

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-44-51>

Нативные и пегилированные препараты Л-аспарагиназы: оценка эффективности и токсичности при лечении острого лимфобластного лейкоза по протоколу группы Берлин–Франкфурт–Мюнстер (BFM)

М.А. Шервашидзе¹, Д.С. Смирнова¹, Т.Т. Валиев^{1,2}, Н.А. Батманова¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Препараты Л-аспарагиназы – неотъемлемый компонент полихимиотерапии в лечении пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), однако их применение лимитировано широким спектром возможных нежелательных реакций. В нашем исследовании представлены токсические эффекты и результаты лечения пациентов с ОЛЛ, получавших нативные и пегилированные (ПЕГ) препараты Л-аспарагиназы.

Материалы и методы. С 2013 по 2023 г. в исследование включены 199 пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, получавшие терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009 с применением препаратов Л-аспарагиназы. Средний возраст больных составил 4,6 (1–18) года. У 175 (87,9 %) пациентов диагностирован В-линейный ОЛЛ, у 24 (12,1 %) – Т-линейный. Нативная Л-аспарагиназа использовалась в терапии 51 (25,6 %) пациента, при развитии на нее аллергических реакций 72 (36,2 %) больных получили ПЕГ-аспарагиназу. Инициальная терапия впервые диагностированного ОЛЛ с использованием только ПЕГ-аспарагиназы проведена 76 (38,2 %) больным.

Результаты. Реакция гиперчувствительности при введении препаратов Л-аспарагиназы отмечена в 27,6 % ($n = 55$) случаев и чаще встречалась в группе пациентов, получивших нативную Л-аспарагиназу. Частота развития гиперкоагуляционного синдрома при использовании нативной Л-аспарагиназы составила 4 %, а ПЕГ-аспарагиназы – 0 %. Гипокоагуляция в виде гипофибриногенемии отмечена у 13 % больных ОЛЛ, получивших нативную Л-аспарагиназу, тогда как при использовании ПЕГ-аспарагиназы этот показатель составил 35 %. Панкреатиты осложняли лечение ОЛЛ у 4 % пациентов при использовании нативной Л-аспарагиназы и в 1 % случаев при терапии ПЕГ-аспарагиназой. Лучшие показатели 5-летней выживаемости отмечались в группе пациентов, получивших инициально ПЕГ-аспарагиназу: общая и бессобытийная выживаемость составили 100 и 87,5 (11,7) % соответственно ($p > 0,05$).

Заключение. Несмотря на отсутствие убедительных преимуществ в выживаемости пациентов с впервые диагностированным ОЛЛ при использовании ПЕГ-аспарагиназы, профиль токсичности препарата по сравнению с нативной Л-аспарагиназой оказался существенно лучше.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, лечение, Л-аспарагиназа, токсичность, дети

Для цитирования: Шервашидзе М.А., Смирнова Д.С., Валиев Т.Т., Батманова Н.А. Нативные и пегилированные препараты Л-аспарагиназы: оценка эффективности и токсичности при лечении острого лимфобластного лейкоза по протоколу группы Берлин–Франкфурт–Мюнстер (BFM). Онкогематология 2024;19(4):44–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-44-51>

Native and pegylated forms of L-asparaginase: the assessment of effectiveness and toxicity in acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin–Frankfurt–Munster (BFM) protocol

M.A. Shervashidze¹, D.S. Smirnova¹, T.T. Valiev^{1,2}, N.A. Batmanova¹

¹L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

Contacts: Timur Teimurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Background. L-asparaginase is an integral part of chemotherapy regimens in treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). However, the use of L-asparaginase is limited due to wide range of adverse reactions. Our research demonstrates the toxicity effects and treatment results in patients with ALL who received native and pegylated (PEG) L-asparaginase.

Materials and methods. From 2013 to 2023 in the study 199 patients with newly diagnosed ALL were enrolled. Patients were treated according to the ALL IC-BFM 2009 protocol including L-asparaginase. The average age of patients was 4.6 (1–18) years. B-ALL was diagnosed in 175 (87.9 %) patients, T-ALL in 24 (12.1 %) patients. Native L-asparaginase was used in the therapy of 51 (25.6 %) patients; if allergic reactions occurred, 72 (36.2 %) patients received PEG-asparaginase. In 76 (38.2 %) patients treatment protocol included only PEG-asparaginase without native L-asparaginase history.

Results. The most common adverse event was a hypersensitivity reaction – 27.6 % ($n = 55$), which was more common in the cohort of patients receiving native L-asparaginase. The incidence of hypercoagulation for patients treated with native L-asparaginase was 4 % and 0 % – for PEG-asparaginase group. Hypocoagulation, presented as hypofibrinogenemia registered in 13 % of patients received native L-asparaginase and in 35 % for PEG-asparaginase group. Pancreatitis, complicated ALL treatment were diagnosed in 4 % after native L-asparaginase and 1 % after PEG-asparaginase. The best 5-year survival rates were observed in the group of patients who initially received PEG-asparaginase – overall and event-free survival were 100 and 87.5 (11.7) %, respectively ($p > 0.05$).

Conclusion. Despite the absence of convincing survival benefit in patients with newly diagnosed ALL treated with PEG-asparaginase, the toxicity profile was better in contrast to native L-asparaginase.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, treatment, L-asparaginase, toxicity, children

For citation: Shervashidze M.A., Smirnova D.S., Valiev T.T., Batmanova N.A. Native and pegylated forms of L-asparaginase: the assessment of effectiveness and toxicity in acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin–Frankfurt–Munster (BFM) protocol. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):44–51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-44-51>

Введение

Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей – яркий пример того, как разработка риск-адаптированных протоколов терапии позволила перевести фатальное заболевание в высококурабельную злокачественную опухоль. Современные протоколы лечения представляют собой программы полихимиотерапии, включающие глюкокортикостероиды, антрациклиновые антибиотики, винкристин, циклофосфамид, метотрексат, 6-меркаптопурин, цитарабин и L-аспарагиназу.

Благодаря уникальной особенности метаболизма лейкоэмических клеток использовать аспарагин в качестве основного пластического субстрата для поддержания своей жизнедеятельности препараты L-аспарагиназы являются ключевым компонентом в программах терапии ОЛЛ. Применение L-аспарагиназы может быть ограничено развитием токсических проявлений, в числе которых – влияние на систему гемостаза (гипокоагуляция, тромботические осложнения), гепатотоксичность, панкреатотоксичность вплоть до развития панкреонекроза, нейротоксичность, а также развитие острых реакций гиперчувствительности при введении препарата.

В основе реакций гиперчувствительности к препаратам L-аспарагиназы лежит биологическая природа лекарственного вещества – фермент, расщепляющий аспарагин. Для снижения частоты и степени выраженности нежелательных реакций на L-аспарагиназу использована технология пегилирования (ПЕГ),

в результате чего синтезирована ПЕГ-аспарагиназа, которая обладает более длительным периодом полувыведения ($5,7 \pm 3,2$ дня) по сравнению с нативной L-аспарагиназой ($0,6 \pm 0,13$ дня), в 3 раза менее частой регистрацией реакции гиперчувствительности, а также несколько более редкими проявлениями гепато- и панкреотоксичности [1–4].

Протоколы лечения ОЛЛ у детей предполагают использование ПЕГ-аспарагиназы при развитии реакции гиперчувствительности на нативную L-аспарагиназу. Но с учетом доказанной меньшей частоты нежелательных лекарственных реакций при применении ПЕГ-аспарагиназы активно обсуждается применение препарата в 1-й линии, не дожидаясь реакций на нативную L-аспарагиназу и токсических проявлений [5].

Материалы и методы

С 2013 по 2023 г. в исследование включены 199 пациентов с впервые диагностированным ОЛЛ. Средний возраст составил 4,6 (1–18) года. Соотношение по полу составило 1:1 (106 мальчиков и 93 девочки). У большинства (175 (87,9 %)) пациентов отмечался В-линейный ОЛЛ, у 24 (12,1 %) – Т-линейный. Нативная L-аспарагиназа использовалась в терапии 51 (25,6 %) пациента, при развитии на нее аллергических реакций 72 (36,2 %) больных получили ПЕГ-аспарагиназу. Инициальная терапия впервые диагностированного ОЛЛ с использованием только ПЕГ-аспарагиназы проведена 76 (38,2 %) больным.

Все пациенты получали терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009, которая предполагала возможность использования как нативной, так и ПЕГ-аспарагиназы. Оценка токсичности терапии проводилась согласно шкале CTCAE 5.0. Показатели выживаемости рассчитывались с использованием пакета статистических программ SPSS 21.0 по методу Каплана–Майера.

Результаты

По результатам анализа полученных данных не обнаружено корреляции пола пациента с частотой возникновения осложнений. Иммунологический вариант ОЛЛ также не влиял на частоту и степень выраженности нежелательных лекарственных реакций.

Реакция гиперчувствительности при введении препаратов L-аспарагиназы отмечена в 27,6 % ($n = 55$) случаев и чаще встречалась в группе пациентов, получивших нативную L-аспарагиназу, по сравнению с ПЕГ-аспарагиназой ($p = 0,03$). При оценке частоты развития аллергических реакций при введении препарата дыхательные нарушения отмечались в 22 % ($n = 11$) случаев при использовании нативной L-аспарагиназы, тогда как при применении ПЕГ-аспарагиназы данный показатель составил 6 % ($n = 5$). Наиболее выраженная форма реакции гиперчувствительности немедленного типа — анафилактический шок — отмечена в 2 % случаев при использовании нативной L-аспарагиназы и не зарегистрирована в группе больных, получивших ПЕГ-аспарагиназу. Кожная сыпь и фебрилитет отмечены в 4 % случаев при использовании нативной L-аспарагиназы, тогда как при применении ПЕГ-аспарагиназы подобных проявлений аллергической реакции не было (рис. 1).

Развитие анафилактического шока, отека Квинке, дыхательной недостаточности (бронхоспазма) в ответ на введение нативной L-аспарагиназы являлось безусловным критерием отмены препарата и перехода на ПЕГ-аспарагиназу. При развитии подобных аллергических реакций при использовании ПЕГ-аспарагиназы рекомендован переход на эрвиназу (в нашем исследовании эрвиназу получил 1 пациент, который находится в полной ремиссии ОЛЛ >5 лет).

В связи с аллергической реакцией на нативную L-аспарагиназу у 72 (36,2 %) пациентов терапия продолжена ПЕГ-аспарагиназой. Как правило, аллергические реакции регистрировались на этапе завершения индукции ремиссии (протокол I, фаза 1) или при 1-м введении нативной L-аспарагиназы на этапе реиндукции (протокол II, фаза 1). В данной группе больных, несмотря на последующее использование ПЕГ-аспарагиназы, дыхательная недостаточность (бронхоспазм) отмечена в 17 % случаев, отек Квинке — в 5 %, анафилактический шок — в 4 % (рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при замене нативной L-аспарагиназы на менее иммуногенный препарат — ПЕГ-аспарагиназу частота аллергических реакций снижается незначительно, что

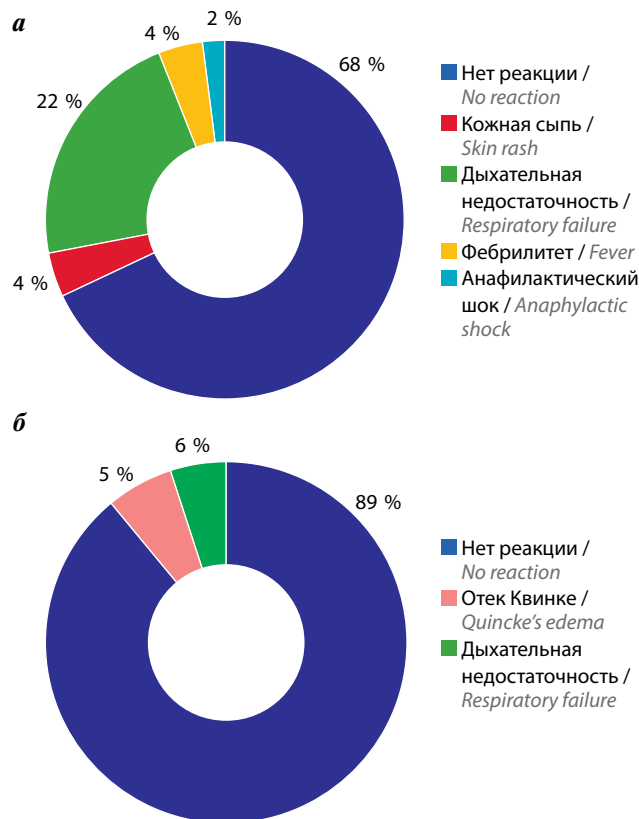


Рис. 1. Частота реакций гиперчувствительности при использовании нативной (а) и пегилированной (б) L-аспарагиназы
Fig. 1. Incidence of native (a) and pegylated (b) L-asparaginase associated hypersensitivity

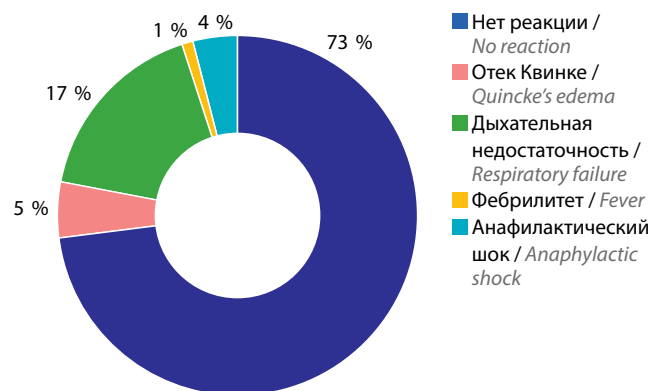


Рис. 2. Частота реакций гиперчувствительности в группе больных, у которых нативная L-аспарагиназа заменена на пегилированную
Fig. 2. Incidence of hypersensitivity in patients with replacement native L-asparaginase to pegylated asparaginase

диктует необходимость применения ПЕГ-аспарагиназы с первых этапов терапии, не дожидаясь развития аллергических реакций.

При оценке гепатотоксичности, развивающейся у пациентов на фоне проведения терапии препаратами L-аспарагиназы, отмечается достаточно редкое возникновение тяжелых форм (III степень) этого осложнения, при которых назначаются гепатопротекторы. При использовании нативной и ПЕГ-аспарагиназы

частота гепатотоксичности III степени составила 2 и 3 % соответственно. При I и II степенях гепатотоксичности, которые регистрировались с частотой 13 и 22 % соответственно, гепатопротекторы не назначались, а использовались инфузионные растворы. В группе больных ОЛЛ, у которых проводилась замена нативной L-аспарагиназы на ПЕГ-форму препарата, гепатотоксичность III степени осложняла лечение в 3 % случаев, а I–II степени – в 15 %.

Частота развития гиперкоагуляционного синдрома и тромбоза периферических вен при использовании нативной L-аспарагиназы составила 4 %, а ПЕГ-аспарагиназы – 0 %. Гипокоагуляция в виде гипофибриногенемии отмечена у 13 % больных ОЛЛ, получивших нативную L-аспарагиназу, тогда как при использовании ПЕГ-аспарагиназы этот показатель составил 35 %. Наименьшая частота эпизодов гипо- и гиперкоагуляции отмечена в группе больных, у которых проводилась замена нативной L-аспарагиназы на ПЕГ-аспарагиназу. Гипокоагуляция (гипофибриногенемия) зарегистрирована в 6 % случаев, а тромбоз – в 1 %.

Панкреотоксичность, представленная панкреатитами и панкреонекрозами, осложнила терапию ОЛЛ в 4 % случаев при использовании нативной L-аспарагиназы и в 1 % в группе больных, которым изначально назначена ПЕГ-аспарагиназа. При замене нативной L-аспарагиназы на ПЕГ-форму препарата панкреотоксичность отмечена в 6 % случаев.

При анализе клинико-лабораторных и инструментальных проявлений нефро-, нейротоксичности и диспепсического синдрома указанных вариантов нежелательных лекарственных явлений не выявлено.

В соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2009 при развитии аллергической реакции на нативную L-аспарагиназу необходимо продолжить терапию ОЛЛ с использованием ПЕГ-формы препарата, а при гиперчувствительности и к ПЕГ-аспарагиназе – применять эрвиназу. Из 13 (6,5 %) пациентов, у которых препараты аспарагиназы были вынужденно отменены, у 5 развился рецидив заболевания, 3 умерли, 5 живы.

При анализе выживаемости в группе пациентов, у которых развилась аллергическая реакция как на нативную, так и на ПЕГ-аспарагиназу и у которых пришлось продолжить лечение без препаратов аспарагиназы, отмечено ожидаемое снижение 5-летней общей и бессобытийной выживаемости: 71,5 (11,2) и 67,5 (11,2) % соответственно. Лучшие показатели безрецидивной выживаемости отмечены в группе больных ОЛЛ, получавших терапию изначально с включением ПЭГ-аспарагиназы: рецидивов в данной группе не выявлено (рис. 3).

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в показателях выживаемости больных ОЛЛ в зависимости от используемой формы L-аспарагиназы, частота побочных эффектов при применении ПЕГ-аспарагиназы была ниже, чем при нативной L-аспарагиназе.

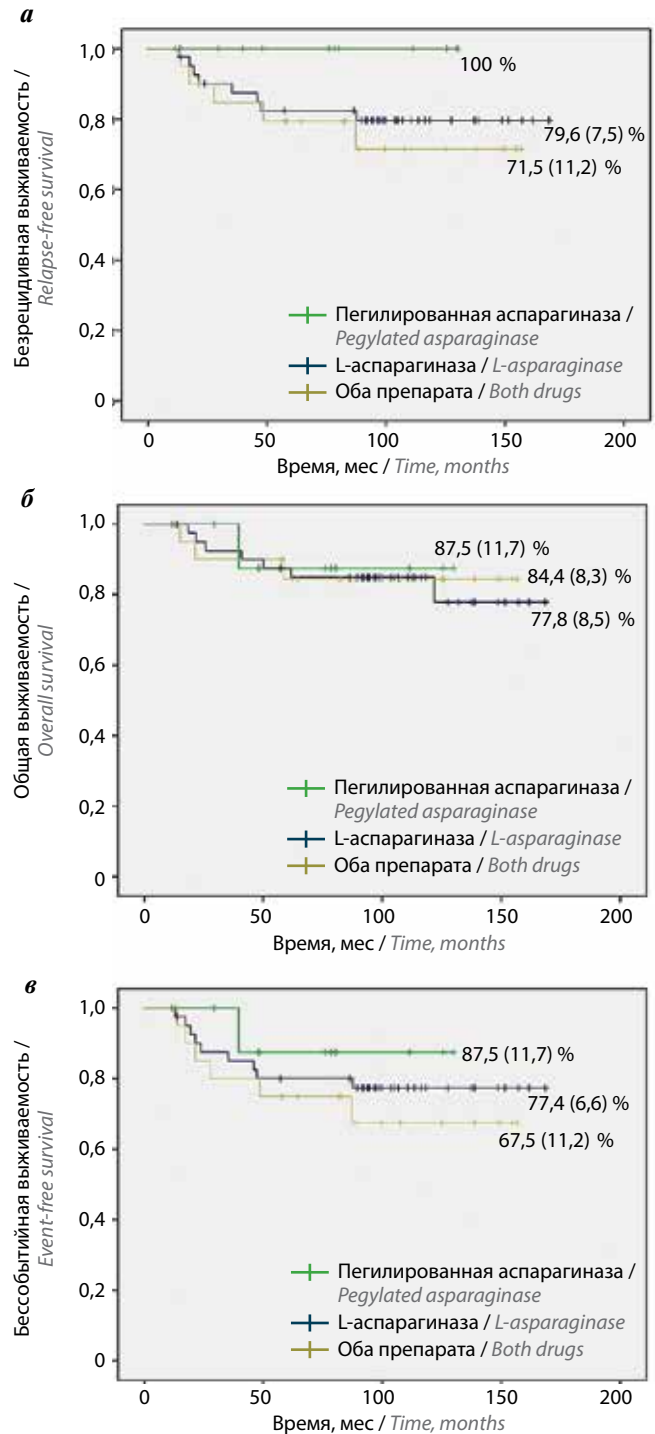


Рис. 3. Показатели безрецидивной (а), общей (б) и бессобытийной (в) выживаемости в зависимости от формы используемой L-аспарагиназы
Fig. 3. Relapse-free (a), overall (b) and event-free (c) survival depending on L-asparaginase form

Обсуждение

L-аспарагиназа является биологически чужеродным ферментом для организма человека, в связи с чем на нее вырабатываются антитела с развитием реакции гиперчувствительности немедленного типа. Клинически значимые реакции гиперчувствительности – частая причина прекращения дальнейшего

использования аспарагиназы, что негативно влияет на показатели выживаемости больных ОЛЛ [6].

Вероятность возникновения у пациента иммунного ответа зависит от многих факторов, включая частоту предыдущих введений препарата, генетические факторы пациента, использование кортикостероидов для премедикации и способ введения аспарагиназы (внутривенно или внутримышечно) [7]. Клинически выраженные реакции гиперчувствительности чаще отмечались при использовании нативной аспарагиназы *Escherichia coli*: по данным исследований, реакция наблюдалась у 30–60 % пациентов [8]. В случаях терапии ПЭГ-аспарагиназой частота гиперчувствительности обычно ниже: в разных исследованиях она варьирует в пределах 3–24 % [9]. Аспарагиназа *Erwinia* показана пациентам, у которых ранее наблюдалась повышенная чувствительность к аспарагиназам, полученным из кишечной палочки. Ретроспективные данные свидетельствуют о том, что гиперчувствительность чаще возникает после внутривенных инфузий по сравнению с внутримышечными инъекциями аспарагиназы и не зависит от возраста пациента [10–12].

При внутривенном введении аспарагиназы в качестве средства, которое может уменьшить вероятность возникновения и тяжесть инфузионной реакции, некоторыми группами исследователей предложено снижение скорости инфузии и увеличение ее продолжительности [13, 14]. Помимо этого, для снижения вероятности инфузионной реакции также используется премедикация кортикостероидами [15]. Однако для наибольшей эффективности премедикация должна использоваться при наличии мониторинга активности аспарагиназы в режиме реального времени [3].

Истощение запасов аспарагина в результате терапии аспарагиназой ассоциируется с повышенным риском развития тромбозов у пациентов детского и пожилого возраста. Старший возраст является значимым фактором риска тромбообразования при терапии аспарагиназой [16]. К другим факторам риска относятся прием преднизолона, Т-клеточный ОЛЛ и наличие центрального венозного катетера [17, 18]. Большинство случаев тромбозов возникают на ранних этапах лечения и обычно катетер-ассоциированы. При клинически выраженных тромбозах необходимо провести антитромботическую терапию и временно отказаться от дальнейшего использования препаратов L-аспарагиназы. Важно отметить, что развитие тромбоза не является абсолютным показанием к отмене препаратов аспарагиназы, после восстановления проходимости сосудов терапия может быть продолжена [19].

Гепатотоксичность, ассоциированная с аспарагиназой, является распространенным побочным эффектом у пациентов с ОЛЛ и чаще встречается у подростков [20]. Повышение уровня билирубина отмечается в 30–60 % случаев. Печеночная токсичность и гипербилирубинемия во время терапии аспарагиназой обычно не представляют угрозы для жизни и часто

купируются через несколько недель после прекращения терапии. Только развитие гепатотоксичности IV степени может послужить причиной полной отмены препарата [21].

Одно из наиболее грозных (нередко фатальных) осложнений — острый панкреатит, частота которого при использовании L-аспарагиназы составляет 2,5–16 % [22]. Под панкреатитом понимают воспаление в поджелудочной железе, вызванное преждевременной активацией панкреатических проферментов и зимогенов в ацинарных клетках. Активированные зимогены, в частности протеаза трипсина, вызывают повреждение ацинарных клеток поджелудочной железы и высвобождение каскада цитокинов [23].

Точный патогенез панкреатита, ассоциированного с L-аспарагиназой, неизвестен. Исторически считалось, что токсичность связана с системным истощением аспарагина и последующим снижением синтеза белка, особенно в органах с высокой белоксинтетической функцией, таких как печень и поджелудочная железа [23]. Согласно современным представлениям о патогенезе панкреатита, ассоциированного с L-аспарагиназой, воздействие препарата вызывает повышение уровня ионов кальция в ацинарных клетках поджелудочной железы за счет высвобождения внутриклеточных запасов ионов кальция и увеличения их поступления из межклеточного пространства. Повышенный уровень кальция запускает преждевременное расщепление трипсиногена до протеолитического трипсина и вызывает аутолиз. Данное осложнение развивается лишь у части пациентов, получающих терапию L-аспарагиназой, что означает наличие возможных факторов риска и предрасположенности [24].

Возможным модифицируемым фактором риска панкреатита является гипертриглицеридемия, нередко возникающая у пациентов с ОЛЛ, получающих терапию глюкокортикостероидами. При данном метаболическом состоянии гидролиз избытка триглицеридов может происходить в поджелудочной железе под действием панкреатического фермента липазы, а высвобождение при этом жирных кислот способствует активации трипсиногена и аутолизу ацинарных клеток [25].

При анализе роли ряда генетических полиморфизмов организма больного в развитии панкреатита показано, что полиморфизмы генов *CFTR*, *CTRC*, *PRSS1* и *PRSS2* ассоциированы с повышенным риском развития панкреатита [26]. В ретроспективном исследовании А.С. Grimes и соавт. представлены возможные генетические факторы, которые могли обусловить развитие панкреатита у пациентов с ОЛЛ [27]. В 15 генах обнаружены несинонимичные полиморфизмы и делеции сдвига рамки считывания. Большинство детей, у которых развился панкреатит на фоне терапии L-аспарагиназой, имели полиморфные варианты генов *ABAT*, *ASNS* и *CFTR*. Примечательно, что пациенты с данным осложнением имели гораздо больше вариантов *CFTR* (71,4 %) по сравнению с контрольной

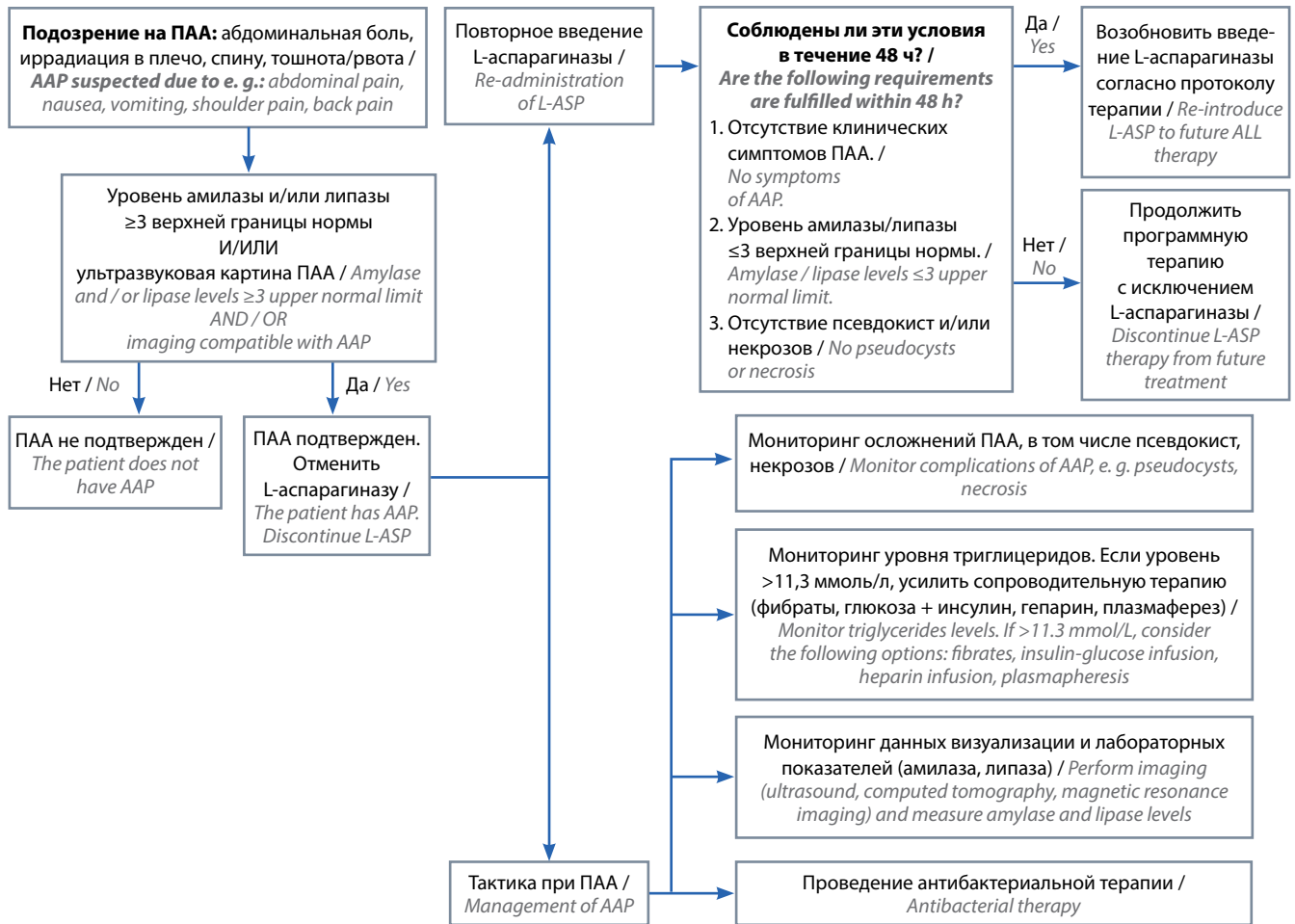


Рис. 4. Диагностика и клиническая тактика при остром панкреатите, ассоциированном с L-аспарагиназой (ПАА) [28]
Fig. 4. Diagnostic and treatment of L-asparaginase (L-ASP) associated acute pancreatitis (AAP) [28]

группой (39,1 %), среди них наиболее часто встречался вариант V470M.

В детской онкологии-гематологии нет принятых критериев острого панкреатита, ассоциированного с L-аспарагиназой, тем не менее считается, что при наличии 2 из 3 критериев такой диагноз не вызывает сомнений: клиническая картина, гиперамилаземия или гиперлипаземия >3 значений верхней границы нормы и признаки течения острого панкреатита по данным инструментальных методов визуализации [29] (рис. 4).

Основными клиническими проявлениями острого панкреатита, ассоциированного с L-аспарагиназой, являются тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, иногда опоясывающего характера, с иррадиацией в спину и плечи, субфебрилитет, плевральный выпот. В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня амилазы и/или липазы. Основные методы инструментальной диагностики при остром панкреатите — ультразвуковое исследование и компьютерная томография; лечения — адекватная инфузионная терапия, антибактериальные препараты, введение синтетического аналога соматостатина октреотида [23, 28, 30].

Повторное применение L-аспарагиназы после перенесенного панкреатита возможно, однако связано с увеличенным риском повторного развития данного осложнения до 40–50 % и потенциальным увеличением степени тяжести и усугублением отдаленных последствий, таких как экзокринная и эндокринная дисфункция поджелудочной железы, хронический панкреатит. Однако данные о возобновлении введения L-аспарагиназы в рамках программы терапии при такой клинической ситуации ограничены [24, 26].

Важно отметить, что ни один вид токсичности аспарагиназы в условиях своевременной и современной сопроводительной терапии не оказал существенного влияния на показатели общей или бессобытийной выживаемости при ОЛЛ [15].

Заключение

Таким образом, использование высокоэффективных и менее токсичных препаратов L-аспарагиназы — основное условие при терапии ОЛЛ. Следует помнить, что гиперчувствительность, панкреатиты, тромбозы, гепатотоксичность — одни из наиболее распространенных токсических эффектов, которые наблюдаются

у пациентов, получающих программную полихимиотерапию по поводу ОЛЛ. Своевременная диагностика данных осложнений и их коррекция позволят улуч-

шить результаты лечения ОЛЛ, а выбор ПЕГ-форм L-аспарагиназы — снизить вероятность развития токсических эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Казанцев А.П., Керимов П., Коломейцева А.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е изд., расшир. и доп. М.: Практическая медицина, 2018. 688 с. Kazantsev A.P., Kerimov P., Kolomeytseva A.A. Guidelines for chemotherapy of neoplastic diseases. 4th edn, expanded and supplemented. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2018. 688 p. (In Russ.).
2. ONCASPAR (pegaspargase). Highlights of prescribing information. Available at: https://www.oncaspar.com/resource/oncaspar_files/prescribing_information.pdf
3. 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
4. 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*. DOI: 10.1016/j.clml.2021.07.009
5. Lynggaard L.S., Rank C.U., Als-Nielsen B. et al. PEG-asparaginase treatment regimens for acute lymphoblastic leukaemia in children: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;5(5):CD014570. DOI: 10.1002/14651858.CD014570.pub2
6. Silverman L.B., Gelber R.D., Dalton V.K. et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001;97(5):1211–8. DOI: 10.1182/blood.V97.5.1211
7. 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
8. Ko R.H., Jones T.L., Radvinsky D. et al. Allergic reactions and anti-asparaginase antibodies in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group report. *Cancer* 2015;121(23):4205–11. DOI: 10.1002/cncr.29641
9. Tong W.H., Pieters R., Tissing W.J. et al. Desensitization protocol should not be used in acute lymphoblastic leukemia patients with silent inactivation of PEG-asparaginase. *Haematologica* 2014;99(7):e102–4. DOI: 10.3324/haematol.2013.099663
10. Abbott L.S., Zakova M., Shaikh F. et al. Allergic reactions associated with intravenous versus intramuscular pegaspargase: a retrospective chart review. *Pediatr Drugs* 2015;17(4):315–21. DOI: 10.1007/s40272-015-0129-1
11. Albertsen B.K., Grell K., Abrahamsson J. et al. Intermittent versus continuous PEG-asparaginase to reduce asparaginase-associated toxicities: a NOPHO ALL2008 randomized study. *J Clin Oncol* 2019;37(19):1638–46. DOI: 10.1200/JCO.18.01877
12. Boissel N., Sender L.S. Best practices in adolescent and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a focus on asparaginase. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2015;4(3):118–28. DOI: 10.1089/jayao.2015.0014
13. Barroso A., Estevinho F., Hespanhol V. et al. Management of infusion-related reactions in cancer therapy: strategies and challenges. *ESMO Open* 2024;9(3):102922. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.102922
14. Vogel W.H. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs* 2014;14(2):E10–21. DOI: 10.1188/10.CJON.E10-E21
15. Schmidt M.P., Ivanov A.V., Coriu D., Miron I.C. L-asparaginase toxicity in the treatment of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Med* 2021;10(19):4419. DOI: 10.3390/jcm10194419
16. Silva W.F.D., Massaut I.H.B., Bendlin R.M. et al. Toxicity profile of PEG-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in Brazil: a multicenter cross-sectional study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(8):e523–8. DOI: 10.1016/j.clml.2020.04.001
17. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. et al. Venous thrombotic complications in adults undergoing induction treatment for acute lymphoblastic leukemia: results from a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):621–3. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02383.x
18. Mathew P. Risk of thrombosis in pediatric ALL patients — is there a problem? *Vnitr Lek* 2006;52 Suppl 1:132–3.
19. Riley D.O., Schlefman J.M., Vitzthum Von Eckstaedt V.H.C. et al. Pegaspargase in practice: minimizing toxicity, maximizing benefit. *Curr Hematol Malig Rep* 2021;16(3):314–24. DOI: 10.1007/s11899-021-00638-0
20. Dharja P., Swartz M.D., Bernhardt M.B. et al. Clinical and demographic factors contributing to asparaginase-associated toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2022;63(12):2948–54. DOI: 10.1080/10428194.2022.2102621
21. Thu Huynh V., Bergeron S. Asparaginase toxicities: identification and management in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Clin J Oncol Nurs* 2017;21(5):E248–59. DOI: 10.1188/17.CJON.E248-E259
22. Zahra K., Cherif W., Fathallah N. et al. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia using L-asparaginase: a review of the literature. 2023. DOI: 10.5772/intechopen.110034
23. M'harzi S., Elouali A., Lahrache 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
24. Skipper M.T., Albertsen B.K., Schmiegelow K., Andrés-Jensen L. Long-term effects of asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer* 2023:e30528. DOI: 10.1002/pbc.30528
25. Voronina S., Chvanov M., De Faveri F. et al. Autophagy, acute pancreatitis and the metamorphoses of a trypsinogen-activating organelle. *Cells* 2022;11(16):2514. DOI: 10.3390/cells11162514
26. Wolthers B.O., Frandsen T.L., Patel C.J. et al. Trypsin-encoding *PRSSI-PRSS2* variations influence the risk of asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia: a Ponte di Legno toxicity working group report. *Haematologica* 2019;104(3):556–63. DOI: 10.3324/haematol.2018.199356
27. Grimes A.C., Chen Y., Bansal H. et al. Genetic markers for treatment-related pancreatitis in a cohort of Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer* 2021;29(2):725–31. DOI: 10.1007/s00520-020-05530-w
28. 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
29. Wolthers B.O., Frandsen T.L., Baruchel A. et al. 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
30. Aydin Köker S., Oymak Y., Demirağ B. et al. Successful management of L-asparaginase-associated pancreatitis with octreotide and pegylated asparaginase in 2 patients with acute lymphoblastic leukemia: is there a different rare warning sign of hypoglycemia for L-asparaginase-associated pancreatitis? *Clin Ther* 2020;42(4):e82–6. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.02.015

Вклад авторов

М.А. Шервашидзе, Д.С. Смирнова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста и окончательное одобрение рукописи;

Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи;

Н.А. Батманова: научное редактирование, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

M.A. Shervashidze, D.S. Smirnova: design development, review of publications on the article topic, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing, final article approval;

T.T. Valiev: concept and design development, analysis of the data obtained, article writing, scientific editing, final article approval;

N.A. Batmanova: scientific editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Д.С. Смирнова / D.S. Smirnova: <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

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

Н.А. Батманова / N.A. Batmanova: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2243>

Конфликт интересов

Т.Т. Валиев: лекторские гонорары АО «Сервье».

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

T.T. Valiev: lecturer fees from JSC Servier.

Other authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол № 3 от 30.08.2019.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 3 dated 30.08.2019.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.