

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200481>

Обзор

# Ифосфамид/циклофосфамид-индуцированная метгемоглобинемия при лечении гемобластозов у детей

Т.Т. Валиев<sup>✉1,2</sup>, Ю.С. Коркина<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉timurvaliev@mail.ru

## Аннотация

Редкие побочные эффекты применения уже известных химиопрепаратов представляют собой сложную задачу для клинициста. В настоящей статье описано развитие метгемоглобинемии (МГ) после использовании ифосфамида и циклофосфамида при лечении острого лимфобластного лейкоза и лимфомы Беркитта у 15 пациентов детского возраста. И если развитие МГ при использовании ифосфамида описано в мировой литературе в виде единичных случаев, то циклофосфамид-индуцированная МГ в настоящей статье представлена впервые в отечественной клинической практике. Подробно приводятся патофизиологические основы развития МГ и препараты-индукторы. Отдельное внимание уделено наследственным вариантам МГ и возможным сочетаниям наследственных и препарат-индуцированных вариантов. Авторы приводят клинические и лабораторные критерии диагностики МГ, рекомендации по лечению данного осложнения.

**Ключевые слова:** метгемоглобинемия, ифосфамид, циклофосфамид, острый лимфобластный лейкоз, лимфома Беркитта, лечение, дети.

**Для цитирования:** Валиев Т.Т., Коркина Ю.С. Ифосфамид/циклофосфамид-индуцированная метгемоглобинемия при лечении гемобластозов у детей. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 139–142. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200481

Review

# Ifosfamide/cyclophosphamide-induced methemoglobinemia in pediatric patients with hemoblastoses

Timur T. Valiev<sup>✉1,2</sup>, Yulia S. Korkina<sup>1</sup><sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉timurvaliev@mail.ru

## Abstract

Rare side effects of already known chemotherapy drugs are a difficult case for clinician. In this article, there is a description of 15 cases of the development of methemoglobinemia after the use of ifosfamide and cyclophosphamide in the therapy of acute lymphoblastic leukemia and Burkitt lymphoma. And when ifosfamide-induced methemoglobinemia is already described in the world literature as a form of isolated cases, cyclophosphamide-induced one is presented for the first time in this article in our (domestic) clinical practice. Both pathophysiological basis and inducer drugs are described in the article in detail. Special attention is paid to hereditary variants of methemoglobinemia and to possible combinations of hereditary and drug-induced variants. Clinical and laboratory criteria for the methemoglobinemia diagnosis and corresponding treatment recommendations are provided by the authors.

**Key words:** methemoglobinemia, ifosfamide, cyclophosphamide, acute lymphoblastic leukemia, Burkitt's lymphoma, treatment, children.

**For citation:** Valiev T.T., Korkina Y.S. Ifosfamide/cyclophosphamide-induced methemoglobinemia in pediatric patients with hemoblastoses. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 139–142. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200481

## Введение

Основу современных программ терапии острых лейкозов и лимфом у детей составляет интенсивная многокомпонентная химиотерапия. Включение в протоколы лечения препаратов, направленных на различные этапы деления и функционирования опухолевой клетки (антиметаболиты, ингибиторы митоза, алкилирующие агенты, ферментные препараты и др.), позволяет максимально эффективно элиминировать опухолевый клон и способствует предотвращению появления опухолевой резистентности.

Алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид) занимают одно из ведущих мест в протоколах лечения острого лимфобластного лейкоза и лимфом у детей. Помимо высокой эффективности в составе полихимиотерапевтиче-

ских режимов, терапия данными препаратами сопровождается развитием миелосупрессии, астенического синдрома, стоматита, тошноты/рвоты, геморрагического цистита, гепато-, кардио- и нейротоксичности, что требует проведения сопроводительной терапии при использовании циклофосфамида и ифосфамида.

Крайне редким, но описанным осложнением при использовании ифосфамида (реже циклофосфамида) является развитие метгемоглобинемии (МГ) [1, 2]. Одной из основных причин образования метгемоглобина (MetHb) в крови до критических значений является действие веществ, обладающих MetHb-образующей функцией (MetHb-образователи): это оксиды азота, органические и неорганические нитро- и аминоксиды, фенолы, хлораты, сульфоны.

В настоящее время известны следующие MetHb-образователи:

- соли азотистой кислоты – нитрит натрия [3];
- алифатические нитриты: амилнитрит, изопропилнитрит, бутилнитрит;
- ароматические амины: анилин, аминофенол;
- ароматические нитраты: динитробензол, хлорнитробензол;
- производные гидросиламина – фенилгидросиламин;
- производные гидразина – фенилгидразин.

При попадании в организм MetHb-образователи непосредственно либо через свои активные метаболиты индуцируют окисление железа, входящего в состав гемоглобина. Степень выраженности МГ зависит от дозы, скорости метаболизма и биоактивации MetHb-образователя [4].

Помимо MetHb, при токсическом воздействии на эритроциты происходит образование еще одного патологического продукта – сульфгемоглобина – за счет повреждения SH-групп β-93-цистеина внутриэритроцитарных ферментов и липопротеидов клеточных мембран. В нормальных условиях функционирование гексомонофосфатного шунта обеспечивает достаточный уровень продукции никотинамидадениндинуклеотида (НАД-Н), необходимого для восстановления глутатиона, который, в свою очередь, защищает SH-группы. В 100 мл эритроцитарной массы содержится 160–380 мкмоль глутатиона, окисление которого происходит под действием глутатионпероксидазы, а общее количество глутатиона снижается в условиях недостаточного количества НАД-Н, что наблюдается при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). Данное состояние усугубляется поддерживаемым окислительным стрессом, индуцируемым лекарственными препаратами, их метаболитами и непосредственно опухолевым процессом, когда происходит образование нестабильного гемоглобина, требующего восстановления. В результате увеличивается содержание окисленной формы глутатиона, и наиболее незащищенные SH-группы становятся особенно уязвимыми.

Если процесс MetHb-образования является обратимым за счет работы редуктазных систем, способствующих формированию нормального гемоглобина, то сульфгемоглобин – пример необратимого деривата гемоглобина. Сульфгемоглобин даже в минимальных концентрациях не встречается в нормальной крови и не способен обратимо присоединять кислород, несмотря на содержание железа в двухвалентной форме [4].

Помимо индуцированных вариантов МГ, существуют врожденные формы данного патологического состояния, в основе которых лежит дефицит фермента НАДФ-цитохром-b5-редуктазы. Для 1-го (наиболее распространенного) типа характерен дефицит НАДФ-цитохром-b5-редуктазы в эритроцитах. При 2-м типе дефицит фермента отмечен во всех тканях организма, клинически заболевание дебютирует в младенческом возрасте и проявляется микроцефалией, энцефалопатией, замедлением психомоторного развития и задержкой роста ребенка. При 3-м типе врожденного дефицита НАДФ-цитохром-b5-редуктазы она недостаточно активна в лейкоцитах, тромбоцитах и эритроцитах, тогда как при 4-м типе регистрируется дефицит только цитохрома-b5 в эритроцитах [5–7].

Степень выраженности клинических проявлений МГ определяется глубиной формирующейся гипоксии (гемический тип), которая, в свою очередь, прямо пропорционально коррелирует с концентрацией MetHb в крови (табл. 1) [8].

Одним из первых клинических проявлений МГ является цианоз кожных покровов и видимых слизистых оболочек, что отмечено при уровне MetHb в крови 15–20% (что составляет 1,5 г/дл). Цианотичный оттенок кожи может варьировать до коричневого и распространяться относительно равномерно на все участки кожных покровов [4]. В присутствии сульфгемоглобина происходит резкое усиление цианоза. По мере повышения концентрации MetHb в крови происходит токсико-гипоксическое действие на органы и ткани с угнетением деятельности нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Негативные эффекты проявляются при содержании сульфгемоглобина в крови в

**Таблица 1. Клинические проявления МГ в зависимости от уровня MetHb**  
**Table 1. Clinical manifestations of methemoglobinemia (MH) depending on MetHb level**

Содержание MetHb, %	Проявления
0–10	Отсутствуют
10–15	Умеренный цианоз кожи и слизистых
15–20	Выраженный цианоз кожи и слизистых, возбуждение, головная боль
20–45	Беспокойство, слабость, оглушенность, тахикардия, одышка при физической нагрузке
45–55	Угнетение сознания, ступор
55–70	Брадикардия, аритмия, судороги, гипотония, кома
>70	Сердечная недостаточность, смерть

меньших количествах – около 0,5 г/дл. Проводить дифференциально-диагностический поиск мет- и сульфгемоглобинемии возможно с помощью спектрофотометрических методов исследования.

Следовательно, представленные выше клинико-патогенетические механизмы развития МГ при использовании ифосфамида/циклофосфамида могут быть обусловлены:

- непосредственными продуктами метаболизма ифосфамида/циклофосфамида и/или их взаимодействием с другими медикаментами терапии;
- латентными формами врожденного дефицита Г-6-ФД;
- латентными формами врожденной МГ.

Ифосфамид поступает в организм в неактивной форме (пролекарство) и под действием микросомальных ферментов печени превращается в активные метаболиты: акролеин и фосфамидный азотистый иприт. При метаболизме циклофосфамида также обнаруживается акролеин, но не фосфамидный азотистый иприт. С учетом несколько более частых случаев МГ при использовании ифосфамида можно предположить, что фосфамидный азотистый иприт и/или его метаболиты являются активными MetHb-образователями. В реализации биологических эффектов азотистого иприта, включая противоопухолевый, значительная роль принадлежит продуктам его биотрансформации. В жидких средах организма происходит диссоциация азотистого иприта и его метаболитов с образованием алкильных группировок. Следующим этапом метаболизма азотистого иприта является циклизация хлорэтильных групп с образованием катиона этиленаммония, в состав которого входит четырехвалентный азот, обладающий выраженным сродством к аминокислотным группам, α-амин- и α-карбокисильным аминокислотным группам, к имидазольной группе гистидина и большому спектру фосфорсодержащих органических соединений. Среди фосфорсодержащих соединений, инактивация которых происходит под действием азотистого иприта, наибольшее значение имеют ключевые ферментные системы клетки: гексокиназа, креатин- и пируватфосфокиназа, а также дезаминаза адениловой кислоты, ацетилхолинэстераза, холиноксидаза. Еще одной мишенью для азотистого иприта является ДНК клетки, атаке в которой подвергается гуанин в 7-м положении. В результате нарушений гликозидных связей возможны «выпадение» гуаниновых фрагментов и формирование мутации. В связи с непосредственным воздействием на ДНК наиболее чувствительными к азотистому иприту оказываются активно делящиеся клетки.

Образующийся в ходе метаболизма ифосфамида азотистый иприт может связываться в сыворотке крови с альбумином, что, как показали исследования *in vitro*, потенцирует цитостатические эффекты химиопрепарата. Не менее обоснованной является гипотеза о том, что под действием азотистого иприта происходит нарушение связи в системе «ДНК–белок» ядра клетки.

Не только лекарственные препараты и их метаболиты могут вызывать МГ, но и особенности метаболизма эритроцитов способны усугублять и потенцировать МГ. Так, одной из причин снижения способности гемоглобина к репарации является врожденный дефицит фермента Г-6-ФД. Данное

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с МГ, развившейся после терапии ифосфамидом/циклофосфамидом  
Table 2. Clinical characteristic of patients with MH developed after ifosfamide/cyclophosphamide therapy

Номер пациента	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Препарат-индуктор, номер введения	РД, мг	СД, мг	Уровень MetHb в дебюте МГ, %	Уровень MetHb через 24 ч от начала лечения, %
1	М	11	ЛБ	Ифосфамид, 9	800	7200	24,7	0,7
2	М	9	ЛБ	Ифосфамид, 8	800	6400	33	0,5
3	М	7	ЛБ	Ифосфамид, 1	560	560	27	3,2
4	М	3	ЛБ	Ифосфамид, 2	560	1120	23,4	2
5	М	5	ЛБ	Ифосфамид, 1	560	560	37	1,5
6	Ж	12	ОЛЛ	Ифосфамид, 3	610	1830	37,1	15
7	Ж	13	ДВКЛ	Ифосфамид, 10	1200	12 000	32,3	2,1
8	Ж	3	ЛБ	Ифосфамид, 1 Циклофосфамид, 1	460 115	460 115	31,8 24	2,3 1,1
9	М	13	ОЛЛ	Ифосфамид, 1	960	960	31,1	1,9
10	М	9	ЛБ	Ифосфамид, 7	760	5320	37	2,2
11	М	8	ОЛЛ	Циклофосфамид, 3	200	600	23,4	3,1
12	М	6	ОЛЛ	Ифосфамид, 3	490	1470	38,9	2,5
13	М	11	ОЛЛ	Ифосфамид, 8	800	6400	22,9	2,4
14	М	5	ОЛЛ	Ифосфамид, 5	750	3750	26,5	1,7
15	М	6	ЛБ	Ифосфамид, 1	688	688	21	2,6

**Примечание.** РД – разовая доза препарата-индуктора, СД – суммарная доза препарата-индуктора к моменту развития МГ.

патологическое состояние обусловлено точечными мутациями в гене Г-6-ФД и передается по наследству как неполный доминантный сцепленный с полом признак. Отмечено, что дефицит Г-6-ФД в эритроцитах для некоторых этнических групп является положительным признаком, поскольку эритроциты гетерозигот по дефициту Г-6-ФД являются менее подходящими для *Plasmodium falciparum*, чем эритроциты с нормальной активностью фермента. И в некоторых этнических группах дефицит Г-6-ФД в эритроцитах является преимущественным фактором, что следует иметь в виду при назначении ифосфамида/циклофосфамида и прогнозировании возможного развития МГ. Общая численность лиц с дефицитом активности Г-6-ФД составляет 400 млн человек в мире. Наиболее часто дефицит Г-6-ФД отмечен в Африке, на Среднем Востоке, тропической Азии, субтропических зонах и Средиземноморье. Относительно нечасто дефицит Г-6-ФД встречается в Европе и Северной Америке. В Российской Федерации дефицит активности Г-6-ФД в эритроцитах наблюдается не более чем у 2% населения.

С клинико-гематологических позиций дефицит Г-6-ФД может протекать от бессимптомных форм до рецидивирующего кризового течения. Возможны эпизоды гемолитических кризов, течение хронической несфероцитарной гемолитической анемии, желтухи новорожденных [9]. При врожденных формах дефицита Г-6-ФД в случаях контакта с MetHb-образователями клинические проявления МГ будут более выраженными, чем у лиц с нормальной активностью фермента. Помимо наследственной ферментной недостаточности Г-6-ФД, имеются данные о наличии латентной наследственной МГ, проявляемой при контакте с MetHb-образователем (в том числе с ифосфамидом) [5]. Наследственные МГ чаще встречаются среди ряда этнических групп Гренландии, Аляски, спорадические случаи этой патологии отмечены в странах Европы и Азии. В РФ наследственная МГ ферментного происхождения регистрируется у коренных жителей Якутии [10, 11].

Следовательно, в связи с крайней редкостью лекарственно-индуцированной МГ каждое новое исследование возможности ее сочетания с наследственными дефектами ферментных систем и этническими особенностями МГ представляет большой интерес.

## Пациенты и методы

В детском отделении химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2010 по 2020 г. терапия с использованием ифосфамида и/или циклофосфамида проведена 261 пациенту с гемобластозами (137 больных острым лимфобластным лейкозом и 124 – неходжкинскими лимфомами). В 15 (5,7%) случаях отмече-

на МГ. У 14 (5,4%) больных препаратом-индуктором МГ был ифосфамид, в 1 (0,3%) случае – циклофосфамид. Диагноз МГ устанавливался на основании клинической картины, данных показателей MetHb крови и исследования сатурации крови.

## Результаты и обсуждение

Средний возраст больных составил 8,07 года (от 3 до 13 лет), лица мужского пола – 12 (80%) человек, женского – 3 (20%). Среди 15 больных, терапия которых осложнилась развитием МГ, 8 (53,3%) были с лимфомой Беркитта (ЛБ), 1 (6,7%) – с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ), 6 (40%) – с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Данные о пациентах, сроках развития МГ и уровне MetHb представлены в табл. 2.

Следует отметить, что ифосфамид-индуцированная МГ развивалась на 1-е введение препарата только в 5 (30%) клинических случаях, у остальных 10 (70%) больных данное осложнение возникало на 2–10-е введение препарата. Единственный случай МГ, отмеченный после введения циклофосфамида, произошел на 3-м введении препарата, когда суммарная доза достигла 600 мг.

У всех пациентов наблюдалась яркая клиническая картина МГ: выраженный цианоз с фиолетовым оттенком видимых слизистых и ногтевых пластин, носогубного треугольника, пальцев рук, бледность кожных покровов, снижение сатурации до 75–85%, слабость. Для купирования данного состояния проводились кислородотерапия увлажненным кислородом из расчета 4 л/м<sup>2</sup>, внутривенное введение аскорбиновой кислоты (200–300 мг/сут), заместительная терапия эритроцитарной взвесью. В 14 случаях клинические и лабораторные признаки МГ купировались в течение 24 ч. В 1 случае через 24 ч от начала терапии уровень MetHb составил 15%. Продолжение введения аскорбиновой кислоты, эритроцитарной взвеси привело к снижению MetHb до 10% на 4-е сутки терапии. В связи с длительной персистенцией МГ к терапии добавлен дексаметазон, что привело к снижению показателя MetHb до 3,4% на 5-й день лечения.

Несмотря на развитие данного редкого осложнения при лечении гемобластозов у детей, у всех пациентов терапия продолжена в полном объеме с исключением из полихимиотерапевтического лечения антимиетаболитов. В 1 случае (пациентка №8) предпринята попытка заменить ифосфамид на циклофосфамид, при метаболизме которого не происходит образования фосфамидного азотистого иприта. Последний считается основным MetHb-образователем. Тем не менее данная тактика оказалась неэффективной, и у пациентки вновь развился эпизод МГ после введения циклофосфамида, что подтвердило неэффективность замены

ифосфамида на циклофосфамид в дальнейших блоках терапии.

Однако развитие МГ никак не повлияло на общую выживаемость. В итоге 14 (93,3%) пациентов из 15 включенных в анализ завершили терапию по протоколу с исключением из дальнейшего лечения ифосфамида/циклофосфамида. Один пациент (с рецидивом ОЛЛ) умер в связи с рефрактерным течением заболевания.

### Заключение

Развитие МГ при терапии ифосфамидом/циклофосфамидом является крайне редким осложнением, обусловленным неблагоприятным действием на эритроциты и гемоглобин продуктов метаболизма ифосфамида, основным MetHb-образователем из которых является фосфамидный азотистый иприт. При терапии циклофосфамидом образования фосфамидного азотистого иприта не происходит, однако МГ в меньшей степени развивается и при лечении циклофосфамидом, что заставляет предполагать образование дополнительных метаболитов, активирующих MetHb-образование. Также факторами развития МГ в ответ на терапию ифосфамидом/циклофосфамидом являются существующие в организме латентная наследственная МГ и дефицит ферментных систем (Г-6-ФД), которые могут клинически проявляться в ответ на действие MetHb-образователей. Следует помнить и о комплексном лекарственном взаимодействии при проведении полихимиотерапии.

В случаях развития ифосфамид-индуцированной МГ замена его на циклофосфамид не показана. Оптимальной тактикой, как показывает наш опыт, являются терапия увлажненным кислородом, аскорбиновой кислотой, заместительная терапия эритроцитной взвесью и в редких случаях – дексаметазон. Назначение метиленового синего показано при уровне MetHb>50% (среди больных, включенных в настоящее исследование, значений MetHb>50% не было). Но даже развитие такого осложнения терапии, как МГ, требующая исключения из последующей терапии ифосфамида/циклофосфамида, не привела к снижению показателей выживаемости больных: 14 (93,3%) из 15 пациентов, включенных в исследование, живы.

Таким образом, при терапии ифосфамидом/циклофосфамидом необходимо помнить о таком редком осложнении, как МГ, которая может развиваться как при первом введении препарата, так и по мере накопления суммарной дозы. При первых клинических симптомах МГ проводится исследование крови на содержание MetHb, и при подтверждении диагноза МГ ифосфамид/циклофосфамид должны быть отменены и начата терапия, направленная на повышение оксигенации крови и элиминацию MetHb.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### Литература/References

- Hadjiliadis D, Govert JA. Methemoglobinemia after infusion of ifosfamide chemotherapy: first report of a potentially serious adverse reaction related to ifosfamide. *Chest* 2000;118 (4): 1208–10.
- Shehadeh N, Dansey R, Seen S, Abella E. Cyclophosphamide-induced methemoglobinemia. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32 (11): 1109–10.
- Атажанов Т.Б., Шведов К.С. Клинический случай метгемоглобинемии. *Академическая наука – проблемы и достижения*. 2019: 21–4. [Atazhanov T.B., Shvedov K.S. Clinical case of methemoglobinemia. *Academic Science – Problems and Achievements*. 2019: 21–4 (in Russian).]
- Куценко С.А. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. СПб.: Фолиант, 2004. [Kutsenko S.A. *Military toxicology, radiobiology and medical protection*. Saint Petersburg: Foliant, 2004 (in Russian).]
- Берман Р.Э., Клигман Р.М., Дженсон Х.Б. Педиатрия по Нельсону. Т. 4. М.: Рид Элсивер; 2009. [Berman R.E., Klighman R.M., Jenson Kh.B. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Vol. 4. Moscow: Rid ElSivser; 2009 (in Russian).]
- Клейменова И.С., Швырев А.П., Середняк В.Г. и др. Врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия II типа. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011; 56 (6): 80–7. [Kleimenova I.S., Shvyrev A.P., Serednyak V.G. et al. Type II hereditary enzymopenic methemoglobinemia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011; 56 (6): 80–7 (in Russian).]
- Галеева Н.М., Клейменова И.С., Ненасшева С.А. и др. Наследственная метгемоглобинемия I и II типов: описание трех случаев с молекулярно-генетической верификацией. *Медицинская генетика*. 2012; 11 (6): 39–45. [Galeeva N.M., Kleymenova I.S., Nenasheva S.A. et al. Recessive co genetal methemoglobinemia type I and II: 3 case reports with molecular confirmation. *Medical Genetics*. 2012; 11 (6): 39–45 (in Russian).]
- Бахрамов С.М., Мардонов А.К., Ашрабходжаева К.К., Турабов А.З. Метгемоглобинемии. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2015; 3: 56–62. [Bakhramov S.M., Mardonov A.K., Ashrabkhozhaeva K.K., Turabov A.Z. *Methemoglobinemias*. *Kazan Medical School Diary*. 2015; 3: 56–62 (in Russian).]
- Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста. СПб.: Гиппократ; 2009. [Alekseev N.A. *Pediatric Hematology and Immunology*. Saint Petersburg: Hippocrates; 2009 (in Russian).]
- Файнштейн Ф.Э., Козинцев Г.И., Бахрамов С.М., Хохлова М.П. Болезни системы крови. Ташкент: Медицина, 1977. [Fainshtein F.E., Kozinets G.I., Bakhramov S.M., Khokhlova M.P. *Diseases of the blood system*. Tashkent: Medicine, 1977 (in Russian).]
- Галеева Н.М., Назаренко Л.П., Назаренко С.А. и др. Молекулярно-генетическая причина наследственной метгемоглобинемии первого типа в Якутии. *Медицинская генетика*. 2006; 5 (9): 15–21. [Galeeva N.M., Nazarenko L.P., Nazarenko S.A. et al. Molekuliarno-geneticheskaja prichina nasledstvennoi metgemoglobinemii pervogo tipa v Yakutii. *Medical Genetics*. 2006; 5 (9): 15–21 (in Russian).]

### Информация об авторах / Information about the authors

**Валиев Тимур Теймуразович** – д-р мед. наук, зав. детским отделением химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. детской онкологии им. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Коркина Юлия Сергеевна** – врач-ординатор детского отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Timur T. Valiev** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Yulia S. Korkina** – Medical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020