

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-113-124>

Успешное лечение панкреатита, инициированного препаратами L-аспарагиназы, в клинической практике

Ю.С. Коркина¹, М.А. Шервашидзе², Т.Т. Валиев^{1, 2}, Н.А. Батманова², Т.Р. Панферова²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Интенсификация лечения острого лимфобластного лейкоза у детей препаратами L-аспарагиназы (L-АСП) привела к значимому улучшению эффективности терапии и достижению высоких показателей выживаемости больных. Уникальные биологические свойства данного фермента позволяют успешно подавлять пролиферацию опухолевых blastов за счет снижения концентрации аспарагина в крови. Главные ограничения в использовании препаратов L-АСП заключаются в токсичности и реакциях гиперчувствительности, которые могут наблюдаться в 75 % случаев. Несмотря на то что у преобладающего числа пациентов осложнения после введения L-АСП отмечаются легкой/средней степени и являются управляемыми при проведении адекватной сопроводительной терапии, развитие тяжелых побочных эффектов приводит к вынужденному отказу от использования L-АСП, что существенно снижает вероятность благоприятного исхода у детей с острым лимфобластным лейкозом. К одному из самых тяжелых проявлений токсичности относится развитие аспарагиназа-ассоциированного панкреатита, который не только ухудшает прогноз, но и является самостоятельной причиной летальных исходов у больных. В статье приведены актуальные данные об аспарагиназа-ассоциированном панкреатите и опыт лечения данного осложнения в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Ключевые слова: L-аспарагиназа, острый лимфобластный лейкоз, панкреатит, дети

Для цитирования: Коркина Ю.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. и др. Успешное лечение панкреатита, инициированного препаратами L-аспарагиназы, в клинической практике. Онкогематология 2024;19(1):113–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-113-124>

Successful treatment of pancreatitis caused by L-asparaginase in clinical practice

Yu.S. Korkina¹, M.A. Shervashidze², T.T. Valiev^{1, 2}, N.A. Batmanova², T.R. Panferova²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Treatment intensification of acute lymphoblastic leukemia in children with L-asparaginase (L-ASP) improves therapy effectiveness and shows high survival rates. The unique biological properties of this enzyme make it possible to suppress tumor blast proliferation by reducing blood asparagine concentration. L-ASP use is limited by toxicity and hypersensitivity reactions observed in 75 % of cases. Although most complications during L-ASP therapy are mild/moderate and are manageable with adequate accompanying therapy, the development of severe side effects leads to forced withdrawal of L-ASP, which significantly reduces the likelihood of a favorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. One of the most severe toxicity manifestations is the development of asparaginase-associated pancreatitis. It worsens the prognosis and may cause patients' death. This article presents both current data about asparaginase-associated pancreatitis and treatment experience of this complication at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Research Center of Oncology.

Keywords: L-asparaginase, acute lymphoblastic leukemia, pancreatitis, children

For citation: Korkina Yu.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T. et al. Successful treatment of pancreatitis caused by L-asparaginase in clinical practice. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(1):113–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-113-124>

Введение

Л-аспарагиназа (Л-АСП) является важным компонентом терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) как у детей, так и у взрослых. Несмотря на активное включение данного препарата в ведущие протоколы лечения ОЛЛ по всему миру, важной причиной, ограничивающей использование Л-АСП, являются побочные эффекты, к которым относятся гиперчувствительность (10–30 %, может достигать 75 %), гипергликемия (4–20 %), тромбоз (2–7 %), гипертриглицеридемия (до 67 %), гепатотоксичность (30–60 %), а также панкреатит (2–18 %). Аспарагиназа-ассоциированный панкреатит (ААП) — одно из самых грозных осложнений терапии Л-АСП, тяжелые формы которого развиваются в 0,5–4 % случаев [1, 2].

Острый панкреатит — обратимый процесс, характеризующийся наличием интерстициального отека и инфильтрацией ткани поджелудочной железы реактивными (воспалительными) клетками. Реактивный процесс приводит к преждевременной активации интраацинарных панкреатических проферментов, в том числе трипсина, индуцирующего повреждение ацинарных клеток и высвобождение цитокинов, которые способствуют развитию системной воспалительной реакции и приводят к полиорганной недостаточности.

Развитие панкреатита на фоне введения Л-АСП зависит от дозы препарата: вероятность возникновения данного осложнения выше при суммарной дозе нативной Л-АСП более 45000 Ед/м² в течение месяца. Одновременное применение Л-АСП и кортикостероидов на этапах индукции и реиндукции ремиссии увеличивает вероятность ААП уже непосредственно после первых введений Л-АСП. Предиктором развития данного осложнения является возраст пациента старше 6,8 года. Важную роль играют генетические мутации. Так, полиморфные варианты гена *CPA2* ассоциированы с более частым возникновением ААП [3–5].

Патофизиология развития панкреатита на фоне терапии Л-АСП неизвестна. Однако считается, что системное истощение аспарагина, которое индуцирует гибель лейкоэмических клеток, приводит к гиперактивации фермента аспарагинсинтетазы. В самом большом количестве в организме данный фермент находится в поджелудочной железе, так как высокая концентрация аспарагина необходима для синтеза белков панкреатических пищеварительных ферментов [6–8].

К клиническим и лабораторно-инструментальным признакам ААП относятся боль в животе, опоясывающие боли, тошнота, рвота, повышение уровня амилазы и/или липазы в сыворотке крови, а также изменения при визуализирующих методах диагностики. Аускультативно у пациентов может отмечаться ослабление кишечных шумов, пальпаторно — болезненность в эпигастральной области. При системной воспалительной реакции возникают тахикардия, гипотензия и лихорадка, клиническая картина может быть интерпретирована как септицемия.

Для постановки диагноза необходимо наличие минимум 2 из 3 критериев: клиническая картина ААП, уровень амилазы/липазы в 3 раза выше нормы (3N), 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. КТ информативнее УЗИ в выявлении затек/псевдокист, так как область вокруг поджелудочной железы может быть экранирована желудком или кишечником. В настоящее время рекомендаций по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике панкреатита/панкреонекроза нет [5].

К тяжелым осложнениям острого панкреатита относятся синдром системной воспалительной реакции и полиорганная недостаточность с проявлениями токсической пневмонии, плеврального выпота, острого респираторного дистресс-синдрома и почечной недостаточности. Локальные осложнения ААП включают панкреонекроз и образование вокруг поджелудочной железы псевдокист с панкреатическим секретом. Если консервативное лечение оказывается неэффективным, сохраняется выраженный болевой синдром, вызванный парапанкреатической деструкцией и инфицированием, целесообразно выполнять эндоскопическое вмешательство для дренирования псевдокист под ультразвуковым контролем [9].

При наличии панкреонекроза/псевдокист терапия Л-АСП должна быть окончательно прекращена [7].

Для предупреждения развития тяжелых форм ААП при концентрации амилазы/липазы в крови, превышающей 3N, и/или при наличии клинических, визуализационных признаков панкреатита необходимо прекратить введение препарата Л-АСП. При уровне амилазы/липазы менее 3N и исключении псевдокист и/или панкреонекроза, а также при отсутствии симптомов в течение 48 ч пациенту можно назначить повторное введение Л-АСП с мониторингом состояния. Для лечения панкреатита пациентам как можно раньше должны быть назначены инфузионная терапия, введение ингибиторов протеазы и антибактериальная терапия. Профилактика рецидивов данного осложнения подразумевает использование соматостатина (октреотид 100 мкг подкожно 3 раза в сутки) в качестве

химиопротектора, который ингибирует секрецию эндокринных органов, включая пищеварительные ферменты поджелудочной железы [1, 2, 7].

Ведущая международная группа по изучению ОЛЛ IC BFM (International cooperation Berlin–Frankfurt–Munster) помимо полной редукции L-АСП рекомендует следующую тактику ведения пациентов с ААП: использование адекватно подобранного парентерального питания, назначение антибактериальной и противогрибковой терапии, Н2-блокаторов (3–4-го поколений), а также аprotинина в дозе 200 000–500 000 МЕ путем короткой внутривенной инфузии в качестве нагрузочной дозы, затем 100 000 МЕ в течение 3–5 ч и далее 100 000 МЕ/сут (в случае тяжелого течения возможно внутривентральное введение с перитонеальным лаважем). В рекомендациях отведена важнейшая роль использованию аналога соматостатина (октреотида) из расчета 125–250 мкг медленно внутривенно в качестве нагрузочной дозы, затем — непрерывной внутривенной инфузии со скоростью 4 мкг/кг/ч (максимально 250 мкг/ч). Также при достаточном уровне тромбоцитов препарат может вводиться подкожно. Увеличение дозы допустимо с учетом клинико-лабораторных данных. При наличии хирургических показаний пациентам должно быть проведено удаление инфицированных или некротических тканей поджелудочной железы [10–13].

Полная отмена препаратов L-АСП в лечении ОЛЛ у детей приводит к выраженному снижению эффективности терапии, так как благодаря включению в современные протоколы и длительному использованию L-АСП 5-летняя бессобытийная выживаемость стала достигать 72 %, в то время как в группе детей, не получавших такую терапию, этот показатель составил только 47 % [14]. Поэтому важно своевременно диагностировать осложнения, встречающиеся при использовании препаратов L-АСП, проводить их терапию и выполнять лечение по протоколу с соблюдением режима и доз введения химиопрепаратов.

Представляем опыт лечения ААП у ребенка с ОЛЛ в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Клинический случай

Пациентка М., 5 лет, с диагнозом «ОЛЛ, пре-пре-В-иммуноподвариант, ЦНС статус I» получала терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 для больных группы стандартного риска. Во время проведения фазы индукции ремиссии на 5-е сутки после первого введения пегилированной формы L-АСП (Oncoaspar®) у ребенка стал отмечаться умеренный болевой синдром в области эпигастрия без эффекта от проведения обезболивающей терапии, а также возникло однократное повышение температуры тела до фебрильных значений.

В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение уровня α -амилазы до 139 Ед/л. По результатам КТ у больной были выявлены признаки воспалительного

процесса поджелудочной железы: увеличение ее размера, парез кишечника (см. таблицу). После исключения острой хирургической патологии пациентке была начата консервативная терапия: голод, парентеральное питание, аналог соматостатина (октреотид) 200 мкг/сут, дротаверин (80 мг/сут), омепразол 20 мг/сут, метоклопрамид (4 мг/сут) и антибактериальная терапия в режиме пиперациллин/тазобактам (350 мг/кг/сут). На фоне проводимой терапии у ребенка стала отмечаться положительная динамика в виде снижения уровня общей амилазы до 60 Ед/л, а также по данным УЗИ (см. таблицу).

С учетом нормализации температуры тела, купирования клинических признаков панкреатита, отсутствия лейкопении антибактериальная терапия была отменена, но к 11-му дню консервативной терапии у пациентки стало отмечаться повторное нарастание признаков острого воспаления поджелудочной железы: в биохимическом анализе крови увеличение уровня α -амилазы до 681 Ед/л; к терапии был возвращен пиперациллин/тазобактам 350 мг/кг/сут.

В таблице и на рис. 1 представлены динамика уровней α -амилазы, липазы и панкреатической амилазы в зависимости от дня терапии острого панкреатита, а также данные УЗИ и изменение тактики лечения.

Обсуждение

Несмотря на то что острый панкреатит, развившийся на фоне введения L-АСП, является тяжелейшим побочным эффектом, данное осложнение возможно успешно лечить при использовании правильно подобранной консервативной терапии, при необходимости — хирургическим вмешательством. Консервативные опции включают октреотид, дротаверин, парентеральное питание, инфузионную и антибактериальную терапию.

Инструментальные методы диагностики играют незаменимую роль при определении причин болей в животе у детей, получающих лечение по поводу ОЛЛ. Дети не всегда могут локализовать источник боли, описать ее характер, поэтому при абдоминальном болевом синдроме необходимо полное исследование брюшной полости, включая изучение стенок кишечника. Ультразвуковыми признаками острого панкреатита являются прежде всего увеличение размера поджелудочной железы, неоднородность паренхимы. Детей с подозрением на панкреатит следует обследовать утром, строго натощак, что значительно улучшает визуализацию органа. У детей младше 7–9 лет в обязательном порядке необходимо, кроме обзорного сканирования секторными абдоминальными датчиками 2–5 МГц, использовать и линейные датчики 9–12 МГц, что позволит детально исследовать все отделы органа. При появлении подозрения на панкреонекроз необходимо ставить врачу УЗИ задачу поиска даже минимальных проявлений этого грозного осложнения. При хорошей подготовке кишечника, адекватном обезболивании и седации визуализация поджелудочной

Динамика уровней α -амилазы, липазы, панкреатической амилазы, а также данных УЗИ/КТ на фоне консервативной терапии аспирагиназа-ассоциированного панкреатита
Dynamics of α -amylase, lipase, and pancreatic amylase levels, as well as ultrasound/CT data during conservative treatment of asparaginase-associated pancreatitis

День терапии аспирагиназа-ассоциированного панкреатита Day of therapy for asparaginase-associated pancreatitis	α -амилаза, Ед/л α -amylase, U/L	Липаза, Ед/л Lipase, U/L	Панкреатическая амилаза, Ед/л Pancreatic amylase, U/L	КТ-/УЗИ-картина CT/Ultrasound	Лечение Treatment
0	139	—	—	Рентгеновская КТ по Cito! без в/в контрастирования: умеренное увеличение размера поджелудочной железы, затеки в парапанкреатической клетчатке не выявлены Emergency X-ray CT without IV contrast: moderate increase in pancreas size, no leaks in the parapancreatic tissue were detected	Начало консервативной терапии (октреотид 200 мкг/сут, дротаверин 80 мг/сут, омепразол 20 мг/сут), антибактериальная терапия (амикацин 285 мг/сут, пиперациллин/тазобактам 1700 мг 4 раза в сутки), инфузионная терапия 4000 мл/м ² . Парентеральное питание (СМОФКабивен центральный 1100,0/сут, 13 мл/кг/сут с увеличением до 21 мл/кг/сут по уровню лактата) Start of conservative therapy (octreotide 200 μ g/day, drotaverine 80 mg/day, omeprazole 20 mg/day), antibacterial therapy (amikacin 285 mg/day, piperacillin/tazobactam 1700 mg 4 times a day), infusion therapy 4000 ml/m ² . Parenteral nutrition (SMOFKabiven-central 1100.0/day, 13 ml/kg/day with an increase to 21 ml/kg/day according to lactate level)
+1	60	—	—	УЗИ: увеличение размера головки поджелудочной железы до 20 мм, структура однородная, контур ровный, четкий. Вирсунгов проток 1 мм. Свободная и осумкованная жидкость в брюшной полости не выявлена Ultrasound: an increase in pancreas head size to 20 mm, the structure is homogeneous, the contour is smooth and clear. Wirsung's duct is 1 mm. No free or encysted fluid was detected in the abdominal cavity	Продолжение терапии Continuation of therapy
+2	51	—	—	УЗИ: картина прежняя, без отрицательной динамики Ultrasound: the same picture, without negative dynamics	Продолжение терапии в прежнем объеме в связи с положительной клинико-лабораторной динамикой Continuation of previous therapy due to positive clinical and laboratory dynamics

День терапии аспарагиназа-ассо- циированного панкреатита Day of therapy for asparaginase- associated pancreatitis	α -амилаза, Ед/л α -amylase, U/L	Липаза, Ед/л Lipase, U/L	Панкреа- тическая амилаза, Ед/л Pancreatic amylase, U/L	КТ-/УЗИ-картина CT/Ultrasonnd	Лечение Treatment
+3	72	—	—	—	Продолжение терапии с учетом сохраняющейся положительной клинической картины. Отмена антибактериальной терапии Continuation of therapy due to the continued positive clinical picture. Discontinuation of antibacterial therapy
+4	124	—	70		
+5	217	—	—		
+10	575	—	—	<p>УЗИ: поджелудочная железа увеличена в области головки (19 мм) и хвоста (22 мм). Структура железы диффузно неоднородная, долячатая, с мелкими типозоогенными включениями в головке. Контур нечеткий, бугристый. Виреунгов проток шириной до 1,6 мм.</p> <p>Нельзя исключить наличие затека на уровне хвоста поджелудочной железы слоем до 8 мм.</p> <p>Заключение: выраженные диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы</p> <p>Ultrasonnd: the pancreas is enlarged in the head (19 mm) and tail (22 mm). The structure is diffusely heterogeneous, lobular, with small hyposchoic inclusions in the head. The contour is uneven. The wide of Wirsung's duct is up to 1.6 mm.</p> <p>It is impossible to exclude the presence of a leak at the level of pancreas tail with a layer up to 8 mm.</p> <p>Conclusion: pronounced diffuse changes in the pancreatic parenchyma</p>	<p>Увеличение дозы октреотида до 600 мкг/сут Increasing the octreotide dose to 600 μg/day</p>
+11	681	—	—	<p>УЗИ: переднезадние размеры поджелудочной железы увеличены по сравнению с возрастной нормой в 2–3 раза: головка – 25 мм, тело – 9 мм, хвост – 27 мм. Структура паренхимы диффузно неоднородная, повышенной эхогенности, долячатая. Контур нечеткий, бугристый. При ЦДК васкуляризация усилена. В структуре головки определяется гипозохогенная зона размером 10 × 10 мм.</p> <p>Парапанкреатическая клетчатка уплотнена. В парапанкреатической клетчатке вблизи головки – жидкость слоем до 4 мм.</p> <p>В полости малого таза определяется свободная жидкость слоем 9 мм.</p> <p>В просвете желчного пузыря определяется эхогенный осадок 9 мм.</p> <p>Заключение: ультразвуковая картина с учетом клинико-лабораторных данных соответствует острому деструктивному панкреатиту (рис. 2–4)</p>	<p>Увеличение объема инфузионной терапии до 4500 мл/м²/сут, начало антибактериальной терапии (пиперациллин/тазобактам 350 мг/кг/сут, амикацин 15 мг/кг/сут) Increasing the infusion therapy volume to 4500 ml/m²/day, starting antibacterial therapy (piperacillin/tazobactam 350 mg/kg/day, amikacin 15 mg/kg/day)</p>

Продолжение таблицы
Continuation of table

День терапии аспарагиназа-ассо- циированного панкреатита Day of therapy for asparaginase- associated pancreatitis	α -амилаза, Ед/л α -amylase, U/L	Липаза, Ед/л Lipase, U/L	Панкреа- тическая амилаза, Ед/л Pancreatic amylase, U/L	КТ-/УЗИ-картина CT/Ultrasonnd	Лечение Treatment
+11	681	—	—	<p>Ультразвук: the anteroposterior pancreas sizes are increased 2–3 times compared to the age norm: head – 25 mm, body – 9 mm, tail – 27 mm. The parenchyma structure is diffusely heterogeneous, increased echogenicity, and lobular. The contour is uneven. Vascularization is enhanced by CDM. In the structure of the head, a hypoechoic zone measuring 10 × 10 mm is determined.</p> <p>Peripancreatic cellular tissue is stranding, near the pancreas head, a layer of liquid up to 4 mm is detected in it.</p> <p>In the pelvic cavity there is a 9 mm layer of free fluid.</p> <p>Echogenic sediment of 9 mm is determined in gallbladder lumen.</p> <p>Conclusion: the ultrasound picture, taking into account clinical and laboratory data, corresponds to acute destructive pancreatitis (Fig. 2–4)</p>	
+12	369	224	101	<p>КТ с в/в контрастированием: головка поджелудочной железы увеличена до 25 мм, структура неоднородная (в структуре гиподенсные участки, наиболее крупный – 8 × 4 × 9 мм), накопление контрастного препарата неравномерное. Поперечный размер тела – 16 мм, хвоста – 15 мм. Структура паренхимы тела и хвоста однородная, отмечается сглаженность контура, потеря дольчатости. Вирсунгов проток не расширен.</p> <p>Парапанкреатическая клетчатка несколько уплотнена.</p> <p>Брюшина латеральных каналов утолщена до 2 мм.</p> <p>Определяется умеренное количество жидкости в латеральных каналах с обеих сторон, в полости малого таза.</p> <p>Заключение: изменения в поджелудочной железе в большей степени соответ- ствуют деструктивному панкреатиту (рис. 5–7)</p> <p>CT with IV contrast: the pancreas head is enlarged to 25 mm, the structure is heterogeneous (the structure has hypodense areas, the largest is 8 × 4 × 9 mm), the accumulation of the contrast agent is uneven. The transverse size of the body is 16 mm, of the tail – 15 mm. The structure of body and tail parenchyma is homogeneous; there is a smoothness of the contour and loss of lobulation. Wirsung's duct is not dilated.</p> <p>The peripancreatic cellular tissue is somewhat stranding.</p> <p>The peritoneum of the lateral canals is thickened to 2 mm.</p> <p>A moderate amount of fluid is determined in the lateral canals on both sides, in the pelvic cavity.</p> <p>Conclusion: changes in the pancreas are more consistent with destructive pancreatitis (Fig. 5–7)</p>	Продолжение терапии Continuation of therapy
+14	167	—	—	—	
+16	209	—	—	<p>УЗИ: незначительное сокращение размеров гипоехогенной зоны в области головки поджелудочной железы</p> <p>Ultrasound: slight reduction in the size of hypoechoic zone in pancreas head</p>	

День терапии аспарагиназа-ассо- циированного панкреатита Day of therapy for asparaginase- associated pancreatitis	α -амилаза, Ед/л α -amylase, U/L	Липаза, Ед/л Lipase, U/L	Панкреа- тическая амилаза, Ед/л Pancreatic amylase, U/L	КТ-/УЗИ-картина CT/Ultrasound	Лечение Treatment
+18	222	172	155	УЗИ: размер и структура поджелудочной железы прежние. Сокращение слоя жидкости вблизи головки до 2 мм и количества свободной жидкости в полости малого таза Ultrasound: the size and structure of the pancreas are the same. Reduction of fluid layer near the head to 2 mm and the amount of free fluid in the pelvic cavity	Продолжение терапии Continuation of therapy
+20	184	217	140	—	
+21	129	—	—	КТ с в/в контрастированием: рентгенологическая картина без отрицательной динамики по сравнению с предыдущим КТ-исследованием CT with IV contrast: X-ray picture without negative dynamics compared to the previous CT	
+22	113	—	—	—	
+23	136	250	101	—	
+24	136	—	—	УЗИ: размеры поджелудочной железы сократились, но остаются увеличенны- ми (24-8-15 мм), эхогенность снизилась. В паренхиме хвоста появилась линейная исчерченность. Контур ровный. При ЦДК отмечается снижение васкуляризации. В головке поджелудочной железы сохраняется типозоженная зона 7 × 1,7 мм. Парапанкреатическая клетчатка не уплотнена. В желчном пузыре осадок слоем 8 мм. Жидкость вокруг поджелудочной железы не выявлена. В полости малого таза сохраняется свободная жидкость в объеме 9 мл Ultrasound: the size of the pancreas has decreased, but remains enlarged (24-8-15 mm), echogenicity has decreased. Linear striations appeared in the tail parenchyma. The contour is smooth. There is a decrease in vascularization by CDM. In the pancreas head, a hypoechoic zone measuring 7 × 1.7 mm persist. Peripancreatic cellular tissue is not stranding. There is an 8 mm sediment layer in the gallbladder. No fluid was detected around the pancreas. Free fluid remains in the pelvic cavity in a volume of 9 mL	Увеличение нутритивной поддержки до 30 мл/ч Increasing nutritional support to 30 mL/h
+26	96	145	59	—	

Окончание таблицы

End of table

День терапии аспарагиназа-ассо- циированного панкреатита Day of therapy for asparaginase- associated pancreatitis	α -амилаза, Ед/л α -amylase, U/L	Липаза, Ед/л Lipase, U/L	Панкреа- тическая амилаза, Ед/л Pancreatic amylase, U/L	КТ- /УЗИ-картина CT/Ultrasonnd	Лечение Treatment
+27	—	—	—	УЗИ: поджелудочная железа прежних размеров. Структура остается неоднородной, гипоехогенная зона в паренхиме головки не определяется. Парапанкреатическая клетчатка не уплотнена. Вокруг поджелудочной железы жидкость не определяется. В малом тазу свободная жидкость отсутствует Ultrasound: the pancreas is the same size. The structure remains heterogeneous; the hypochoic zone in the head parenchyma is not detected. Peripancreatic cellular tissue is not stranding. There is no fluid detected around the pancreas. There is no free fluid in the pelvis	Постановка назоеюнального зонда с дальнейшим проведе- нием нутритивной поддержки (питание со скоростью 200 мл/ч) Placement of a nasojejunal tube with further nutritional support (at a rate of 200 mL/h)
+30	—	—	—	—	Продолжение терапии, отмена октреотида Continuation of therapy, discontinuation of octreotide

Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография; в/в — внутривенный; ЦДК — цветное доплеровское картирование.
Note. Ultrasonnd — ultrasound examination; CT — computed tomography; IV — intravenous; CDM — Color Doppler mapping.

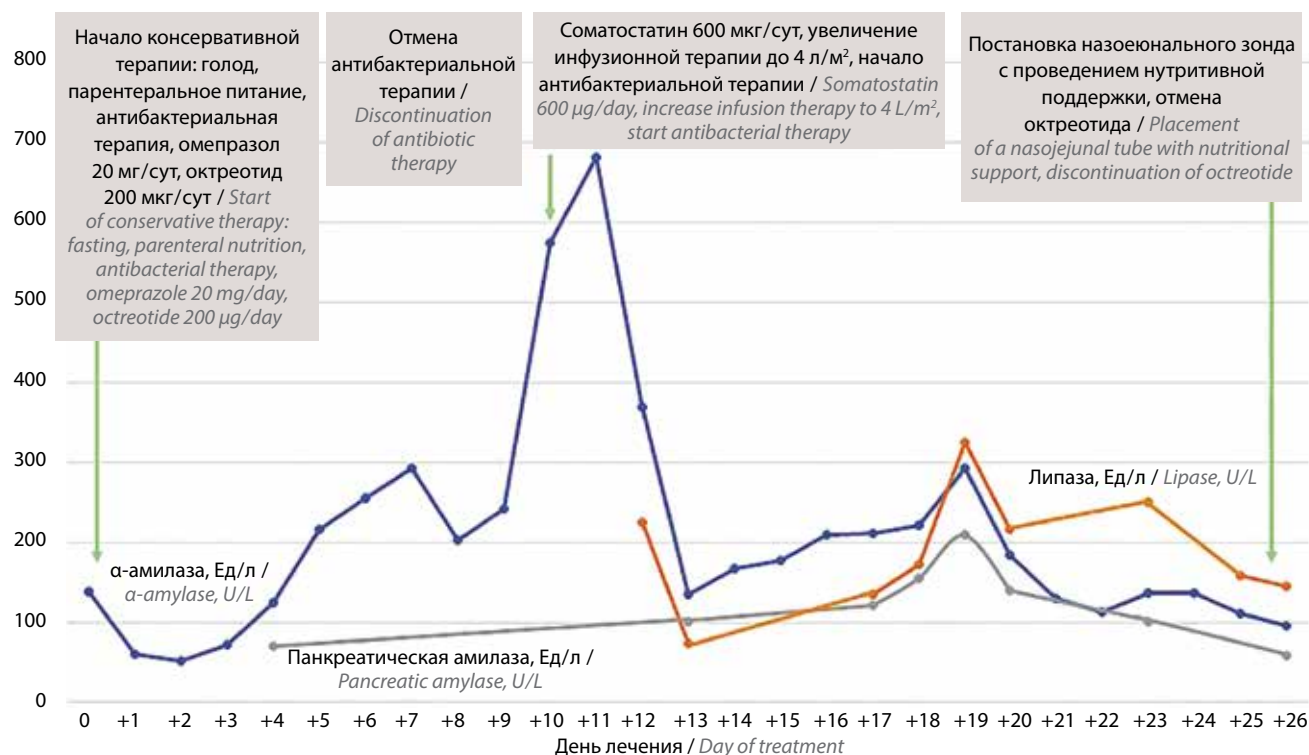


Рис. 1. Динамика биохимических маркеров аспарагиназа-ассоциированного панкреатита и коррекция тактики лечения
Fig. 1. Dynamics of asparaginase-associated pancreatitis biochemical markers and correction of treatment tactics



Рис. 2. Поперечное ультразвуковое исследование головки и тела поджелудочной железы: увеличение размера, повышение эхогенности, неоднородная структура, нечеткий контур, уплотнение парапанкреатической клетчатки
Fig. 2. Transverse ultrasound examination of pancreas head and body: increased size, increased echogenicity, heterogeneous structure, unclear contour, parapancreatic tissue stranding

желудочной железы и окружающей клетчатки с помощью УЗИ у детей до 7–9 лет достигает очень высокой точности.

В описанном случае были выявлены очаг лизиса в паренхиме головки железы, реакция парапанкреатической клетчатки, мелкие затеки вокруг головки железы, жидкость в малом тазу, что позволило сделать заключение о переходе процесса в деструктивную фазу. Все изменения были подтверждены при рентгеновской КТ с внутривенным контрастированием.

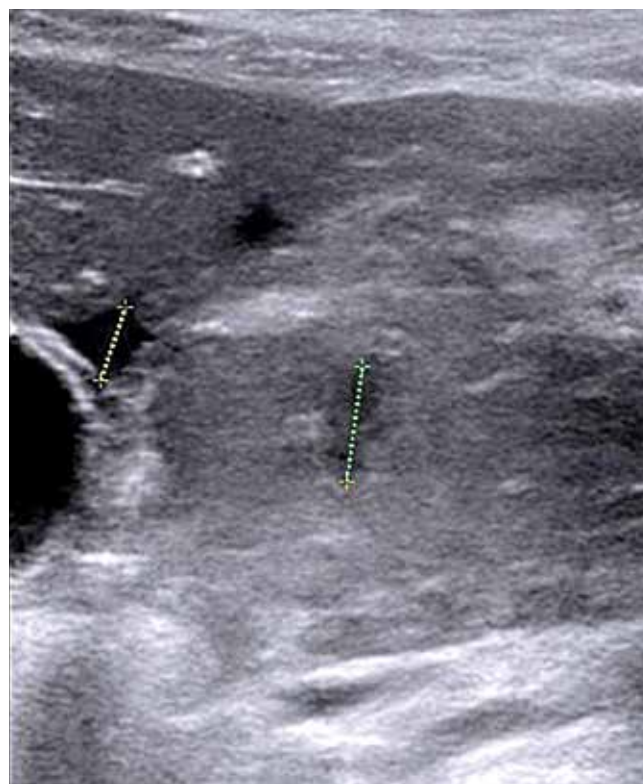


Рис. 3. Прицельное ультразвуковое исследование головки поджелудочной железы линейным датчиком 9 МГц. Курсорами отмечены скопление жидкости вблизи головки и зона деструкции в центральных отделах паренхимы
Fig. 3. Targeted ultrasound examination of pancreas head with a 9 MHz linear probe. The cursors mark fluid accumulation near the head and destruction zone in the central parts of the parenchyma



Рис. 4. Поперечное ультразвуковое сканирование хвоста поджелудочной железы: увеличение размера, повышение эхогенности
Fig. 4. Transverse ultrasound examination of pancreas tail: increased size, increased echogenicity



Рис. 5. Рентгеновская компьютерная томография с внутривенным контрастированием, артериальная фаза, аксиальный срез на уровне головки поджелудочной железы: увеличение размера, гиподенсный участок (зона деструкции) в области головки, неровный нечеткий контур
Fig. 5. Computed tomography with intravenous contrast, arterial phase, axial projection at the pancreas head level: increase in size, hypodensity area (zone of destruction) in the head, uneven contour

Комплексный подход (сочетание УЗИ и КТ) позволил своевременно поставить диагноз и, скорректировав терапию, не допустить прогрессирования и перехода процесса в «хирургическую стадию». В ряде случаев при выраженном метеоризме и у детей старшего возраста детальная визуализация поджелудочной железы и определение затеков вокруг нее с помощью УЗИ могут быть затруднены. В подобных случаях не следует откладывать проведение КТ с внутривенным контрастированием, которая достоверно покажет наличие затеков вокруг органа и позволит принять своевременное решение о необходимости хирургического вмешательства.

В случае развития панкреатита дальнейшая полихимиотерапия ОЛЛ предполагает полное исключение препаратов L-АСП. Наша пациентка в настоящее время продолжает программное лечение ОЛЛ



Рис. 6. Рентгеновская компьютерная томография с внутривенным контрастированием, артериальная фаза, аксиальный срез на уровне тела поджелудочной железы: увеличение размера, неравномерное накопление контрастного препарата
Fig. 6. Computed tomography with intravenous contrast, arterial phase, axial projection at the pancreas body level: increase in size, uneven accumulation of contrast

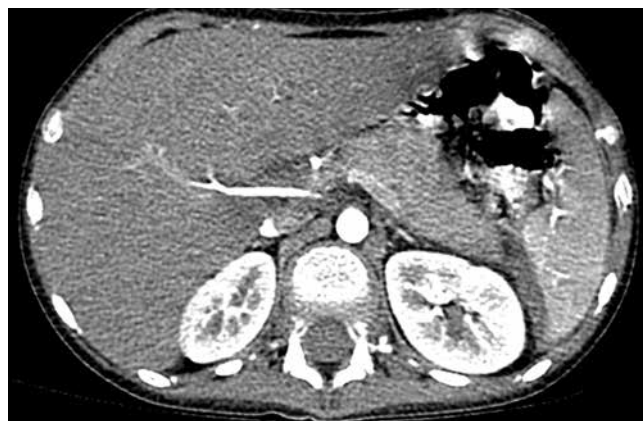


Рис. 7. Рентгеновская компьютерная томография с внутривенным контрастированием, артериальная фаза, аксиальный срез на уровне хвоста поджелудочной железы: увеличение размера, сглаженность контура (признак отека)
Fig. 7. Computed tomography with intravenous contrast, arterial phase, axial projection at the pancreas tail level: increase in size, smoothness of the contour (sign of edema)

по протоколу ALL-IC BFM 2009 без препаратов L-АСП. Статус по основному заболеванию — клинкогематологическая ремиссия, минимальная остаточная болезнь методом проточной цитофлуориметрии не определяется.

Заключение

Острый панкреатит — редкое и тяжелое осложнение при терапии препаратами L-АСП у больных ОЛЛ. Внимательный ежедневный осмотр больного, своевременный лабораторный (α -амилаза, липаза, панкреатическая амилаза сыворотки крови) и инструментальный (УЗИ и КТ) мониторинг, привлечение мультидисциплинарной команды врачей (хирургов, реаниматологов, рентгенологов) помогают своевременно диагностировать данное осложнение. Совместное ведение больного

ОЛЛ с развившимся панкреатитом командой врачей позволяет провести эффективную консервативную

терапию и своевременно определить показания к хирургическому вмешательству.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- 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
- Buie L.W., Moore J., van Deventer H. Successful use of octreotide as a chemoprotectant for prevention of PEG-asparaginase-induced pancreatitis. *Pharmacotherapy* 2014;34(8):e149–51. DOI: 10.1002/phar.1460
- Chen C.B., Chang H.H., Chou S.W. et al. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia correlates with L-asparaginase dose intensity. *Pediatr Res* 2022;92(2):459–65. DOI: 10.1038/s41390-021-01796-w
- Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Возможности персонализации терапии в детской онкологии: обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(4):71–80. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80
- Dinikina Yu.V., Belogurova M.B. Options of precision medicine in pediatric oncology: literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(4):71–80. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80
- Lopez-Santillan M., Iparraguirre L., Martin-Guerrero I. et al. 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
- M'harzi S., Elouali A., Lahrahe K. et al. Acute pancreatitis following L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res Rep* 2022;18:100357. DOI: 10.1016/j.lrr.2022.100357
- Raja R.A., Schmiegelow K., Frandsen T.L. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol* 2012;159(1):18–27. DOI: 10.1111/bjh.12016
- Tsai C.Y., Kilberg M.S., Husain S.Z. The role of asparagine synthetase on nutrient metabolism in pancreatic disease. *Pancreatol* 2020;20(6):1029–34. DOI: 10.1016/j.pan.2020.08.002
- Тетерин Ю.С., Куликов Ю.Д. Эндоскопическое внутрипросветное дренирование зон панкреатогенной деструкции при некротизирующем панкреатите. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2022;(2):17–23. DOI: 10.17116/hirurgia202202117
- Teterin Yu.S., Kulikov Yu.D. Endoscopic transluminal drainage for infected pancreatic necrosis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2022;(2):17–23. (In Russ.).
- Lankisch P.G., Apte M., Banks P.A. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015;386(9988):85–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8
- Wu S.F., Chen A.C., Peng C.T., Wu K.H. Octreotide therapy in asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(6):824–5. DOI: 10.1002/pbc.21721
- Chen Z., Li J. Experience in diagnosis and treatment of asparaginase-associated pancreatitis in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2014;52(11):854–8.
- Протокол лечения острого лимфобластного лейкоза у детей ALL-IC BFM 2009. ALL-IC BFM 2009 Treatment Protocol for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. (In Russ.).
- Горошкова М.Ю. Интенсивное применение COLI-аспарагиназы в протоколе MB 2002: результаты рандомизированного исследования у больных с острым лимфобластным лейкозом стандартной группы риска. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
- Goroshkova M.Yu. Intensive use of COLI-asparaginase in the MB 2002 protocol: results of a randomized study in patients with acute lymphoblastic leukemia of the standard risk group. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2008. (In Russ.).

Вклад авторов

Ю.С. Коркина, М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова, Т.Р. Панферова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи.

Все авторы внесли равный вклад.

Authors' contributions

Yu.S. Korkina, M.A. Shervashidze, T.T. Valiev, N.A. Batmanova, T. R. Panferova: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.

All authors contributed equally to the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.С. Коркина / Yu.S. Korkina: <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

М.А. Шервашидзе / M.A. Shervashidze: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Н.А. Батманова / N.A. Batmanova: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Т.Р. Панферова / T.R. Panferova: <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.