

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 23.01.2025
Принята к печати 21.02.2025



EDN: QCCBWP

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-88-105

Применение пэгаспаргазы в реальной клинической практике: обзор литературы и анализ токсичности препарата за 1,5 года его применения у пациентов с острым лимфобластным лейкозом в условиях одного онкогематологического отделения

Э.Г. Бойченко, А.Р. Исламова, Д.Х. Сенова, И.А. Гарбузова, М.А. Прудникова, Н.А. Филатова,
Е.Е. Усманская, Н.Н. Иванов, А.А. Гогун, К.И. Пшеничная

СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких
медицинских технологий», Санкт-Петербург

Контактная информация:

Бойченко Эльмира Госмановна,
д-р мед. наук, заведующая отделением
онкогематологии
СПб ГБУЗ «Детский городской
многопрофильный клинический
специализированный центр высоких
медицинских технологий»,
главный внештатный детский специалист
гематолог Комитета по здравоохранению
Санкт-Петербурга
Адрес: 198205, Санкт-Петербург,
ул. Авангардная, 14А
E-mail: boychenko-elmira@yandex.ru

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является гетерогенной группой гематологических заболеваний, составляющих около 25% всех злокачественных заболеваний у детей в возрасте до 15 лет. За последние 40 лет в лечении ОЛЛ у детей достигнуты значительные успехи благодаря разработке и постоянному совершенствованию риск-адаптированной стратегии и инкорпорированию мультиагентной программной химиотерапии, включающей профилактику поражения центральной нервной системы. Большая роль в улучшении результатов лечения ОЛЛ у детей принадлежит аспарагиназе, которая с 60-х годов XX столетия стала ключевым компонентом терапии. L-аспарагиназа – дериват *Escherichia coli* и *Erwinia chrysanthemi* – является ферментом, который вызывает деплецию сывороточного аспарагина, приводя к депривации этой критически важной для протеинового синтеза аминокислоты и ограничению выживаемости лимфоидных бластов, для которых характерна высокая потребность в экзогенном аспарагине. Пэгаспаргаза – конъюгат метоксиполиэтиленгликоля и L-аспарагиназы – стала интегральным компонентом протоколов лечения первичного ОЛЛ и его рецидивов вследствие более продолжительного периода ее полужизни (half-life) и улучшенного иммуногенного профиля по сравнению с препаратами нативной аспарагиназы. Тем не менее применение пэгаспаргазы ассоциировано с разнообразной токсичностью и побочными эффектами, которые имеют место у 25–30% пациентов, преобладает среди них гиперчувствительность. К другим видам токсичности относятся аспарагиназа-ассоциированный панкреатит, тромбозы/кровоточивость, дисфункция печени, остеонекроз, дислипидемия. Невозможность проведения полного курса терапии аспарагиназой ассоциирована с ухудшением результатов лечения. Знание этих осложнений и раннее их распознавание способствуют эффективной профилактике и преодолению токсичности препарата, что, в свою очередь, способствует достижению максимальной пользы от лечения аспарагиназой. В данной статье представлена информация о наиболее частых вариантах токсичности пэгаспаргазы, основываясь не только на данных литературных источников, но и на результатах собственного анализа клинического применения препарата в ежедневной практике российского детского онкогематологического отделения. Исследование одобрено независимым этическим комитетом СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий».

Ключевые слова: аспарагиназа, пэгаспаргаза, острый лимфобластный лейкоз, дети, токсичность

Бойченко Э.Г. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 88–105.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-88-105

Pegaspargase in clinical practice: a literature review and toxicity analysis after 1.5 years of its use in patients with acute lymphoblastic leukemia treated at an oncology/hematology department

E.G. Boychenko, A.R. Islamova, D.Kh. Senova, I.A. Garbuzova, M.A. Prudnikova, N.A. Filatova, E.E. Usmanskaya, N.N. Ivanov, A.A. Gogun, K.I. Pshenichnaya

Children's Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies, Saint-Petersburg

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) comprises a heterogeneous group of hematological malignancies accounting for approximately 25% of all cancer cases in children under 15 years of age. Over the past 40 years, the treatment of ALL in children has improved drastically due to the development and continuous improvement of risk stratification and incorporation of multiagent chemotherapy protocols including central nervous system prophylaxis. Asparaginase has played a major role in the improvement of ALL treatment outcomes in children and has been a critical part of ALL management since 1960s. L-asparaginase derived from *Escherichia coli* and *Erwinia chrysanthemi* is an enzyme causing depletion of serum asparagine which leads to its deprivation and consequent inhibition of protein synthesis, and hence limited survival of lymphoblasts that are known to be highly dependent on exogenous asparagine. Pegaspargase, a conjugate of methoxypolyethylene glycol and L-asparaginase, has become an integral part of treatment protocols for primary and relapsed ALL due to its longer half-life and an improved immunogenicity profile compared to native asparaginase medicines. However, the use of pegaspargase is associated with various toxicity and side effects that are observed in 25–30% of patients, with hypersensitivity being the most common reaction. Other toxicities include asparaginase-associated pancreatitis, thrombosis/bleeding, liver dysfunction, osteonecrosis, and dyslipidemia. Failure to receive the entire course of asparaginase therapy is associated with poorer treatment outcomes. The awareness and rapid identification of asparaginase-associated toxicity ensure effective toxicity prevention and treatment and help achieve maximum benefit from asparaginase therapy. Here, we offer an overview of the most common toxicities associated with pegaspargase treatment based both on literature data and on the results of our analysis of the drug's clinical use at a Russian pediatric oncology/hematology department. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Children's Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies.

Key words: asparaginase, pegaspargase, acute lymphoblastic leukemia, children, toxicity

Boychenko E.G. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 88–105.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-88-105

Correspondence:

Elmira G. Boychenko,
Dr. Med. Sci., Head of the Department
of Oncology/hematology at Children's
Multi-Specialty Clinical Center of High
Medical Technologies, Chief External Expert
in Pediatric Hematology of Saint Petersburg
Healthcare Committee
Address: 14A Avangardnaya St.,
198205 Saint-Petersburg, Russia
E-mail: boychenko-elmira@yandex.ru

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является гетерогенной группой гематологических заболеваний, составляющих около 25% в структуре злокачественных заболеваний у детей в возрасте до 15 лет. За последние 40 лет в лечении ОЛЛ у пациентов детского возраста достигнуты значительные успехи, которые связаны с внедрением программной риск-адаптированной мультиагентной химиотерапии, одним из основных компонентов которой является аспарагиназа (АСП). L-АСП – это уникальный по своей ферментативной природе противоопухолевый химиопрепарат, оказывающий направленное воздействие на опухолевые лимфоциты, способный проникать в центральную нервную систему (ЦНС) и не обладающий выраженной миелотоксичностью [1].

Механизм избирательного действия L-АСП основан на различиях в метаболизме здоровых и опухолевых клеток: L-аспарагин необходим клеткам для синтеза протеина, однако в лейкоэмических бластах в отличие от здоровых клеток отсутствует способность самостоятельно синтезировать эту аминокислоту вследствие низкой экспрессии фермента аспарагинсинтетазы, и для своей жизнедеятельности опухолевой клетке необходим захват аспарагина из внеклеточного пространства [2–7]. Системная экспозиция АСП вызывает истощение запасов внеклеточного L-аспарагина, вследствие чего происходит ингибирование синтеза белка и нуклеиновых кислот, что в конечном счете приводит

к апоптозу опухолевой клетки и снижению лейкоэмической пролиферации [7, 8].

Тем не менее, несмотря на глубокий и селективный антилейкемический эффект, для АСП характерен целый спектр нежелательных явлений [9], что ограничивает возможность ее клинического применения только ОЛЛ и в некоторых случаях приводит к прерыванию и отмене специфической химиотерапии.

Для снижения токсичности L-АСП был использован метод пегелирования, который привел к созданию новой лекарственной формы АСП (пэгаспаргаза). В настоящее время препарат пэгаспаргаза зарегистрирован в Российской Федерации для использования у детей и взрослых с ОЛЛ. Тем не менее применение данного препарата не исключает возникновения нежелательных явлений, центральное место среди которых занимают реакции гиперчувствительности, АСП-ассоциированный панкреатит (ААП), тромбозы/кровоточивость, дисфункция печени, остеонекроз, дислипидемия. Учитывая высокую иммуногенность препаратов L-АСП и связанный с этим риск инактивации фермента и снижения эффективности лечения, а также принимая во внимание взаимосвязь токсичности с повышенной концентрацией АСП в сыворотке крови, большое клиническое значение приобретает терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). В статье представлены обзор литературы и результаты проведенного анализа токсичности пэгаспаргазы за 1,5 года ее применения в качестве терапии первой линии у паци-

ентов с ОЛЛ в условиях одного онкогематологического отделения.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Роль аспарагиназы в терапии остро́го лимфо-бластного лейкоза

Современные программы лечения ОЛЛ у детей, основанные на риск-адаптированных подходах и предусматривающие проведение ЦНС-направленной терапии, позволяют достичь полной ремиссии в 95–98% случаев и добиться многолетней бессобойной выживаемости у 87% пациентов с первичным ОЛЛ [4].

Благодаря открытию уникальных биохимических свойств опухолевых клеток, с 60-х годов XX века L-АСП была включена в схемы полихимиотерапии ОЛЛ, что ознаменовалось значительным улучшением результатов лечения [4].

Многочисленные исследования кооперативных групп по изучению ОЛЛ у детей (Children's Cancer Group, Dana-Farber Cancer Institute, Pediatric Oncology Group, BFM и др.) доказали ключевую роль АСП в лечебных протоколах, демонстрируя важность интенсивности и продолжительности экспозиции L-АСП [1, 10, 11].

В целях улучшения фармакологических свойств и снижения токсичности нативной АСП на протяжении многих лет проводится поиск альтернативных биологических источников и процессов биопроизводства. Одной из модификаций препарата явилась иммобилизация фермента на полимерных носителях. Присоединение фермента к полимеру способно изменить физико-химические и фармакологические свойства лекарственного препарата (растворимость, термическая стабильность, время полувыведения и др.). Полимер способен защитить фермент от воздействия протеаз, заблокировать те участки фермента, которые вызывают выработку антител, и создавать оболочку, проницаемую для субстрата (аспарагина), но затрудняющую доступность молекулы для белков и клеток иммунной системы. Наиболее известная форма L-АСП, иммобилизованная на полимерном носителе, – это АСП с присоединенным полиэтиленгликолем (ПЭГ-АСП, пэгаспаргаза), разработанная Y. Kamisaki в 1981 г. [8].

Во многих исследованиях показаны преимущества пэгаспаргазы по сравнению с нативным ферментом в отношении фармакологических свойств и снижения иммуногенности препарата при сохранении клинической эффективности [11–14]. ПЭГ блокирует потенциальные иммуногенные эпитопы молекулы АСП, тем самым снижая иммуногенность препарата, в результате чего уменьшается клиренс фермента клетками ретикулоэндотели-

альной системы и удлиняется период полувыведения [4, 6, 8].

Применение пэгаспаргазы на 3–5-й день терапии индукции у всех первичных пациентов стало важным элементом протокола ALL-MB 2015, направленным на улучшение качества и глубины ремиссии. Раннее введение пэгаспаргазы привело к более глубокому ответу на инициальную терапию и достоверному уменьшению количества рецидивов [15–18].

Нежелательные эффекты пэгаспаргазы

Несмотря на глубокий и направленный антилейкемический эффект, ПЭГ-АСП не лишена токсичности. Для ПЭГ-АСП характерен целый спектр нежелательных явлений, что в некоторых случаях приводит к прерыванию и даже отмене специфической химиотерапии [8, 18]. Применение пэгаспаргазы ограничивается в связи с развитием таких серьезных нежелательных явлений, как острые реакции гиперчувствительности в ответ на введение чужеродного белка [4, 8], панкреатиты, гепатотоксичность, гипергликемия, тяжелая гипертриглицеридемия, влияние на систему коагуляции и нейротоксичность. Большинство из этих токсических эффектов являются обратимыми и нечасто приводят к прекращению введения препарата: их можно профилактировать и купировать проведением сопроводительной терапии [3, 19, 20]. При анализе причин отмены ПЭГ-АСП было показано, что в 8–29% случаев препарат отменялся в связи с развитием гиперчувствительности и в 5–10% – панкреатита (степень III–IV) [2].

Причины развития нежелательных эффектов пэгаспаргазы тесно связаны с ее механизмом действия.

Механизм действия пэгаспаргазы

АСП действует в сыворотке крови, где она гидролизует аспарагин до аспарагиновой кислоты и аммония, вследствие чего в экстрацеллюлярном пространстве значительно снижается концентрация L-аспарагина. Механизм избирательного действия АСП основан на различиях метаболизма здоровых и опухолевых клеток: и те, и другие нуждаются в L-аспарагине для синтеза протеина, однако в бластных клетках отсутствует способность самостоятельно синтезировать эту аминокислоту вследствие низкой экспрессии фермента аспарагинсинтетазы, и для своей жизнедеятельности опухолевая клетка получает аспарагин из внеклеточного пространства. Здоровые же клетки не страдают в условиях дефицита L-аспарагина в экстрацеллюлярной жидкости, поскольку для восполнения его нормального уровня включается внутренний механизм: активируется аспарагинсинтетаза, которая присутствует в достаточном количестве в организме человека [2–7].

Быстрая пролиферация опухолевых клеток приводит к дефициту в них L-аспарагина, а введение АСП вызывает истощение запасов внеклеточного L-аспарагина, в связи с чем происходит ингибирование синтеза белка и нуклеиновых кислот, что в конечном счете приводит к апоптозу опухолевой клетки и снижению лейкемической пролиферации. Таким образом, при воздействии АСП достигается избирательная регрессия опухолевой ткани [7, 8].

Помимо активности в отношении аспарагина АСП обладает глутаминазой коактивностью и расщепляет глутамин на глутаминовую кислоту и аммиак, что приводит к снижению уровня внеклеточного L-глутамин и подавлению синтеза белка. Поскольку L-глутамин – наиболее важный транспортер азота в тканях, его дефицит может вызывать нарушения в работе различных органов и систем организма. Вследствие дефицита аспарагина и глутамин уже через 8 ч после введения АСП в клетке запускается ряд метаболических путей, вызывающих ее апоптоз из-за остановки клеточного цикла в постмитотической G1-фазе [8].

Истощение запасов L-глутамин объясняет выраженность побочных реакций от применения АСП, так как при снижении концентрации глутамин происходит длительное нарушение биосинтетических реакций в гепатоцитах, что приводит к снижению продукции плазменных белков коагуляционного гемостаза [3].

Продукт реакции гидроксирования аспарагина и глутамин – аммиак – также способствует развитию нежелательных явлений в связи с резким повышением его уровня в сыворотке крови. Гипераммониемия может быть усилена сочетанием с другими химиотерапевтическими препаратами, обладающими гепатотоксическим эффектом, а также апоптозом злокачественных клеток, приводящим к катаболизму белков. Эти 3 фактора, скорее всего, приводят к перегрузке цикла образования мочевины. Максимальные концентрации аммиака обычно наблюдаются на 2-й или 3-й день после применения АСП и нормализуются в течение следующих 2 дней [2, 13]. С повышением уровня аммиака в плазме связан и механизм нейротоксичности АСП. Все нежелательные явления пэгаспаргазы можно разделить на 2 группы: иммунопатологические и неиммунные.

Имунопатологические реакции

Одним из наиболее частых нежелательных явлений препаратов АСП является реакция гиперчувствительности, которая приводит к резкому снижению активности фермента и отсутствию эффекта от лечения, так как именно постоянный уровень фермента в сыворотке и эффективное истощение запасов L-аспарагина считается важным

фактором в достижении оптимальных терапевтических результатов. По данным разных исследований, острые реакции гиперчувствительности при введении микробного фермента развиваются у 30–70% пациентов [13, 21]. Прекращение дальнейшего введения препаратов АСП, являющихся дериватом *Escherichia coli*, требуется у 30% пациентов [2].

Частота реакций гиперчувствительности на препараты АСП зависит от формы препарата: при применении ПЭГ-АСП аллергические реакции возникают реже – в 3–24% случаев. Развитие тяжелых реакций гиперчувствительности немедленного типа в клинической практике является поводом для отмены препарата, что снижает эффективность противоопухолевого лечения [4].

АСП по своей природе является белковой молекулой (ферментом) микробного происхождения, обладающей большой молекулярной массой [22]. В ответ на ее введение происходит иммунный ответ организма, что обуславливает высокую частоту развития аллергических реакций разной степени тяжести. Препараты АСП из *E. coli* и *E. chrysanthemi* являются гомотетрамерами с молекулярной массой около 140 кДа. Гомотетрамер состоит из мономеров с молекулярной массой 36 кДа (около 330 аминокислотных остатков) [8]. Антитела, вырабатываемые иммунными клетками в ответ на введение АСП, бывают нейтрализующими (связываются с активным участком фермента, ингибируют активность и снижают эффективность лекарственного средства) и ненейтрализующими (не связываются с активным центром, но способны ускорять клиренс лекарства путем образования иммунных комплексов и выведения из кровотока через ретикулоэндотелиальную систему). Антительный ответ на АСП приводит к изменению фармакокинетики препарата, снижению его активности и побочным эффектам вплоть до генерализованных реакций с потенциально опасными для жизни симптомами [5, 6, 23].

Механизмы инактивации L-АСП до конца не ясны, несмотря на то, что иммунологические аспекты реакции гиперчувствительности хорошо изучены. Предполагается, что в основе механизма развития инактивации лежит иммунный ответ организма на антиген. В ходе экспозиции АСП инициальный иммунный ответ вовлекает циркулирующие В-клетки, которые продуцируют антиаспарагиназные антитела, представляющие собой иммуноглобулин М с низкой аффинностью к АСП. Одновременно антигенпрезентирующие клетки подвергают обработке и представляют Т-хелперам (Th) через молекулы главного комплекса гистосовместимости аспарагиназные пептидные фрагменты. Активированные Th взаимодействуют с антиген-специфическими В-клетками, индуцируя переключение класса иммуноглобулинов

с М на высокоаффинные антиаспарагиназные антитела, представленные иммуноглобулинами классов E (IgE) и G (IgG). В последующем активируются В-клетки памяти и долгоживущие плазматические клетки, способствуя более быстрой секреции антител при повторной экспозиции. Антитела IgE в ходе антигенного взаимодействия связываются с FcεRI-рецепторами тучных клеток, запуская высвобождение гистамина и клинические симптомы гиперчувствительности. Антитела IgG формируют иммунный комплекс с АСП, связываясь с рецепторами Fcγ, и индуцируют фагоцитоз, что приводит к клиренсу АСП и ее редуцированной активности. Повышенный уровень IgG у пациентов с гиперчувствительностью коррелирует с инактивацией АСП [24].

Выработка антительного ответа к чужеродному для человеческого организма белку АСП может происходить при отсутствии каких-либо симптомов [2, 24]. Такое явление в мировой литературе называется скрытой инактивацией (silent inactivation). На долю скрытой, т. е. бессимптомной реакции приходится 40% реакций гиперчувствительности. Скрытая инактивация препарата, обусловленная выработкой инактивирующих антител без клинически выраженной гиперэргической реакции, приводит к неэффективности лечения вследствие недостижения терапевтической концентрации препарата [3]. Содержащиеся в литературе данные позволяют предположить, что скрытая инактивация имеет место более чем у 50% пациентов с рецидивом ОЛЛ, получавших АСП в составе терапии первой линии [1].

Как развитие острых аллергических реакций, так и феномен скрытой аллергии являются важной клинической проблемой в применении АСП, поскольку дальнейшее использование препарата в таких условиях становится опасным и клинически неэффективным.

При лечении АСП могут возникать инфузионные реакции, которые связаны с резким повышением уровня аммиака в сыворотке крови. Клинические проявления реакций гиперчувствительности и инфузионных реакций во многом совпадают, однако отличительным фактором может быть время появления симптомов, поскольку реакции гиперчувствительности обычно требуют последующих введений для стимуляции выработки антител, в то время как инфузионные реакции могут возникать при первом введении АСП. В этом случае целесообразным является измерение активности АСП в сыворотке крови, поскольку прямое измерение уровня аммиака может быть затруднено из-за остаточной активности АСП во время обработки образцов и вследствие изменения уровня аммиака на фоне продолжительной экспозиции АСП. На инактивацию, опосредованную антителами, будут указывать субтерапевтические или нулевые концентрации [24].

Кроме того, у некоторых пациентов могут вырабатываться антитела к ПЭГ, что снижает общую эффективность препарата [8].

Принятие клинического решения о дальнейшей тактике при развитии острой аллергической реакции на введение АСП должно быть основано на степени тяжести реакции, числе введений препарата и данных ТЛМ [24].

Имеются противоречивые сообщения о клинической пользе и необходимости проведения премедикации стероидами для снижения реакций гиперчувствительности у пациентов с ОЛЛ. Хотя подобные меры могут уменьшить выраженность реакции, они не могут предотвратить синтез антиаспарагиназных антител и инактивацию АСП, что может отрицательно повлиять на результаты лечения. Таким образом, ТЛМ является важнейшим средством, доказывающим эффективность терапии АСП [23, 24].

Терапевтический лекарственный мониторинг

Большое значение для эффективного использования АСП имеет ТЛМ активности препарата. Под активностью АСП понимают ее концентрацию в сыворотке крови. Чтобы достичь оптимального терапевтического эффекта, концентрация аспарагина в крови должна быть менее 0,1 мкмоль/л – это было возможно при активности аспарагиназы не менее 100 МЕ/л. Снижение активности АСП считается достоверным индикатором развития скрытой инактивации препарата [14, 22, 23]. Существует несколько методов мониторинга: 1 – измерение сывороточной концентрации аспарагина; 2 – определение присутствия антител к АСП; 3 – измерение активности АСП в сыворотке.

Тем не менее некоторые из этих методов имеют ограничения. Измерение уровня аспарагина в сыворотке крови непосредственно отражает каталитическое действие АСП. В норме концентрация L-аспарагина составляет 40–80 мкмоль/л. Оценка уровня аспарагина в сыворотке крови пациентов, получающих терапию АСП, представляет определенные технические трудности в связи с продолжающимся гидролизом аспарагина в присутствии АСП [2, 22, 23]. Мониторинг уровня антиаспарагиназных антител не обладает достаточной специфичностью, поскольку отсутствуют тесты, способные отличить инактивирующие и неинактивирующие антитела против АСП; показано, что для инактивации препарата имеют значение качественные характеристики антительного ответа и что даже при высоком уровне антител активность АСП может сохраняться высокой, и, наоборот, при низком количестве антител активность препарата становится низкой [24]. Мониторинг концентрации АСП в сыворотке на фоне терапии является наиболее надежным способом изме-

рения эффективности терапии АСП и единственной опцией мониторингирования скрытой инактивации [2, 14, 22, 23].

Неиммунная токсичность пэгаспаргазы

Основной причиной неиммунной токсичности пэгаспаргазы принято считать снижение уровней внеклеточного аспарагина и глутамина, что в совокупности приводит к подавлению синтеза белка, и гипераммониемию.

Аспарагиназа-ассоциированный панкреатит

ААП является одним из наиболее тяжелых осложнений лечения ОЛЛ, представляет собой главную причину преждевременного прекращения дальнейшего использования АСП. Среди вероятных причин ААП рассматриваются физиологические особенности поджелудочной железы, которые заключаются в наиболее высокой (среди всех тканей организма человека) базальной экспрессии аспарагинсинтазы, так как для синтеза белков панкреатических пищеварительных ферментов необходима высокая концентрация L-аспарагина. Это, в свою очередь, позволяет предположить, что экзокринные клетки данного органа наиболее чувствительны к истощению L-аспарагина. Даже кратковременное отсутствие данной аминокислоты в клетках поджелудочной железы приводит к выраженным нарушениям внутриклеточных обменных процессов [3].

Согласно литературным данным, риск ААП после введения нативной АСП составляет 2–18%, а связанного с введением ПЭГ-АСП – 5,9%. При использовании пэгаспаргазы, как правило, панкреатит развивается после 2–8 доз препарата (медиана – 2,5 дозы) и через 1–41 день (медиана – 14,5 дней) от последнего введения [3].

К клиническим и лабораторно-инструментальным признакам ААП относятся опоясывающие боли в животе, тошнота, рвота, повышение уровня панкреатической амилазы и/или липазы в сыворотке крови, а также изменения при визуализирующих методах диагностики. Для постановки диагноза необходимо наличие минимум 2 из 3 критериев: клиническая картина ААП, уровень амилазы/липазы в 3 раза выше нормы, признаки панкреатита по данным ультразвукового исследования (УЗИ) или компьютерной томографии (КТ). Повышение уровня амилазы/липазы в сыворотке крови является наиболее распространенным биохимическим критерием панкреатита. В начальной стадии клинических проявлений панкреатита при УЗИ изменения могут отсутствовать, в фазе развернутой клинической симптоматики отмечаются увеличение размера поджелудочной железы, повышение эхогенности паренхимы. В стадии панкреонекроза появляются анэхогенные участки

деструкции в паренхиме железы, отграниченные затеки жидкости вокруг нее, свободная жидкость в брюшной полости. В педиатрической практике визуализация поджелудочной железы значительно лучше, чем у взрослых пациентов, однако для подтверждения и/или выявления панкреонекроза требуется выполнение КТ с внутривенным контрастированием. Локальные осложнения ААП включают панкреонекроз и образование вокруг поджелудочной железы псевдокист с панкреатическим секретом. При наличии панкреонекроза/псевдокист терапия АСП должна быть окончательно прекращена [25].

Рабочая группа по токсичности Ponte di Legno (Toxicity Working Group) проанализировала результаты 26 клинических исследований, проведенных 18 кооперативными группами по изучению ОЛЛ у детей в возрасте 1–18 лет за период 1996–2016 гг. Анализ выявленных 465 пациентов с ААП продемонстрировал, что это осложнение ассоциировалось с более старшим возрастом и нередко сопровождалось осложнениями. Осложнения при ААП включали необходимость искусственной вентиляции легких (8%), формирование псевдокист (26%), острую потребность в инсулине (21%), плевральные выпоты (8%), почечную недостаточность (2%), смерть (2%). Пациенты с тяжелым ААП имели более высокий риск рецидива при возобновлении терапии АСП. На основании проведенного анализа была предложена следующая тактика ведения пациентов: при стадии I/II ААП (в соответствии с Международными критериями нежелательных эффектов (CTCAE)) терапия пэгаспаргазой может быть возобновлена по выздоровлении, при стадиях III и IV рекомендуется прекратить дальнейшую терапию ПЭГ-АСП в связи с высоким риском рецидива ААП (44–63%) [26].

Гепатотоксичность

Почти все пациенты, получавшие в рамках лечения пэгаспаргазу, имели нарушения функции печени и повышение уровня печеночных трансаминаз, при этом тяжелая печеночная недостаточность наблюдалась редко. Большинство случаев гепатотоксичности разрешались без вмешательства в течение 2–3 нед после окончания лечения [24]. По данным литературы, частота развития гепатотоксичности варьирует от 30 до 60% [2].

Снижение концентрации глутамина в сыворотке приводит к длительному нарушению биосинтетических реакций в гепатоцитах, к аномальной митохондриальной функции клеток печени, повреждению липопротеинового метаболизма и секреции, что и обуславливает побочные эффекты со стороны печени после применения АСП [3]. Второй причиной, приводящей к нарушению функции печени, является

клинически значимая гипергаммониемия [27]. Результатом печеночного повреждения является прямое повреждение гепатоцитов (повышение активности ферментов печени), холестатическое повреждение (повышение щелочной фосфатазы и билирубина) и нарушение синтетических функций (снижение антитромбина III (АТIII), фибриногена, альбумина с повышением холестерина, фосфолипидов и триглицеридов).

Большинство протоколов не требует коррекции дозы АСП, хотя у подростков и молодых взрослых иногда требуется редукция дозы. По некоторым данным, использование L-карнитина и витаминов группы В улучшает состояние при тяжелом поражении печени и может рассматриваться в качестве сопроводительной терапии для предотвращения или снижения серьезных побочных эффектов пэгаспаргазы [28].

Стандартной терапии для пациентов с гипергаммониемией, вызванной АСП, не существует. Сообщалось о лечении диетой с пониженным потреблением белка, лактулозой, бензойной кислотой, аргинином и фенилбутиратом натрия, однако скудные данные об этих методах не позволяют судить об эффективности подобной терапии [2, 29, 30].

Коагулологические нарушения

Применение АСП может способствовать нарушению физиологического баланса между гемостатическим и антикоагулянтным путями гемостаза – истощаются запасы фибриногена и других гемостатических белков и факторов свертывания, также имеет место приобретенный дефицит АТIII. Предполагается, что воздействие АСП приводит к усилению регуляции тканевого фактора посредством активации лейкоцитов и/или эндотелия, что в конечном итоге ведет к повышенному потреблению гемостатических белков [31].

В связи с тем, что АСП приводит к снижению концентрации L-аспарагина и L-глутамината, замедляются белково-синтетические процессы в печени, а это, в свою очередь, приводит к снижению синтеза плазминогена, протеинов С и S, АТIII [3]. Установлено, что снижение уровня фибриногена связано в первую очередь со снижением его синтеза, а не с ускоренным катаболизмом или утилизацией [32]. Частота коагулологических расстройств составляет 5% у детей и 34% у взрослых; риск венозных тромбозов нарастает с возрастом, достигая высокого уровня к 10 годам и становясь чрезвычайно высоким после 30 лет [2, 13].

Тромбоз глубоких вен – грозное осложнение, которое может возникнуть на фоне терапии препаратами АСП. Большинство тромботических осложнений, связанных с АСП, возникают во время индукции, что может быть связано с сопутствующей терапией

глюкокортикостероидами (ГКС) (риск возникновения тромбоза при приеме дексаметазона (1,4%) значительно ниже, чем при использовании преднизолона (10,4%)) [3], имплантацией центрального венозного катетера длительного стояния, а также самим лейкозом. У некоторых пациентов к развитию тромбоза может привести наличие дополнительных факторов риска, включающих тромбофилию, сепсис, ожирение [31].

В целях снижения вероятности развития нарушений гемостаза рекомендован контроль уровня фибриногена и АТIII на 3-й день после каждого введения препарата, затем 1 раз/нед в течение 3 нед [33]. Мониторинг позволяет своевременно осуществлять введение АТIII и концентрата фибриногена по мере необходимости [28]. Профилактика тромбоза глубоких вен предусматривает мониторинг коагуляционных расстройств, исключение тромбофилии и в случае необходимости введение АТIII и низкомолекулярных гепаринов [3].

Гипертриглицеридемия

В современных протоколах терапии ОЛП введение АСП нередко совпадает с приемом ГКС. Эти препараты индуцируют изменения липидного состава сыворотки крови, что приводит к гипертриглицеридемии (> 1000 мг/дл). ГКС увеличивают синтез триглицеридов, вызывают мобилизацию жирных кислот и активируют липопротеинлипазу – фермент, необходимый для гидролиза триглицеридов. АСП, напротив, ингибирует липопротеинлипазу. Следовательно, когда ГКС и АСП вводятся вместе, триглицериды быстро образуются, но не выводятся. У здоровых детей гипертриглицеридемия – редкое явление (частота составляет 0,2%), но на фоне совместного применения АСП и ГКС риск ее развития увеличивается до 4–19%. Как правило, повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови происходит с 7-й по 8-ю неделю после сочетанного приема L-АСП и гормональных препаратов, при этом пегилированная форма вызывает в 4,5 раза более выраженное повышение по сравнению с нативной АСП. Существует взаимосвязь между гипертриглицеридемией и риском развития ААП, но при этом нет четкой ассоциации с критическим уровнем гипертриглицеридемии [3].

Гипергликемия

Молекула инсулина включает 3 молекулы аспарагина, поэтому АСП может ингибировать синтез инсулина в бета-клетках поджелудочной железы, вызывая транзиторную гипергликемию. Гипергликемия обычно возникает на 5–10-й день после начала лечения АСП [34, 35].

Следует отметить, что сопутствующая терапия ГКС может способствовать возникновению гипергли-

кемии, поэтому такое нежелательное явление наблюдается преимущественно во время индукционной фазы лечения и обычно проходит в течение 2–4 нед [24].

АСП способствует снижению секреции инсулина и изменению функции инсулиновых рецепторов примерно у 10% пациентов. При назначении АСП совместно с ГКС гипергликемия возникает в 2,5–23% случаев. Помимо транзиторной непереносимости глюкозы в редких случаях развивается панкреатический диабет с ААП, требующий инсулинотерапии в острой фазе [34, 35].

Нейротоксичность

Нейротоксичность, вызванная АСП, может проявляться внутримозговым кровоизлиянием, тромбозом, отеком паренхимы. Наиболее распространенным осложнением является тромбоз венозных синусов, возникающий в 3–15% случаев, а частота кровоизлияния в мозг составляет примерно 2%. Опасной для жизни является токсическая лейкоэнцефалопатия, вызванная повреждением белого вещества. Она проявляется нарушением личности и памяти в легких случаях, комой и смертью мозга – в тяжелых [2, 29, 30].

Механизм нейротоксичности АСП может быть связан с повышением уровня аммиака в плазме вследствие выделения его как продукта реакции при гидролизе аспарагина и глутамина. Чрезмерная стимуляция рецептора NMDA (N-метил-D-аспартата) может вызвать гибель нейронов ЦНС в результате большого внутриклеточного притока кальция и апоптоза [30]. Изолированно гипераммониемия обычно не приводит к появлению симптомов, определенную роль играет снижение экспрессии белков-переносчиков глутамина. Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES-синдром) – один из видов энцефалопатий, наблюдаемый у пациентов с ОЛЛ. Большинство зарегистрированных случаев PRES-синдрома возникают во время индукционной терапии, что также может быть связано с сопутствующей терапией ГКС, которые вызывают гипертонию, лежащую в основе патогенеза этого состояния. В большинстве случаев PRES-синдром проходит без серьезных осложнений [2].

Диагностика нейротоксичности остается сложной из-за неспецифичности симптомов, которые могут быть результатом воздействия широкого спектра химиотерапевтических препаратов при лечении ОЛЛ.

Миелосупрессия

АСП сама по себе обычно не считается миелосупрессивным агентом, но она может вызывать миелосупрессию напрямую или косвенно, изменяя миелосупрессивные эффекты других агентов, таких

как метотрексат или 6-меркаптопурин. В отчете о пациентах детского возраста (< 10 лет) с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу 05-01 Консорциума DFCl ALL, было продемонстрировано усиление миелосупрессии во время длительной терапии (30 нед) АСП на этапе консолидации. Большой процент пациентов нуждался в снижении дозы метотрексата и/или 6-меркаптопурина во время консолидации по сравнению с поддерживающим этапом лечения (24% против 9% соответственно), что предполагает миелосупрессивную роль АСП. Для управления миелосупрессией, связанной с АСП во время консолидации, может использоваться снижение дозы одновременно вводимых миелосупрессивных агентов [2].

Остеонекроз

Остеонекроз является серьезным осложнением терапии ОЛЛ. Для него характерны сильная боль и ограничение подвижности, что в конечном итоге приводит к деструкции суставов и значительной долгосрочной заболеваемости. К факторам риска развития остеонекроза относят совместное применение АСП и ГКС, которые вызывают гипертонию и влияют на липидный обмен (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия), что приводит к изменению структуры костной ткани. На риск остеонекроза могут дополнительно влиять инфекции кровотока и генетические факторы. Поражение нескольких суставов является отражением тяжелого остеонекроза.

Патогенез остеонекроза у пациентов с ОЛЛ до конца не изучен. Вероятнее всего, он вызван временным или постоянным нарушением кровоснабжения костной ткани из-за интра- и экстракраниальной облитерации артерии, что еще больше усугубляется глюкокортикоидной артериопатией и прямыми неблагоприятными эффектами противолейкозных препаратов на ремоделирование кости. Микротромбы и липидные эмболы вызывают интракраниальную облитерацию. Пролиферация липоцитов и накопление липидов в остеобластах и остеоцитах вызывают синдром внутрикостного компартмента (экстракраниальная облитерация). Оба механизма дополнительно запускают внутрисосудистое свертывание. Чаще поражаются тазобедренные, коленные и плечевые суставы.

Частота развития остеонекроза в детской популяции составляет около 3–4%, при этом у детей старше 14 лет вероятность такого осложнения выше (12–15%), а у взрослых может достигать 45%.

Большинство пациентов с тяжелым остеонекрозом продолжают испытывать симптомы спустя годы после выявления этого осложнения. В исследовании NOPHO возраст и поражение нескольких суставов являются факторами риска развития тяжелого остеонекроза. Некоторые данные свидетель-

ствуют о том, что подростки и молодые взрослые (16–20 лет) находятся в группе особого риска. Пол считается еще одним важным фактором риска у подростков: девочки младше 15 лет и мальчики 15 лет и старше подвержены наибольшему риску развития остеонекроза. Показано, что длительное воздействие гипертриглицеридемии или гиперхолестеринемии было связано с повышенным риском остеонекроза [13, 26, 28].

Появляется все больше доказательств того, что одновременное и/или интенсивное использование АСП связано с повышенным риском остеонекроза за счет косвенных эффектов, влияющих на фармакокинетику ГКС (например, низкий клиренс дексаметазона) и усугубляющих гиперлипидемию. Консорциум DFCI ALL сообщил о повышении риска развития остеонекроза у пациентов, лечившихся по протоколам на основе ПЭГ-АСП, по сравнению с пациентами, лечившимися в более ранних исследованиях с нативной АСП *E. coli* (24% против 5%, оба с параллельным применением ГКС). В исследованиях St. Jude Total Therapy XV и XVI было продемонстрировано, что лекарственная форма АСП (ПЭГ-АСП больше, чем нативная АСП) влияла на гипертриглицеридемию [13, 20].

При проведении полногеномного секвенирования установлена ассоциация остеонекроза у детей с ОЛЛ с наследственными полиморфизмами генов в регионе рецепторов глутамата. Последующее исследование у детей с остеонекрозом младше 10 лет продемонстрировало повышение однонуклеотидных полиморфизмов в мезенхимальных стволовых клетках, рецепторах глутамата и регуляторах адипогенеза [13]. Основные механизмы, имеющие значение для развития остеонекроза, включая генетические факторы риска, могут различаться в разных возрастных группах [36].

Пациенты с ОЛЛ должны регулярно наблюдаться в течение не менее 5 лет от постановки диагноза и обследоваться при появлении жалоб на костные боли (магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов дает самую раннюю информацию о наличии поражения костной ткани) на предмет развития остеонекроза.

Заключение по обзору литературы

Таким образом, пэгаспарагаза является чрезвычайно важным элементом терапевтических педиатрических протоколов как для впервые диагностированного ОЛЛ, так и для его рецидивов. Вследствие высокой терапевтической значимости пэгаспарагазы и ее широкого применения необходимо быть детально осведомленным о вероятных вариантах токсичности и средствах ее преодоления, что способствует повышению показателей выживаемости и препятствует развитию отсроченной инвалидизации пациентов, перенесших терапию ОЛЛ.

Областью текущих и будущих исследований является поиск новых лекарственных форм АСП со сниженной токсичностью и установление генетических механизмов, влияющих на токсичность препаратов и их дозирование.

Применение пэгаспарагазы в реальной клинической практике: анализ токсичности препарата при его применении в первой линии терапии острого лимфобластного лейкоза

Целью данного исследования явился объективный анализ токсичности пэгаспарагазы в первой линии терапии у пациентов с ОЛЛ, получавших химиотерапию в соответствии с протоколом ALL-MB 2015 в СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий». Исследование одобрено независимым этическим комитетом СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 92 первичных пациента в возрасте от 1 года до 18 лет, поступивших в отделение онкогематологии СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» за период с февраля 2023 г. по октябрь 2024 г. и получавших программную химиотерапию в соответствии с протоколом кооперативной группы «Москва–Берлин» по исследованию ОЛЛ у детей ОЛЛ-MB 2015. Данный протокол предназначен для лечения детей и взрослых с первичным ОЛЛ в возрасте от 1 года до 50 лет. Лечение состоит из индукционной терапии, трехэтапной консолидации и поддерживающей терапии. Индукция ремиссии предполагала ежедневный прием/введение дексаметазона в суточной дозе 6 мг/м² с постепенной отменой после 28-го дня терапии, однократную инфузию ПЭГ-АСП в дозе 1000 Ед/м² на 3–5-е сутки индукции, внутривенные болюсные еженедельные введения винкристина в дозе 1,5 мг/м² (№5), однократное введение даунорубина в дозе 45 мг/м² для больных стандартной группы риска и повторное введение даунорубина в такой же дозе на 22-е сутки терапии для пациентов промежуточной группы риска, 6 еженедельных интратекальных введений триплета (метотрексат, цитарабин, преднизолон) в возрастной дозировке. Пациенты группы стандартного риска в случае обнаружения ≥ 10% бластных клеток в костном мозге на 15-е сутки индукции также получали второе введение даунорубина на 22-й день терапии. Каждый из этапов консоли-

дании представлял собой 6-недельную ежедневную терапию 6-меркаптопурином с еженедельными введениями метотрексата и L-АСП (в случае применения пэгаспаргазы она вводилась внутривенно в дозе 1000 Ед/м² 1 раз в 2 нед, 3 раза на протяжении одной консолидации) с последующей 2-недельной реиндукцией (дексаметазон + винкристин + эндолюмбальное введение 3 препаратов).

Для анализа были использованы актуальные истории болезни пациентов, данные электронных медицинских карт, результаты лабораторных и инструментальных обследований, архивные истории болезни. Анализ носил проспективно-ретроспективный характер, поскольку часть пациентов продолжают получать химиотерапию в настоящее время.

Из общего числа ($n = 92$) 88 пациентам был диагностирован ОЛЛ, также в анализ включены 2 пациента с билинейным лейкозом (mixed phenotype acute leukemia, MPAL) и еще 2 пациента с Т-лимфобластной лимфомой. Пациенты с ОЛЛ и MPAL ($n = 90$) получали терапию в соответствии с протоколом ALL-MB 2015, 2 пациента с лимфобластной лимфомой – в соответствии с протоколом LBL 2018. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Table 1
Clinical and laboratory characteristics of the studied patients

Параметр Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Возраст, годы: Age, years:	
1–3 (< 3)	10 (10,9)
3–7 ($\geq 3 < 7$)	35 (38)
7–10 ($\geq 7 < 10$)	17 (18,5)
10–18 (≥ 10)	30 (32,6)
Исходный лейкоцитоз, $\times 10^9/л$: Initial WBC count, $\times 10^9/L$:	
< 30	60 (65,2)
30–50	13 (14,1)
50–100	4 (4,4)
> 100	15 (16,3)
Имунофенотип: Immunophenotype:	
BI	1 (1,1)
BII	67 (72,8)
BIII	7 (7,6)
BIV	1 (1,1)
TII	4 (4,3)
TIII	10 (10,9)
MPAL	2 (2,2)
Терапевтические группы: Treatment groups:	
A	19 (20,7)
B	15 (16,3)
C	4 (4,3)
D	6 (6,5)
F	5 (5,4)
1221-SRG	18 (19,6)
1221-ImRG	10 (10,9)
T-LR	5 (5,4)
T-ImR	8 (8,7)
Другое: протокол LBL-2018 Other: the LBL-2018 treatment protocol	2 (2,2)
Препараты АСП: Asparaginase medicines:	
АСП + пэгаспаргаза asparaginase + pegaspargase	18
только пэгаспаргаза pegaspargase only	74

По возрасту пациенты распределились следующим образом: от 1 до 3 лет (< 3 лет) было 10 (10,9%), от 3 до 7 лет ($\geq 3 < 7$ лет) – 35 (38%), от 7 до 10 лет ($\geq 7 < 10$ лет) – 17 (18,5%), старше 10 лет (≥ 10 лет) – 30 (32,6%).

Исходный лейкоцитоз у 60 (65,2%) пациентов составил менее $30,0 \times 10^9/л$, у 13 (14,1%) – от $30,0 \times 10^9/л$ до $50,0 \times 10^9/л$, у 4 (4,4%) – от $50,0 \times 10^9/л$ до $100,0 \times 10^9/л$, у 15 (16,3%) – более $100,0 \times 10^9/л$.

По результатам проточной цитометрии большинство пациентов (82,6%) имели В-линейный иммунофенотип: BI – 1 (1,3%), BII – 67 (88,2%), BIII – 7 (9,2%), BIV – 1 (1,3%). Среди Т-линейных (15,2%) иммунологический вариант TII установлен у 4 (28,5%) пациентов и TIII – у 10 (71,5%). У 2 (2,2%) пациентов бластный регион был представлен 2 популяциями (MPAL): иммунофенотип клеток I популяции соответствовал ОЛЛ, II популяции – острому миелоидному лейкозу.

На основании установленных протоколом ALL-MB 2015 критериев стратификации 19 (20,7%) пациентов были отнесены к терапевтической группе А, 15 (16,3%) – к группе В, 4 (4,3%) – к группе С, 6 (6,5%) – к группе D, 5 (5,4%) – к группе F, 18 (19,6%) – к группе 1221-SRG, 10 (10,9%) – к группе 1221-ImRG, 5 (5,4%) – к группе T-LR, 8 (8,7%) – к группе T-ImR. Два (2,2%) пациента получали терапию в соответствии с протоколом LBL-2018.

С февраля по сентябрь 2023 г. все наблюдаемые пациенты на этапе консолидации еженедельно получали препарат нативной L-АСП. В сентябре 2023 г. использование нативной L-АСП прекратилось, в связи с чем с 13.09.2023 все пациенты, получавшие терапию в рамках протокола ALL-MB 2015, начали принимать пэгаспаргазу не только на индукции, но и на последующих этапах консолидации. Таким образом, среди проанализированных пациентов 74 (80,4%) ребенка получили только пэгаспаргазу, 18 (19,6%) – две лекарственные формы АСП, среди которых 2 ребенка получили пэгаспаргазу однократно – только на этапе индукции, а оставшиеся 16 детей на этапе постиндукционной терапии изначально получали нативную L-АСП, а затем перешли на терапию пэгаспаргазой.

В рамках исследования проводились анализ токсичности препарата пэгаспаргаза (гепатотоксические реакции, коагулопатии, нарушения жирового обмена, панкреатотоксичность, нейротоксичность, иммунопатологические реакции) и оценка выраженности осложнений. Для оценки степени тяжести токсических осложнений использовалась шкала токсичности NCI CTCAE v5.0.

Оценка степени токсичности проводилась по следующим критериям:

- Иммунопатологические реакции:

I степень – кожная реакция (крапивница, зуд);

II степень – отек Квинке, першение в горле, боль в животе, тошнота, рвота, кашель, диспноэ (ГКС);

III степень – шок, бронхоспазм, ларингоспазм (ГКС, инсуффляция кислорода, адреналин);

IV степень – остановка сердца или дыхания.

- Панкреатотоксичность оценивалась выраженностью гипермилаземии.

Уровень амилазы:

I степень – ≥ 100 –150 Ед/л;

II степень – ≥ 150 –200 Ед/л;

III степень – ≥ 200 –500 Ед/л;

IV степень – ≥ 500 Ед/л.

- Нарушение жирового обмена определялось степенью триглицеридемии.

Уровень триглицеридов:

I степень – 1,71–3,42 ммоль/л;

II степень – $\geq 3,42$ –5,7 ммоль/л;

III степень – $\geq 5,7$ –11,4 ммоль/л;

IV степень – $> 11,4$ ммоль/л.

- Гипергликемия определялась уровнем глюкозы.

Уровень глюкозы:

I степень – 6,1–8,9 ммоль/л;

II степень – $\geq 8,9$ –13,9 ммоль/л;

III степень – $\geq 13,9$ –27,8 ммоль/л;

IV степень – $\geq 27,8$ ммоль/л или кетоацидоз.

- Гепатотоксичность оценивалась по степени гипопотеинемии и гипоальбуминемии, а также гиперферментемии и гипербилирубинемии (таблица 2).

- Коагулопатия оценивалась по глубине гипофибриногенемии.

Уровень фибриногена:

I степень – $> 1,6$ г/л;

II степень – 1,2–1,6 г/л;

III степень – 0,51–1,19 г/л;

IV степень – $\leq 0,5$ г/л.

- Тромбозы:

I степень – асимптоматичный тромбоз (случайная находка) или тромбоз поверхностных вен, не требующий медицинского вмешательства;

II степень – симптоматичный тромбоз глубоких вен, требующий антикоагулянтной терапии;

III степень – тяжелый тромбоз глубоких вен, требующий комбинированного медицинского вмешательства (антикоагулянтная терапия, химиотерапия, стентирование и др.);

IV степень – угрожающий жизни тромбоз глубоких вен, требующий ургентного мультимодального медицинского вмешательства (антикоагулянтная терапия, лизис, тромбэктомия и др.);

V степень – смерть.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего проанализированы 92 пациента, получивших пэгаспаргазу в составе противолейкемической терапии первой линии. Таблица 3 демонстрирует установленные варианты токсичности пэгаспаргазы в общей группе пациентов.

Иммунопатологические реакции развились у 31 (33,7%) пациента. Нетяжелые аллергические реакции II степени встречались чаще в группе пациентов, получивших нативную L-АСП + пэгаспаргаза (16,7% против 9,5%), отчетливое увеличение тяжести аллергических реакций (III степени) отмечено в группе пациентов, получивших терапию пэгаспаргазой (20,3% против 5,6%). Суммарно иммунопатологические реакции всех степеней также имели место чаще в группе пэгаспаргазы по сравнению с группой терапии нативной L-АСП + пэгаспаргаза (35,1% против 27,8%) (таблица 4).

Таблица 3
Токсичность пэгаспаргазы в общей группе пациентов

Table 3
Pegaspargase toxicity in the entire cohort

Проявление токсичности Toxicity	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	85 (92,4)
Коагулопатия (гипофибриногенемия) Coagulopathy (hypofibrinogenemia)	81 (88,0)
Нарушение жирового обмена Impaired lipid metabolism	3 (3,3)
Панкреатотоксичность Pancreatic toxicity	14 (15,2)
Гипергликемия Hyperglycemia	15 (16,3)
Тромбозы Thrombosis	3 (3,3)
Нейротоксичность Neurotoxicity	3 (3,3)
Иммунопатологические реакции Immunopathological reactions	31 (33,7)

Таблица 2
Степени гепатотоксичности

Table 2
Hepatotoxicity grading

Степень Grade	Уровень альбумина, г/л Albumin levels, g/L	Уровень АЛТ/АСТ, Ед/л ALT/AST levels, U/L	Уровень билирубина, мкмоль/л Bilirubin levels, μ mol/l
I	> 30	41–100	21–30
II	20–30	101–200	31–60
III	< 20	201–800	61–200
IV		> 800	> 200

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.
Notes. ALT – alanine transaminase; AST – aspartate transaminase.

Необходимость отказа от дальнейшего введения пэгаспаргазы возникла у 17 (54,8%) пациентов, получивших только данный препарат: у 13 пациентов с иммунопатологической реакцией III степени, у 3 – II степени, у 1 – I степени (в связи с ААП).

Пациенты, получавшие ранее нативную L-АСП, при наличии иммунопатологических реакций ($n = 5$) переводились на пэгаспаргазу и в дальнейшем не нуждались в ее отмене: введения препарата были пролонгированы до 6–12 ч с использованием премедикации ГКС (2–4 мг/кг).

Измерение концентрации АСП в сыворотке выполнено у 17 (23%) из 74 пациентов с аллергической реакцией, из них нулевой уровень концентрации установлен в 13 (76,5%) случаях. У 2 пациентов с терапевтическими концентрациями АСП отмечалась только местная иммунопатологическая реакция (I степень). Еще 2 пациента с ненулевым уровнем активности АСП в сыворотке имели II степень тяжести реакции, при этом концентрация АСП в сыворотке на 8-й день после введения пэгаспаргазы была снижена в обоих случаях (45 МЕ/л у одного и 51МЕ/л у другого ребенка).

ААП зарегистрирован у 14 (15,2%) пациентов в возрасте от 2 до 17 лет (медиана возраста составила 9,5 лет). При анализе возрастного аспекта не было отмечено нарастания частоты этого осложнения в подростковом возрасте: пациенты равномерно распределились в возрастном диапазоне от 1 до 10 лет (7 пациентов: 2, 3, 4, 4, 6, 6, 9 лет) и от 10 до 17 лет (7 пациентов: 10, 11, 12, 12, 12, 15, 17 лет). В большинстве случаев тяжелая панкреатотоксичность развивалась на раннем этапе индукционной терапии ($n = 9$; 64,3%), а не по мере нарастания кратности введения препарата.

Таблица 4
Имунопатологические реакции в общей группе пациентов

Table 4
Immunopathological reactions in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза ($n = 18$), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase ($n = 18$), n (%)	Пэгаспаргаза ($n = 74$), n (%) Pegaspargase ($n = 74$), n (%)	Всего ($n = 92$), n (%) Total ($n = 92$), n (%)
I	1 (5,6)	4 (5,4)	5 (5,4)
II	3 (16,7)	7 (9,5)	10 (10,9)
III	1 (5,6)	15 (20,3)	16 (17,4)
IV	0	0	0
Итого Total	5 (27,8)	26 (35,1)	31 (33,7)

Таблица 5
ААП в общей группе пациентов

Table 5
Asparaginase-associated pancreatitis in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза ($n = 18$), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase ($n = 18$), n (%)	Пэгаспаргаза ($n = 74$), n (%) Pegaspargase ($n = 74$), n (%)	Всего ($n = 92$), n (%) Total ($n = 92$), n (%)
I	0	3 (4,1)	3 (3,3)
II	0	0	0
III	0	4 (5,4)	4 (4,3)
IV	0	7 (9,5)	7 (7,6)
Итого Total	0	14 (18,9)	14 (15,2)

ААП не был зарегистрирован ни у одного пациента из группы терапии нативной L-АСП + пэгаспаргаза; все случаи отмечены в группе пациентов, получивших пэгаспаргазу. Подавляющее большинство случаев ААП протекало в тяжелой форме: только у 3 (21%) пациентов отмечена I степень тяжести, а у 11 (79%) – III–IV степень тяжести (таблица 5).

Необходимость прерывания специфической химиотерапии вследствие панкреатотоксичности возникла у 10 (71%) пациентов: у 3 – III степени, у 7 – IV степени тяжести. Одному из 7 пациентов с IV степенью панкреатотоксичности (установлена на основании показателей ферментов в крови) терапия пэгаспаргазой была возобновлена после полного восстановления клинико-лабораторной картины в связи с отсутствием значимых изменений размеров и структуры поджелудочной железы на фоне гипермилаземии.

Отказаться от дальнейшего введения пэгаспаргазы пришлось у 7 (50%) пациентов, из них 1 – с III степенью, 6 – с IV степенью тяжести.

Самым частым осложнением терапии АСП в обеих группах пациентов явилась печеночная дисфункция, она зарегистрирована у 85 (92,4%) пациентов. При этом на фоне терапии пэгаспаргазой гепатотоксичность носила более легкий характер (I и II степень у 44,6% против 27,8% в группе нативной L-АСП + пэгаспаргазы), в то время как в группе терапии нативной L-АСП + пэгаспаргаза преобладала более тяжелая гепатотоксичность: печеночная дисфункция III и IV степени отмечена у 66,6% против 47,3% в группе пэгаспаргазы (таблица 6).

Гепатотоксичность носила транзиторный характер и не требовала отмены терапии АСП. Пациенты получали терапию гепатотропными препаратами.

С высокой частотой в анализируемой группе пациентов определялись нарушения коагуляционного гомеостаза, они выявлены в 81 (88%) случае. В целом коагуляционные расстройства чаще выявлялись в группе нативной L-АСП + пэгаспаргаза (94,4% против 86,5%), но тяжелые (III и IV степени) расстройства одинаково часто встречались в обеих группах. Уровень АТIII определен у 24 (29,6%) пациентов, из них у 22 (91,7%) было выявлено значимое снижение этого показателя. В соответствии с клинико-лабораторной картиной 50 (61,7%) пациентам проводилась коррекция свежезамороженной плазмой, 3 (3,7%) ребенка дополнительно получили препарат АТIII (таблица 7).

Тромботические осложнения отмечены у 3 (3,3%) пациентов из группы терапии пэгаспаргазой (таблица 8). Локализация тромбозов у всех пациентов имела отношение к области стояния центрального венозного катетера: тромбозы локализовались в верхних конечностях и были классифицированы как тромбоз глубоких вен, связанный с катетеризацией центральных вен. Следует отметить, что в нашем отделении с 2006 г. всем пациентам с первичным ОЛЛ перед началом специфической химиотерапии имплантируются центральные венозные системы.

Таблица 6
Гепатотоксичность в общей группе пациентов

Table 6
Hepatotoxicity in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза (n = 18), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase (n = 18), n (%)	Пэгаспаргаза (n = 74), n (%) Pegaspargase (n = 74), n (%)	Всего (n = 92), n (%) Total (n = 92), n (%)
I	1 (5,6)	17 (23)	18 (19,6)
II	4 (22,2)	16 (21,6)	20 (21,7)
III	8 (44,4)	25 (33,8)	33 (35,9)
IV	4 (22,2)	10 (13,5)	14 (15,2)
Итого Total	17 (94,4)	68 (91,9)	85 (92,4)

Таблица 7
Коагулопатия в общей группе пациентов

Table 7
Coagulopathy in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза (n = 18), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase (n = 18), n (%)	Пэгаспаргаза (n = 74), n (%) Pegaspargase (n = 74), n (%)	Всего (n = 92), n (%) Total (n = 92), n (%)
I	0	0	0
II	1 (5,6)	4 (5,4)	5 (5,4)
III	11 (61,1)	49 (66,2)	60 (65,2)
IV	5 (27,8)	11 (14,9)	16 (17,4)
Итого Total	17 (94,4)	64 (86,5)	81 (88)

Таблица 8
Тромбозы в общей группе пациентов

Table 8
Thrombosis in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза (n = 18), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase (n = 18), n (%)	Пэгаспаргаза (n = 74), n (%) Pegaspargase (n = 74), n (%)	Всего (n = 92), n (%) Total (n = 92), n (%)
I	0	0	0
II	0	0	0
III	0	3 (4,1)	3 (3,3)
IV	0	0	0
Итого Total	0	3 (4,1)	3 (3,3)

Уровень фибриногена определялся у всех пациентов с тромбозом, из них в 2 случаях выявлено снижение фибриногена III степени (0,66–1,66 г/л), в 1 случае – повышение (до 6,33 г/л). АТIII определялся у 2 пациентов, у обоих было выявлено снижение, минимально до 25%.

К сожалению, исследование показателей жирового обмена не выполнялось систематически. Впервые исследование триглицеридов проведено по поводу хилезной сыворотки. Поэтому представленные данные не отражают истинной частоты этого осложнения, но демонстрируют потенциальную тяжесть нарушений липидного обмена и их влияние на комплаентность (таблица 9): максимальный уровень установленной гипертриглицеридемии достигал 19,9 ммоль/л (превышал верхнюю границу возрастной нормы в 12 раз); необходимость перерыва в терапии возникла у 2 пациентов, при этом обратное развитие гипертриглицеридемии происходило очень медленно (от 7 до 14 дней).

Нередким осложнением являлась гипергликемия, выявленная у 15 (16,3%) пациентов (таблица 10).

Для пациентов, получавших нативную L-АСП + пэгаспаргаза, была характерна нетяжелая гипергликемия. Случаи тяжелой гипергликемии (III степени)

отмечены только в группе терапии пэгаспаргазой, и они потребовали проведения инсулинотерапии.

В группе терапии пэгаспаргазой имели место 3 (4,1%) случая нейротоксичности (4,1%). Осложнение возникло у 1 ребенка 4 лет и 2 подростков в возрасте 15 и 17 лет. Клинические проявления в первом случае характеризовались развитием генерализованного судорожного приступа; во втором – повторными эпизодами сомнолентности, очаговой неврологической симптоматики и правостороннего гемипареза; в последнем – выраженной цефалгией и тошнотой. У всех пациентов по данным МРТ отмечались признаки лейкоэнцефалопатии, но ни в одном случае не было классических МРТ-признаков PRES-синдрома.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный анализ продемонстрировал высокую частоту АСП-ассоциированной токсичности: у 91 (98,9%) из 92 пациентов, включенных в наше исследование, отмечался, по крайней мере, один из видов нежелательных явлений.

Самым частым осложнением была печеночная токсичность (92,4%) с гиперферментемией и нарушением белково-синтетической функции печени, включая гипофибриногеномию (88%), что отличалось от данных литературы, в соответствии с которыми подобный вид токсичности встречается намного реже (30–60%) [2, 15, 21, 32]. В нашей группе пациентов преобладала III степень гепатотоксичности ($n = 33$; 35,9% среди всех пациентов), реже имели место II и I степени (21,7% и 19,6% соответственно). Тяжелая IV степень токсичности отмечалась у 14 (15,2%) пациентов.

Среди коагулопатий превалировала III степень токсичности (74,1%), она зарегистрирована у

60 (65,2%) пациентов. Эти данные коррелировали с частотой и тяжестью печеночной дисфункции, отражая глубину нарушения протеинового синтеза. Сопроводительная терапия обычно требовалась при развитии токсичности III–IV степени. В зависимости от имевшихся лабораторных изменений проводилась гепатопротекторная, дезинтоксикационная, заместительная (альбумин) терапия. У пациентов с коагулопатией в 62% случаев требовалась коррекция свежезамороженной плазмой.

В рамках оценки коагулопатии уровень АТIII определялся у 24 (29,6%) из 81 пациента, из них у 22 (23,9% среди всех проанализированных пациентов) было выявлено снижение этого показателя.

У 3 (3,3%) пациентов возникли тромбозы в верхних конечностях, ассоциированные с катетеризацией центральных вен. Частота тромботических осложнений соответствует литературным данным [31]. Уровень фибриногена определялся у всех пациентов с тромботическими явлениями, в 2 случаях выявлено значимое снижение его уровня (0,66–1,66 г/л), а в 1 – повышение (до 6,33 г/л). У 2 пациентов проведено определение уровня АТIII, которое в обоих случаях установило его снижение до 25%. У всех пациентов с тромбозами выполнено генетическое обследование на тромбофилию, которое не установило генетического базиса коагулологических расстройств.

Среди осложнений, требующих отказа от дальнейшего применения пэгаспаргазы, лидировали иммунопатологические реакции и острый токсический панкреатит.

Частота иммунопатологических реакций оказалась выше ожидаемой: по данным литературы, после введения ПЭГ-АСП реакции гиперчувствительности встречаются в 3–24% случаев [24], среди наблюдаемых

Таблица 9
Нарушение жирового обмена в общей группе пациентов

Table 9
Impaired lipid metabolism in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза ($n = 18$), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase ($n = 18$), n (%)	Пэгаспаргаза ($n = 74$), n (%) Pegaspargase ($n = 74$), n (%)	Всего ($n = 92$), n (%) Total ($n = 92$), n (%)
I	0	1 (1,4)	1 (1,1)
II	0	0	0
III	0	1 (1,4)	1 (1,1)
IV	1 (5,6)	0	1 (1,1)
Итого Total	1 (5,6)	2 (2,7)	3 (3,3)

Таблица 10
Гипергликемия в общей группе пациентов

Table 10
Hyperglycemia in the entire cohort

Степень Grade	Нативная L-АСП + пэгаспаргаза ($n = 18$), n (%) Native L-asparaginase + pegaspargase ($n = 18$), n (%)	Пэгаспаргаза ($n = 74$), n (%) Pegaspargase ($n = 74$), n (%)	Всего ($n = 92$), n (%) Total ($n = 92$), n (%)
I	0	3 (4,1)	3 (3,3)
II	4 (22,2)	6 (8,1)	10 (10,9)
III	0	2 (2,7)	2 (2,2)
IV	0	0	0
Итого Total	4 (22,2)	11 (14,9)	15 (16,3)

нами пациентов аллергические реакции возникли у 34,1%. Ни у одного пациента не было зарегистрировано аллергической реакции на этапе индукции ремиссии. Как правило, иммунопатологические реакции развивались по мере нарастания кратности введения, начиная со 2-го ($n = 23$; 74,2%) или 3-го ($n = 8$; 25,8%) введения пэгаспаргазы.

Пациенты, получавшие ранее нативную L-АСП ($n = 5$), имели разные степени тяжести иммунопатологических реакций (от 1 до 3), но при этом смогли продолжить терапию пэгаспаргазой; последующие введения были пролонгированными до 6–12 ч и проводились с премедикацией ГКС 2–4 мг/кг. Такая тактика была связана с удовлетворительной переносимостью последующих введений без развития угрожающих жизни осложнений.

Среди пациентов, получавших только ПЭГ-АСП ($n = 26$), отмечены более тяжелые иммунопатологические реакции: преобладала гиперчувствительность III степени ($n = 15$; 57,7%) по сравнению с пациентами, получившими нативную L-АСП ($n = 5$), у которых чаще встречалась II степень токсичности. При аллергических реакциях необходимость отказа от дальнейшего введения пэгаспаргазы возникла у 17 пациентов (54,8% случаев развития реакции гиперчувствительности; 18,5% среди всех пациентов): у 13 – с реакцией III степени, у 3 – II степени, у 1 – I степени (в связи с ААП).

Таким образом, несмотря на имеющиеся в литературе данные [2, 13, 21], в нашей группе пациентов предшествовавшая терапия нативной L-АСП не привела к повышению риска реакций гиперчувствительности и их тяжести. Более того, аллергические реакции на нативную АСП не исключали дальнейшей терапии пэгаспаргазой, что позволило провести химиотерапию в полном объеме и оптимизировало прогноз.

Среди пациентов с аллергической реакцией на пэгаспаргазу ($n = 31$) концентрация АСП определена в 17 (54,8%) случаях, из них нулевой уровень концентрации установлен у 13 (76,5%) пациентов. В 2 случаях с терапевтическими концентрациями АСП отмечалась только местная реакция (I степень). Другие 2 пациента с ненулевым уровнем концентрации имели II степень, при этом уровень АСП в сыворотке крови на 8-й день после введения был снижен (45 МЕ/л и 51 МЕ/л).

Среди всех пациентов, у которых определялись концентрации, нулевые встречались только при клинически выраженной гиперчувствительности. Таким образом, не зарегистрировано скрытой инактивации АСП.

Панкреатотоксичность (гиперамилаземия) отмечалась у 15,2% пациентов, что превышает частоту этого осложнения, по данным литературы: риск ААП, связанного с введением пэгаспаргазы, достигает 5,9%, после нативной L-АСП – 2–18% [13, 26].

Панкреатотоксичность не отмечена ни у одного пациента из группы нативной L-АСП + пэгаспаргаза, хотя, в соответствии с литературными данными, частота этого осложнения выше в группе нативной АСП. Примечательным оказалось и то, что тяжелая панкреатотоксичность развивалась не по мере нарастания кратности введения препарата [3], а на раннем этапе индукционной терапии ($n = 9$; 64,3%). У остальных 5 пациентов панкреатит развился после 3–7-го введений пэгаспаргазы. По завершении этапа консолидации II подобного осложнения среди наблюдаемых нами пациентов не возникало. Кроме того, в нашей группе пациентов не было отмечено связи этого осложнения с более старшим возрастом пациентов [26]: случаи ААП одинаково часто встречались во всех возрастных группах.

Отмена дальнейшей терапии пэгаспаргазой потребовалась в половине случаев ($n = 7$) тяжелой панкреатотоксичности, среди которых у 1 (1,1%) имела место III степень, у 6 (6,5%) – IV степень.

Нарушения жирового обмена оценивались по уровню триглицеридов, которые были определены только у пациентов с хилезом сыворотки по данным биохимического анализа. Этим обусловлена более низкая частота данного расстройства по сравнению с данными литературы (11–47% [13]), поскольку определенная часть гипертриглицеридемий осталась недиагностированной. Среди выявленных нарушений жирового обмена отмечались I, III и IV степени токсичности. При III и IV степени требовался перерыв в химиотерапии до стабилизации уровня триглицеридов (от 7 до 14 дней). Важно отметить, что гипертриглицеридемия у наших пациентов дебютировала на консолидирующих этапах терапии, что исключает синергизм ГКС и АСП в отношении расстройств липидного обмена.

Нередко встречалась гипергликемия (16,3%), что совпадает с результатами других исследований (2,5–23% [2, 13]). У всех пациентов данное осложнение отмечалось на этапе индукции, что подтверждает синергизм ГКС в развитии данного осложнения. Преобладала гипергликемия II степени ($n = 10$). Третья степень гипергликемии, требующая введения инсулина, отмечалась у 2 пациентов (13,3% среди всех случаев гипергликемии и 2,2% среди всех пациентов).

Нейротоксичность диагностирована у 3 (3,3%) пациентов. У всех по данным МРТ отмечались признаки лейкоэнцефалопатии, но ни в одном случае не было зарегистрировано классических МРТ-признаков PRES-синдрома, который, в соответствии с литературными данными, является одним из основных видов энцефалопатий, наблюдаемый у пациентов с ОЛЛ [30].

В нашей группе не было установлено ни одного случая остеонекроза, но все пациенты, получившие терапию ОЛЛ, активно мониторируются в процессе наблюдения на предмет аваскулярного некроза костей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АСП является ключевым препаратом, с которым связан прогресс в лечении детей с ОЛЛ: благодаря ее внедрению в программы химиотерапии на сегодняшний день удается излечивать более 85% пациентов. Помимо выраженного противоопухолевого действия препаратам L-АСП свойственны побочные и токсические эффекты, центральное место среди которых занимают реакции гиперчувствительности, гепатотоксичность, коагулологические расстройства, панкреатиты.

Для эффективного выполнения требований терапевтических протоколов и проведения химиотерапии в полном объеме (с соблюдением режима, доз и кратности введения лекарственных препаратов) чрезвычайно

важно быть осведомленным о спектре нежелательных эффектов АСП, профилактировать прогнозируемую токсичность, а также своевременно диагностировать осложнения и проводить их терапию. Внедрение ТЛМ активности АСП в рутинную практику в целях выявления больных, у которых развивается инактивация АСП (как явная, так и без клинических проявлений), является важным условием деятельности отделений, осуществляющих терапию ОЛЛ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

Литература / References

- Литвинов Д.В., Карелин А.Ф., Романова К.И., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы. *Доктор.Ру* 2015; 111 (10): 30–7. [Litvinov D.V., Karelin A.F., Romanova K.I., Romyantseva Yu.V., Karatchunsky A.I. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment: Current Options and Unsolved Problems. *Doctor.Ru* 2015; 111 (10): 30–7. (In Russ.)].
- 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
- Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Препараты аспарагиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021; 8 (4): 81–9. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-81-89 [Korkina Yu.S., Valiev T.T. Asparaginase drugs: a new view of the mechanism of action, side effects and experience in BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) protocols. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021; 8 (4): 81–9. (In Russ.)].
- Смирнова Д.С., Валиев Т.Т. Эффективность и токсичность лекарственных препаратов L-аспарагиназы в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (3): 192–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-192-198 [Smirnova D.S., Valiev T.T. The efficacy and toxicity of L-asparaginase in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (3): 192–8. (In Russ.)].
- Валиев Т.Т. Токсические эффекты препаратов L-аспарагиназы при лечении острого лимфобластного лейкоза. *Онкогематология* 2023; 18 (3): 134–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-134-139 [Valiev T. T. Toxicity of L-asparaginase drugs in acute lymphoblastic leukemia treatment. *Oncohematology* 2023; 18 (3): 134–9. (In Russ.)].
- Попа А.В. Препараты аспарагиназы в лечении детей, больных острым лимфобластным лейкозом. *Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология* 2010; 3: 32–5. [Popa A.V. Asparaginase medicines in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Effective drug therapy. Oncology, hematology and radiology* 2010; 3: 32–5. (In Russ.)].
- Александрова С.С., Гладилина Ю.А., Покровская М.В., Соколов Н.Н., Жданов Д.Д. Механизмы развития побочных эффектов и лекарственной устойчивости к аспарагиназам и пути их преодоления. *Биомедицинская химия* 2022; 68 (2): 104–16. DOI: 10.18097/PBMC20226802104 [Alexandrova S.S., Gladilina Yu.A., Pokrovskaya M.V., Sokolov N.N., Zhdanov D.D. Mechanisms of Development of Side Effects and Drug Resistance to Asparaginase and Ways to Overcome Them. *Biomedical Chemistry* 2022; 68 (2): 104–16. (In Russ.)].
- 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 [Borsakova D.V., Sinauridze E.I. L-asparaginase: new approaches to improvement of pharmacological properties. *Questions of Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics* 2018; 17 (4): 82–99. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-82-99 [Borsakova D.V., Sinauridze E.I.]

- L-asparaginase: new approaches to improve pharmacological characteristics. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (4): 82–99. (In Russ.).
9. Dolowy W.C., Henson D., Cornet J., Sellin H. Toxic and antineoplastic effects of L-asparaginase. Study of mice with lymphoma and normal monkeys and report on a child with leukemia. *Cancer* 1966; 19 (12): 1813–9. DOI: 10.1002/1097-0142(196612)19:12 <1813::aid-cn-cr2820191208>3.0.co;2-e
 10. Hill J.M., Roberts J., Loeb E., Khan A., MacLellan A., Hill R.W. L-asparaginase therapy for leukemia and other malignant neoplasms. Remission in human leukemia. *JAMA* 1967; 202 (9): 882–8.
 11. 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
 12. Neo Y.A., Syed Y.Y., Keam S.J. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs* 2019; 79 (7): 767–77. DOI: 10.1007/s40265-019-01120-1. Erratum in: *Drugs* 2019; 79 (8): 901. DOI: 10.1007/s40265-019-01137-6
 13. Bender C., Maese L., Carter-Febres M., Verma A. Clinical Utility of Pegaspargase in children, adolescents and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a review. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy* 2021; (11): 25–40. DOI: 10.2147/BLCTT.S245210
 14. Müller H.J., Löning L., Horn A., Schwabe D., Gunkel M., Schrappe M., et al. Pegylated asparaginase (Oncaspar) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. *Br J Haematol* 2000; 110 (2): 379–84. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02187.x
 15. Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макаров А.С., Новичкова Г.А., Карачунский А.И., Румянцева Ю.В. и др. Фармакоэкономическое исследование применения пэг-аспаргазы у пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (4): 60–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-60-69 [Avxentyev N.A., Frolov M.Yu., Makarov A.S., Novichkova G.A., Karachunskiy A.I., Rumyantseva Yu.V., et al. A pharmacoeconomic study of pegaspargase in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Russia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2022; 21 (4): 60–9. (In Russ.)].
 16. Отчет о клиническом исследовании ALL-MB-2008 (версия 1.0). М.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 2021. [ALL-MB-2008 clinical study report (version 1.0). М.: The D. Rogachev NMRCPhO of Ministry of Healthcare of Russia; 2021. (In Russ.)].
 17. Протокол ALL-MB 2015 (версия от 10.10.2015). М.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 2015. The ALL-MB 2015 protocol (version as of 10.10.2015). М.: The D. Rogachev NMRCPhO of Ministry of Healthcare of Russia; 2015. (In Russ.)].
 18. Попов А.М. Иммунофенотипическое определение минимальной остаточной болезни для оптимизации лечения детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2024. [A.M. Popov. Minimal residual disease detection by immunophenotyping for treatment optimization in children with B cell acute lymphoblastic leukemia. Diss. ... of Dr. Med. Sci. M.; 2024. (In Russ.)].
 19. Lopez-Santillan M., Iparraguirre L., Martin-Guerrero I., Gutierrez-Camino A., Garcia-Orad A. Review of pharmacogenetics studies of L-asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia points to variants in the *GRIA1* gene. *Drug Metab Pers Ther* 2017; 32 (1): 1–9. DOI: 10.1515/dmpt-2016-0033
 20. Awwad S., Abu Alnasr R., Almanjomi F., Al Sultan M., Howaidi J., Almotairi M., Al Fayyad I. Peg-asparaginase associated toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia: A single-center cross-sectional study. *Pediatr Hematol Oncol J* 2024; 9: 54–62. DOI: 10.1016/j.phoj.2024.03.001
 21. Van Trimpont M., Peeters E., De Visser Y., Schalk A.M., Monde-laers V., De Moerloose B., et al. Novel Insights on the Use of L-Asparaginase as an Efficient and Safe Anti-Cancer Therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (4): 902. DOI: 10.3390/cancers14040902
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. Коркина Ю.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Панферова Т.Р. Успешное лечение панкреатита, инициированного препаратами L-аспарагиназы, в клинической практике. *Онкогематология* 2024; 19 (1): 113–24. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-1-113-124 [Korkina Yu.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Batmanova N.A., Panferova T.R. Successful treatment of pancreatitis caused by L-asparaginase in clinical practice. *Oncohematology* 2024; 19(1): 113–24. (In Russ.)].
 26. Wolthers B.O., Frandsen T.L., Baruchel A., Attarbaschi A., Barzilai S., Colombini A., et al; Ponte di Legno Toxicity Working Group.

- Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (9): 1238–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30424-2
27. Общая характеристика лекарственного препарата Онкаспар (Пэг-аспаргаза). [Электронный ресурс] URL: https://servier.ru/wp-content/uploads/2022/02/20220204_SPC_RU_Oncaspar.pdf (дата обращения 17.02.2024) [General characteristics of Oncaspar (pegaspargase). [Electronic resource] URL: https://servier.ru/wp-content/uploads/2022/02/20220204_SPC_RU_Oncaspar.pdf (access date: 17.02.2024) (In Russ.)].
28. Carobolante F., Chiaretti S., Skert C., Bassan R. Practical guidance for the management of acute lymphoblastic leukemia in the adolescent and young adult population. *Ther Adv Hematol* 2020; 11: 2040620720903531. DOI: 10.1177/2040620720903531
29. Jörck C., Kiess W., Weigel J.F., Mütze U., Bierbach U., Beblo S. Transient hyperammonemia due to L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2011; 28 (1): 3–9. DOI: 10.3109/08880018.2010.484852
30. Śliwa-Tytko P., Kaczmarska A., Lejman M., Zawitkowska J. Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (10): 5515. DOI: 10.3390/ijms23105515
31. Truelove E., Fielding A.K., Hunt B.J. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2013; 27 (3): 553–9. DOI: 10.1038/leu.2012.290
32. Bettigole R.E., Himelstein E.S., Oettingen H.F., Clifford G.O. Hypofibrinogenemia due to L-asparaginase: studies of fibrinogen survival using autologous ¹³¹I-fibrinogen. *Blood* 1970; 35 (2): 195–200.
33. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Педиатрическая фармакология* 2021; 18 (3): 227–32. DOI: 10.15690/pf.v18i3.2282 [Korkina Yu.S., Valiev T.T. L-asparaginase: New about Well-Known Drug. *Pediatric pharmacology* 2021; 18 (3): 227–32. (In Russ.)].
34. Diop M., Bangoura M., Barry A., Camara E., Ouou K., Beimy P., et al. Transient Diabetes Induced by L-Asparaginase. *Open J Pediatr* 2023; 13: 862–5. DOI: 10.4236/ojped.2023.136094
35. Andino-Lebron K., Aponte A., Laboyl, Mangual M., Mora G., Ortiz-Torres Y., et al. #1707387 Sooner Than Anticipated: L-Asparaginase-Induced Hyperglycemia in an Adult Male – A Case Report, *Endocrine Practice* 2024; 30 (Issue 5, Suppl): S51–2. DOI: 10.1016/j.eprac.2024.03.225
36. Kuhlen M., Kunstreich M., Gökbüget N. Osteonecrosis in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: An Unmet Clinical Need. *Hemasphere* 2021; 5 (4): e544. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000544