CC BY 4.0

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-90-98

Особенности опухолевых заболеваний системы крови у детей с наследственными генетическими синдромами (обзор литературы)

В.Д. Артемова[1], Т.Т. Валиев[1–3]

[1]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;
[3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

***Контакты**: Валерия Дмитриевна Артемова valeryartemova2011@gmail.com*

Наследственные генетические синдромы — значимый фактор риска развития онкогематологических заболеваний в детском возрасте. Так, риск острого мегакариобластного лейкоза у больных синдромом Дауна повышается в 500 раз, а острого лимфобластного лейкоза — в 20 раз по сравнению с общей популяцией. Ключевыми универсальными патогенетическими механизмами лейкозогенеза при различных наследственных синдромах являются нарушение репарации ДНК (синдромы Фанкони, Блума), врожденная геномная нестабильность (атаксия-телеангиэктазия, синдромы Ли—Фраумени, Ниймеген) и конституциональная активация пролиферативных сигнальных путей (RAS/MAPK при синдроме Нунан и нейрофиброматозе 1-го типа).
Особенности патогенеза объясняют ответ на терапию и рекомендованные терапевтические опции в данной группе пациентов. Для пациентов с синдромами геномной нестабильности и костномозговой недостаточности важны снижение доз химиопрепаратов на 50 %, полное исключение алкилирующих агентов и лучевой терапии из программ лечения. Применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток остается единственным радикальным методом лечения, однако требует использования модифицированных режимов кондиционирования. При анемии Фанкони современные протоколы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с флударабином обеспечивают 5-летнюю выживаемость на уровне 83 %. Перспективным направлением является использование инновационных препаратов (ингибиторы PARP, JAK-киназ, блинатумомаб, тисагенлеклейцел), позволяющих улучшить результаты и снизить токсичность лечения.

***Ключевые слова:** наследственный генетический синдром, лейкоз у детей, синдром Дауна, нестабильность генома, нарушение репарации ДНК*

***Для цитирования:** Артемова В.Д., Валиев Т.Т. Особенности опухолевых заболеваний системы крови у детей с наследственными генетическими синдромами (обзор литературы). MD-Onco 2026;6(2):90—8.*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-90-98

Specific features of hematologic tumors in children with hereditary genetic syndromes

V.D. Artemova[1], T.T. Valiev[1–3]

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;
[2]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
[3]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

***Contacts:** Valeriya Dmitrievna Artemova valeryartemova2011@gmail.com*

Hereditary genetic syndromes are a significant risk factor for development of oncohematological diseases in childhood. Specifically, Down syndrome is associated with a 500-fold increased risk of acute megakaryoblastic leukemia and a 20-fold increased risk of acute lymphoblastic leukemia compared to the general population. The pathogenesis of leukemia in various hereditary syndromes involves three key mechanisms: impaired DNA repair (as seen in Fanconi anemia, Bloom syndrome), congenital genomic instability (characteristic of ataxia-telangiectasia, Li—Fraumeni, Nijmegen breakage syndrome), and constitutive activation of proliferative signaling pathways (RAS/MAPK pathway in Noonan syndrome and neurofibromatosis type 1).
Specificities of pathogenesis explain therapeutic responses and recommended options in this group of patients. For patients with genomic instability syndromes and bone marrow failure syndromes a 50 % dose reduction of chemotherapeutic agents, complete avoidance of alkylating agents, and exclusion of radiotherapy are recommended. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains the only curative treatment option but requires modified conditioning regimens. Contemporary fludarabine-based hematopoietic stem cell transplantation protocols achieve

CC BY 4.0

83 % 5-year survival in Fanconi anemia patients. Emerging innovative therapies (PARP inhibitors, JAK-kinase inhibitors, blinatumomab, tisagenlecleucel) represent promising strategies to enhance treatment efficacy while reducing toxicity.

Keywords: *hereditary cancer predisposition syndrome, pediatric leukemia, Down syndrome, genomic instability, DNA repair defect*

For citation: *Artemova V.D., Valiev T.T. Specific features of hematologic tumors in children with hereditary genetic syndromes. MD-Onco 2026;6(2):90–8. (In Russ.).*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-90-98

Введение

Лейкозы – наиболее распространенные злокачественные новообразования у детей, они составляют до трети всех случаев онкологических заболеваний в педиатрической популяции. Хотя в большинстве случаев острый лейкоз и миелодиспластические синдромы (МДС) возникают спорадически, все больше данных свидетельствуют о важной роли наследственных генетических факторов, определяющих предрасположенность к этим заболеваниям. Результаты современных исследований показывают, что 4–10 % детей и молодых взрослых с МДС или острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) имеют зародышевые мутации (*RUNX1*, *GATA2, CEBPA*), повышающие риск развития онкогематологических заболеваний [1]. Предрасположенность к злокачественным новообразованиям системы крови у пациентов с наследственными синдромами формируется за счет разных патобиологических механизмов, включая нарушения репарации ДНК и повышенную геномную нестабильность, как, например, при анемии Фанкони, синдроме Ниймеген и синдроме дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (constitutional mismatch repair deficiency, CMMRD). К развитию гемобластозов могут также привести нарушения функций сигнального пути RAS, которые отмечаются при синдроме Нунан и мутации в гене *CBL*; недостаточность костного мозга при анемии Даймонда–Блэкфана, синдроме Швахмана–Даймонда; кроме того, развитие лейкозов ассоциировано с некоторыми анеуплоидиями, например трисомией по хромосоме 21 при синдроме Дауна (ДС) [2].

Для ранней диагностики возникающих неоплазий и определения тактики лечения важно помнить, что при наследственных генетических синдромах опухоли системы крови отличаются меньшей чувствительностью к химиотерапии, а в постхимиотерапевтическом периоде отмечаются более выраженная токсичность и нетипичный спектр побочных эффектов, что часто требует модификации стандартных протоколов [3, 4]. Более того, распознавание наследственной предрасположенности имеет значение для генетического консультирования семьи и проспективного наблюдения за родственниками.

В настоящем обзоре представлены современные данные об эпидемиологии, молекулярных механизмах и особенностях лечения заболеваний системы крови у детей с наследственными синдромами.

Синдром Дауна

Синдром Дауна – наиболее частая хромосомная патология при рождении (1:300–1:1100), обусловленная полной или частичной трисомией хромосомы 21. У детей с ДС резко повышен риск развития миелоидных и лимфоидных новообразований: острый мегакариобластный лейкоз развивается в 500 раз чаще по сравнению с общей популяцией, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – в 20 раз чаще [5, 6]. Наибольшая заболеваемость наблюдается в возрасте 1–4 лет (медиана 12–18 мес), оставаясь повышенной до 30 лет [6].

Характерной особенностью является развитие транзиторного аномального миелопоэза (transient abnormal myelopoiesis, TAM) на этапе пренатального развития, при котором в костном мозге преобладают клетки миелоидного ростка гемопоэза со значительным снижением содержания клеток лимфоидного ряда [6]. Большинство эпизодов TAM регрессируют спонтанно в первые 3 мес жизни, однако в 20–30 % случаев прогрессируют в острый мегакариобластный лейкоз и другие варианты ОМЛ [7].

Лейкозогенез при ДС реализуется по многоступенчатой схеме, в основу которой положены:

- трисомия по хромосоме 21, которая вызывает повышение экспрессии генов *RUNX1*, *ERG*, *ETS2*, *DYRK1A*, *HMGN1* и др. [6];
- пренатальные мутации *GATA1*, приводящие к синтезу укороченной изоформы GATA1s и нарушению мегакариоцитарно-эритроидной дифференцировки;
- накопление дополнительных драйверных событий (мутации в генах когезинового комплекса (*RAD21*, *STAG2*, *SMC3*, *SMC1A*), мутации в генах *JAK/STAT* и RAS-пути, эпигенетические изменения и др.), которые завершают трансформацию TAM в МДС/ОМЛ [7, 8]. Мутации GATA1s выявляются в 90 % случаев TAM и, сочетаясь с избыточной экспрессией генов хромосомы 21, усиливают пролиферацию мегакариоцитарных предшественников [6]. GATA1s вызывает изменение соотношения изоформ RUNX1A: RUNX1C в сторону RUNX1A, что усиливает пролиферацию мегакариобластов. В результате формируется клон незрелых миелоидных бластных клеток с иммунофенотипом $CD33^+CD117^+$ или $CD41^+CD42b^-CD117^+$ [7].

Трисомия по хромосоме 21, помимо указанных изменений, приводит к глобальным перестройкам хроматина в результате мутаций генов когезинового

CC BY 4.0

комплекса (встречаются примерно в 40 % случаев ОМЛ у детей с ДС) и специфических эпигенетических сдвигов (включая метилирование регионов, регулирующих *RUNX1/FLI1*-экспрессию). Кроме того, отмечается повышенная геномная нестабильность, частично обусловленная гиперэкспрессией *DYRK1A* и нарушениями репарации ДНК, что способствует блоку дифференцировки, накоплению мутаций, бесконтрольной пролиферации и, таким образом, лейкозогенезу [7, 9].

Острый лимфобластный лейкоз у детей с ДС (ОЛЛ-ДС) встречается гораздо реже, чем ОМЛ (около 2–3 % всех случаев детского ОЛЛ) и протекает чаще в виде острого В-линейного лейкоза. Для ОЛЛ-ДС характерны перестройки *CRLF2* (50–60 % случаев), мутации *JAK2* (20–30 %) и делеции *IKZF1*, ассоциированные с высоким риском рецидива; при этом типичные благоприятные хромосомные изменения (*ETV6-RUNX1*, гипердиплоидия) встречаются реже по сравнению с общей популяцией больных ОЛЛ [6, 10, 11].

Современные схемы лечения ОЛЛ, ассоциированных с ДС, позволяют достичь 5-летней общей выживаемости (ОВ) 86,8 % против 93,6 % в общей популяции с более высоким риском рецидива – 11,5 % против 9,1 % [6].

Не только риск развития рецидива, но и более выраженная токсичность химиотерапии являются нерешенными проблемами в лечении ОЛЛ у детей с ДС. Отмечается повышенный риск развития мукозитов, инфекционных осложнений (смертность от инфекционных осложнений достигает 15 %), гипергликемии, кардиомиопатии [12]. Для снижения токсичности создаются модифицированные протоколы с редуцированными дозировками препаратов [13]. Однако вопрос редукции доз препаратов остается не до конца решенным: в проспективном рандомизированном исследовании COG (Children's Oncology Group, Детская онкологическая группа) AAML1531 уменьшение суммарной дозы цитарабина с 27,8 до 3,8 г/м^2 у пациентов группы низкого риска (отсутствие минимальной остаточной болезни после 1-го курса индукционной химиотерапии) было ассоциировано со снижением ОВ до 85,6 % (против 93,5 % при лечении по схемам, включающим высокодозный цитарабин, в проспективном рандомизированном исследовании COG AAML0431) [14].

В протоколе AML-D11 пациенты, достигшие полной морфологической ремиссии после курса индукционной химиотерапии, не получали этопозид во время 2-го и 4-го курсов консолидирующей химиотерапии, что не привело к существенному снижению 3-летней ОВ (92,1 %), тогда как смертность от токсичности терапии снизилась до 1,3 % [15]. Аналогичные результаты продемонстрированы в проспективном исследовании ML-DS 2006, в котором кумулятивная доза этопозида была сокращена с 950 до 450 мг/м^2 [13]. Следовательно, возможно уменьшение токсичности терапии ОМЛ-ДС за счет снижения дозы этопозида у пациентов группы низкого риска.

Несмотря на хорошие показатели выживаемости при лечении ОМЛ-ДС, рецидивы/рефрактерные формы плохо поддаются существующим режимам терапии: ОВ не превышает 20–25 % [5, 16]. В ретроспективном мультицентровом исследовании N. Raghuram и соавт. в когорте из 62 пациентов с ДС и рецидивным ОМЛ 3-летние ОВ и выживаемость без прогрессирования составили 22,1 и 20,9 % при использовании схемы FLAG (флударабин, цитарабин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) соответственно [17]. Исследуются возможности эпигенетической терапии азацитидином и панобиностатом: описано несколько случаев, в которых продемонстрирован клинический потенциал этой группы препаратов в лечении рецидивов ОМЛ-ДС [18, 19]. В случае достижения полной ремиссии возможна консолидация с помощью алло-ТГСК, при этом ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) составляют 39,8 и 36,7 % соответственно. Тем не менее частота рецидивов даже после алло-ТГСК достигает 62–68 % [6, 16, 17].

Лечение ОЛЛ-ДС в большинстве случаев проводится по протоколам ALL IC-BFM 2002, ALL-MB 2015, FRALLE 2000 с редукцией доз метотрексата (до 500 мг/м^2) и глюкокортикостероидов (на 50 % по сравнению со стандартной дозой) и интенсивной сопроводительной терапией [6, 20]. У пациентов с ДС во время лечения чаще возникают инфекционные осложнения (частота сепсиса достигает 30 %, смертность от инфекционных осложнений – 35 %) и судороги [21]. В связи с этим рекомендуются профилактическое введение иммуноглобулинов, антимикробная профилактика (например, ципрофлоксацином и итраконазолом), профилактика нейтропении после химиотерапии [22]. Пятилетние БСВ и ОВ при ОЛЛ-ДС составляют 79,2 и 86,8 % против 87,5 и 93,6 % у пациентов без ДС соответственно, причем выживаемость ниже у детей с неблагоприятными цитогенетическими аберрациями (делеции *IKZF1,* гиперэкспрессия *CRLF2)* [23]. В некоторых исследованиях благодаря стратификации пациентов на группы высокого/низкого риска и редукции дозы антрациклинов удалось снизить разницу в выживаемости пациентов с ДС и контрольной группой [24]. В проспективном исследовании COG AALL1131 показано снижение смертности от осложнений терапии при редукции дозы метотрексата до 2 г/м^2, введении антрациклинов только пациентам с медленным ответом на терапию, раннем введении лейковорина и снижении частоты пульс-терапии глюкокортикостероидами до 1 введения в 12 нед [22]. В исследовании группы Children's Cancer Group 1991 эскалация дозы метотрексата без введения лейковорина во время поддерживающей терапии привела к увеличению 10-летней БСВ до 94 % (против 81 % в группе контроля) [25].

CC BY 4.0

Риск рецидива у пациентов с ОЛЛ-ДС выше, чем у больных ОЛЛ без ДС (11,5 % против 9,1 % соответственно), выживаемость при рецидиве заболевания составляет менее 20 % [6, 21]. Варианты терапии в данной группе больных ограниченны. Возможно проведение алло-ТГСК, однако 3-летняя ОВ остается низкой (24 %) из-за развития жизнеугрожающих осложнений (пневмония, сепсис и др.) и рецидивов заболевания [6, 26]. Обсуждаются возможности анти-CD19-CAR-T-терапии тисагенлеклейцелом, который в исследовании II фазы ELIANA показал эффективность при лечении 1-го рецидива В-клеточного ОЛЛ, в том числе у пациентов с ДС: ремиссия достигнута в 82 % случаев, медиана БСВ составила 24 мес, медиана ОВ не достигнута, но расчетная 3-летняя ОВ составила 63 % [27].

Уменьшить токсичность терапии позволяет применение блинатумомаба: по предварительным результатам исследования ALLTogether1 (NCT043067576), 91 % пациентов с ОЛЛ-ДС достигли отрицательного статуса минимальной остаточной болезни, а частота побочных эффектов, включая судороги, была почти вдвое ниже, чем в контрольной группе. При наблюдении в течение 15 мес не зарегистрировано смертей, рецидивов и появления вторичных новообразований [28]. Использование блинатумомаба у пациентов с рецидивом ОЛЛ-ДС находится на стадии исследования, однако в отдельных работах показаны положительные результаты. В протоколе COG AALL1331 в когорте детей с рецидивом ОЛЛ удалось достичь 2-летней ОВ 79 % (против 59 % в контрольной группе) при включении блинатумомаба в программу терапии [29].

Продолжаются разработка и изучение препаратов, действующих на новые молекулярные мишени лейкемической клетки. Среди таковых можно выделить ингибиторы JAK/STAT-киназ (руксолитиниб), препараты, нацеленные на эпигенетические модуляторы (например, производные транилципромина, действие которых направлено на деметилазу LSD1), MYC:MAX (MYCi361) и таргетирование CDK4/6 при наличии CDKN2A-дефицита (палбоциклиб, рибоциклиб) [5, 9]. Также изучаются новые молекулярные мишени. Например, мутации *IRX1* (встречаются примерно в 16 % случаев острых лейкозов и ДС) и снижение активности транскрипционного фактора ZBTB7A – прямой мишени GATA1 – нарушают контроль пролиферации, в том числе по пути MYC. Восстановление нормальной функции IRX1 и ZBTB7A подавляет MYC-зависимый рост клеток, останавливает клеточный цикл и способствует возобновлению нормальной миелоидной дифференцировки [30].

Важной задачей остается создание четких критериев стратификации риска при ДС-ассоциированных лейкозах, чтобы обоснованно применять интенсивные режимы терапии. Показано, что гиперэкспрессия CRLF2 связана с неблагоприятным прогнозом при ОЛЛ-ДС по данным COG, а продление поддерживающей терапии улучшает исходы у пациентов с делецией *IKZF1* [21, 24].

Синдромы геномной нестабильности

В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения выделила в отдельную группу миелоидные неоплазии, возникающие на фоне наследственных синдромов геномной нестабильности, подчеркнув необходимость их своевременной диагностики и мониторинга [31]. С 2017 г. для этих целей в ряде крупных центров, включая специализированные клиники (MD Anderson, Mayo Clinic), применяется алгоритмизированный подход к диагностике и ведению пациентов с синдромом геномной нестабильности [32].

Среди наиболее изученных синдромов – Ли–Фраумени, обусловленный герминальными мутациями *TP53*. Его распространенность составляет около 1:5000, наследование аутосомно-доминантное, при этом 7–20 % мутаций возникают *de novo*. Лейкемии развиваются у 2–4 % пациентов, чаще наблюдаются ОЛЛ и ОМЛ/МДС, индуцированные предшествовавшей терапией [32]. Алкилирующие препараты, ингибиторы топоизомеразы II и лучевая терапия существенно повышают риск развития таких ОМЛ/МДС, поэтому проводится поиск способов отказа от лучевой терапии, редукции доз химиопрепаратов в данной группе пациентов [33].

CMMRD характеризуется мутациями в генах системы репарации (MMR), *PMS2* (58 %), *MSH6* (25 %), *MLH1* и *MSH2* (17 %) [32, 34]. Медиана возраста появления гематологических злокачественных опухолей при CMMRD составляет 6 лет. В обзоре европейского общества Care for CMMRD среди 146 пациентов с CMMRD зарегистрировано 217 опухолей, из которых 2,3 % приходилось на ОМЛ [35]. В более позднем исследовании среди 81 пациента у 47 (58 %) выявлена лимфома, у 1 пациента – В-клеточный ОЛЛ [34].

Другие синдромы геномной нестабильности также ассоциированы с лейкозами. Синдром Блума, вызванный мутациями гена *BLM*, характеризуется высокой частотой гематологических опухолей, включая неходжкинские лимфомы, ОМЛ (12,5 % всех опухолей), ОЛЛ и МДС [36]. При синдроме Вернера (связан с мутациями *WRN*) частота развития гематологических неоплазий составляет 9,3 % [32]. Атаксия-телеангиэктазия, синдром Блума и синдром ломкости хромосом при мутациях *NBN* (синдром Ниймеген) имеют сходные механизмы канцерогенеза, связанные с дефектами репарации ДНК и повышенной радиочувствительностью клеток [32, 36]. Частота встречаемости атаксии-телеангиэктазии составляет примерно 3:1 000 000. Для синдрома Ниймеген, особенно распространенного среди славян (частота встречаемости около 2:100 000), риск злокачественных новообразований достигает 40 % к 20 годам жизни, чаще всего встречаются лимфомы [37].

CC BY 4.0

Патогенез геномной нестабильности в группе данных наследственных синдромов обеспечивается разными механизмами. Так, синдром Блума вызван биаллельными мутациями в *BLM* (*RECQL4*) – геликазе RecQ-семейства. RECQL4 совместно с топоизомеразой IIIα и RMI1/2 обеспечивает разрешение структуры Холлидея во время рекомбинации ДНК [36]. BLM-дефицит приводит к высокой геномной нестабильности и ROS-индуцированному стрессу (Reactive Oxygen Species, активные формы кислорода), а митохондриальные аномалии и хроматидные обмены – к апоптозу и подавлению пролиферации клеток [38]. Кроме того, BLM участвует в репарации ДНК и поддержании нормального состояния теломер [36]. BLM способствует инициации рекомбинации через взаимодействие с DNA2-нуклеазой, которая формирует одноцепочечную ДНК, доступную для репликации; этот процесс также нарушен у пациентов с синдромом Блума [37].

Синдром атаксии-телеангиэктазии обусловлен мутациями в гене *ATM*, кодирующем PIKK-киназу, которая активирует DDR-сигналинг (через фосфорилирование белков p53, Chk2, BRCA1, Nbs1), важный для репарации ДНК, в ответ на ионизирующее излучение и двуцепочечные разрывы [37, 38]. Помимо дефектов репарации и радиочувствительности, у пациентов выявляют митохондриальные нарушения и повышенный ROS-стресс, связанный с изменением активности антиоксидантных систем [36]. Характерны транслокации хромосом 7 и 14 в Т-клетках, что нарушает функцию p53 и повышает риск развития лимфом [39].

Синдром Ниймеген обусловлен мутациями *NBN* – компонента MRN-комплекса, отвечающего за распознавание и репарацию двуцепочечных разрывов. Для пациентов характерны радиочувствительность, иммунодефицит и высокий риск лимфоидных опухолей [32, 37]. В недавних исследованиях показано, что у пациентов с синдромом Ниймеген клетки находятся в состоянии хронического окислительного стресса с активацией ядерного фактора κB, фактора некроза опухоли, NOX4 и PARP-1, что усиливает повреждение ДНК за счет истощения резервов NAD^+ и накопления ROS [39].

CMMRD возникает при биаллельных мутациях генов *MMR* (*PMS2*, *MSH6*, *MLH1*, *MSH2*). Это приводит к микросателлитной нестабильности, высокой частоте мутаций и раннему развитию лейкозов и лимфом [32, 34]. Синдром Ли–Фраумени ассоциирован с повышенным риском развития различных неоплазий: гемобластозы встречаются в 3–5 % случаев, часто диагностируется ОЛЛ с гиподиплоидией [40]. Потеря контроля клеточного цикла при *TP53*-мутациях ведет к быстрому накоплению мутаций и росту риска вторичных неоплазий, особенно после химио- или радиотерапии [32].

Пациенты с CMMRD обычно удовлетворительно переносят химиотерапию, однако отмечена высокая частота рецидивов и вторичных опухолей [35]. Уменьшение дозировок химиопрепаратов при лечении было ассоциировано со сниженной частотой возникновения вторичных опухолей, но не приводило к стабильному достижению ремиссии [32]. В исследовании C. Rigaud и соавт. у 74 пациентов с CMMRD и неходжкинскими лимфомами 5-летние ОВ и БСВ составили 61,5 и 23,5 %, а 5-летний кумулятивный риск прогрессирования/рецидива, развития вторичных неоплазий или смерти – 20,8; 52,9 и 2,7 % соответственно [34].

При выполнении алло-ТГСК у таких пациентов важно избегать доноров с *MMR*-мутациями из-за риска развития посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний. Кроме того, темозоломид и дакарбазин в режимах предтрансплантационного кондиционирования могут оказаться неэффективными или даже мутагенными, повышая риск вторичных опухолей, – их использование требует осторожности [35]. Пациенты с атаксией-телеангиэктазией, синдромом Блума и синдромом Ниймеген характеризуются выраженной чувствительностью к химио- и радиотерапии. Таким детям рекомендуется сокращать дозы химиопрепаратов (особенно антрациклинов и метотрексата) до 50 %, избегать радиотерапии и применения алкилирующих агентов. Редукция дозировок препаратов позволяет снизить токсичность терапии, однако не предотвращает развитие вторичных опухолей [37].

При синдроме Ли–Фраумени рекомендуется минимизировать радиационное воздействие, а при проведении алло-ТГСК – исключать доноров с мутацией *TP53* [32]. Стандартные схемы лечения *TP53*-ассоциированных неоплазий малоэффективны, в связи с чем разработаны специфические терапевтические подходы, такие как использование децитабина в случае ОМЛ/МДС, приводящего к ответу у большинства пациентов с *TP53*-мутацией [41, 42]. Активно исследуется APR-246 – аналог PRIMA-1, вызывающий апоптоз TP53-клеток в комбинации с азацитидином. PARP-ингибиторы также являются перспективными препаратами при нарушениях гомологичной репарации ДНК [43].

Для выявления наследственных синдромов и ассоциированных с ними неоплазий создаются программы скрининга. Так, известна программа LEAD в онкологическом центре MD Anderson, которая позволяет обнаруживать опухоли на ранних стадиях у носителей *TP53*-мутаций и членов их семей [33, 44].

Синдромы костномозговой недостаточности и RAS-патии

Наследственные синдромы костномозговой недостаточности (НСКМН) – группа редких заболеваний, при которых дефекты ключевых генов приводят к угнетению кроветворения и высокому риску развития лейкемий и лимфом в позднем детском и подростковом возрасте. К ним относятся анемия Даймонда–Блэкфана, синдром Швахмана–Даймонда, врожденная амегака-

CC BY 4.0

риоцитарная тромбоцитопения, апластические анемии семейного типа (в том числе с мутацией *SRP72*), тромбоцитопения с мутацией *ANKRD26*, синдром Костманна (синдром тяжелой врожденной нейтропении, *HAX1*, *ELANE*), а также синдром Фанкони. Выделяются RAS-патии – наследственные болезни, связанные с гиперфункцией пути RAS/MAPK: синдром Нунан (чаще всего патологически изменены сигнальные пути *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS* и др.), синдром CBL (*CBL*), нейрофиброматоз 1-го типа (*NF1*) и др. Все эти состояния связаны с ростом риска развития МДС, ОМЛ и других опухолей у детей и подростков.

Частота встречаемости НСКМН и RAS-патий невелика, но их онкологическое значение высоко. Синдром Нунан диагностируется примерно у 1 из 2500 живорожденных. Считается, что у пациентов с синдромом Нунан риск развития всех видов злокачественных новообразований в детском возрасте примерно в 8 раз выше, чем в общей популяции. В частности, у 10 % таких детей обнаруживаются нарушения миелопоэза, которые впоследствии трансформируются в ювенильный миеломоноцитарный лейкоз [45]. У пациентов с *PTPN11*-мутациями кумулятивный риск развития злокачественного новообразования составляет 23 % к 55 годам (в 3,5 раза выше популяции) [45].

Анемия Фанкони (1:136 000 новорожденных) характеризуется мутациями в 22 *FANC*-генах [46]. Риск ОМЛ при анемии Фанкони достигает 10–37 % к 50 годам, пик заболеваемости приходится на подростковый возраст [36, 37]. Анемия Даймонда–Блэкфана встречается примерно в 5–7 случаях на 1 млн живорожденных, а синдром Костманна – примерно в 1 случае на 200 тыс. новорожденных [47, 48].

У пациентов с синдромом Швахмана–Даймонда (1:77 000 новорожденных) риск развития МДС/ОМЛ на 20-м году жизни достигает 19 %, на 30-м – 36 % [38]. При синдроме Костманна кумулятивная частота МДС/ОМЛ составляет около 21 % в течение 10 лет наблюдения и 34 % – в течение 15 лет [48]. Для анемии Даймонда–Блэкфана характерна повышенная частота развития не только гематологических (МДС/ОМЛ), но и солидных опухолей (например, остеосаркомы, колоректального рака) [47].

Общими для НСКМН являются дефекты контроля клеточного цикла, функции теломер и биогенеза рибосом в результате мутаций множества генов. Например, при анемии Даймонда–Блэкфана определяются мутации, обусловливающие моногенные дефекты рибосомных белков (*RPS19*, *RPL5*, *RPS26* и др.), при синдроме Швахмана–Даймонда – мутации *SBDS*, связывающего рибосомы, и других белков (*DNAJC21*, *EFL1*, *SRP54*) [38, 47].

Дефекты биогенеза рибосом и укорочение теломер активируют p53, вызывая апоптоз и создавая условия для геномной нестабильности. Снижение уровня функциональных рибосомных белков вызывает апоптоз эритроидных и миелоидных клеток, одновременно создавая условия для геномной нестабильности [47]. Так, при анемии Фанкони нарушается ключевая функция пути FA – координация ответа на повреждения ДНК через моноубиквитинирование и хроматин-таргетинг комплекса FANCD2-FANCI. Этот механизм играет центральную роль в репарации межцепочечных сшивок ДНК [36, 37]. Репарация межцепочечных сшивок запускается через FA-core (FANCL) комплекс (FANCA, B, C, E, F, G, M и др.), который останавливает клеточный цикл через активацию p53-пути до конца процесса репарации и моноубиквитинирует FANCI/FANCD2 в ответ на повреждение хроматина. Затем нуклеазы (FANCP/SLX4, FAN1, FANCQ/ ERCC4/XPF) совершают разрыв поврежденной цепи, и BRCA2 и RAD51 (FANCD1/FANCO) запускают гомологичную рекомбинацию, восстанавливая целостность цепи [37]. При FA-недостаточности репарация идет по пути негомологичного соединения концов, который является высокомутагенным процессом и приводит к геномной нестабильности. Кроме того, недостаточность FA-пути вызывает репликативный стресс, дисфункцию центросом и неправильное расхождение хромосом [49]. Нарушение функции FA-пути приводит к накоплению мутаций в кроветворных клетках и активации p53/p21-ответа, ведущего к апоптозу и истощению пула гемопоэтических стволовых клеток; в итоге формируется панцитопения. При FA-дефиците нарушается нейтрализация реактивных форм кислорода, что приводит к нестабильности теломер и апоптозу гемопоэтических стволовых клеток [46, 49].

RAS-патии обусловлены гиперактивацией пути RAS/MAPK (из-за мутаций в генах *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL*, *NF1*), что приводит к избыточной пролиферации и нарушению дифференцировки миелоидных клеток. По некоторым данным, более 90 % ювенильных миеломоноцитарных лейкозов связано с мутациями RAS-пути [50]. Эти дефекты объясняют раннее начало болезни (обычно первые 2–3 года жизни) и ее агрессивное течение [36, 45].

Лечебная тактика при НСКМН основана на подавлении дефекта кроветворения и профилактике малигнизации. Симптоматическая терапия включает трансфузии эритроцитной массы (например, при анемии Даймонда–Блэкфана), применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов при нейтропении. Однако единственным радикальным методом лечения большинства НСКМН с выраженной цитопенией остается алло-ТГСК [51].

Пациентам с анемией Фанкони рекомендованы проведение Т-клеточной деплеции трансплантата перед алло-ТГСК и выбор схем кондиционирования на основе флударабина [52]. Подобный подход позволяет достичь 5-летней ОВ в 83 % случаев, а БСВ – в 78 %. Вторичные неоплазии встречаются в 2 % наблюдений при проведении стандартных миелоаблативных режимов кондиционирования [49].

CC BY 4.0

В качестве альтернативных стратегий разрабатываются подходы с включением таргетных препаратов к уже известным мишеням: PARP-ингибиторы (олапариб), а также ингибиторы CHK1 (прексасертиб) в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунитета [53].

Результаты лечения пациентов с НСКМН хуже, чем в общей популяции больных МДС/ОМЛ. Например, при синдроме Швахмана–Даймонда и ОМЛ 3-летняя ОВ составила 11 %, а при сочетании синдрома Швахмана–Даймонда и МДС – 51 % [54].

В случае синдрома Костманна при развитии ОМЛ используются общепринятые протоколы химиотерапии с последующей алло-ТГСК. Важным аспектом является ограничение дозы гранулоцитарных колониестимулирующих факторов: их длительное применение в высоких дозах ассоциировано с повышенным риском селекции агрессивных клонов (в результате мутаций рецептора CSF3R и моносомии 7) [48].

Заключение

Наследственные синдромы, ассоциированные с повышенным риском развития злокачественных новообразований системы крови, представляют собой особую группу патологических состояний, требующих внимательного наблюдения и индивидуализированного подхода к терапии. Это обусловлено течением сопутствующего иммунодефицита, тяжелыми инфекционными осложнениями после химиотерапии, а также высокой частотой рецидива развившегося онкогематологического заболевания. Данные особенности определяют большое значение сопроводительной терапии в лечении таких пациентов, а также необходимость индивидуальных подходов к химио-, лучевой и таргетной терапии.

Не меньшую актуальность представляют вопросы генетического консультирования семей, в которых уже имеется ребенок с наследственным синдромом предрасположенности к онкогематологическим заболеваниям. А расширение представлений врачей об особенностях наблюдения детей с наследственными генетическими синдромами позволит своевременно диагностировать у таких пациентов опухоли системы крови и вовремя маршрутизировать их в специализированные центры.

Междисциплинарный подход, включающий взаимодействие врачей-генетиков, онкогематологов и специалистов по сопроводительной терапии, в сочетании с развитием персонализированных терапевтических стратегий и внедрением протоколов наблюдения и периодического онкоскрининга открывают перспективы улучшения показателей выживаемости и качества жизни детей, находящихся в группе высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feurstein S., Trottier A.M., Estrada-Merly N. et al. Germ line predisposition variants occur in myelodysplastic syndrome patients of all ages. Blood 2022;140(24):2533–48. DOI: 10.1182/blood.2022015790
2. Saida S. Predispositions to leukemia in Down syndrome and other hereditary disorders. Curr Treat Options Oncol 2017;18(7):41. DOI: 10.1007/s11864-017-0485-x
3. Godley L.A., Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. Blood 2017;130(4):424–32. DOI: 10.1182/blood-2017-02-735290
4. Baliakas P., Tesi B., Wartiovaara-Kautto U. et al. Nordic guidelines for germline predisposition to myeloid neoplasms in adults: recommendations for genetic diagnosis, clinical management and follow-up. HemaSphere 2019;3(6):e321. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000321
5. Baruchel A., Bourquin J.P., Crispino J. et al. Down syndrome and leukemia: from basic mechanisms to clinical advances. Haematologica 2023;108(10):2570–81. DOI: 10.3324/haematol.2023.283225
6. Mason N.R., Cahill H., Diamond Y. et al. Down syndrome-associated leukaemias: current evidence and challenges. Ther Adv Hematol 2024;15:20406207241257901. DOI: 10.1177/20406207241257901
7. Roberts I. Leukemogenesis in infants and young children with trisomy 21. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2022;2022(1):1–8. DOI: 10.1182/hematology.2022000395
8. Chen C.C., Silberman R.E., Ma D. et al. Inherent genome instability underlies trisomy 21-associated myeloid malignancies. Leukemia 2024;38(3):521–9. DOI: 10.1038/s41375-024-02151-8
9. Gialesaki S., Bräuer-Hartmann D., Issa H. et al. RUNX1 isoform disequilibrium promotes the development of trisomy 21-associated myeloid leukemia. Blood 2023;141(10):1105–18. DOI: 10.1182/blood.2022017619
10. Michels N., Boer J.M., Enshaei A. et al. Minimal residual disease, long-term outcome, and IKZF1 deletions in children and adolescents with Down syndrome and acute lymphocytic leukaemia: a matched cohort study. Lancet Haematol 2021;8(10):e700–10. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00272-6
11. Laurent A.P., Kotecha R.S., Malinge S. Gain of chromosome 21 in hematological malignancies: lessons from studying leukemia in children with Down syndrome. Leukemia 2020;34(8):1984–99. DOI: 10.1038/s41375-020-0854-5
12. Hassler A., Bochennek K., Gilfert J. et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia and Down syndrome: analysis of the prospective multicenter trial AML-BFM 2004. Pediatr. Blood Cancer 2016;63(6):1070–4. DOI: 10.1002/pbc.25917
13. Uffmann M., Rasche M., Zimmermann M. et al. Therapy reduction in patients with Down syndrome and myeloid leukemia: the international ML-DS 2006 trial. Blood 2017;129(25):3314–21. DOI: 10.1182/blood-2017-01-765057
14. Hitzler J., Alonzo T., Gerbing R. et al. High-dose AraC is essential for the treatment of ML-DS independent of postinduction MRD: results of the COG AAML1531 trial. Blood 2021;138(23):2337–46. DOI: 10.1182/blood.2021012206
15. Taga T., Tanaka S., Hasegawa D. et al. Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome. Leukemia 2021;35(9):2508–16. DOI: 10.1038/s41375-021-01157-w
16. Miladinovic M., Reinhardt D., Hasle H. et al. Guideline for treating relapsed or refractory myeloid leukemia in children with Down syndrome. Pediatr Blood Cancer 2024;71(9):e31141. DOI: 10.1002/pbc.31141
17. Raghuram N., Hasegawa D., Nakashima K. et al. Survival outcomes of children with relapsed or refractory myeloid leukemia

CC BY 4.0

associated with Down syndrome. Blood Adv 2023;7(21):6532–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009381
18. Uemura S., Mori T., Nagano C. et al. Effective response to azacitidine in a child with a second relapse of myeloid leukemia associated with Down syndrome after bone marrow transplantation. Pediatr Blood Cancer 2018;65(12):e27414. DOI: 10.1002/pbc.27414
19. Becktell K., Houser K., Burke M.J. Epigenetic therapy in a patient with Down syndrome and refractory acute myeloid leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2019;41(1):e38–40. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001158
20. Schmidt M.P., Colita A., Ivanov A.V. et al. Outcomes of patients with Down syndrome and acute leukemia: a retrospective observational study. Medicine (Baltimore) 2021;100(40):e27459. DOI: 10.1097/MD.0000000000027459
21. Rabin K.R., Devidas M., Chen Z. et al. Outcomes in children, adolescents, and young adults with Down syndrome and ALL: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2024;42(2):218–27. DOI: 10.1200/JCO.23.00389
22. Rodriguez V., Devidas M., Chen Z. et al. Patients with Down syndrome and high-risk B-acute lymphoblastic leukemia demonstrate improved outcomes on a modified chemotherapy regimen: a report from Children's Oncology Group study AALL1131. Blood 2023;142(Suppl 1):824.
23. Супрун Р.Н., Румянцева Ю.В., Быданов О.И. и др. Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: сравнительный анализ результатов лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО) 2022;9(3):12–31. DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-12-31
Suprun R.N., Rumyantseva Yu.V., Bydanov O.I. et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: comparative analysis of treatment results according to ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 protocols. Rossiyskiy zhurnal detsakoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2022;9(3):12–31. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-12-31
24. Pieters R., de Groot-Kruseman H., Fiocco M. et al. Improved outcome for ALL by prolonging therapy for *IKZF1* deletion and decreasing therapy for other risk groups. J Clin Oncol 2023;41(25):4130–42. DOI: 10.1200/JCO.22.02705
25. Matloub Y., Rabin K.R., Ji L. et al. Excellent long-term survival of children with Down syndrome and standard-risk ALL: a report from the Children's Oncology Group. Blood Adv 2019;3(11): 1647–56. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019032094
26. Hitzler J.K., He W., Doyle J. et al. Outcome of transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome. Pediatr Blood Cancer 2014;61(6):1126–8. DOI: 10.1002/pbc.24918
27. Laetsch T.W., Maude S.L., Balduzzi A. et al. Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with Down syndrome-associated relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2022;36(6):1508–15. DOI: 10.1038/s41375-022-01550-z
28. Hodder A., Mishra A.K., Enshaei A. et al. Blinatumomab for first-line treatment of children and young persons with B-ALL. J Clin Oncol 2024;42(8):907–14. DOI: 10.1200/JCO.23.01392.
29. Brown P.A., Ji L., Xu X. et al. A randomized phase 3 trial of blinatumomab *vs.* chemotherapy as post-reinduction therapy in high and intermediate risk (HR/IR) first relapse of B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children and adolescents/young adults (AYAs) demonstrates superior efficacy and tolerability of blinatumomab: a report from Children's Oncology Group study AALL1331. Blood 2019;134(Suppl 2):LBA-1. DOI: 10.1182/blood-2019-132435
30. Sato T., Yoshida K., Toki T. et al. Landscape of driver mutations and their clinical effects on Down syndrome-related myeloid neoplasms. Blood 2024;143(25):2627–43. DOI: 10.1182/blood.2023022247
31. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
32. Rafei H., DiNardo C.D. Hereditary myeloid malignancies. Best Pract Res Clin Haematol 2019;32(2):163–76. DOI: 10.1016/j.beha.2019.05.001
33. Swaminathan M., Bannon S.A., Routbort M. et al. Hematologic malignancies and Li–Fraumeni syndrome. Mol Case Stud 2019;5(1):a003210. DOI: 10.1101/mcs.a003210
34. Rigaud C., Forster V.J., Al-Tarrah H. et al. Comprehensive analysis of constitutional mismatch repair deficiency-associated non-Hodgkin lymphomas in a global cohort. Pediatr Blood Cancer 2024;71(12):e31302. DOI: 10.1002/pbc.31302
35. Ripperger T., Schlegelberger B. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoma in the context of constitutional mismatch repair deficiency syndrome. Eur J Med Genet 2016;59(3):133–42. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.12.014
36. Liu Y.C., Eldomery M.K., Maciaszek J.L., Klco J.M. Inherited predispositions to myeloid neoplasms: pathogenesis and clinical implications. Annu Rev Pathol 2025;20(1):87–114. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-111523-023420
37. Taylor A.M.R., Rothblum-Oviatt C., Ellis N.A. et al. Chromosome instability syndromes. Nat Rev Dis Primer 2019;5(1):64. DOI: 10.1038/s41572-019-0113-0
38. Burroughs L., Woolfrey A., Shimamura A. Shwachman–Diamond syndrome – a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(2):233–48. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.01.007
39. Maciejczyk M., Mikoluc B., Pietrucha B. et al. Oxidative stress, mitochondrial abnormalities and antioxidant defense in Ataxia-telangiectasia, Bloom syndrome and Nijmegen breakage syndrome. Redox Biol 2016;11:375–83. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.030
40. Porter C.C., Druley T.E., Erez A. et al. Recommendations for surveillance for children with leukemia-predisposing conditions. Clin Cancer Res 2017;23(11):e14–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0428
41. Arai H., Minami Y., Chi S. et al. Molecular-targeted therapy for tumor-agnostic mutations in acute myeloid leukemia. Biomedicines 2022;10(12):3008. DOI: 10.3390/biomedicines10123008
42. Welch J.S., Petti A.A., Miller C.A. et al. *TP53* and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2016;375(21):2023–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1605949
43. Maslah N., Salomao N., Drevon L. et al. Synergistic effects of PRIMA-1^{Met} (APR-246) and 5-azacitidine in *TP53*-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Haematologica 2020;105(6):1539–51. DOI: 10.3324/haematol.2019.218453
44. Ross J., Bojadzieva J., Peterson S. et al. The psychosocial effects of the Li–Fraumeni Education and Early Detection (LEAD) program on individuals with Li–Fraumeni syndrome. Genet Med 2017;19(9):1064–70. DOI: 10.1038/gim.2017.8
45. Jongmans M.C.J., van der Burgt I., Hoogerbrugge P.M. et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a *PTPN11* mutation. Eur J Hum Genet 2011;19(8):870–4. DOI: 10.1038/ejhg.2011.37
46. Niraj J., Färkkilä A., D'Andrea A.D. The Fanconi anemia pathway in cancer. Annu Rev Cancer Biol 2019;3(1):457–78. DOI: 10.1146/annurev-cancerbio-030617-050422
47. Liu Y., Karlsson S. Perspectives of current understanding and therapeutics of Diamond–Blackfan anemia. Leukemia 2024;38(1):1–9. DOI: 10.1038/s41375-023-02082-w
48. Vandenberghe P., Beel K. Severe congenital neutropenia, a genetically heterogeneous disease group with an increased risk of AML/MDS. Pediatr Rep 2011;3(Suppl 2):e9. DOI: 10.4081/pr.2011.s2.e9

CC BY 4.0

49. Nalepa G., Clapp D.W. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship. Nat Rev Cancer 2018;18(3):168–85. DOI: 10.1038/nrc.2017.116
50. Lasho T., Patnaik M.M. Juvenile myelomonocytic leukemia – a *bona fide* RASopathy syndrome. Best Pract Res Clin Haematol 2020;33(2):101171. DOI: 10.1016/j.beha.2020.101171
51. Deng J., McReynolds L.J. Inherited bone marrow failure syndromes: a review of current practices and potential future research directions. Curr Opin Pediatr 2023;35(1):75–83. DOI: 10.1097/MOP.0000000000001196
52. Bierings M., Bonfim C., Peffault De Latour R. et al. Transplant results in adults with Fanconi anaemia. Br J Haematol 2018;180(1):100–9. DOI: 10.1111/bjh.15006
53. Lord C.J., Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. Science 2017;355(6330):1152–8. DOI: 10.1126/science.aam7344
54. Myers K.C., Furutani E., Weller E. et al. Clinical features and outcomes of patients with Shwachman–Diamond syndrome and myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Haematol 2020;7(3):e238–46. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30206-6

Вклад авторов
В.Д. Артемова: анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, научное консультирование, критический пересмотр, окончательное одобрение статьи.
Authors' contributions
V.D. Artemova: analysis of publications on the article topic, article writing;
T.T. Valiev: concept and design development, scientific consulting, critical review of the article, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.Д. Артемова / V.D. Artemova: https://orcid.org/0009-0008-2603-773X
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: https://orcid.org/0000-0002-1469-2365

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.03.2026. **Принята к публикации:** 19.04.2026. **Опубликована онлайн:** 20.08.2026.
Article submitted: 09.03.2026. **Accepted for publication:** 19.04.2026. **Published online:** 20.08.2026.