

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-61-67

ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМ ДЛЯ НЕЗАВИСИМОЙ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ. ОПЫТ ОТДЕЛЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ГОСПИТАЛЯ «ЛАПИНО»

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, Ф.М. Аббасбейли¹, О.Л. Тимофеева¹, Т.Т. Валиев², А.Г. Жуков¹, Н.А. Купрышина³

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Применение микроинфузионных эластомерных помп для пролонгированного введения противоопухолевых лекарственных препаратов способствует улучшению качества жизни пациентов, получающих длительное цикловое лечение. Это во многом достигается за счет отсутствия венозных осложнений и инфузионных аллергических реакций при введении цитостатических агентов и таргетных препаратов.

Ключевые слова: микроинфузионные эластомерные помпы, качество жизни, цитостатические агенты, таргетные препараты

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Аббасбейли Ф.М. и др. Применение систем для независимой пролонгированной инфузионной терапии в лечении пациентов с гемобластозами. Опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». MD-Onco 2023;3(1):61–7. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-61-67

APPLICATION OF AUTONOMOUS EXTENDED INFUSION THERAPY SYSTEMS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH HEMOBLASTOSES. EXPERIENCE OF THE ONCOHEMATOLOGY DIVISION OF THE CLINICAL HOSPITAL “LAPINO”

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, F.M. Abbasbeyli¹, O.L. Timofeeva¹, T.T. Valiev², A.G. Zhukov¹, N.A. Kupryshina³

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Use of microinfusion elastomeric pumps for extended administration of antitumor drugs improves patients' quality of life during prolonged cyclic treatment because of the absence of venous complications and infusion allergic reactions during administration of cytostatic agents and targeted drugs.

Keywords: microinfusion elastomeric pumps, quality of life, cytostatic agents, targeted drugs

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Abbasbeyli F.M. et al. Application of autonomous extended infusion therapy systems in treatment of patients with hemoblastoses. Experience of the Oncohematology Division of the Clinical Hospital “Lapino”. MD-Onco 2023;3(1):61–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-61-67

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в лекарственной терапии как взрослых, так и пациентов детского возраста со злокачественными заболеваниями кроветворной ткани, улучшение качества жизни больных остается актуальной задачей. При внутривенном введении противоопухолевые агенты оказывают токсическое действие на стенки сосудов, вследствие чего увеличивается риск возникновения таких венозных осложнений, как флебит и экстравазация. Могут развиваться некрозы окружающих мягких тканей, облитерация сосудов, а при многократных венопункциях возможно существенное ограничение адекватного венозного доступа [1]. В связи с этим пациенты часто отказываются от продолжения лечения, что значительно снижает его эффективность.

С целью уменьшения риска развития нежелательных явлений при внутривенном введении противоопухолевых препаратов в настоящее время применяются инфузионные помпы, обеспечивающие пролонгированную доставку лекарственного вещества в контролируемом количестве, с определенной скоростью и продолжительностью поступления.

Микроинфузионные одноразовые эластомерные помпы (МОЭП) отличаются простотой использования, небольшими размерами и весом, независимостью от внешнего источника питания и могут применяться для введения широкого спектра противоопухолевых агентов как в стационаре, так и в амбулаторных условиях [2–4].

Пролонгированное поступление лекарственных препаратов посредством МОЭП у пациентов детского возраста с гемобластомами позволяет достичь длительной концентрации вводимого агента в сыворотке крови и обеспечить продленный противоопухолевый эффект [5]. По данным некоторых исследователей, благодаря такому введению цитостатических веществ (в частности, метотрексата в течение 24–36 ч) с использованием МОЭП детям с острым лимфобластным лейкозом получены высокие показатели 5-летней бессобытийной выживаемости, достигающие 91,4 % [6].

У детей с рецидивами и рефрактерным течением В-линейного острого лимфобластного лейкоза применяется блинатумомаб (биспецифическое антитело к CD19/CD3), особенности фармакокинетики и фармакодинамики которого обуславливают его использование путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 28 дней. Пролонгированное введение препарата с помощью МОЭП позволяет добиться оптимальной концентрации лекарственного агента в сыворотке крови и достичь высокой частоты общей выживаемости (83 %) в этой группе больных [7, 8].

Большинство режимов терапии как впервые выявленных, так и рецидивов злокачественных заболеваний кроветворной ткани во взрослой популяции пациентов

предполагает 1–2-часовую внутривенную инфузию алкилирующих агентов (циклофосфан, дакарбазин, цисплатин и др.), противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда (доксорубицин), антиметаболитов (гемцитабин) с определенной частотой введения [9].

Согласно классификации противоопухолевых препаратов в зависимости от типа повреждающего действия различают везиканты (доксорубицин, дакарбазин, бендамустин, винбластин, винкристин и др.), невезиканты (циклофосфамид, гемцитабин, бендамустин и др.) и иританты (метотрексат, цисплатин, этопозид и др.).

Так, в режимах CHOP и ABVD, широко используемых в клинической практике для лечения пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, применяется доксорубицин, обладающий кожно-нарывным действием, при внутривенном введении в ряде случаев вызывающий экстравазацию с последующим некрозом окружающих тканей, а при повторных введениях – развитие фибросклероза. В некоторых ситуациях может возникнуть необходимость в хирургическом вмешательстве. Другой препарат, входящий в состав программы CHOP, – циклофосфамид не обладает кожно-нарывным действием, однако при нарушении техники внутривенного введения может вызывать боль вокруг места инъекции и по ходу вен [10].

Пациенты с рецидивами лимфопролиферативных заболеваний, получившие многократные курсы противоопухолевой лекарственной терапии, с наличием сопутствующих заболеваний (коагулопатии, болезни периферических сосудов и др.), а также больные пожилого возраста входят в группу риска возникновения этих осложнений.

С появлением и внедрением в клиническую практику моноклональных антител (МКА) ритуксимаба и даратумумаба необходимость в использовании МОЭП увеличилась.

Исходя из особенностей фармакодинамики и фармакокинетики, МКА вводят 1 раз в месяц (ритуксимаб) (табл. 1) или 1 раз в неделю в течение первых 2 мес терапии (даратумумаб) (табл. 2). Способность МКА вызывать инфузионные реакции с различными клиническими симптомами привела к необходимости улучшения контроля скорости введения этих лекарственных средств.

При первом применении МКА вводят с постепенно увеличивающейся скоростью, как правило в течение 4–5 ч, в последующем при отсутствии побочных реакций возможна инфузия с постоянной скоростью. С этой целью успешно используют МОЭП.

В отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» МОЭП используются как для непрерывных 96-часовых инфузий, так и для менее продолжительного (от 1 до 4 ч) введения противоопухолевых лекарственных средств с различным механизмом действия.

Таблица 1. Режим терапии R-CHOP [11]

Table 1. Therapy regimen R-CHOP [11]

Лекарственный препарат Drug	Доза Dose	Способ введения Administration method	Дни введения Administration days
Ритуксимаб Rituximab	375 мг/м ² 375 mg/m ²	Внутривенная инфузия в течение 4–5 ч Intravenous infusion for 4–5 hours	0-й 0 th
Доксорубицин Doxorubicin	50 мг/м ² 50 mg/m ²	Внутривенно капельно в течение 1 ч Intravenously drip for 1 hour	1-й 1 st
Циклофосфамид Cyclophosphamide	750 мг/м ² 750 mg/m ²	Внутривенно капельно в течение 1 ч Intravenously drip for 1 hour	1-й 1 st
Винкристин Vincristine	1,4 мг/м ² 1,4 mg/m ²	Внутривенно Intravenously	1-й 1 st
Преднизолон Prednisolone	100 мг 100 mg	Внутрь Per os	1–5-й 1–5 th

Примечание. Лечение возобновляется на 22-й день.

Note. Treatment is resumed on day 22.

Таблица 2. Режим терапии Dara-PomD [12]

Table 2. Therapy regimen Dara-PomD [12]

Лекарственный препарат Drug	Доза Dose	Способ введения Administration method	Дни, режим введения Days, administration regimen
Даратумумаб Daratumumab	16 мг/кг 16 mg/kg	Внутривенная инфузия в течение 4–5 ч Intravenous infusion for 4–5 hours	1 раз в неделю с 1-й по 8-ю недели (всего 8 доз); 1 раз в 2 недели с 9-й по 24-ю недели (всего 8 доз); 1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессирования 1 time a week from 1 st to 8 th week (8 doses total); 1 time every 2 weeks from 9 th to 24 th week (8 doses total); 1 time every 4 weeks from 25 th week to progression
Помалидомид Pomalidomide	4 мг 4 mg	Внутрь Per os	1–21-й дни 1–21 st days
Дексаметазон Dexamethasone	40 мг 40 mg	Внутрь Per os	1 раз в 7 дней 1 time every 7 days

За последние 3 мес проведена лекарственная терапия 32 больным с впервые выявленными злокачественными заболеваниями кроветворной ткани и рецидивами. Продолжительность внутривенного введения противоопухолевых агентов составляла от 1 до 4 ч согласно режимам (табл. 3).

Микроинфузионные одноразовые эластомерные помпы Accufuser Series применялись для инфузии доксорубицина, циклофосфамида, бендамустина, гемцитабина, ритуксимаба и даратумумаба.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент Н., 66 лет, впервые обратился в Клинический госпиталь «Лапино» в ноябре 2022 г. Из анамнеза известно, что в сентябре 2022 г. больному была выполнена биопсия увеличенного лимфатического узла в левой паховой области. При гистологическом исследовании (рис. 1) выявлен плотный диффузный

пролиферат, состоящий из крупных лимфоидных клеток с преимущественно центробластной морфологией, наличием везикулярных ядер, умеренно развитой бледной цитоплазмой и четкими границами карิโอлеммы; обнаружены клетки с полиморфными ядрами и митозы.

Проведено иммуногистохимическое исследование (рис. 2): в опухолевых клетках выявлена диффузная выраженная мембранная экспрессия CD45 и CD20, умеренная и местами выраженная экспрессия BCL6 в ядрах более чем 30 % опухолевых клеток, диффузная выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия BCL2, очаговая слабая мембранная экспрессия CD10 (менее чем в 30 % клеток), диффузная выраженная ядерная экспрессия MUM1 (более чем в 30 % опухолевых клеток). Уровень пролиферативной активности (Ki-67) составил около 90 %. Отсутствует экспрессия CD30, CD3, Cyclin D1, CD23.

Таблица 3. Характеристика пациентов (n = 32)

Table 3. Characteristics of patients (n = 32)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Средний возраст, лет Mean age, years	59
Пол, n: Sex, n:	
мужской male	14
женский female	18
Диагноз, n: Diagnosis, n:	
классическая лимфома Ходжкина classical Hodgkin's lymphoma	3
диффузная В-крупноклеточная лимфома diffuse large B-cell lymphoma	14
периферическая Т-клеточная лимфома peripheral T-cell lymphoma	2
множественная миелома, рецидивирующее течение multiple myeloma, relapse	5
фоликулярная лимфома follicular lymphoma	5
хронический лимфолейкоз chronic lymphocytic leukemia	3
Режим химиотерапии, n: Chemotherapy regimen, n:	
Ве(бендамустин)Ге(гемцитабин)V Be(bendamustine)Ge(gemcitabine)V	1
А(доксорубицин)BVD A(doxorubicin)BVD	3
R(ритуксимаб)СН(доксорубицин, циклофосфамид)ОР R(rituximab)CH(doxorubicin, cyclophosphamide)OP	14
СН(доксорубицин, циклофосфамид)ОР CH(doxorubicin, cyclophosphamide)OP	1
R(ритуксимаб)-В R(rituximab)-B	8
Dara(даратумумаб)-PomD Dara(daratumumab)-PomD	5

Заключение: диффузная В-крупноклеточная лимфома, неспецифицированная (NOS).

Больному выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, по результатам которой выявлены увеличение селезенки (126 × 112 × 174 мм) и наличие в ее структуре неоднородного образования размерами 107 × 110 × 104 мм с гиперфиксацией радиофармпрепарата, а также увеличение лимфатического узла в левой паховой области до 34 × 24 мм с гиперфиксацией радиофармпрепарата.

На основании результатов проведенного обследования верифицирован диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома (NOS) с вовлечением селезенки и лимфатического узла в левой паховой области, ПА стадия.

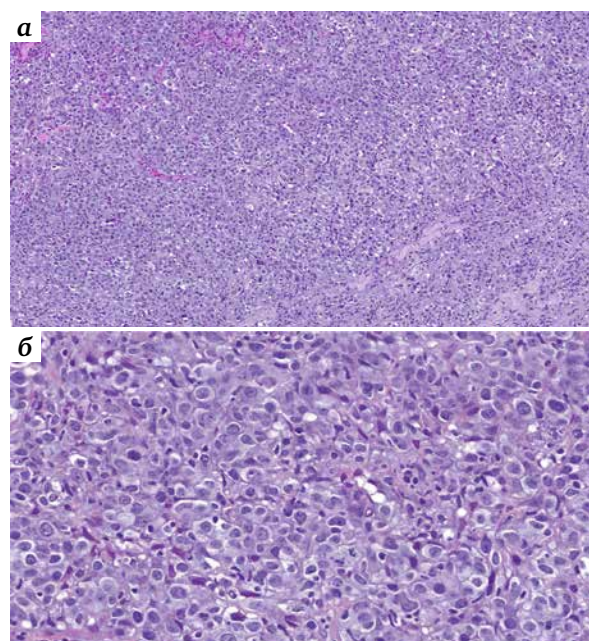


Рис. 1. Гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином): а – диффузный пролиферат из крупных лимфоидных клеток с умеренно развитой цитоплазмой (×100); б – смесь из клеток с морфологией центробластов и немногочисленных иммунобластов, с наличием митозов (×400)

Fig. 1. Histological examination (hematoxylin and eosin staining): a – diffuse proliferate consisting of large lymphoid cells with moderately developed cytoplasm (×100); б – mixture of cells with centroblast morphology and rare immunoblasts with mitoses (×400)

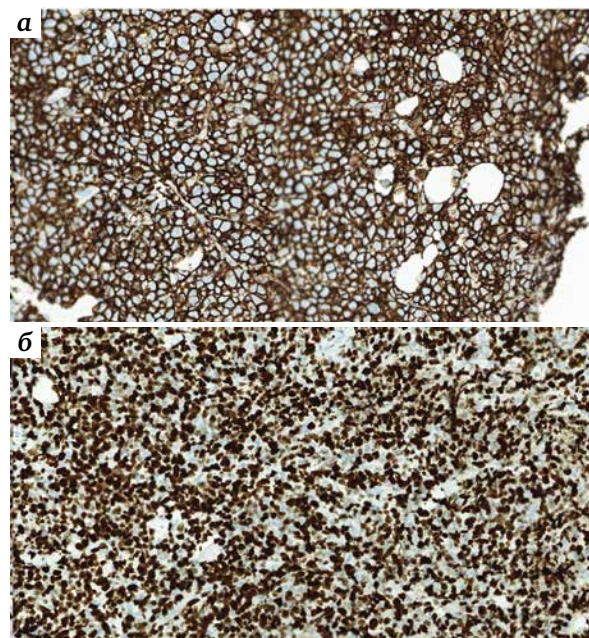


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование (×200): а – выраженная мембранная экспрессия CD20; б – высокая пролиферативная активность: Ki-67 – около 90 %

Fig. 2. Immunohistochemical examination (×200): a – significant membrane CD20 expression; б – high proliferative activity: Ki-67 about 90 %

Из сопутствующей патологии обращает на себя внимание наличие у пациента артериальной гипертензии II степени, II стадии, риск 4.

Согласно Российским и международным клиническим рекомендациям больному с ноября 2022 г. было проведено 2 цикла иммунохимиотерапии в режиме R-CHOP (ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно капельно в 0-й день; доксорубицин 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день; циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день; винкристин 1,4 мг/м² внутривенно в 1-й день; преднизолон 100 мг внутрь в 1–5-й дни; возобновление терапии на 22-й день).

Для введения ритуксимаба, доксорубицина и циклофосфамида использовались МОЭП Accufuser Series. Продолжительность инфузии ритуксимаба составила 4 ч, остальных лекарственных агентов – 1 ч. В связи с высоким риском развития аллергических реакций при первом введении, согласно инструкции, начальная скорость инфузии ритуксимаба составила 50 мг/ч с постепенным увеличением каждые 30 мин. При проведении 2-го цикла иммунохимиотерапии ритуксимаб вводился с постоянной скоростью.

За время наблюдения у пациента не было отмечено развития побочных инфузионных реакций, а также флебита и экстравазации. Лечение продолжено, планируется выполнение контрольного обследования с целью оценки противоопухолевого эффекта.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка М., 74 лет, обратилась в Клинический госпиталь «Лапино» в сентябре 2022 г. с жалобами на ноющие боли в области поясничного отдела позвоночника. Болевой синдром различной интенсивности отмечает с 2018 г. В том же году на основании проведенного комплексного обследования пациентке был установлен диагноз: множественная миелома с распространенным остеодеструктивным процессом, внескостными компонентами в области 3-го и 5-го ребер справа, L₁-позвонка, секрецией парапротеина G каппа-типа, IIIA стадия (Durie–Salmon). С декабря 2018 г. по август 2022 г. больной была проведена противоопухолевая лекарственная терапия в различных режимах с включением бортезомиба (VD), леналидомида (Rd), иксазомиба (IxaRd).

С целью оценки противоопухолевого эффекта проводимой терапии выполнено иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и суточной мочи, диагностировано 2-кратное увеличение секреции парапротеина G каппа-типа.

При морфологическом исследовании пунктата и последующем иммунофенотипировании методом проточной цитофлуориметрии в костном мозге выявлено 10,6 % плазматических клеток, aberrантных по экспрессии маркеров CD45 и CD19 (рис. 3–6).

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению множественной миеломы, учитывая

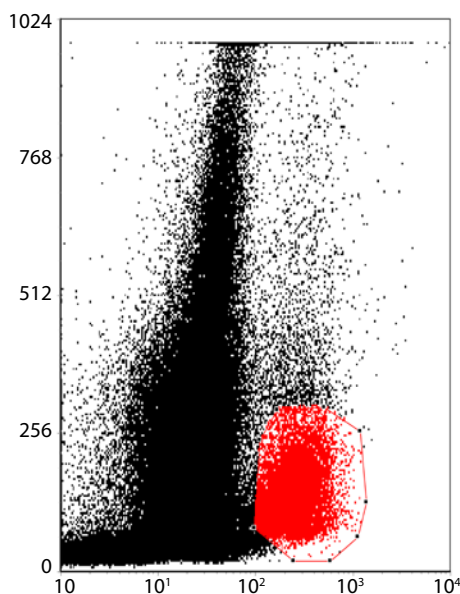


Рис. 3. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом)

Fig. 3. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red)

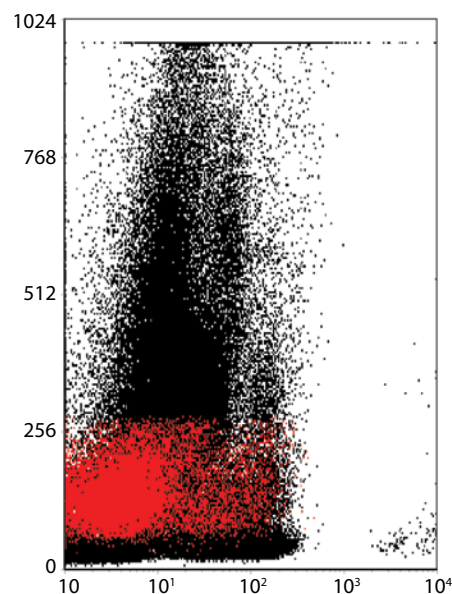


Рис. 4. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD45 на плазмоцитах; по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 4. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD45 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

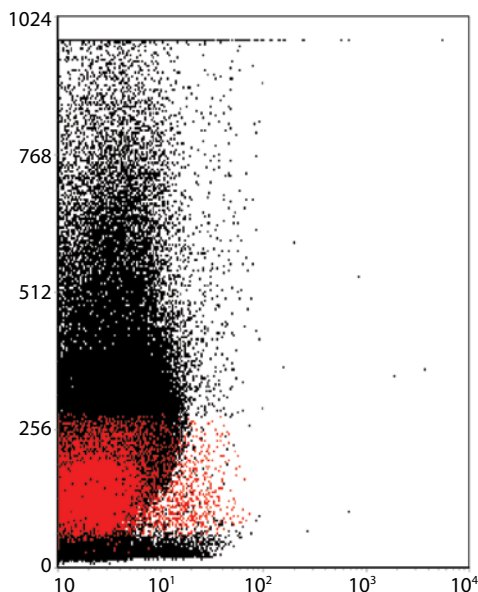


Рис. 5. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD19 на плазмоцитах; по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 5. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD19 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

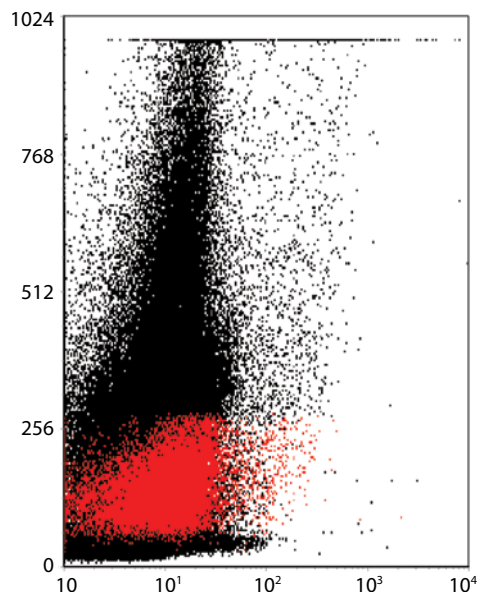


Рис. 6. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD56 на плазмоцитах; по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 6. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD56 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

развитие двойной рефрактерности, больной с сентября 2022 г. была начата терапия с включением моноклонального анти-CD38 антитела даратумумаба (режим DaraPomD). Для еженедельных инфузий даратумумаба применялись МОЭП Accufuser Series. Согласно инструкции по применению, первые 2 раза препарат вводился с начальной скоростью 50 мл/ч с дальнейшим увеличением каждый час. В связи с удовлетворительной переносимостью, отсутствием инфузионных реакций последующие инфузии даратумумаба осуществлялись с постоянной скоростью.

При оценке противоопухолевого эффекта после 2 циклов DaraPomD (8 введений даратумумаба) отмечено снижение секреции парапротеина G kappa-типа более чем в 2 раза – частичная иммунохимическая ремиссия.

В пунктате костного мозга выявлено 2,2 % плазматических клеток, из них с aberrantным иммунофенотипом – 0,29 %, что подтверждает наличие минимальной остаточной болезни (МОБ-позитивный статус).

На фоне проводимой терапии пациентка отмечает значительное уменьшение болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника, отсутствие аллергических инфузионных реакций при введении даратумумаба и удовлетворительную переносимость лечения в целом.

Учитывая достигнутый противоопухолевый эффект, лечение в режиме DaraPomD продолжено.

Применение МОЭП для инфузии лекарственных противоопухолевых средств у пациентов со злокачественными заболеваниями кроветворной ткани позволило избежать возникновения флебитов и экстравазации, а также инфузионных реакций при введении МКА.

Все пациенты отметили незначительное ограничение жизнедеятельности в процессе длительного циклового лечения, а отсутствие побочных реакций позволило выполнить всю запланированную программу терапии без нарушения тайминга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимущество использования МОЭП для внутривенных инфузий противоопухолевых лекарственных препаратов не вызывает сомнения. Применение МОЭП у пациентов пожилого возраста, входящих в группу риска по возможному повреждению вен из-за наличия у них, в частности, сопутствующих заболеваний, является оправданным. Благодаря отсутствию повреждающего действия цитостатических агентов на вены и аллергических реакций при инфузии МКА вследствие полного контроля скорости их введения МОЭП значительно улучшают качество жизни пациентов на протяжении всего периода лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kreidieh F.Y., Moukadem H.A., El Saghir N.S. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol* 2016;7(1):87–97. DOI: 10.5306/wjco.v7.i1.87
2. Skryabina E.A., Dunn T.S. Disposable infusion pumps. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(13):1260–8. DOI: 10.2146/ajhp050408
3. Evans J.M., Qiu M., MacKinnon M. et al. A multi-method review of home-based chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2016;25(5):883–902. DOI: 10.1111/ecc.12408
4. Giuliano K.K., Penoyer D., Mahuren R.S., Bennett M. Intravenous smart pumps during actual clinical use: a descriptive comparison of primary and secondary infusion practices. *J Infus Nurs* 2021;44(3):128–36. DOI: 10.1097/NAN.0000000000000415
5. Mann J.R., Abrams L.D., Deeble T.J., Stuart J. Prolonged intermittent cytotoxic therapy in children using a microinfusion pump. *Lancet* 1970;2(7683):1116–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(70)92301-9
6. Yu C.H., Jou S.T., Su Y.H. et al. Clinical impact of minimal residual disease and genetic subtypes on the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2023;129(5):790–802. DOI: 10.1002/cncr.34606
7. Robinson H.R., Qi J., Cook E.M. et al. A CD19/CD3 bispecific antibody for effective immunotherapy of chronic lymphocytic leukemia in the ibrutinib era. *Blood* 2018;132(5):521–32. DOI: 10.1182/blood-2018-02-830992
8. Locatelli F., Zugmaier G., Rizzari C. et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(9):843–54. DOI: 10.1001/jama.2021.0987
9. Абдурахманов Д.Т., Абузарова Г.Р., Агеева Т.А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под ред. проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М., 2018. 470 с.
Abdurakhmanov D.T., Abuzarova G.R., Ageeva T.A. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. by I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2018. 470 p. (In Russ.).
10. Буйденко Ю.В. Рекомендации по профилактике и лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов. Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):156–66. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-48
Buidenok Yu.V. Recommendations for the prevention and treatment of the effects of extravasation of antitumor drugs. *Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumours: Practical recommendations of RUSSCO* 2021;11(3s2):156–66. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-48
11. Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Османов Е.А. и др. Фолликулярная лимфома. Современная онкология 2020;22(2):34–51. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131
Babicheva L.G., Tumyan G.S., Osmanov E.A. et al. Follicular lymphoma. *Sovremennaya oncologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(2):34–51. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131
12. Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(3):309–22. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.014

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациентов;

Т.Т. Валиев: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи;

А.Г. Жуков, Н.А. Купрышина: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analysis of publications on the topic of the article, article writing;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: performing diagnostic procedures, analysis of the data obtained, patients observation;

T.T. Valiev: research design development, analysis of literature data on the topic of the article, provision of materials, article writing, final approval of the article text;

A.G. Zhukov, N.A. Kupryshina: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированные согласия на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consents to the publication of their data.

Статья поступила: 17.01.2023. Принята к публикации: 10.02.2023.

Article submitted: 17.01.2023. Accepted for publication: 10.02.2023.