

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2025-12-1-77-88>

Руководство по профилактике и коррекции нежелательных явлений у пациентов, получающих терапию препаратом динутуксимаб бета

Г.Б. Сагоян¹, А.М. Сулейманова¹, Р.Х. Папян²⁻⁴, М.В. Рубанская¹, С.А. Кулева⁵, Н.В. Матинян^{1,6},
А.Г. Галанскова¹, Д.Д. Сидорова¹, Д.А. Терехина¹, Т.С. Бельшева¹, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²Научно-исследовательский институт иммуноонкологии; Армения, 0014, Ереван, ул. Нерсисян, 7;

³АОЗТ «Гематологический центр имени профессора Р.О. Еоляна» Минздрава Республики Армения;

Армения, 0014, Ереван, ул. Нерсисян, 7;

⁴Ереванский государственный медицинский университет; Армения, Ереван, 0025, ул. Корюн, 2;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁶ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

Руководство по профилактике и коррекции нежелательных явлений (НЯ) у пациентов, получающих терапию препаратом динутуксимаб бета, представляет собой рекомендации по оценке риска развития, профилактике и коррекции НЯ.

Ключевые слова: руководство, нейробластома, иммунотерапия, динутуксимаб бета, нежелательные явления

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Сулейманова А.М., Папян Р.Х., Рубанская М.В., Кулева С.А., Матинян Н.В., Галанскова А.Г., Сидорова Д.Д., Терехина Д.А., Бельшева Т.С., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Руководство по профилактике и коррекции нежелательных явлений у пациентов, получающих терапию препаратом динутуксимаб бета. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):77–88.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

А.М. Сулейманова: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Р.Х. Папян: руководитель мультидисциплинарной группы по заболеваниям опорно-двигательной системы, педиатрический руководитель, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института иммуноонкологии, заведующая отделением детской онкологии Гематологического центра им. проф. Р.О. Еоляна, преподаватель кафедры детской онкологии и гематологии Ереванского государственного медицинского университета, сопредседатель Рабочей группы по вопросам подростков и молодых людей Международного общества детской онкологии (SIOP), e-mail: ruzannararyan92@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1949-6280>

М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

С.А. Кулева: д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделом анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657, AuthorID: 884136

А.Г. Галанскова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ag@galanskova.ru; <https://orcid.org/0009-0008-8044-570X>

Д.Д. Сидорова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: darya.kochetova.1993@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-6559-5359>

Д.А. Терехина: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: daria.terekhina1@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-5989-3521>

Т.С. Бельшева: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

Guidance for the prevention and management of adverse events in patients receiving dinutuximab beta therapy

G.B. Sagoyan¹, A.M. Suleymanova¹, R.Kh. Papyan²⁻⁴, M.V. Rubanskaya¹, S.A. Kulyova⁵, N.V. Matinyan^{1,6}, A.G. Galanskova¹, D.D. Sidorova¹, D.A. Terekhina¹, T.S. Belysheva¹, K.I. Kirgizov¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²Immune Oncology Research Institute; 7 Nersisyan St., Yerevan, 0014, Armenia; ³Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center named after Professor R.O. Yeolyan; 7 Nersisyan St., Yerevan, 0014, Armenia; ⁴Yerevan State Medical University; 2 Koryun St., Yerevan, 0025, Armenia; ⁵N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

The guidelines for the prevention and management of adverse events in patients receiving dinutuximab beta therapy provide recommendations for assessing the risk of development, prevention and management of adverse events.

Key words: guidelines, neuroblastoma, immunotherapy, dinutuximab beta, adverse events

For citation: Sagoyan G.B., Suleymanova A.M., Papyan R.Kh., Rubanskaya M.V., Kulyova S.A., Matinyan N.V., Galanskova A.G., Sidorova D.D., Terekhina D.A., Belysheva T.S., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Guidance for the prevention and management of adverse events in patients receiving dinutuximab beta therapy. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):77–88.

Information about the authors

G.B. Sagoyan: Senior Researcher, Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

A.M. Suleymanova: Senior Researcher, Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

R.Kh. Papyan: Head of the Multidisciplinary Group on Diseases of the Musculoskeletal System, Pediatric Director, Senior Researcher at the Immune Oncology Research Institute, Head of the Pediatric Oncology Department at the Hematology Center named after Professor R.O. Yeolyan, Lecturer at the Department of Pediatric Oncology and Hematology at the Yerevan State Medical University, Co-chair of Global Health Network Adolescents and Young Adults Working Group of SIOP, e-mail: ruzannapapyan92@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1949-6280>

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

S.A. Kulyova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pediatric Oncology Department, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-code: 9829-6657, AuthorID: 884136

A.G. Galanskova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ag@galanskova.ru; <https://orcid.org/0009-0008-8044-570X>

D.D. Sidorova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: darya.kochetova.1993@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-6559-5359>

D.A. Terekhina: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: daria.terekhina1@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-5989-3521>

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher Polyclinic Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-code: 2645-4049

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

Authors' contributions

The all authors made an equal contribution.

Конфликт интересов. Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, М.В. Рубанская, С.А. Кулева, Н.В. Матинян, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева являлись лекторами ООО «Фармамондо-Биомедика». / **Conflict of interest.** G.B. Sagoyan, A.M. Suleymanova, M.V. Rubanskaya, S.A. Kulyova, N.V. Matinyan, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva were lecturers of Farmamondo Biomedica LLC.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Актуальность

Иммунотерапия моноклональными антителами (мАТ) в постконсолидационном периоде терапии нейробластомы (НБ) высокого риска ознаменовала собой значительный прогресс в улучшении прогноза для пациентов, достигших хорошего ответа на терапию 1-й линии [1].

В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрены 3 препарата мАТ для лечения пациентов с НБ высокого риска – динутуксимаб (ch14.18), динутуксимаб бета (ch14.18/СНО) и накситамаб (hu3F8). Среди GD2 (дисиалоганглиозид 2)-специфических мАТ динутуксимаб бета получил широкое распространение в Европе и доступен для применения в Российской Федерации.

С 2024 г. динутуксимаб бета был включен в клинические рекомендации по НБ, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации [2].

Динутуксимаб бета представляет собой химерное мАТ IgG1, специфически нацеленное на углеводный фрагмент GD2, который в высокой степени экспрессируется на клетках НБ. Противоопухолевая активность динутуксимаба бета реализуется за счет связывания с поверхностным GD2, что приводит к активации антителозависимой клеточной цитотоксичности и комплемент-зависимой цитотоксичности, в результате чего происходит лизис опухолевых клеток [3–7].

Динутуксимаб бета одобрен Европейской комиссией в мае 2017 г. для лечения пациентов с НБ группы высокого риска в возрасте 12 месяцев и старше, которые ранее получали индукционную химиотерапию и достигли, по крайней мере, частичного ответа с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток [3]. Он также одобрен в Евросоюзе для пациентов с рецидивирующей или рефрактерной НБ с остаточным заболеванием или без него [3]. В настоящее время динутуксимаб бета также применяется в качестве компонента индукционной терапии НБ группы высокого риска и GD2-позитивных костных и мягкотканых сарком [8, 9]. В Российской Федерации препарат динутуксимаб бета зарегистрирован 15.07.2022 (номер регистрационного удостоверения ЛП-008352) [10].

Применение препарата динутуксимаб бета ассоциировано с рядом нежелательных явлений (НЯ), включая болевой синдром, синдром системной капиллярной утечки (ССКУ) и аллергические реакции, что требует тщательного мониторинга и своевременного проведения симптоматической терапии [3, 11].

С учетом вышеизложенного, актуальной задачей является разработка рекомендаций по профилактике и коррекции НЯ у пациентов, получающих терапию динутуксимабом бета на территории Российской Федерации и в Евразийских странах. Такие рекомендации должны основываться на данных клинических исследований и ранее опубликованных работ, посвя-

щенных изучению НЯ у пациентов, получавших динутуксимаб бета [3, 12–17]. Подобные меры позволят оптимизировать клиническую практику, минимизировать риски развития НЯ и повысить безопасность терапии у данной категории больных.

Для написания руководства проведены систематический поиск опубликованных клинических исследований и ретроспективный анализ предыдущих отчетов о НЯ у пациентов, получавших динутуксимаб бета. В целях выявления всех релевантных исследований, оценивающих профиль безопасности динутуксимаба бета, поиск охватывал базы данных PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, eLibrary. Он осуществлялся в форме следующих запросов: “neuroblastoma”, “dinutuximab beta”, “anti-GD2 antibody”, “ch14.18/СНО”.

Исследования, полученные из баз данных, были независимо проверены и отобраны авторами на уровне заголовка/аннотации.

Для этого исследования использовались следующие критерии включения: пациенты с НБ группы высокого риска и/или с рефрактерной/рецидивирующей НБ, получавшие динутуксимаб бета на одном из этапов терапии с оценкой развития НЯ.

Авторы настоящего руководства имеют большой опыт в использовании препарата динутуксимаб бета.

Возможные схемы применения динутуксимаба бета

Динутуксимаб бета является важным компонентом терапии пациентов с НБ группы высокого риска, продемонстрировавшим высокую эффективность и улучшение показателей выживаемости. Эффективность и безопасность динутуксимаба бета оценены в рамках нескольких клинических исследований [3, 12–15]. Полученные данные демонстрируют увеличение бессобытийной выживаемости (БСВ) на 20 % и общей выживаемости (ОВ) на 9 % [12–15]. В частности, в исследовании SIOPEN HRNBL1 (2002–2017 гг.), в котором оценивалось применение динутуксимаба бета в режиме 1-й линии терапии, результаты выживаемости были достоверно выше в группе пациентов, получавших динутуксимаб бета, по сравнению с группой, не получавшей препарат. Так, 5-летняя ОВ в группе с динутуксимабом бета составила 65 %, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен 50 % ($p < 0,0001$) [14].

В клинической практике применяются различные режимы введения препарата. Например, в рамках постконсолидации терапия динутуксимабом бета состоит из 5 циклов, каждый из которых начинается на 36-й день. Препарат вводится в дозе 10 мг/м²/сут путем непрерывной инфузии в течение 10 сут.

Помимо монотерапии активно изучается роль динутуксимаба бета в комбинации с химиотерапевтическими препаратами у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами НБ. Так, в пилотном исследовании, проведенном N. Olgun et al., пациенты с рецидивирующей/рефрактерной НБ ($n = 19$) получили комбинацию иринотекана (50 мг/м²/сут внутривен-

но, дни 0–4), темозоломида (100 мг/м²/сут перорально, дни 0–4) и динутуксимаба бета (10 мг/м²/сут, дни 1–10). В результате была достигнута частота объективного ответа (ЧОО) в 63 % (12/19), включая 6 полных (ПО) и 6 частичных (ЧО) ответов [18].

В 2023 г. А. Wiczorek et al. опубликовали результаты терапии пациентов с рецидивирующей/рефрактерной НБ ($n = 25$), получивших химиоиммунотерапию иринотеканом 50 мг/м²/сут внутривенно (дни 1–5), темозоломидом 100 мг/м²/сут перорально (или внутрь) (дни 1–5), динутуксимабом бета 10 мг/м²/сут внутривенно (дни 2–6). ЧОО составила 63 % (16/25), из них 8 ПО и 8 ЧО. Важно отметить, что 3-летняя ОВ и выживаемость без прогрессии составили 36 % и 35 % соответственно [19].

В 2019 г. представлены данные по использованию динутуксимаба бета после гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток у детей с рецидивирующей НБ. Трехлетняя ОВ и БСВ составили 58 % и 45 % соответственно [20].

В исследовании Т.В. Шаманской и соавт. ($n = 5$) динутуксимаб бета использовался на индукционном этапе терапии у первичных пациентов с НБ группы высокого риска в комбинации со схемами N5 (винкристин 1,5 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч в день 1; цисплатин 40 мг/м²/сут внутривенно непрерывной инфузией в дни 1–4; этопозид 100 мг/м²/сут внутривенно непрерывной инфузией в дни 1–4) и N6 (винкристин 1,5 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч в дни 1 и 8; дакарбазин 200 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч в дни 1–5; ифосфамид 1500 мг/м²/сут внутривенно за 23 ч в дни 1–5; доксорубин 30 мг/м²/сут внутривенно за 4 ч в дни 6–7). Динутуксимаб бета в дозе 10 мг/м²/сут вводился непрерывной инфузией в течение 5 сут, начиная с 5-го дня в курсе N5 и с 6-го дня в курсе N6. ЧОО составила 60 % (3/5) [8].

Длительность введения динутуксимаб бета

N. Siebert et al. в 2016 г. проанализировали фармакокинетику и фармакодинамику длительной инфузии динутуксимаба бета 100 мг/м² в течение 10 сут и продемонстрировали, что она способствует не только более эффективной иммуномодуляции, но и снижает риск развития болевого синдрома [21, 22]. В дальнейшем рабочей группой SIOPEN продемонстрировано, что введение динутуксимаба бета из расчета 100 мг/м² в течение 10 сут по сравнению с динутуксимабом бета из расчета 100 мг/м² в течение 5 сут имело лучшие профиль НЯ и переносимость. Наиболее распространенные НЯ III/IV степени согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events Version (CTCAE), описанные в исследованиях SIOPEN, включали болевой синдром, лихорадку, реакции гиперчувствительности/аллергию, ССКУ, диарею и повышение уровня печеночных ферментов. Все они наблюдались у пациентов, получавших любую схему лечения, но частота некоторых НЯ, таких как болевой синдром, реакция гиперчувствительности и гипотония, была значительно ниже при введении динутуксимаба бета в течение 10 дней [12, 13].

Способы введения динутуксимаба бета

Возможны несколько способов введения [8, 12, 13, 15]:

1. Непрерывная инфузия в течение 5 (на этапе индукции) или 10 (на этапе постконсолидации) дней в дозе 10 мг/м²/сут.

2. Ежедневная инфузия в дозе 20 мг/м² длительно — 8 ч каждая в течение 5 дней.

В целях профилактики болевого синдрома препарат предпочтительнее вводить непрерывной инфузией.

Дозовый режим динутуксимаба бета у детей с массой тела менее 12 кг

Детям с массой тела от 5 до 12 кг рекомендуется дозировка 0,33 мг/кг/сут, общая доза на цикл — 3,3 мг/кг. Для детей весом до 5 кг дозировка составляет 0,22 мг/кг/день, общая доза на цикл — 2,2 мг/кг [12, 13, 15].

Способ применения динутуксимаба бета

Динутуксимаб бета вводится внутривенно. Перед введением рекомендуется установить пациенту центральный венозный катетер (ЦВК), предпочтительно двухпросветный. В случае невозможности его установки при первом применении динутуксимаба бета до начала инфузии рекомендовано обеспечить пациента периферическим доступом для проведения симптоматической терапии в случае развития острых НЯ [15, 16].

Взаимодействие динутуксимаба бета с другими лекарственными средствами

При использовании динутуксимаба бета следует избегать одновременного использования следующих препаратов [3, 15, 16]:

1. Глюкокортикостероиды (ГКС). Во время терапии динутуксимабом бета не рекомендуется применение ГКС за 2 нед до первой дозы в первом цикле и в течение 1 нед после последней дозы в предыдущем цикле, за исключением состояний, угрожающих жизни.

2. Вакцинация. В период лечения динутуксимабом бета и в течение 10 нед после завершения последнего курса терапии следует избегать вакцинации. Это связано с иммуностимулирующим действием динутуксимаба бета и потенциальным риском развития редких неврологических осложнений.

3. Фуросемид (или диуретики). У пациентов с повышенной проницаемостью капилляров существует высокий риск развития гипотензии при одновременном применении фуросемида или других диуретиков.

4. Альбумин. У пациентов с повышенной проницаемостью капилляров введение альбумина может способствовать выходу жидкости из сосудистого русла в интерстициальное и альвеолярное пространство. Это связано с тем, что при синдроме повышенной капиллярной проницаемости альбумин, наряду с плазмой, выходит в ткани, что увеличивает онкотическое давление в интерстиции и усугубляет отек. В легких это может привести к накоплению жидкости в альвеолах, нарушению газообмена и развитию острого респираторного дистресс-синдрома.

торного дистресс-синдрома или других форм легочной недостаточности.

5. Внутривенный иммуноглобулин. Одновременное применение внутривенных иммуноглобулинов не рекомендуется, так как они могут снижать эффективность клеточной цитотоксичности, опосредованной динутуксимабом бета.

Приготовление раствора динутуксимаба бета

Динутуксимаб бета разводят в 0,9 % растворе натрия хлорида и альбумине. Раствор можно готовить ежедневно для инфузии или приготовить раствор в объеме, достаточном на 5 дней. Количество раствора для ежедневной инфузии составляет 48 мл, для 5-дневной дозы – 240 мл, скорость инфузии должна составлять 2–2,1 мл/ч. Раствор динутуксимаба бета вводится с помощью микроструйной помпы или инфузомата/перфузора. В случае использования инфузионных систем необходимо наличие фильтров с размером пор 0,22 микрометра. Химическая и физическая стабильность при использовании разведенного препарата сохраняются до 48 ч при температуре 25 °С (в 50 мл шприце) и до 7 дней при температуре 37 °С (в 250 мл инфузионном пакете) после кумулятивного хранения при температуре 2–8 °С в течение 72 ч. Если немедленного применения после вскрытия флакона не последовало, срок хранения разведенного препарата не должен превышать 24 ч при температуре 2–8 °С [15, 16].

При применении динутуксимаба бета в дозе 20 мг/м² в течение 5 дней препарат разводят в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Раствор следует готовить ежедневно непосредственно перед использованием. Введение осуществляется со скоростью около 13 мл/ч, что обеспечивает инфузию в течение 8 ч [15].

Перед началом каждого курса лечения необходимо оценивать нижеследующие клинические параметры. В случае несоответствия параметров установленным критериям лечение откладывается до восстановления указанных значений [3, 15, 16]:

1. Пульсоксиметрия > 94 % при комнатной температуре.

2. Адекватная функция костного мозга: абсолютное количество нейтрофилов ≥ 500/мкл, количество тромбоцитов ≥ 20 000/мкл, уровень гемоглобина > 8,0 г/дл.

3. Адекватная функция печени: уровень аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы не должен превышать < 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН).

4. Адекватная функция почек: клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 60 мл/мин/1,73 м².

При использовании динутуксимаба бета в комбинации с химиотерапией у пациентов с рецидивом заболевания требуется подтверждение адекватного функционирования костного мозга.

У пациентов со значимыми интеркуррентными заболеваниями необходимо отсрочить начало лечения и пересмотреть возможность его проведения [3, 15, 16]:

1. Пациенты с активными инфекционными процессами.

2. Пациенты с клинически значимым плевральным выпотом, сопровождающимся клиническими симптомами.

3. Пациенты с проявлениями застойной сердечной недостаточности или неконтролируемыми нарушениями сердечного ритма.

4. Пациенты с выраженными психическими расстройствами или неконтролируемыми судорожными состояниями.

5. Пациенты с клинически значимыми неврологическими расстройствами или объективной периферической нейропатией (степени > II).

6. Пациенты, которым требуются или, вероятно, могут потребоваться кортикостероиды или другие иммуносупрессивные препараты.

Мониторинг во время введения динутуксимаба бета и практические аспекты [3, 15, 16]:

1. Инфузии динутуксимаба бета должны осуществляться через ЦВК.

2. Сопроводительная терапия для внутривенного введения должна проводиться через отдельный канал катетера, если это возможно в случае наличия двух- или трехпросветного катетера.

3. Если в наличии имеется только однопросветный катетер, инфузионная линия с динутуксимабом бета должна быть подключена к ЦВК очень близко к точке входа катетера.

4. Во время инфузии динутуксимаба бета за пациентами должно осуществляться дополнительное наблюдение:

- постоянная пульсоксиметрия;

- измерение артериального давления (АД) каждые 30 мин в течение 4 ч с момента начала инфузии и затем каждые 60 мин;

- измерение массы тела 2 раза в день, чтобы обнаружить ранние признаки повышенной проницаемости капилляров.

НЯ на фоне инфузии динутуксимаба бета представлены в табл. 1 [3, 15], они оцениваются по 5-й версии СТСАЕ [23].

Таблица 1. Наиболее распространенные НЯ на фоне инфузии динутуксимаба бета

Table 1. Most common adverse effects with dinutuximab beta

НЯ Adverse effects	%
Фебрилитет Fever	88
Болевой синдром Pain	77
Аллергические реакции Hypersensitivity	74,1
Рвота Vomiting	57
Диарея Diarrhea	51
ССКУ Capillary leak syndrome	40
Гипотензия Hypotension	42,2

Профилактика и лечение нейропатической боли [15, 16, 24]

Введение динутуксимаба бета сопряжено с риском развития аллодинии и нейропатической боли. Нейропатическая боль может возникнуть из-за активации динутуксимабом бета каскада комплемента в периферических сенсорных нервных волокнах, экспрессирующих GD2 [25], поскольку GD2 экспрессируется не только в клетках НБ, но и в здоровых нервных клетках центральной и периферической нервной системы [26]. Боль чаще всего возникает в животе, конечностях, спине, грудной клетке или суставах (артралгия) [3].

Нейропатическая боль является распространенным побочным эффектом, особенно в первом цикле терапии. Для профилактики рекомендуется премедикация габапентином за 3 дня до инфузии дину-

туксимаба бета (10 мг/кг/сут однократно в 3-й день, 2 раза/сут во 2-й день, 3 раза/сут в 1-й день и в дни введения динутуксимаба бета). Максимальная однократная доза габапентина — 300 мг. Отмена габапентина осуществляется постепенно после завершения инфузии.

В первых циклах также целесообразна премедикация морфином. Стратегия обезболивания представлена в табл. 2.

Таким образом, в зависимости от НЯ предыдущего цикла доза морфина может быть снижена в следующих циклах, в некоторых случаях можно использовать пероральный морфин или обойтись без него. Предварительная инфузия морфина (0,02–0,05 мг/кг/ч, оптимально 0,03 мг/кг/ч) проводится за 2 ч до начала инфузии динутуксимаба бета. В зависимости от болевых ощущений пациента возможна отмена морфина

Таблица 2. Рекомендации по профилактике/лечению болевого синдрома у пациентов с НБ, получающих терапию динутуксимабом бета

Table 2. Recommendations for the management of pain associated with dinutuximab beta treatment in patients with neuroblastoma

Лекарство Drug	Рекомендации Management recommendation
Внутривенный морфин Intravenous morphine День/day 1	<p>Премедикация: перед введением динутуксимаба бета (за 2 ч до инфузии) начать непрерывную внутривенную инфузию морфина (0,03 мг/кг/ч) или ввести болюс (0,03–0,06 мг/кг) с возможностью увеличения дозы до 0,1 мг/кг <i>Premedication: prior to dinutuximab beta (2 h before infusion), start a continuous intravenous morphine infusion (0.03 mg/kg/h) or administer bolus (0.03–0.06 mg/kg) with the possibility of increasing the dose up to 0.1 mg/kg</i></p> <p>Одновременно с инфузией динутуксимаба бета: внутривенная инфузия морфина в дозе 0,03 мг/кг/ч. Эту дозу можно уменьшить с первого дня в зависимости от переносимости <i>Concomitantly to dinutuximab beta infusion: intravenous morphine infusion at 0.03 mg/kg/h. This dose can be reduced from the first day depending on tolerance</i></p> <p>При хорошо контролируемой боли рекомендуется раннее снижение дозы морфина, а также переход на пероральный морфин как можно скорее, с постепенным снижением скорости инфузии вплоть до ее прекращения <i>If well-controlled pain: early morphine reduction is recommended as well as oral morphine as soon as possible, with a progressive decrease in the rate of infusion until its suspension</i></p>
Дни/days 2–10*	<p>День +2: непрерывная внутривенная инфузия морфина со скоростью 0,02 мг/кг/ч <i>Day +2: continuous intravenous morphine infusion at a rate of 0.02 mg/kg/h</i></p> <p>День +3: непрерывная внутривенная инфузия морфина со скоростью 0,01 мг/кг/ч <i>Day +3: continuous intravenous morphine infusion at a rate of 0.01 mg/kg/h</i></p> <p>День +4: непрерывная внутривенная инфузия морфина со скоростью 0,005 мг/кг/ч <i>Day +4: continuous intravenous morphine infusion at a rate of 0.005 mg/kg/h</i></p> <p>День +5: прекратить внутривенное введение морфина и перейти на пероральный морфин или пластыри с фентанилом <i>Day +5: discontinue intravenous morphine and switch to oral morphine or fentanyl patches</i></p>
Пероральный морфин Oral morphine	<p>Доза от 0,2 до 0,4 мг/кг каждые 4–6 ч, подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от его состояния <i>Dose between 0.2 and 0.4 mg/kg, every 4–6 h, to be adapted to each patient according to evolution</i></p> <p>Переход на пероральный морфин в зависимости от внутривенной дозы и постепенное снижение вплоть до отмены <i>Conversion to oral morphine, depending on the intravenous dose being administered, and progressively decrease until withdrawal</i></p>
Неопиоидные анальгетики Non-opioid analgesics	<p>Вводить парацетамол по расписанию в течение всей инфузии. При необходимости (боли в животе, лихорадка и т. д.) следует назначать метамизол натрия, ибупрофен или другие препараты в соответствии с обычной практикой Центра <i>If necessary (abdominal pain, fever, etc.), metamizole sodium, ibuprofen or other drugs should be prescribed in accordance with the usual practice of the Center</i></p> <p>В случае спазматических болей в животе или висцеральных болей предпочтительным средством лечения является метамизол натрия из-за его спазмолитического эффекта <i>In the case of abdominal cramping pain or visceral pain, the treatment of choice is metamizole sodium for its antispasmodic effect</i></p> <p>В случае высокой температуры рассмотрите введение индометацина, избегайте его у пациентов младше 2 лет <i>In case of high fever, consider indomethacin administration, avoid in patients under 2 years of age</i></p> <p><i>Рекомендуемые дозы</i> <i>Recommended doses</i></p> <p>парацетамол: 10–15 мг/кг/6 ч перорально, 15 мг/кг/6 ч (7,5 мг/кг/6 ч для пациентов < 10 кг) внутривенно <i>paracetamol: 10–15 mg/kg/6 h orally, 15 mg/kg/6 h (7.5 mg/kg/6 h for patients < 10 kg) intravenously</i></p> <p>ибупрофен: 7 мг/кг перорально каждые 6–8 ч <i>ibuprofen: 7 mg/kg orally, every 6–8 h</i></p> <p>метамизол натрия: 12,5 мг/кг перорально, 20 мг/кг внутривенно, дозы могут быть увеличены до 40 мг/кг, в зависимости от характеристик пациента <i>metamizole sodium: 12.5 mg/kg orally, 20 mg/kg intravenously, and doses can be increased up to 40 mg/kg according to patient characteristics</i></p> <p>индометацин: 0,5 мг/кг/6 ч перорально <i>indomethacin: 0.5 mg/kg/6 h orally</i></p>

Примечание. * – эта рекомендация по снижению дозы морфина применима к первому циклу. Для последующих циклов ее можно адаптировать в соответствии с потребностями пациента и клинической ситуацией.

Note. * – this morphine dose reduction recommendation applies to the first cycle. For subsequent cycles, it can be adapted according to the patient's needs and the clinical situation.

в течение 5 дней путем постепенного снижения дозы (например, от 0,03 мг/кг/ч до 0,005 мг/кг/ч).

При необходимости после отмены внутривенного морфина показан пероральный сульфат морфина (0,2–0,4 мг/кг каждые 4–6 ч) или возобновление внутривенного введения. В случае умеренной боли возможно назначение перорального или внутривенного трамадола.

Мнение авторов. Необходимо стремиться отменить морфин как можно раньше, в зависимости от индивидуальной ситуации. Возможна следующая схема введения морфина во время 2-го и последующих циклов: морфин в дозе 0,02 мг/кг/ч начинают вводить за 2 ч до начала инфузии динутуксимаба бета; в последующем при отсутствии болевого синдрома в течение 8 ч на фоне инфузии динутуксимаба бета можно сократить скорость введения морфина на 50 % (0,01 мг/кг/ч), если через 2–3 ч болевой синдром на фоне инфузии динутуксимаба бета не возобновился, рекомендуется дополнительно сократить скорость введения морфина еще на 50 % (0,005 мг/кг/ч), и если в течение 2–3 ч отсутствует болевой синдром, следует полностью отменить морфин.

В случае, если несмотря на проведение адекватной обезболивающей терапии боль сохраняется, следует рассмотреть опцию прерывания инфузии антитела на 30 мин с последующим возобновлением с 50 % редукцией дозы введения с постепенным увеличением скорости до 100 %. Непереносимая, рефрактерная и/или не поддающаяся лечению боль, несмотря на непрерывную инфузию морфина, является показанием к прекращению лечения динутуксимабом бета.

Перед началом терапии морфином рекомендуется введение одной дозы ондансетрона (0,15 мг/кг) и омепразола (1 мг/кг/сут).

При хорошей переносимости и отсутствии болевого синдрома 3–5-й курс иммунотерапии можно проводить без морфина.

Профилактика аллергической реакции [15, 16, 24]

Аллергические реакции на динутуксимаб бета чаще проявляются в начале курса терапии, что связывают с иммунотоксическим воздействием МАТ [27]. Гиперчувствительность варьируется от слабых кожных проявлений до умеренной гипотонии или таких серьезных состояний, как бронхоспазм и анафилактический шок [28]. Превентивное применение антигистаминных препаратов, например дифенгидрамина или цетиризина, внутривенно за 20 мин до инфузии является обязательным. При необходимости дозу повторяют каждые 4–6 ч.

Необходим строгий мониторинг пациентов на предмет анафилаксии и аллергии, особенно в течение первых 2 циклов терапии. Анафилактические реакции, включая бронхоспазм, могут возникать вскоре после начала инфузии. При бронхоспазме показаны ингаляции неразбавленного адреналина (1:1000, 1 мг/мл) каждые 2–4 ч.

При реакциях I–II степени инфузию приостанавливают и проводят симптоматическую терапию с возможным возобновлением введения динутуксимаба бета после стабилизации состояния. Скорость инфузии корректируется индивидуально. При реакциях \geq III степени инфузию прекращают немедленно и проводят симптоматическую терапию с возможным возобновлением в следующих циклах. Тяжелые, угрожающие жизни реакции (III–IV степени) требуют немедленной отмены динутуксимаба бета и прекращения лечения данным препаратом. При бронхоспазме вводится 0,1 % раствор адреналина гидрохлорида 0,01 мг/кг внутримышечно или подкожно. При крайне тяжелых ситуациях не исключается введение кортикостероидов (метилпреднизолон 1–2 мг/кг). При этом больной должен находиться в отделении интенсивной терапии.

Профилактика фебрилитета и контроль болевого синдрома [15, 16]

К одним из наиболее часто встречающихся НЯ при лечении динутуксимабом бета относится фебрилитет, наблюдающийся более чем у 88 % пациентов, получающих данный препарат [3]. В связи с этим во время инфузии динутуксимаба бета необходимо постоянное применение жаропонижающих средств, таких как метамизол натрия. Метамизол натрия является предпочтительным нестероидным противовоспалительным препаратом для сопроводительной терапии и вводится в виде непрерывной инфузии в дозировке 80 мг/кг/сут. В случае недоступности метамизола альтернативными вариантами являются парацетамол или ибупрофен.

Если для купирования лихорадки непрерывной инфузии метамизола натрия недостаточно, возможно дополнительное назначение парацетамола или ибупрофена.

При сохранении фебрилитета $> 40^\circ\text{C}$ в течение ≥ 6 ч, несмотря на жаропонижающую терапию, инфузию антитела следует прекратить [15]. В последующих циклах дозу динутуксимаба бета необходимо уменьшить до 50 %.

У пациентов с НБ, учитывая предшествующий анамнез терапии, необходима дифференциальная диагностика с инфекционным эпизодом. Следует исключить наличие инфекционных очагов, выполнить посевы крови из ЦВК, определить уровень маркеров воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин) и при нейтропении или клинических данных, указывающих на инфекцию, назначить эмпирическую антибактериальную терапию в соответствии с локальными протоколами учреждения. Эмпирическая антибиотикотерапия не рекомендуется при изолированном фебрилитете, даже при повышенном уровне С-реактивного белка. Если на фоне антибактериальной терапии симптомы купируются и посевы крови через 72 ч не выявляют роста микроорганизмов, антибиотики можно отменить.

Гипотензия [15, 16]

Снижение АД, или гипотензия, способно манифестировать как признак синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), клиническая картина которого включает системные проявления, такие как гипертермия, гипотензия и уртикарные высыпания. Данные признаки обычно проявляются после инициации первой внутривенной инфузии. Своевременная диагностика и адекватное лечение гипотензии при СВЦ крайне важны для предотвращения развития более серьезных осложнений, таких как органная недостаточность и летальный исход.

При развитии гипотензии I–II степени следует временно прекратить введение динутуксимаба бета. Незамедлительно проводится болюсная инфузия кристаллоидных растворов в объеме 20 мл/кг массы тела пациента внутривенно. После стабилизации АД и исчезновения симптомов гипотензии, инфузию динутуксимаба бета можно возобновить, используя прежнюю скорость введения.

При развитии гипотензии III–IV степени инфузию динутуксимаба бета следует незамедлительно прекратить. В целях поддержания гемодинамики препаратом выбора 1-й линии является норэпинефрин (норэпинефрин) в дозе 0,05 мкг/кг/мин (с последующим повышением дозы при необходимости до 0,1–0,2 мкг/кг/мин). Пациент должен находиться под контролем врача-анестезиолога-реаниматолога до стабилизации АД. Дальнейшие действия должны соответствовать утвержденным протоколам лечебного учреждения, направленным на поддержание витальных функций. Возобновление терапии динутуксимабом бета возможно в последующих циклах при условии купирования гипотензии.

В случае снижения диуреза, связанного с гипотензией, перед применением диуретиков следует обеспечить хорошую почечную перфузию жидкостями. При необходимости рекомендуется пероральный путь, который имеет более прогрессивный и медленный эффект.

Синдром системной капиллярной утечки [15, 16]

ССКУ способен развиваться в течение нескольких часов после начала терапии динутуксимабом бета и характеризуется разнообразной клинической кар-

тиной, включающей увеличение веса, фебрилитет, утомляемость, головокружение, головную боль, сыпь, затрудненное дыхание, гипотонию и тахикардию. Аналогично другим НЯ, например болевому синдрому, частота возникновения ССКУ наиболее высока в первом цикле терапии и снижается в последующих циклах.

К осложнениям ССКУ относятся отек легких, полиорганная недостаточность, обусловленная гипоперфузией, гиперкоагуляция и анасарка (табл. 3).

Терапевтический подход подразумевает внутривенную гидратацию (сбалансированные кристаллоиды или физиологический раствор натрия хлорида объемом до 20 мл/кг) и своевременное применение вазопрессоров. В качестве препарата 1-й линии при снижении АД и развитии гипоперфузии, не связанных с гиповолемией, рекомендуется использовать препарат норэпинефрин 0,05–0,3 мкг/кг/мин с последующим пошаговым увеличением дозы и скорости до достижения нормального уровня среднего АД (АДср). Если, несмотря на применение норэпинефрина, уровень АДср остается неадекватным, рекомендуется добавить раствор адреналина. Эта категория пациентов лечится в отделении реанимации.

При развитии ССКУ III степени необходимо приостановить инфузию динутуксимаба бета. После стабилизации состояния или улучшения до II степени на фоне поддерживающей терапии инфузию возобновляют в течение часа, используя 50 % от первоначальной дозы, до достижения предписанного объема. В последующих циклах дозу можно увеличить в зависимости от переносимости. При рецидиве ССКУ или развитии осложнения IV степени инфузию динутуксимаба бета прекращают окончательно.

Офтальмологическая токсичность [15, 16, 29, 30]

Анти-GD2-терапия может индуцировать офтальмологическую токсичность, проявляющуюся мидриазом и нарушением аккомодации, вследствие воздействия на парасимпатическую нервную систему глаза, вызывая, как правило, его билатеральную денервацию [29, 30]. Тяжесть и симметричность этих состояний варьируют.

При развитии мидриаза, сопровождающегося замедленной реакцией зрачка на свет и/или фотофо-

Таблица 3. Осложнения ССКУ

Table 3. Capillary leak syndrome complications

Симптомы <i>Symptoms</i>	Фаза гемоконцентрации <i>Hemoconcentration phase</i>	Фаза утечки <i>Leak phase</i>	Фаза после утечки <i>Post-leak phase</i>
Астения <i>Asthenia</i>	Предобморочное состояние <i>Presyncope</i>	Гипоальбуминемия <i>Hypoalbuminemia</i>	Восстановление внутрисосудистого объема <i>Restoration of intravascular volume</i>
Миалгия <i>Myalgia</i>	Олигурия <i>Oliguria</i>	Генерализованный отек <i>Generalized edema</i>	
Фебрилитет <i>Fever</i>	Гипотония <i>Hypotension</i>		
Боль в животе <i>Abdominal pain</i>	Гипоперфузия <i>Hypoperfusion</i>		
Осложнения <i>Complications</i>	Шок <i>Shock</i>	Синдром сдавления <i>Compartment syndrome</i>	Сердечно-легочная недостаточность <i>Cardiopulmonary failure</i>
тромбоз глубоких вен <i>deep vein thrombosis</i>	Полиорганная недостаточность <i>Multiorgan failure</i>	Рабдомиолиз <i>Rhabdomyolysis</i>	

бией, следует приостановить введение динутуксимаба бета. При регрессии симптомов возможно возобновление инфузии в уменьшенной дозе (50 %). Рекомендуется использование солнцезащитных очков и фотозащитных средств для продолжения терапии, а также незамедлительная консультация врача-офтальмолога.

В случае персистирующего мидриаза следует оценить соотношение пользы и риска от продолжения терапии динутуксимабом бета.

При развитии офтальмологической токсичности III степени инфузию динутуксимаба бета следует прекратить окончательно.

Неврологическая токсичность [15–17]

У 9 % пациентов наблюдаются нейропатии, как сенсорные, так и моторные [3]. Большинство НЯ I–II степени тяжести и имеют тенденцию к разрешению. Необходимо тщательно оценивать случаи нейропатии, длящиеся более 4 дней, исключая невоспалительные этиологии, прогрессирование основного заболевания и метаболические нарушения.

При развитии нейропатии II степени (моторной, с сенсорными проявлениями или без них) инфузию динутуксимаба бета следует приостановить. После регресса неврологических симптомов возможно возобновление инфузии с уменьшением скорости на 50 %. При устранении НЯ допускается постепенное повышение скорости до исходной.

В случае стойкой периферической моторной нейропатии II степени, периферической нейропатии III степени, офтальмологической токсичности III степени или объективной продолжительной слабости рекомендуется прекратить инфузию динутуксимаба бета. При рецидиве данных состояний инфузию следует остановить окончательно.

Согласно последним данным, в случаях тяжелой нейротоксичности применение кортикостероидов, гамма-глобулинов или плазмафереза может способствовать разрешению состояния [17, 31].

Гематологическая токсичность [15, 16]

После трансплантации гемопоэтических стволовых клеток часто манифестирует гематологическая токсичность, проявляющаяся в виде тромбоцитопении, лейкопении и анемии. Эти НЯ обычно носят транзиторный характер и разрешаются в большинстве случаев самостоятельно, не требуя специфической терапии или коррекции доз введения динутуксимаба бета. Тактика наблюдения является адекватной при отсутствии клинических признаков, указывающих на необходимость вмешательства.

Диарея и рвота [15, 16]

Диарея – частое НЯ, связанное с терапией динутуксимабом бета. В клинической практике она нередко проявляется на поздних этапах инфузии и/или уже после выписки пациента из стационара. Предполагается, что диарея обусловлена ССКУ и/или отменой морфина. При легкой степени диареи пациентам может быть достаточно инфузионной терапии, в то время как при тяжелой диарее после исключения инфекционной этиологии возможно назначение лоперамида.

При одновременном применении динутуксимаба бета и иринотекана не исключено развитие иринотекан-ассоциированной диареи (ИАД). Механизм развития ИАД многофакторен и включает прямое повреждение эпителия кишечника активным метаболитом иринотекана SN-38, а также влияние на микробиом кишечника, приводящее к повышенной продукции провоспалительных медиаторов [32]. ИАД классифицируется на раннюю (возникающую во время или в течение 24 ч после инфузии иринотекана) и позднюю (возникающую более чем через 24 ч после инфузии) [30]. Ранняя диарея, как правило, связана с холинергическим синдромом и эффективно купируется атропином [33]. Поздняя диарея, напротив, более устойчива к лечению и требует агрессивного подхода, включая лоперамид в высоких дозах в зависимости от веса ребенка (табл. 4), антибиотики

Таблица 4. Дозы лоперамида для детей [32, 34, 35]

Table 4. Dose recommendation of loperamide for pediatric patients [32, 34, 35]

Вес, кг Weight, kg	Первая доза, мг First dose, mg	Рекомендации по дозе Dosing recommendations
> 43	4	Принимать 4 мг после первого эпизода жидкого стула, затем по 2 мг каждые 4 ч. Не превышать суточную дозу 16 мг <i>Take 4 mg after the first loose bowel movement, followed by 2 mg every 4 h. Do not exceed 16 mg per day</i>
30–43	2	Принимать 2 мг после первого эпизода жидкого стула, затем по 1 мг каждые 2 ч. Ночью возможен прием по 2 мг каждые 4 ч. Не превышать суточную дозу 12 мг <i>Take 2 mg after the first loose bowel movement, followed by 1 mg every 2 h. During the night, the patient may take 2 mg every 4 h. Do not exceed 12 mg per day</i>
20–30	2	Принимать 2 мг после первого эпизода жидкого стула, затем по 1 мг каждые 3 ч. Ночью возможен прием по 2 мг каждые 4 ч. Не превышать суточную дозу 8 мг <i>Take 2 mg after the first loose bowel movement, followed by 1 mg every 3 h. During the night, the patient may take 2 mg every 4 h. Do not exceed 8 mg per day</i>
13–20	1	Принимать по 1 мг после первого эпизода жидкого стула, затем по 1 мг каждые 4 ч. Не превышать суточную дозу 6 мг. <i>Take 1 mg after the first loose bowel movement, followed by 1 mg every 4 h. Do not exceed 6 mg per day</i>
< 13	0,5	Принимать 0,5 мг после первого эпизода жидкого стула, затем по 0,5 мг каждые 3 ч. Ночью возможен прием по 0,5 мг каждые 4 ч. Не превышать суточную дозу 4 мг <i>Take 0.5 mg after the first loose bowel movement, followed by 0.5 mg every 3 h. During the night, patient may take 0.5 mg every 4 h. Do not exceed 4 mg per day</i>

(метронидазол или ванкомицин при подозрении на *Clostridium difficile*) и в тяжелых случаях октреотид [34, 35]. Профилактические мероприятия, такие как диета с низким содержанием клетчатки и избегание продуктов, усиливающих перистальтику, также играют важную роль в снижении риска развития ИАД [34, 35]. Прием лоперамида необходимо продолжить в течение 12 ч после прекращения диареи [32].

Перед назначением лоперамида пациенту, получающему динутуксимаб бета, необходимо исключить инфекционную этиологию диареи, основываясь на данных клинического обследования и лабораторных анализов. Несоблюдение данного требования может привести к неблагоприятным последствиям, учитывая риски усугубления инфекционного процесса.

В терапии рвоты, как в профилактических, так и в лечебных целях, эффективным считается использование антагонистов 5-НТЗ-рецепторов.

Гепатотоксичность [15, 16]

При лечении динутуксимабом бета может наблюдаться повышение уровня печеночных трансаминаз [10, 11], особенно у пациентов, предварительно получавших бусульфан/мелфалан или имевших веноокклюзионную болезнь. В большинстве случаев эти явления носят несерьезный и преходящий характер, что предположительно связано с одновременным применением гепатотоксичных препаратов.

При повышении уровней трансаминаз менее чем в 20 раз выше ВГН рекомендуется тщательный мониторинг пациента без снижения дозы или прерывания терапии динутуксимабом бета. Следует избегать назначения гепатотоксичных препаратов.

Нефротоксичность [15, 16]

Перед назначением динутуксимаба бета необходимо убедиться в адекватной функции почек, оцениваемой по СКФ или клиренсу сывороточного креатинина. В случаях нарушения почечной функции, не достигающего III степени, следует проявлять особую осторожность и избегать применения нефротоксичных препаратов.

Сердечная токсичность [15, 16]

Любые проявления сердечной недостаточности – немедленные показания для выполнения электрокардиограммы, и при обнаружении ишемии миокарда инфузию динутуксимаба бета следует немедленно прекратить.

Пациенты с бессимптомной предсердной тахикардией, сопровождающейся повышением температуры, но без признаков ишемии или клинически выраженной гипотензии требуют пристального наблюдения. В таких случаях продолжение лечения возможно. Однако развитие сердечной токсичности III степени и выше служит безусловным показанием к окончательному прекращению введения динутуксимаба бета.

При клинических признаках гиперволемии допустимо применение диуретиков (фуросемида) для снижения систолического АД (САД). Инфузию динутуксимаба бета необходимо остановить, если САД опускается ниже 80 мм рт. ст. или снижается как минимум на 20 мм рт. ст. от исходного уровня и не восстанавливается после инфузии кристаллоидных растворов. Возобновление лечения возможно лишь после возвращения САД к исходным значениям, при этом доза препарата должна быть снижена на 50 %.

Гипонатриемия [15, 16]

У пациентов, получающих динутуксимаб бета, существует риск развития гипонатриемии. При возникновении симптоматической гипонатриемии, персистирующей более 48 ч при уровне натрия < 125 ммоль/л, или в случае тяжелой бессимптомной гипонатриемии (натрий < 120 ммоль/л) применение динутуксимаба бета следует прекратить. Однако электролитный дисбаланс III степени, в частности гипонатриемия < 124 ммоль/л, при отсутствии неврологической симптоматики и клинических последствий, поддающийся коррекции в течение 24 ч, не требует изменения дозы при условии тщательного мониторинга и оценки переносимости данной токсичности.

Терапию динутуксимабом бета следует прекратить безвозвратно при развитии следующих проявлений токсичности [36]:

- Нестерпимая, не поддающаяся облегчению или рефрактерная боль, сохраняющаяся, несмотря на адекватную анальгетическую терапию.
- Анафилактические реакции III или IV степени тяжести.
- Продолжительная периферическая моторная нейропатия II степени, сопровождающаяся объективной и устойчивой слабостью.
- Периферическая нейропатия III степени тяжести.
- Офтальмологическая токсичность III степени тяжести.
- Гипонатриемия IV степени тяжести (уровень натрия < 120 ммоль/л), не корректирующаяся адекватной терапией.
- ССКУ IV степени тяжести или его рецидив.
- Кардиологическая токсичность IV степени тяжести.

Заключение

Руководство по профилактике и коррекции НЯ у пациентов, получающих терапию динутуксимабом бета, подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода. Тщательный мониторинг, раннее выявление и своевременное вмешательство позволяют минимизировать риски и улучшить переносимость лечения.

Особое внимание следует уделять обучению медицинского персонала и пациентов, что способствует повышению осведомленности о возможных НЯ

и методах их устранения. Индивидуализация терапии с учетом особенностей каждого пациента остается ключевым аспектом успешного лечения.

Соблюдение рекомендаций нашего руководства не только повышает безопасность терапии, но и спо-

собствует достижению лучших клинических результатов. Дальнейшие исследования и обмен опытом помогут оптимизировать подходы к управлению НЯ, обеспечивая пациентам более высокое качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Voeller J., Sondel P.M. Advances in Anti-GD2 Immunotherapy for Treatment of High-risk Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(3):163–9. doi: 10.1097/MPH.0000000000001369.
- Нейробластома. Клинические рекомендации. ID: 78_2. [Электронный ресурс]: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/78_2 (дата обращения 20.03.2025). Neuroblastoma. Clinical guidelines. ID: 78_2. [Electronic resource]: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/78_2 (appeal date 20.03.2025). (In Russ.).
- Qarziba (dinutuximab beta) Summary of Product Characteristics (28/01/2020). [Electronic resource]: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qarziba-epar-product-information_en.pdf. Accessed Dec 2020.
- Hoy S.M. Dinutuximab: A Review in High-Risk Neuroblastoma. *Target Oncol.* 2016;11(2):247–53. doi: 10.1007/s11523-016-0420-2.
- Mastrangelo S., Rivetti S., Triarico S., Romano A., Attinà G., Maurizi P., Ruggiero A. Mechanisms, Characteristics, and Treatment of Neuropathic Pain and Peripheral Neuropathy Associated with Dinutuximab in Neuroblastoma Patients. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12648. doi: 10.3390/ijms222312648.
- Nazha B., Inal C., Owonikoko T.K. Disialoganglioside GD2 Expression in Solid Tumors and Role as a Target for Cancer Therapy. *Front Oncol.* 2020;10:1000. doi: 10.3389/fonc.2020.01000.
- Parsons K., Bernhardt B., Strickland B. Targeted immunotherapy for high-risk neuroblastoma--the role of monoclonal antibodies. *Ann Pharmacother.* 2013;47(2):210–8. doi: 10.1345/aph.1R353.
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Иванов Н.С., Рабаева Л.Л., Ядгаров М.Я., Запаринная О.С., Уталиева Д.Т., Литвинов Д.В., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Переносимость и токсичность индукционной химиоиммунотерапии с динутуксимабом бета у первичных пациентов с нейробластомой группы высокого риска. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2024;23(1):108–18. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-108-118. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Ivanov N.S., Rabaeva L.L., Yadgarov M.Ya., Zatsarinnaia O.S., Utalieva D.T., Litvinov D.V., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A. Tolerability and toxicity of induction chemoimmunotherapy with dinutuximab beta in newly diagnosed patients with high-risk neuroblastoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2024;23(1):108–18. (In Russ.).]
- Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И., Просекина Е.А., Романцова О.М., Горбунова Т.В. Многоцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкоткаными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2024;11(2):12–20. doi: 10.21682/2311-1267-2024-11-2-12-20. [Kulyova S.A., Varfolomeeva S.R., Kirgizov K.I., Prosekina E.A., Romantsova O.M., Gorbunova T.V. A phase III, multicenter, open-label study of dinutuximab beta without/with chemotherapy at the investigator's choice in patients under 18 years old with bone and soft tissue sarcomas with positive expression GD2 and disease progression during the first-line chemotherapy. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2024;11(2):12–20. (In Russ.).]
- Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. [Электронный ре-
сурс]: URL: <https://web.archive.org/web/20221227085254/https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 27.02.2025). [State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. [Electronic resource]: URL: <https://web.archive.org/web/20221227085254/https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (appeal date 27.02.2025). (In Russ.).]
- Фасеева Н.Д., Кулева С.А., Иванова С.В., Гумбатова Э.Д., Сенчуров Е.М., Субора А.Ю., Михайлова Е.А., Гогун А.А., Изможерова Р.И., Борокшинова К.М. Опыт применения пассивной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2019;6(4):33–9. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-33-39. [Faseeva N.D., Kuleva S.A., Ivanova S.V., Gumbatova E.D., Senchurov E.M., Subora A.Yu., Mikhailova E.M., Gogun A.A., Izmozherova R.I., Borokshinova K.M. Passive immunotherapy experience in patients with high-risk neuroblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2019;6(4):33–9. (In Russ.).]
- Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Yaniv I., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chan G.C.F., Ruud E., Schroeder H., Beck Popovic M., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani M.R., Gaze M.N., Garaventa A., Pearson A.D.J., Lode H.N. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1617–29. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3.
- Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Gray J., Luksch R., Balwierz W., Castel V., Ash S., Beck-Popovic M., Laureys G., Chi Fung Chan G., Ruud E., Vettenranta K., Owens C., Schroeder H., Loibner H., Ambros P.F., Sarnacki S., Boterberg T., Lode H.N. Randomization of dose-reduced subcutaneous interleukin-2 (scIL2) in maintenance immunotherapy (IT) with anti-GD2 antibody dinutuximab beta (DB) long-term infusion (LTI) in front-line high-risk neuroblastoma patients: early results from the HR-NBL1/SIOPEN trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:10013.
- Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Ash S., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chi Fung Chan G., Ruud E., Schroeder H., Beck-Popovic M., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani M.R., Gaze M.N., Garaventa A., Pearson A.D.J., Lode H.N. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel).* 2020;12(2):309. doi: 10.3390/cancers12020309.
- Balaguer J., García Hidalgo L., Hladun R., Márquez Vega C., Pérez Alonso V. Recent Evidence-Based Clinical Guide for the Use of Dinutuximab Beta in Pediatric Patients with Neuroblastoma. *Target Oncol.* 2023;18(1):77–93. doi: 10.1007/s11523-022-00930-w.
- Barone G., Barry A., Bautista F., Brichard B., Defachelles A.S., Herd F., Manzitti C., Reinhardt D., Rubio P.M., Wiecezorek A., van Noesel M.M. Managing Adverse Events Associated with Dinutuximab Beta Treatment in Patients with High-Risk Neuroblastoma: Practical Guidance. *Paediatr Drugs.* 2021;23(6):537–48. doi: 10.1007/s40272-021-00469-9.
- Wiecezorek A., Manzitti C., Garaventa A., Gray J., Papadakis V., Valteau-Couanet D., Zachwieja K., Poetschger U., Pribill I., Fiedler S., Ladenstein R., Lode H.N. Clinical Phenotype and Management of Severe Neurotoxicity Observed in Patients with Neuroblastoma

- Treated with Dinutuximab Beta in Clinical Trials. *Cancers* (Basel). 2022;14(8):1919. doi: 10.3390/cancers14081919.
18. Olgun N., Cecen E., Ince D., Kizmazoglu D., Baysal B., Onal A., Ozdogan O., Guleryuz H., Cetingo Z., Demiral A., Olguner M., Celik A., Kamer S., Ozer E., Altun Z., Aktas S. Dinutuximab beta plus conventional chemotherapy for relapsed/refractory high-risk neuroblastoma: A single-center experience. *Front Oncol*. 2022;12:1041443. doi: 10.3389/fonc.2022.1041443.
 19. Wiczeorek A., Zaniewska-Tekieli A., Ehlert K., Pawinska-Wasikowska K., Balwierz W., Lode H. Dinutuximab beta combined with chemotherapy in patients with relapsed or refractory neuroblastoma. *Front Oncol*. 2023;13:1082771. doi: 10.3389/fonc.2023.1082771.
 20. Lang P., Flaadt T., Ebinger M., Schlegel P., Lode H., Ladenstein R., Lang A.M., Ambross P., Schaefer J., Fuchs J., Loibner H., Schwinger W., Handgretinger R. Haploidentical stem cell transplantation and subsequent immunotherapy with antiGD2 antibody for patients with relapsed metastatic neuroblastoma [abstract]. In: Proceedings of the Fourth CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference: Translating Science into Survival; Sept 30-Oct 3, 2018; New York, NY. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Immunol Res*. 2019;7(2 Suppl):Abstract nr A013.
 21. Siebert N., Eger C., Seidel D., Jüttner M., Zumpe M., Wegner D., Kietz S., Ehlert K., Veal G.J., Siegmund W., Weiss M., Loibner H., Ladenstein R., Lode H.N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. *MAbs*. 2016;8(3):604–16. doi: 10.1080/19420862.2015.1130196.
 22. Siebert N., Troschke-Meurer S., Marx M., Zumpe M., Ehlert K., Gray J., Garaventa A., Manzitti C., Ash S., Klingebiel T., Beck J., Castel V., Valteau-Couanet D., Loibner H., Ladenstein R., Lode H.N. Impact of HACA on Immunomodulation and Treatment Toxicity Following ch14.18/CHO Long-Term Infusion with Interleukin-2: Results from a SIOPEX Phase 2 Trial. *Cancers* (Basel). 2018;10(10):387. doi: 10.3390/cancers10100387.
 23. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: 27 November 2017. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health National Cancer Institute. [Electronic resource]: URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
 24. Amoroso L., Fagioli F., Tondo A., Conte M., Badino C., Di Cataldo A., Viscardi E., De Leonardi F., De Ioris M.A., Luksch R. Strategies to manage the adverse effects of immunotherapy with dinutuximab beta in neuroblastoma: an Italian experience and literature review. *Support Care Cancer*. 2025;33(3):153. doi: 10.1007/s00520-024-09135-5.
 25. Keyel M.E., Reynolds C.P. Spotlight on dinutuximab in the treatment of high-risk neuroblastoma: development and place in therapy. *Biologics*. 2018;13:1–12. doi: 10.2147/BTT.S114530.
 26. Lammie G., Cheung N., Gerald W., Rosenblum M., Cordoncardo C. Ganglioside gd(2) expression in the human nervous-system and in neuroblastomas – an immunohistochemical study. *Int J Oncol*. 1993;3(5):909–15. doi: 10.3892/ijo.3.5.909.
 27. Lode H.N., Valteau-Couanet D., Gray J., Luksch R., Wiczeorek A., Castel V., Ash S., Laureys G., Papadakis V., Owens C., Garaventa A., Manzitti C., Siebert N., Troschke-Meurer S., Glogova E., Poetschger U., Ladenstein R.L. Randomized use of anti-GD2 antibody dinutuximab beta (DB) long-term infusion with and without subcutaneous interleukin-2 (scIL-2) in high-risk neuroblastoma patients with relapsed and refractory disease: Results from the SIOPEX LTI-trial. *J Clin Oncol*. 2019;15_suppl:10014. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1001.
 28. Brennan F.R., Morton L.D., Spindeldreher S., Kiessling A., Allenspach R., Hey A., Muller P.Y., Frings W., Sims J. Safety and immunotoxicity assessment of immunomodulatory monoclonal antibodies. *MAbs*. 2010;2(3):233–55. doi: 10.4161/mabs.2.3.11782.
 29. Blom T., Lurvink R., Alevén L., Mensink M., Wolfs T., Dierselhuus M., van Eijkelenburg N., Kraal K., van Noesel M., van Grotel M., Tytgat G. Treatment-Related Toxicities During Anti-GD2 Immunotherapy in High-Risk Neuroblastoma Patients. *Front Oncol*. 2021;10:601076. doi: 10.3389/fonc.2020.601076.
 30. Андреева Н.А., Бездольнова Е.О., Качанов Д.Ю., Смирнова А.Б., Телешова М.В., Уталиева Д.Т., Хамин И.Г., Шаманская Т.В. Офтальмологическая токсичность анти-GD2-иммунотерапии (динутуксимаб бета) у пациента с нейробластомой группы высокого риска: описание клинического наблюдения и обзор литературы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):248–57. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-248-257. [Andreeva N.A., Bezdolnova E.O., Kachanov D.Yu., Smirnova A.B., Teleshova M.V., Utalieva D.T., Khamin I.G., Shamanskaya T.V. Ophthalmic toxicity of anti-GD2 immunotherapy (dinutuximab beta) in a patient with high-risk neuroblastoma: a case report and literature review. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2021;100(3):248–57. (In Russ.)].
 31. Papadakis V., Kelaidi C., Zisaki K., Antoniadis K., Pitsoulakis G., Polychronopoulou S. Dinutuximab beta-related severe neurotoxicity: Resolution with the use of plasmapheresis. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(4):e29465. doi: 10.1002/pbc.29465.
 32. Xu J., Xie L., Sun X., Guo W. Irinotecan-Induced Diarrhea during a Protracted Administration Schedule for Pediatric Sarcomas – Mechanisms and Clinical Applications. *Clin Oncol*. 2022;7:1953. ISSN: 2474-1663.
 33. Stein A., Voigt W., Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol*. 2010;2(1):51–63. doi: 10.1177/1758834009355164.
 34. Pappo A.S., Lyden E., Breitbart P., Donaldson S.S., Wiener E., Parham D., Crews K.R., Houghton P., Meyer W.H.; Children's Oncology Group. Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(4):362–9. doi: 10.1200/JCO.2006.07.1720.
 35. Wagner L.M., McAllister N., Goldsby R.E., Rausen A.R., McNall-Knapp R.Y., McCarville M.B., Albritton K. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):132–9. doi: 10.1002/pbc.20697.
 36. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for dinutuximab beta (Apeiron): EMA/263814/2017, first published 15 May 2017.

Статья поступила в редакцию: 20.01.2025. Принята в печать: 07.04.2025.

Article was received by the editorial staff: 20.01.2025. Accepted for publication: 07.04.2025.