost.* 2010 Feb;8(2):269-75. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03703.x. Epub 2009 Nov 23.
10. Morfini M, Lee M, Messori A. The design and analysis of half-life and recovery studies for factor VIII and factor IX. *Factor VIII/IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost.* 1991;66(3):384-6.
11. Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J; Factor VIII/IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee Communication. The design and analysis of pharmacokinetic studies of coagulation factors. On behalf of the Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Available at: http://c.yomcdn.com/sites/www.isth.org/resource/group/d4a6f49a-f4ec-450f-9e0f-7be9f0c2ab2e/official_communications/fviiipharco.pdf.

Информация о соавторах:

Волкова Людмила Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской онкологии и гематологии Белорусской медицинской академии последилового образования Минздрава Республики Беларусь
Адрес: 220013, Республика Беларусь, Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3
Телефон: (375-17) 265-4209, 263-42-09
E-mail: luidmila_volkova@mail.ru

Дмитриев Евгений Вячеславович, врач-интерн Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: 223053, Республика Беларусь, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Телефон: (375-17) 265-422263 42-22

Information about co-authors:

Ludmila I. Volkova, PhD in medicine, associate professor at the chair of paediatric oncology and haematology, Belorussian Medical Academy of Post-Graduate Education, Ministry of Health of the Republic of Belarus
Address: korp. 3, 3, ul. P. Brovki, Minsk, 220013, Respublika Belarus'
Phone: (375-17) 265-4209, 263-42-09
E-mail: luidmila_volkova@mail.ru

Evgeniy V. Dmitriev, MD, resident at the Republican Research and Practical Centre of Paediatric Oncology, Haematology and Microbiology, Ministry of Health of the Republic of Belarus
Address: 43, ul. Frunzenskaya, d. Borovlyany, Minsk raion, 223053, Respublika Belarus'
Phone: (375-17) 265-422263 42-22