

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-141-146>

# Рекомендации экспертов по лечению панкреатита/панкреонекроза после препаратов Л-аспарагиназы у детей с острым лимфобластным лейкозом

Т.Т. Валиев<sup>1,2,3</sup>, Э.В. Кумирова<sup>1,4,5</sup>, В.М. Розин<sup>6</sup>, Т.Р. Панферова<sup>1</sup>, И.Н. Хворостов<sup>4</sup>, К.Л. Кондратчик<sup>4</sup>, О.Ю. Фукс<sup>4</sup>, П.А. Керимов<sup>1</sup>, Н.В. Матинян<sup>1,2</sup>, А.В. Беляева<sup>6</sup>, А.М. Ефременков<sup>7</sup>, А.А. Быстрова<sup>4</sup>, А.П. Куркин<sup>4</sup>, В.В. Горев<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>4</sup>ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 7;

<sup>6</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2, стр. 1;

<sup>7</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

**Контакты:** Тимур Теймуразович Валиев [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

Л-аспарагиназа – один из наиболее эффективных препаратов в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых. Развитие побочных эффектов при лечении данным препаратом является важной проблемой. Панкреатит/панкреонекроз представляет собой достаточно редкое (2–18 %) осложнение, но высокая вероятность тяжелого течения этого состояния с фатальным исходом заставляет привлекать к этой проблеме пристальное внимание детских онкологов-гематологов, хирургов, реаниматологов, специалистов лучевой диагностики. Осознавая мультидисциплинарную важность данной проблемы, 21 июня 2023 г. на базе Морозовской детской городской клинической больницы был проведен круглый стол, посвященный обсуждению столь важной проблемы, как панкреатит/панкреонекроз после терапии препаратами Л-аспарагиназы. В настоящей статье представлены рекомендации экспертов федеральных и ключевых региональных клиник по диагностике и лечению столь грозного осложнения.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, Л-аспарагиназа, панкреатит, панкреонекроз, диагностика, лечение

**Для цитирования:** Валиев Т.Т., Кумирова Э.В., Розин В.М. и др. Рекомендации экспертов по лечению панкреатита/панкреонекроза после препаратов Л-аспарагиназы у детей с острым лимфобластным лейкозом. Онкогематология 2024;19(2):141–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-141-146>

## Expert recommendations for pancreatitis/pancreatic necrosis treatment after L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia

T.T. Valiev<sup>1,2,3</sup>, E.V. Kumirova<sup>1,4,5</sup>, V.M. Rozinov<sup>6</sup>, T.R. Panferova<sup>1</sup>, I.N. Khvorostov<sup>4</sup>, K.L. Kondratchik<sup>4</sup>, O.Yu. Fuks<sup>4</sup>, P.A. Kerimov<sup>1</sup>, N.V. Matinyan<sup>1,2</sup>, A.V. Belyaeva<sup>6</sup>, A.M. Efremenko<sup>7</sup>, A.A. Bystrova<sup>4</sup>, A.P. Kurkin<sup>4</sup>, V.V. Gorev<sup>4</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>4</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9, 4<sup>th</sup> Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;

<sup>5</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 7, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>6</sup>Yu.E. Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

<sup>7</sup>Central Clinical Hospital with Polyclinic, Presidential Administration of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

**Contacts:** Timur Teymurazovich Valiev [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

L-asparaginase is one of the most effective drugs in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia treatment. But drug side effects are an important problem. Pancreatitis and pancreatic necrosis are not common (2–18 %) complication, but high chance of severe disease with fatal outcome make to bring in careful attention of pediatric oncologists-hematologists, surgeons, intensivists, radiologists. Recognizing multidisciplinary importance of this problem, at June 21<sup>st</sup>, 2023 at Morozov Children's Clinical Hospital a Round Table on pancreatitis/pancreatic necrosis after L-asparaginase use was organized. This article presents expert recommendations from federal and regional clinics in diagnosis and treatment of such severe complication.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, L-asparaginase, pancreatitis, pancreatic necrosis, diagnosis, treatment

**For citation:** Valiev T.T., Kumirova E.V., Rozinov V.M. et al. Expert recommendations for pancreatitis/pancreatic necrosis treatment after L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):141–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-141-146>

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) у детей — не только самое частое, но и одно из наиболее курабельных злокачественных новообразований. Современные программы терапии, по данным мультицентровых исследований, позволяют достичь многолетней общей выживаемости у 90,7 % больных группы стандартного риска и у 71,1 % группы высокого риска. Подобные успехи стали возможны благодаря разработке риск-адаптированных программ полихимиотерапии с включением L-аспарагиназы, метотрексата, глюкокортикостероидов, винкристина, антрациклиновых антибиотиков, циклофосфамида, цитарабина, 6-меркаптопурина, эффективной профилактики и лечению нейтролейкемии [1, 2].

Препараты L-аспарагиназы в лечении ОЛЛ у детей в мировой практике используются с 1978 г.

В 1983 г. было показано, что еженедельное введение в рамках протокола полихимиотерапии L-аспарагиназы увеличивает выживаемость пациентов с ОЛЛ. В результате действия препаратов L-аспарагиназы развивается дефицит аспарагина во внеклеточном окружении, к которому весьма чувствительны лейкемические клетки. Дефицит аспарагина во внеклеточной жидкости ассоциирован с улучшением показателей лечения больных ОЛЛ [3]. Обратной стороной высокой антилейкемической активности L-аспарагиназы стали ее побочные эффекты. Среди описанных осложнений при использовании препаратов L-аспарагиназы наиболее часто встречаются аллергические реакции гиперчувствительности (до 75 %), гипергликемия (до 20 %), панкреатиты (до 18 %), гепатотоксичность (до 8 %) и тромбозы (до 5,2 %) [4].

В целях снижения степени выраженности и частоты встречаемости побочных эффектов, регистрируемых в ходе терапии L-аспарагиназой, была разработана

пегилированная форма лекарственного препарата. Технология пегилирования эффективно препятствует захвату препарата клетками ретикулоэндотелиальной системы, ферментативному расщеплению, улучшает растворимость и стабильность, а также увеличивает период полувыведения препарата. В 1998 г. в клиническую практику введены препараты ПЕГ-аспарагиназы [5, 6]. Пегилирование привело к общему улучшению фармакологических свойств аспарагиназы без ухудшения ее ферментной активности [7]. В ходе использования ПЕГ-аспарагиназы отмечено снижение частоты встречаемости реакции гиперчувствительности до 24 %, гипергликемии до 3 %, но панкреатит регистрировался с одинаковой частотой и не зависел от типа используемой аспарагиназы (нативная или пегилированная) [1, 2]. При развитии панкреатита повторные введения препаратов аспарагиназы противопоказаны.

Наиболее грозным, но редким осложнением является некротический панкреатит (панкреонекроз). Границы консервативной терапии и хирургических вмешательств при данном состоянии в детской практике не определены. Междисциплинарное взаимодействие и обмен опытом между детскими онкологами-гематологами, хирургами, реаниматологами и специалистами лучевой диагностики позволяют сформировать оптимальные рекомендации по тактике ведения больных ОЛЛ с панкреатитом/панкреонекрозом, развившимся на фоне терапии с включением препаратов L-аспарагиназы. Понимание всей сложности данной проблемы стало основой для обсуждения ее в рамках круглого стола, организованного 21.06.2023 в Морозовской детской городской клинической больнице.

В соответствии с определением в клинических рекомендациях «Острый панкреатит» 2018–2023 гг.

**острый панкреатит** представляет собой асептическое воспаление демаркационного типа, в основе которого лежат некроз ацинарных клеток поджелудочной железы и ферментная агрессия с последующим расширяющимся некрозом и дистрофией железы, при которых возможно поражение окружающих органов и тканей с присоединением вторичной гнойной инфекции.

Ведущая роль в патогенезе токсемии при остром панкреатите принадлежит ферментам поджелудочной железы — трипсину, липазе, фосфолипазе A2, лизосомным ферментам, которые вызывают окислительный стресс, липидный дистресс-синдром, тромбоз капилляров, гипоксию, ацидоз, гиперметаболизм, повреждение мембран клеток и эндотелия.

Первичные факторы агрессии — ферменты поджелудочной железы. Трипсин, химотрипсин вызывают протеолиз белков тканей; фосфолипаза A2 разрушает мембраны клеток; липаза гидролизует внутриклеточные триглицериды до жирных кислот и, соединяясь с кальцием, приводит к липолитическому некрозу в поджелудочной железе, забрюшинной клетчатке и брыжейке тонкой и толстой кишок; эластаза разрушает стенку сосудов и межтканевые соединительно-тканые структуры, что приводит к некрозу.

Вторичные факторы агрессии — ферменты поджелудочной железы, активирующие калликреин — кининовую систему с образованием биологически активных веществ: брадикинина, гистамина, серотонина, которые приводят к увеличению сосудистой проницаемости, нарушениям микроциркуляции, отеку, повышенной экссудации и микротромбозу, ишемии, гипоксии и ацидозу тканей.

Третичные факторы — макрофаги, мононуклеарные клетки, нейтрофилы, которые на фоне нарушений микроциркуляции, системной воспалительной реакции, гипоксии продуцируют цитокины (интерлейкин 1, 6 и 8, фактор некроза опухоли, фактор активации тромбоцитов, простагландины, тромбоксан, лейкотриены, оксид азота) и угнетают иммунную систему.

Факторы агрессии четвертого порядка — цитокины, ферменты, метаболиты различной природы, образующиеся в поджелудочной железе, жировой клетчатке, стенке кишечника, брюшной полости. Они увеличивают проницаемость стенки кишки, в результате чего происходит транслокация кишечной флоры. Факторы агрессии четвертого порядка способствуют поступлению токсинов в порталный и системный кровоток, лимфатическое русло с поражением органов-мишеней: печени, легких, почек, сердца, головного мозга, кишечника, слизистых оболочек желудка и кишечника.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Острый панкреатит» 2018–2023 гг. **критериями установления диагноза острого панкреатита являются:**

- клинические: интенсивный некупируемый болевой синдром опоясывающего характера, неукротимая рвота, вздутие живота; анамнестические дан-

ные, указывающие на токсическое поражение поджелудочной железы, наличие желчно-каменной болезни;

- лабораторные: гиперамилаземия или гиперлипаземия, превышающая верхнюю границу нормы в 3 раза и более;
- инструментальные: характерные ультразвуковые признаки: увеличение размера, снижение эхогенности, нечеткость контура поджелудочной железы; наличие свободной жидкости в брюшной полости.

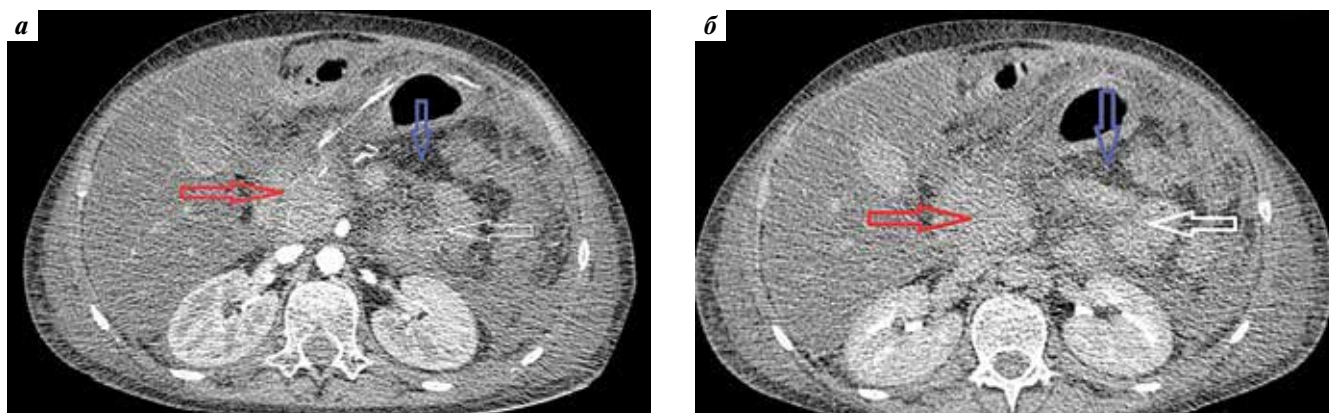
**Некротический панкреатит (панкреонекроз)** характеризуется появлением диффузных или очаговых зон нежизнеспособной паренхимы поджелудочной железы, которые, как правило, сочетаются с некрозом забрюшинной жировой клетчатки. Панкреонекроз клинически всегда проявляется средней или тяжелой степенью заболевания и имеет фазовое течение. После I фазы (ранней), которая обычно продолжается в течение первых 2 нед, следует II фаза (поздняя), которая может затягиваться на период от недель до месяцев.

**I фаза (ранняя)** подразделяется на 2 периода:

- IA фаза наблюдается, как правило, в 1-ю неделю заболевания. В этот период происходят формирование очагов некроза различного объема в паренхиме поджелудочной железы или окружающей клетчатке и развитие эндотоксикоза. Эндотоксикоз проявляется легкими или глубокими системными нарушениями в виде органной (полиорганной) недостаточности. Максимальный срок формирования некроза в поджелудочной железе обычно составляет 3 сут, после этого срока в дальнейшем он не прогрессирует. Однако при тяжелом панкреатите период его формирования гораздо короче (как правило, 24–36 ч). В брюшной полости происходит накопление ферментативного выпота (ферментативные перитонит и парапанкреатит), который является одним из источников эндотоксикоза. Средняя степень тяжести течения заболевания проявляется преходящей дисфункцией отдельных органов или систем. При тяжелых формах заболевания в клинической картине могут преобладать явления органной (полиорганной) недостаточности: сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной и др.
- IB фаза возникает, как правило, на 2-й неделе заболевания. Характеризуется реакцией организма на сформировавшиеся очаги некроза (как в поджелудочной железе, так и в парапанкреатической клетчатке). Клинически преобладают явления резорбтивной лихорадки, формируется перипанкреатический инфильтрат.

**II фаза (поздняя, фаза секвестрации)** начинается, как правило, с 3-й недели заболевания, может длиться несколько месяцев. Секвестры в поджелудочной железе





**Рис. 1.** Компьютерная томография на 4-е сутки (IA фаза) развития панкреонекроза у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии препаратами L-аспарагиназы (собственное клиническое наблюдение): а — артериальная фаза; б — выделительная фаза. Контрастируются значительно увеличенная головка поджелудочной железы (красная стрелка), фрагменты тела и хвоста (белая стрелка). Отмечается инфильтрация паранепанкреатической клетчатки (синяя стрелка). Контуры поджелудочной железы не прослеживаются

**Fig. 1.** Computed tomography on the 4<sup>th</sup> day (phase IA) of pancreatic necrosis development in patient with acute lymphoblastic leukemia after L-asparaginase therapy (own clinical observation): а — arterial phase; б — excretory phase. The significantly enlarged head of the pancreas (red arrow), fragments of the body and tail (white arrow) are contrasted. Infiltration of parapancreatic tissue is noted (blue arrow). The contours of the pancreas are not visible



**Рис. 2.** Компьютерная томография на 4-е сутки (IA фаза) развития панкреонекроза у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии препаратами L-аспарагиназы (собственное клиническое наблюдение); венозная фаза. Отмечаются инфильтрация брыжейки (красная стрелка), жидкость в латеральных каналах (белые стрелки)

**Fig. 2.** Computed tomography on the 4<sup>th</sup> day (phase IA) of pancreatic necrosis development in patient with acute lymphoblastic leukemia after L-asparaginase therapy (own clinical observation): venous phase. Infiltration of the mesentery (red arrow), fluid in the lateral canals (white arrows) are noted

и забрюшинной клетчатке обычно начинают формироваться с 14-х суток от начала заболевания. При отторжении крупных фрагментов некротизированной ткани поджелудочной железы может происходить разгерметизация ее протоковой системы и образование внутреннего панкреатического свища. От конфигурации панкреонекроза (локализации, глубины, отношения к главному панкреатическому протоку и др.) и объема оставшейся жизнеспособной паренхимы поджелудочной железы зависят количество и скорость распространения жидкостного образования в забрюшинном пространстве, риск инфицирования и развития других осложнений.



**Рис. 3.** Компьютерная томография на 4-е сутки (IA фаза) развития панкреонекроза у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии препаратами L-аспарагиназы (собственное клиническое наблюдение); нативное исследование; фронтальная реконструкция. Отмечаются инфильтрация брыжейки (красная стрелка), свободная жидкость в малом тазу (белая стрелка)

**Fig. 3.** Computed tomography on the 4<sup>th</sup> day (phase IA) of pancreatic necrosis development in patient with acute lymphoblastic leukemia after L-asparaginase therapy (own clinical observation): native phase; frontal reconstruction. Infiltration of the mesentery (red arrow), free fluid in the pelvis (white arrow) are noted

Возможны 2 варианта течения этой фазы:

- асептическая секвестрация — стерильный панкреонекроз, характеризующийся образованием изолированного скопления жидкости в области поджелудочной железы и постнекротических псевдокист поджелудочной железы;
- септическая секвестрация, возникающая при инфицировании некроза паренхимы поджелудочной железы и паранепанкреальной клетчатки с дальнейшим развитием гнойных осложнений. Клинической формой данной фазы заболевания является инфи-

цированный панкреонекроз, который может быть отграниченным (абсцесс) или неотграниченным (гнойно-некротический парапанкреатит). При прогрессировании гнойных осложнений инфицированный панкреонекроз может иметь собственные осложнения (гнойно-некротические затеки, абсцессы забрюшинного пространства и брюшной полости, гнойный перитонит, аррозивные желудочно-кишечные кровотечения, дигестивные свищи, сепсис и др.) с развитием эндотоксикоза инфекционного генеза, органной (полиорганной) недостаточности [8–10].

**Факторы риска развития панкреатита, ассоциированного с препаратами L-аспарагиназы**, неясны. Известна потенциальная связь с возрастом пациента, генетическими факторами и синдромом системной воспалительной реакции [11–13]. У взрослых больных ОЛЛ частота развития панкреатита была выше, чем у подростков и пациентов детского возраста. Было показано, что обнаружение генетических полиморфизмов rs2813663 *ULK2* (гена, регулирующего процессы аутофагии) и rs199695765 *CPA2* (гена, кодирующего карбоксипептидазу A2) ассоциировано с повышенной вероятностью развития панкреатита [14].

Еще одним фактором, значение которого в развитии панкреатита анализировали в исследованиях, была активность L-аспарагиназы в сыворотке крови, но статистически значимых корреляций не получено [15]. Также на частоту развития панкреатита не влияла лекарственная форма L-аспарагиназы (нативная или пегилированная). Следует помнить, что при развитии панкреатита после терапии с включением препаратов L-аспарагиназы повторное введение любых форм препарата противопоказано.

При анализе влияния дозы и кратности введения L-аспарагиназы оказалось, что использование препарата в более высоких дозах и с большей кратностью введения (например, у больных ОЛЛ группы высокого риска) ассоциировалось с большей частотой панкреатита.

Немецкая группа по лечению острых лейкозов у детей BFM (Berlin–Frankfurt–Münster) разработала следующие **рекомендации по лечению панкреатита**:

- отмена препарата, вызвавшего панкреатит;
- при рвоте и застойных явлениях — дренаж желудка через назогастральный зонд;
- парентеральное питание с достаточным количеством калорий;
- антибиотики широкого спектра действия и противогрибковые препараты;
- H<sub>2</sub>-блокаторы (3–4-го поколений);
- аprotинин: 200 000–500 000 МЕ путем короткой внутривенной инфузии в качестве нагрузочной дозы, затем 100 000 МЕ вводится в течение 3–5 ч, далее 100 000 МЕ в сутки.
- октреотид: оптимальная доза для детей с острым панкреатитом индивидуальна. Рекомендовано 125–250 мкг медленно внутривенно в качестве нагрузочной дозы, затем непрерывная внутривенная инфузия со скоростью 4 мкг/кг/ч до 250 мкг/ч. Также при достаточном уровне тромбоцитов препарат может вводиться подкожно. Увеличение дозы допустимо с учетом клинико-лабораторных данных;
- перитонеальный лаваж ± внутрибрюшинное введение аprotинина (в случаях тяжелого течения);
- хирургическое удаление инфицированных или всех некротических тканей, дренирование [16].

Таким образом, важно помнить о таком грозном осложнении при лечении ОЛЛ препаратами L-аспарагиназы, как панкреатит. Абдоминальный болевой синдром в сочетании с данными ультразвукового исследования/компьютерной томографии служит показанием для осмотра ребенка хирургом и исследования уровней амилазы и липазы сыворотки крови. В целях предотвращения развития панкреатита следует проводить терапию препаратами L-аспарагиназы в соответствии с действующими рекомендациями, а в случаях развития панкреатита — максимально консервативное ведение детей, при необходимости хирургического лечения — использование минимально инвазивных вмешательств.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Campbell M., Kiss C., Zimmermann M. et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized acute lymphoblastic leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 trial. *J Clin Oncol* 2023;41(19):3499–511. DOI: 10.1200/JCO.22.01760
2. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2022;15(2):119–29. Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. ALL-IC BFM 2002 protocol: treatment results of acute lymphoblastic leukemia in children in a multicenter clinical trial. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2022;15(2):119–29. (In Russ.).
3. Wetzler M., Sanford B., Kurtzberg J. et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. *Blood* 2007;109(10):4164–7. DOI: 10.1182/blood-2006-09-045351
4. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Препараты аспарагиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM (Berlin–Frankfurt–Münster). *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–Münster) protocols. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(4):81–9. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-81-89
5. Egler R.A., Ahuja S.P., Matloub Y. et al. 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
  6. Pession A., Valsecchi M.G., Masera G. et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7161–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.11.411
  7. Keating M.J., Holmes R., Lerner S. et al. L-asparaginase and PEG asparaginase — past, present, and future. *Leuk Lymphoma* 1993;10(Suppl):153–7. DOI: 10.3109/10428199309149129
  8. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Красногоров В.Б. и др. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечение). *Анналы хирургической гепатологии* 2006;11(1):60–6. Bagnenko S.F., Tolstoy A.D., Krasnogorov V.B. et al. Acute pancreatitis (DIagnostic protocols and treatment). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* = Annals of Surgical Hepatology 2006;11(1):60–6. (In Russ.).
  9. Rasheed A., Gallagher S.F. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102–11.
  10. Толстой А.Д. Паранепанкреатит (этиология, патогенез, диагностика, лечение). СПб., 2003. 256 с. Tolstoy A.D. Parapancreatitis (etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment). Saint Petersburg, 2003. 256 p. (In Russ.).
  11. Kloos R.Q.H., Pieters R., Jumelet F.M.V. et al. Individualized asparaginase dosing in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2020;38(7):715–74. DOI: 10.1200/JCO.19.02292
  12. Rank C.U., Wolthers B.O., Grell K. et al. Asparaginase-associated pancreatitis in acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL2008 treatment of patients 1–45 years of age. *J Clin Oncol* 2020;38(2):145–54. DOI: 10.1200/JCO.19.02208
  13. Schmiegelow K., Rank C.U., Stock W. et al. SOHO state of the art updates and next questions: management of asparaginase toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(11):725–33. DOI: 10.1016/j.clml.2021.07.009
  14. Liu C., Yang W., Devidas M. et al. Clinical and genetic risk factors for acute pancreatitis in patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34(18):2133–40. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.5812
  15. Lynggaard L.S., Rank C.U., Hansen S.N. et al. Asparaginase enzyme activity levels and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: a NOPHO ALL2008 study. *Blood Adv* 2022;6(1):138–47. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005631
  16. Lankisch P.G., Apte M., Banks P.A. et al. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015;386(9988):85–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8

#### Вклад авторов

Т.Т. Валиев, Э.В. Кумирова, В.М. Розинов, Т.Р. Панферова, И.Н. Хворостов, К.Л. Кондратчик, О.Ю. Фукс, П.А. Керимов, Н.В. Матинян, А.В. Беляева, А.М. Ефременков, А.А. Быстрова, А.П. Куркин, В.В. Горев: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи. Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

#### Authors' contributions

T.T. Valiev, E.V. Kumirova, V.M. Rozinov, T.R. Panferova, I.N. Khvorostov, K.L. Kondratchik, O.Yu. Fuks, P.A. Kerimov, N.V. Matinyan, A.V. Belyaeva, A.M. Efremenko, A.A. Bystrova, A.P. Kurkin, V.V. Gorev: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval. All the authors equally participated in writing the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>  
 Э.В. Кумирова / E.V. Kumirova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>  
 В.М. Розинов / V.M. Rozinov: <https://orcid.org/0000-0002-9491-967X>  
 Т.Р. Панферова / T.R. Panferova: <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>  
 И.Н. Хворостов / I.N. Khvorostov: <https://orcid.org/0000-0002-1370-6876>  
 К.Л. Кондратчик / K.L. Kondratchik: <https://orcid.org/0000-0002-8729-2629>  
 О.Ю. Фукс / O.Yu. Fuks: <https://orcid.org/0000-0001-5228-0372>  
 П.А. Керимов / P.A. Kerimov: <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>  
 Н.В. Матинян / N.V. Matinyan: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>  
 А.В. Беляева / A.V. Belyaeva: <https://orcid.org/0000-0002-4899-904X>  
 А.М. Ефременков / A.M. Efremenko: <https://orcid.org/0000-0002-5394-0165>  
 А.А. Быстрова / A.A. Bystrova: <https://orcid.org/0000-0002-0623-7290>  
 А.П. Куркин / A.P. Kurkin: <https://orcid.org/0009-0008-5217-2097>  
 В.В. Горев / V.V. Gorev: <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 13.02.2024. **Принята к публикации:** 07.03.2024.

**Article submitted:** 13.02.2024. **Accepted for publication:** 07.03.2024.