DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-192-198

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 14.08.2023
Принята к печати 08.09.2023

Эффективность и токсичность лекарственных препаратов L-аспарагиназы в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей

Д.С. Смирнова, Т.Т. Валиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Валиев Тимур Теймуразович,
д-р мед. наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 23
E-mail: timurvaliev@mail.ru

L-аспарагиназа – противоопухолевый препарат класса ферментов, который одним из первых вошел в протоколы программного лечения острого лимфобластного лейкоза. Он получил широкое распространение благодаря открытию важной особенности метаболизма лейкемических клеток, заключающейся в их высокой потребности в аспарагине для поддержания жизнедеятельности. В клинической практике применяют 3 препарата L-аспарагиназы – нативная *E. coli*-аспарагиназа, пегилированная *E. coli*-аспарагиназа (ПЭГ-аспарагиназа) и нативная *E. chrysanthemi*-аспарагиназа, отличающиеся между собой периодом полувыведения, иммуногенным профилем, спектром и частотой развития токсических эффектов. Одним из основных факторов, ограничивающих применение L-аспарагиназы, является ее высокая иммуногенность, которая обусловливает развитие острых аллергических реакций и феномена скрытой инактивации. Развитие иммунного ответа организма приводит к ускорению клиренса лекарственного препарата и укорочению его периода полувыведения. Контроль эффективности терапии L-аспарагиназой может быть осуществлен благодаря терапевтическому лекарственному мониторингу. Решение вопроса о клинической тактике в случае развития острой реакции гиперчувствительности в ответ на введение препаратов L-аспарагиназы основано на степени тяжести реакции, данных о числе введений у пациента в анамнезе и лабораторном определении активности L-аспарагиназы. Преимущество использования ПЭГ-аспарагиназы в качестве первой линии терапии острого лимфобластного лейкоза у детей обусловлено значительным снижением риска развития острых аллергических реакций, повышением эффективности терапии и, как следствие, улучшением результатов лечения.
Ключевые слова: *L-аспарагиназа, пегилированная аспарагиназа, острый лимфобластный лейкоз, терапевтический лекарственный мониторинг*

Смирнова Д.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 192–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-192-198

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 14.08.2023
Accepted 08.09.2023

The efficacy and toxicity of L-asparaginase in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children

D.S. Smirnova, T.T. Valiev

The N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Timur T. Valiev,
Dr. Med. |Sci., Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 23 Kashirskoye Highway, Moscow 115522, Russia
E-mail: timurvaliev@mail.ru

L-asparaginase, an enzyme used as an anticancer drug, was one of the first drugs included in the treatment protocols for acute lymphoblastic leukemia. It has become widely used when an important metabolic feature of leukemia cells – their high demand for asparagine to maintain viability – was discovered. Three L-asparaginase preparations are currently used in clinical practice: native *E. coli* asparaginase, pegylated *E. coli* asparaginase (PEG-asparaginase), and native *E. chrysanthemi*-derived asparaginase, which have different half-lives, immunogenic profiles, and the spectrum and frequency of toxic effects. One of the main factors limiting the use of L-asparaginase is its high immunogenicity which can cause acute allergic reactions and the phenomenon of silent inactivation. The development of the immune response leads to an accelerated asparaginase clearance and a shortening of its half-life. To monitor the effectiveness of therapy with L-asparaginase, therapeutic drug monitoring of serum asparaginase activity can be used. When choosing management strategies for patients experiencing acute hypersensitivity reactions to L-asparaginase, the following factors should be taken into consideration: the severity of reaction, the number of previous exposures to L-asparaginase and serum asparaginase activity. The use of PEG-asparaginase is the best first-line treatment strategy for children acute lymphoblastic leukemia, its advantages include a significant reduction in the risk of developing acute allergic reactions, higher therapeutic efficacy and, as a result, improved treatment outcomes.
Key words: *L-asparaginase, pegylated asparaginase, acute lymphoblastic leukemia, therapeutic drug monitoring*

Smirnova D.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (3): 192–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-192-198

Лекарственные препараты L-аспарагиназы включены в схемы полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) с 1960–1970-х годов благодаря открытию уникальных биохимических свойств опухолевых клеток использовать аминокислоту аспарагин для поддержания своей жизнедеятельности. Первые протоколы терапии ОЛЛ с включением L-аспарагиназы позволили повысить бессобытийную выживаемость больных с 31 до 88% [1, 2]. В основе механизма противоопухолевого

действия L-аспарагиназы лежит расщепление аспарагина, служащего критически важным пластическим субстратом для лейкемических клеток. В здоровых клетках организма в условиях дефицита аспарагина активируется фермент аспарагинсинтетаза, восполняющий уровень аминокислоты. В лейкемических клетках экспрессия аспарагинсинтетазы снижена, и недостаток сывороточного аспарагина блокирует биосинтез белков и нуклеиновых кислот, запуская апоптоз [3, 4].

В настоящее время в клинической практике применяют 3 лекарственных препарата на основе L-аспарагиназы – нативную L-аспарагиназу из *Escherichia coli* (*E. coli*), нативную L-аспарагиназу из *Erwinia chrysanthemi* (*E. chrysanthemi*) и пегилированную аспарагиназу из *E. coli*. Данные препараты отличаются по своим фармакокинетическим свойствам и имеют разный период полувыведения, что определяет режимы их введения (*таблица*) [3]. L-аспарагиназа из *E. chrysanthemi* обладает самым коротким периодом полувыведения, в связи с чем требует наибольшей кратности введений. Пегилированная аспарагиназа – это аспарагиназа из *E. coli*, иммобилизованная на полимерном носителе полиэтиленгликоле (ПЭГ). ПЭГ блокирует потенциальные иммуногенные эпитопы молекулы аспарагиназы, тем самым снижая иммуногенность препарата, в результате чего уменьшается клиренс фермента клетками ретикулоэндотелиальной системы и удлиняется период полувыведения [3, 4].

Начало применения препаратов L-аспарагиназы ознаменовало значительное улучшение результатов терапии ОЛЛ. Современные программы лечения ОЛЛ у детей, включающие в состав комбинированных схем полихимиотерапии L-аспарагиназу, позволяют достичь полной ремиссии у 90–95% пациентов и добиться многолетней бессобытийной выживаемости у 87,3% больных с первичным ОЛЛ [5, 6]. Несмотря на выраженную эффективность терапии, применение L-аспарагиназы несколько ограничено в связи с развитием ряда серьезных нежелательных явлений, таких как влияние на систему коагуляции (гипокоагуляция, тромботические осложнения), гепатотоксичность, панкреотоксичность, вплоть до развития панкреонекроза, нейротоксичность, а также развитие острых реакций гиперчувствительности в ответ на введение (*таблица*) [3, 4].

L-аспарагиназа по своей природе является микробным ферментом и обладает выраженными антигенными свойствами [10]. В ответ на ее введение происходит иммунный ответ организма, что обусловливает высокую частоту развития аллергических реакций разной степени тяжести. По данным разных исследований, развитие острых реакций гиперчувствительности при введении микробного фермента развивается у 30–70% пациентов [11]. Развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа в клинической практике является поводом для отмены препарата, что снижает эффективность противоопухолевого лечения, ухудшая результаты терапии.

Уникальным иммунологическим феноменом при применении лекарственных препаратов L-аспарагиназы является развитие скрытой аллергии – иммунной реакции организма на препарат, реализующейся без развития клинических проявлений гиперчувствительности немедленного типа [12, 13]. При скрытой аллергии происходит выработка высокоаффинных антител к L-аспарагиназе, инактивирущих фермент и ускоряющих период его полувыведения, вследствие чего снижается активность препарата, и ожидаемый антилейкемический эффект не реализуется в полной мере. По данным одного крупного исследования, развитие скрытой инактивации L-аспарагиназы было зафиксировано у 29% детей с первичным ОЛЛ, получавших терапию для группы высокого риска [14].

Как развитие острых аллергических реакций, так и феномен скрытой аллергии являются важной клинической проблемой в применении препаратов L-аспарагиназы, поскольку дальнейшее использование препарата в таких условиях становится опасным и клинически неэффективным, что в конечном итоге приводит к неудовлетворительным результатам терапии.

Реализация токсических эффектов аспарагиназы детерминирована наличием определенных генетических факторов у пациента. В одном из ретроспективных исследований GWAS, проведенном Северным обществом детской онкологии и гематологии (NOPHO) [15], была исследована генетическая предрасположенность к развитию гиперчувствительности к ПЭГ-аспарагиназе. Был идентифицирован однонуклеотидный полиморфизм в некодируемом участке *CNOT3* на 19-й хромосоме, который обусловливает развитие гиперчувствительности к ПЭГ-аспарагиназе. *CNOT3* является частью комплекса CCR4-not, который оказывает регуляторное влияние на экспрессию генов и клеточные сигналы. Блокирование *CNOT3* усиливает транскрипцию молекул главного комплекса гистосовместимости класса II. Также доказана взаимосвязь наличия аллелей генов главного комплекса гистосовместимости *HLA-DRB1*07:01*, *HLA-DQA1*02:01* и *HLA-DQB1*02:02* с высоким риском развития гиперчувствительности к L-аспарагиназе [16].

Согласно данным метаанализа, проведенного рабочей группой по изучению токсичности Понте-ди-Леньо (Италия) с включением данных о 5880 пациентах с впервые установленным ОЛЛ, применение ПЭГ-аспарагиназы в первой линии терапии у детей

Таблица
Фармакокинетика и профиль токсичности препаратов L-аспарагиназы [4, 7–9]

Table
Pharmacokinetics and toxicity profile of L-asparaginase [4, 7–9]

Показатель Indicator	**Нативная *E. chrysanthemi*-аспарагиназа** Native *E. chrysanthemi* asparaginase	**Нативная *E. coli*-аспарагиназа** Native *E. coli* asparaginase	**ПЭГ-аспарагиназа** PEG-asparaginase
Период полувыведения, дни Half-life, days	0,6 ± 0,13	1,28 ± 0,35	5,7 ± 3,2
Истощение аспарагина, дни Asparagine depletion, days	7–15	14–23	26–34
Пик активности, ч Peak asparaginase activity, h	< 24	24–48	72–96
Острая реакция гиперчувствительности, % Acute hypersensitivity reaction, %	10–75	2–24	3–37
Гепатотоксичность, % Hepatotoxicity, %	8	5	4
Панкреатотоксичность, % Pancreatic toxicity, %	10–15	5	4–18
Тромботические осложнения, % Thrombotic complications, %	5	4	3

достоверно снижает частоту развития аллергических реакций до 1–3%. Включение пегилированной формы препарата в программу терапии в постиндукционную фазу является фактором риска развития острых реакций гиперчувствительности [17].

Стоит отметить, что нативная *E. chrysanthemi*-аспарагиназа не обладает перекрестной иммуногенностью с препаратами *E. coli*-аспарагиназы, в связи с чем применяется как терапия второй линии при развитии гиперчувствительности или скрытой аллергии на *E. coli*-аспарагиназу [3, 12].

Терапевтический лекарственный мониторинг

Учитывая высокую иммуногенность препаратов L-аспарагиназы, высокий риск инактивации фермента и снижения эффективности лечения, большое клиническое значение имеет терапевтический лекарственный мониторинг.

Осуществление терапевтического лекарственного мониторинга при применении препаратов L-аспарагиназы возможно посредством измерения уровня сывороточного аспарагина, активности L-аспарагиназы и антиаспарагиназных антител [10, 11].

Измерение уровня сывороточного аспарагина

Измерение уровня аспарагина в сыворотке крови непосредственно отражает каталитическое действие L-аспарагиназы. В норме концентрация аспарагина составляет 40–80 мкмоль/л. Уровень аспарагина, при котором бластные клетки испытывают дефицит и не могут поддерживать свою жизнедеятельность, – 0,1–0,2 мкмоль/л [10]. Однако оценка уровня аспарагина в сыворотке крови пациентов, получающих терапию L-аспарагиназой, стандартными лабораторными методами представляет определенные технические трудности в связи с продолжающимся гидролизом аспарагина под действием фермента *ex vivo* после забора крови и во время ее центрифугирования [13].

Принимая во внимание технические аспекты лабораторного мониторинга аспарагина (особенности забора, обработки материала, транспортировки, необходимость применения антидотов L-аспарагиназы), оптимизация терапевтического лекарственного мониторинга происходила по пути оценки корреляции между концентрацией аспарагина и активности L-аспарагиназы и определения такого значения активности L-аспарагиназы, при котором достаточный терапевтический эффект может быть достигнут [13].

Оценка активности L-аспарагиназы

Под активностью L-аспарагиназы понимают ее концентрацию в сыворотке крови. Достаточным для элиминации аспарагина считается уровень 0,1 МЕ/мл (по данным разных исследований, данный показатель варьируется от 0,05 до 0,4 МЕ/мл) [10, 13].

Зависимость уровня плазменного аспарагина от активности L-аспарагиназы была изучена в исследовании Children's Oncology Group (COG) AALL07P4 [13]. В исследование включены 58 пациентов, получавших лечение по поводу ОЛЛ в 2008–2010 гг. Была установлена обратная зависимость уровня плазменного аспарагина от активности L-аспарагиназы – элиминация аспарагина была зафиксирована при уровне L-аспарагиназы 0,02–0,1 МЕ/мл. Авторы подчеркивают, что лабораторное исследование уровня аспарагина проводилось строго в соответствии с техническими требованиями и исключало гидролиз аминокислоты *ex vivo*.

Достижение целевого уровня активности L-аспарагиназы является критически важным условием успеха в лечении ОЛЛ. В исследовании COG 2000 г. среди пациентов с рецидивом В-линейного ОЛЛ бóльшую частоту достижения полного ответа на терапию наблюдали в группе пациентов, у которых средний уровень L-аспарагиназы в сыворотке крови был выше [18].

Влияние активности L-аспарагиназы у 65 взрослых пациентов с В-линейным ОЛЛ было оценено в исследовании Cancer and leukemia group B study 9511 [19]. Медиана общей выживаемости среди пациентов, у которых был достигнут уровень циркулирующей аспарагиназы > 0,03 МЕ/мл в течение 14 дней после как минимум 1 введения ПЭГ-аспарагиназы, был выше, чем среди пациентов, у которых уровень был < 0,03 МЕ/мл при каждом введении (31 и 13 мес соответственно).

Применение ПЭГ-аспарагиназы в первой линии терапии ОЛЛ у детей обеспечило стойкое достижение целевого уровня активности L-аспарагиназы в ряде крупных исследований [19–22].

Снижение активности L-аспарагиназы считается достоверным индикатором развития скрытой инактивации препарата [11].

Мониторинг уровня антител к L-аспарагиназе

В основе механизма развития скрытой инактивации лежит иммунный ответ организма на антиген. При введении L-аспарагиназы первичный иммунный ответ приводит к выработке низкоаффинных антител класса IgM циркулирующими В-лимфоцитами. Одновременно антигенпрезентирующие клетки распознают, поглощают пептидные фрагменты лекарственного препарата и представляют его наивным Т-лимфоцитам через экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости классов I и II. Вследствие взаимодействия антиген-специфических Т-хелперов и В-клеток происходит переключение синтеза иммуноглобулинов на высокоаффинные антиаспарагиназные IgE и IgG с последующим формированием долговременного иммунитета В-клетками. Повторное введение L-аспарагиназы активирует плазматические клетки и В-клетки памяти, в связи с чем происходит быстрая секреция специфических антиаспарагиназных антител. IgE связываются с тучными клетками и базофилами, что приводит к высвобождению гистамина и развитию острой реакции гиперчувствительности немедленного типа. В свою очередь, IgG образуют иммунные комплексы с антигеном, в связи с чем происходят инактивация и клиренс L-аспарагиназы [12, 23].

Влияние антиаспарагиназных антител на клиренс L-аспарагиназы и значение их мониторинга в оценке эффективности терапии неоднозначны. В ретроспективном исследовании A. Willer и соавт. в рамках исследования ALL-BFM детерминирован клинически значимый уровень антител к L-аспарагиназе, влияющий на ее активность, – выше 200 Ед/мл. При этом, согласно представленным результатам, при промежуточном титре антиаспарагиназных антител 25–200 Ед/мл на фоне терапии нативной *E. coli*-аспарагиназы переход к ПЭГ-аспарагиназе обеспечивал увеличение активности препарата. Активность *E. chrysanthemi*-аспарагиназы не коррелировала с уровнем антител к *E. coli*-аспарагиназе. Результаты исследования указывают на более низкую иммуногенность ПЭГ-аспарагиназы по сравнению с нативной *E. coli*-аспарагиназой, а также отсутствие перекрестной иммуногенности препаратов *E. coli* с препаратами *E. chrysanthemi* [23].

E.H. Panosyan и соавт. в 2015 г. представили результаты лечения пациентов с ОЛЛ группы высокого риска, получавших лечение по протоколу CCG-1961 с 1996 по 2002 г. [14]. Исследование уровня антител к L-аспарагиназе было проведено у 600 пациентов; 368 человек получали ПЭГ-аспарагиназу, из них 105 (28,5%) имели детектируемый титр антител, 263 (71,5%) не имели. Существенных различий в уровне 5-тилетней бессобытийной выживаемости не выявлено (80 ± 2,6% и 77,7 ± 4,3% соответственно).

В исследовании G. Galindo-Rodríguez и соавт. проведена оценка влияния уровня антител классов IgG и IgE к аспарагиназе на уровень бессобытийной выживаемости [24]. В исследование включен 51 пациент с В-линейным ОЛЛ младше 15 лет, антитела обнаружены в 42 (82%) случаях. В группе пациентов, у которых определялся титр IgG (n = 10, 23,8%), наблюдали более низкие показатели бессобытийной выживаемости, чем у пациентов с антителами класса IgE (n = 18, 42,8%) и классов IgE и IgG (36 мес против 96 мес). Тем не менее при анализе статистическими методами гипотеза о том, что антитела IgG ускоряют клиренс L-аспарагиназы и ухудшают результаты лечения, не была подтверждена.

Механизмы инактивации L-аспарагиназы до конца не ясны, несмотря на то, что иммунологические аспекты реакции гиперчувствительности хорошо изучены. Отмечено, что ряд пациентов, у которых зафиксирована выработка антиаспарагиназных антител, не имеют проявлений гиперчувствительности и скрытой инактивации [12]. Следовательно, мониторинг уровня антиаспарагиназных антител не обладает достаточной специфичностью, и на данном этапе времени не может применяться в качестве метода терапевтического лекарственного мониторинга при терапии препаратами L-аспарагиназы.

Премедикация как метод преодоления инактивации L-аспарагиназы

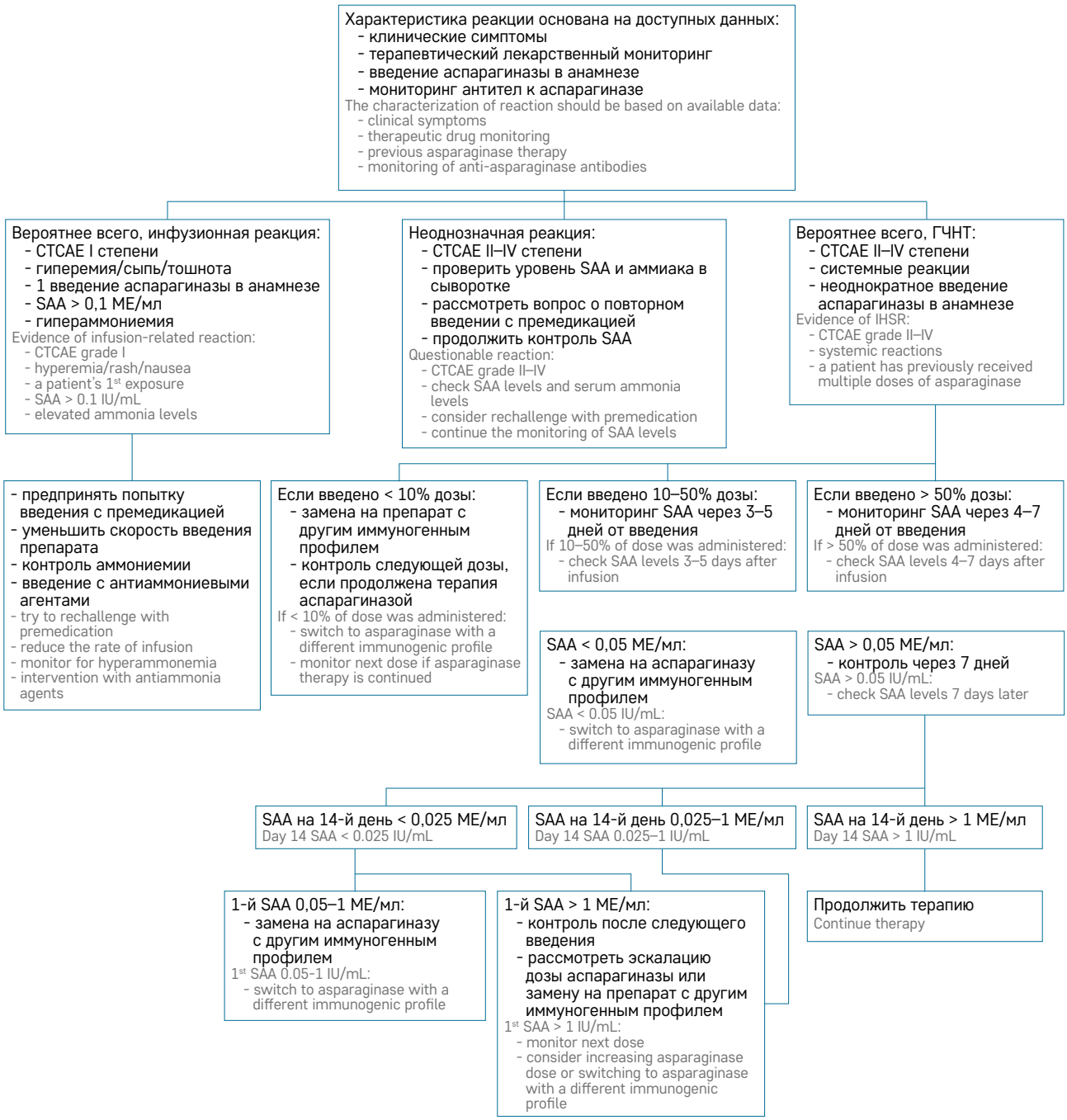
Одним из методов преодоления проблемы развития реакций гиперчувствительности в ответ на введение L-аспарагиназы является премедикация препаратами глюкокортикостероидов. Однако роль премедикации неоднозначна, иммуносупрессивный эффект глюкокортикостероидов может ослабить иммунный ответ организма в отношении L-аспарагиназы, препятствуя инактивации лекарственного средства.

Исследование S.L. Cooper и соавт. демонстрирует опыт внедрения универсальной премедикации перед введением ПЭГ-аспарагиназы у 177 пациентов детского возраста, получавших терапию по

поводу ОЛЛ в 2011–2018 гг. В качестве премедикации применяли Н1- и Н2-гистаминоблокаторы, а пациентам, имеющим в анамнезе развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа – гидрокортизон. Премедикация проводилась 68 пациентам. Оценка активности осуществлялась через 7 ± 3 дня после введения ПЭГ-аспарагиназы, при этом средний уровень активности у пациентов, получивших премедикацию, составил 0,9 МЕ/мл. Инактивация препарата, ассоциированная с выработкой

Рисунок
Алгоритм принятия клинического решения при развитии острой реакции на введение L-аспарагиназы [10, 12, 22]
ГЧНТ – гиперчувствительность немедленного типа; CTCAE – общие критерии нежелательных явлений лекарственных средств, применяемых при терапии злокачественных новообразований; SAA – активность аспарагиназы

Figure
Treatment algorithm following reaction to asparaginase-based therapy [10, 12, 22]
IHSR – immediate hypersensitivity reaction; CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAA – serum asparaginase activity



антиаспарагиназных антител, была отмечена у 2 из 68 пациентов [25].

По данным ряда исследований, препараты глюкокортикостероидов лишь купируют клинические проявления реакции гиперчувствительности, не оказывая влияния на синтез антиаспарагиназных антител и инактивацию L-аспарагиназы. Таким образом, премедикация в качестве метода преодоления инактивации L-аспарагиназы не может быть использована без мониторинга активности L-аспарагиназы [11].

Клиническая тактика при развитии острой реакции гиперчувствительности на введение L-аспарагиназы

Принятие клинического решения при развитии острой аллергической реакции на введение L-аспарагиназы должно быть основано на степени тяжести реакции, числе введений препарата в анамнезе и степени активности L-аспарагиназы [12]. Алгоритм принятия клинического решения представлен на *рисунке*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты L-аспарагиназы являются неотъемлемым компонентом современных схем полихимиотерапии в лечении пациентов с ОЛЛ. В основе противоопухолевого действия L-аспарагиназы лежит гидролиз аминокислоты аспарагина, необходимой для жизнедеятельности лейкемических клеток. В условиях дефицита аспарагина нарушается процесс биосинтеза белка и нуклеиновых кислот, и происходит апоптоз опухолевой клетки. Являясь микробным ферментом, L-аспарагиназа обладает высокоиммуногенными свойствами. Развитие иммунного ответа организма на введение L-аспарагиназы приводит к инактивации и элиминации лекарственного препарата, что ухудшает результаты лечения. Решением в профилактике развития острых реакций гиперчувствительности, а также предотвращением инактивации L-аспарагиназы может быть премедикация препаратами глюкокортикостероидов, однако их роль неоднозначна. Большое клиническое значение при применении препаратов L-аспарагиназы имеет терапевтический лекарственный мониторинг, который может осуществляться главным образом путем оценки активности L-аспарагиназы. Применение ПЭГ-аспарагиназы в качестве первой линии терапии ОЛЛ у детей демонстрирует более низкий профиль токсичности и высокую эффективность лечения с возможностью достижения 3-летней бессобытийной выживаемости 82% [26].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID
Smirnova D.S. ORCID: https://orcid.org/0009-0007-2171-1951
Valiev T.T. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1469-2365

Литература

1. Sallan S.E., Gelber R.D., Kimball V., Donnelly M., Cohen H.J. More is better! Update of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital childhood acute lymphoblastic leukemia trials. Haematol Blood Transfus 1990; 33: 459–66.
2. Egler R.A., Ahuja S.P., Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. J Pharmacol Pharmacother 2016; 7 (2): 62–71. DOI: 10.4103/0976-500X.184769
3. Борсакова Д.В., Синауридзе Е.И. L-аспарагиназа: новые подходы к улучшению фармакологических свойств. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (4): 82–99. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-82-99
4. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е изд., расширенное и дополненное. М.: Практическая медицина; 2018.
5. Malard F., Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2020; 395 (10230): 1146–62. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)33018-1
6. Stary J., Zimmermann M., Campbell M., Castillo L., Dibar E., Donska S., et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. J Clin Oncol 2014; 32 (3): 174–84.
7. Highlights of prescribing information for Oncaspar (pegaspargase). [Electronic resource]: https://www.oncaspar.com/resource/oncaspar_files/prescribing_information.pdf. (accessed 14.08.2023).
8. Hijiya N., van der Sluis I.M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2016; 57 (4): 748–57. DOI: 10.3109/10428194.2015.1101098
9. Schmiegelow K., Rank C.U., Stock W., Dworkin E., van der Sluis I. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Management of Asparaginase Toxicity in Adolescents and Young Adults with Acute Lymph-

oblastic Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021; 21 (11): 725–33. DOI: 10.1016/j.clml.2021.07.009
10. Asselin B., Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. Leuk Lymphoma 2015; 56 (8): 2273–80. DOI: 10.3109/10428194.2014.100305
11. Van der Sluis I.M., Vrooman L.M., Pieters R., Baruchel A., Escherich G., Goulden N., et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. Haematologica 2016; 101 (3): 279–85. DOI: 10.3324/haematol.2015.137380
12. Burke M.J., Zalewska-Szewczyk B. Hypersensitivity reactions to asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia: immunology and clinical consequences. Future Oncol 2022; 18 (10): 1285–99. DOI: 10.2217/fon-2021-1288
13. Gentili D., Zucchetti M., Conter V., Masera G., D'Incalci M. Determination of l-asparagine in biological samples in the presence of l-asparaginase. J Chromatogr B Biomed Appl 1994; 657 (1): 47–52. DOI:10.1016/0378-4347(94)80068-5
14. Schore R.J., Devidas M., Bleyer A., Reaman G.H., Winick N., Loh M.L., et al. Plasma asparaginase activity and asparagine depletion in acute lymphoblastic leukemia patients treated with pegaspargase on Children's Oncology Group AALL07P4. Leuk Lymphoma 2019; 60 (7): 1740-–8. DOI: 10.1080/10428194.2018.1542146
15. Panosyan E.H., Seibel N.L., Martin-Aragon S., Gaynon P.S., Avramis I.A., Sather H., et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. J Pediatr Hematol Oncol 2004; 26: 217–26.
16. Højfeldt S.G., Wolthers B.O., Tulstrup M., Abrahamsson J., Gupta R., Harila-Saari A., et al. Genetic predisposition to PEG-asparaginase hypersensitivity in children treated according to NOPHO ALL2008. Br J Haematol 2018; 184 (3): 405–17. DOI: 10.1111/bjh.15660
17. Kutszegi N., Yang X., Gézsi A., Schermann G., Erdélyi D.J., Semsei Á.F., et al. HLA-DRB1*07:01-HLA-DQA1*02:01-HLA-DQB1*02:02 haplotype is associated with a high risk of asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2017; 102 (9): 1578–86. DOI: 10.3324/haematol.2017.168211
18. Brigitha L.J., Fiocco M., Pieters R., Albertsen B.K., Escherich G., Lopez-Lopez E., et al.; Ponte di Legno Toxicity Working Group. Hypersensitivity to Pegylated *E.coli* asparaginase as first-line treatment in contemporary paediatric acute lymphoblastic leukaemia protocols: a meta-analysis of the Ponte di Legno Toxicity working group. Eur J Cancer 2022; 162: 65–75. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.11.016
19. Abshire T.C., Pollock B.H., Billett A.L., Bradley P., Buchanan G.R. Weekly poly-ethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior inductionremission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. Blood 2000; 96: 1709–15.
20. Wetzler M., Sanford B.L., Kurtzberg J., DeOliveira D., Frankel S.R., Powell B.L., et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 9511. Blood 2007; 109: 4164–7.
21. Dai Z.J., Huang Y.Q., Lu Y. Efficacy and safety of PEG-asparaginase versus *E. coli* L-asparaginase in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. Transl Pediatr 2021; 10 (2): 244–55. DOI: 10.21037/tp-20-178
22. Panetta J.C., Gajjar A., Hijiya N., Hak L.J., Cheng C., Liu W., et al. Comparison of native *E. coli* and PEG asparaginase pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Clin Pharmacol Ther 2009; 86 (6): 651–8. DOI: 10.1038/clpt.2009.162
23. Tram Henriksen L., Gottschalk Højfeldt S., Schmiegelow K., Frandsen T.L., Skov Wehner P., Schrøder H., et al.; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology, NOPHO Group. Prolonged first-line PEG-asparaginase treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol – Pharmacokinetics and antibody formation. Pediatr Blood Cancer 2017; 64 (12). DOI: 10.1002/pbc.26686
24. Ko R.H., Jones T.L., Radvinsky D., Robison N., Gaynon P.S., Panosyan E.H., et al. Allergic reactions and antiasparaginase antibodies in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: A children's oncology group report. Cancer 2015; 121 (23): 4205–11. DOI: 10.1002/cncr.2964
25. Willer A., Gerss J., Konig T., Franke D., Kuhnel H.-J., Henze G., et al. Anti-*Escherichia coli* asparaginase antibody levels determine the activity of second-line treatment with pegylated *E. coli* asparaginase: a retrospective analysis within the ALL-BFM trials. Blood 2011; 118 (22): 5774–82. DOI: 10.1182/blood-2011-07-367904
26. Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P., Sather H., Bostrom B.C., Cohen L.J., et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. Blood 2002; 99 (6): 1986–94. DOI: 10.1182/blood.v99.6.1986