

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-4-81-89>

## Препараты аспарагиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster)

Ю.С. Коркина<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23**Контактные данные:** Тимур Теймуразович Валиев [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

Лекарственные препараты аспарагиназы являются неотъемлемой частью мультикомпонентных схем химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей и взрослых. Несмотря на применение различных протоколов лечения ОЛЛ, набор препаратов одинаков, отличия касаются доз и кратности введения цитостатиков. Первым препаратом аспарагиназы, который стал использоваться в лечении ОЛЛ, была нативная L-аспарагиназа, полученная от *Escherichia coli*. По мере накопления опыта о нежелательных и побочных эффектах были созданы препараты аспарагиназы, обладающие менее выраженными побочными эффектами: пегилированная форма (ПЕГ-аспарагиназа), аспарагиназа, полученная от *Erwinia chrysanthemi* (эрвиназа), и пегилированная форма эрвиназы (кризантаспаза).

Настоящий обзор посвящен современным представлениям о механизмах действия различных препаратов аспарагиназы, фармакологических свойствах и неблагоприятных эффектах. Особое внимание в статье уделено вопросам разработки новых лекарственных форм аспарагиназы, которые помогут минимизировать побочные явления и повысить эффективность препарата. Не менее актуальный вопрос — лекарственный мониторинг аспарагиназы в крови, необходимый для своевременного выявления побочных эффектов и отслеживания эффективности проводимой терапии. Внедрение лекарственного мониторинга поможет индивидуализировать и повысить эффективность лечения ОЛЛ.

**Ключевые слова:** аспарагиназа, острый лимфобластный лейкоз, лечение

**Для цитирования:** Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Препараты аспарагиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):81–9.

### Asparaginase drugs: a new view of the mechanism of action, side effects and experience in BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) protocols

Yu.S. Korkina<sup>1</sup>, T.T. Valiev<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Asparaginase drugs are integrated to multicomponent chemotherapy protocols for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children and adults. Despite the use of different treatment protocols for ALL therapy, drugs are the same there and the differences include the doses and the frequency of administration of cytostatics. Native L-asparaginase obtained from *Escherichia coli* was the first asparaginase drug for the treatment of ALL. With accumulated knowledge about undesirable and side effects another asparaginase drugs with less expressed side effects were created: pegylated form (PEG-asparaginase), asparaginase derived from *Erwinia chrysanthemi* (erwinase) and pegylated form of erwinase (crisantaspase).

This review is devoted to modern ideas about the mechanisms of action of various asparaginase drugs, pharmacological properties and adverse effects. There is a particular attention to the development of new forms of asparaginase, which will help minimize side effects and increase the effectiveness of the drug. Of no less importance is drug monitoring of asparaginase in the blood to detect side effect at the time and to understand the effectiveness of the therapy. The introduction of drug monitoring will help to individualize and improve the effectiveness of ALL treatment.

**Key words:** asparaginase, acute lymphoblastic leukemia, treatment

**For citation:** Korkina Yu.S., Valiev T.T. Asparaginase drugs: a new view of the mechanism of action, side effects and experience in BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) protocols. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):81–9.

#### Информация об авторах

Ю.С. Коркина: аспирант кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: [juliaskomorokhova@mail.ru](mailto:juliaskomorokhova@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Information about the authors**

*Yu.S. Korkina: Resident of the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8482-1863*

*T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1469-2365*

**Вклад авторов**

Ю.С. Коркина: разработка дизайна статьи, сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание резюме, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи

Т.Т. Валиев: разработка дизайна статьи, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательное одобрение статьи

**Authors' contributions**

*Yu.S. Korkina: article design development, data collection, review of publications on the topic of the article, data analysis, composing a resume, writing the text of the article, final approval of the article*

*T.T. Valiev: article design development, data analysis, writing the text of the article, scientific edition of the article, final approval of the article*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Первые успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) были достигнуты в детской когорте больных, когда в 1947 г. Фарбер применил аметоптерин (МНН: метотрексат) и получил временные ремиссии. Дальнейшее совершенствование терапевтических подходов шло по пути изучения лейкозогенеза, определения биологических и биохимических процессов, обеспечивающих жизнедеятельность лейкозной клетки, и создания лекарственных препаратов, блокирующих их. По мере исследования метаболизма лейкемических клеток ОЛЛ стало понятно, что в опухолевых (бластных) клетках отсутствует способность синтезировать аминокислоту аспарагин. Данный факт объяснил эффективность L-аспарагиназы (L-АСП) в лечении лимфосаркомы у крыс [1, 2].

В настоящее время способность вырабатывать L-АСП обнаружена у большого количества представителей животного микро- и макромира: у бактерий (*Escherichia coli*, *Erwinia chrysanthemi*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Pseudomonas otitidis* и др.), грибов (*Aspergillus* spp., *Fusarium proliferatum* и др.), актиномицетов, водорослей, животных (крупный рогатый скот) [3–5]. Но, несмотря на разнообразие потенциальных источников фермента для производства цитостатического агента, при терапии ОЛЛ Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрены только 3 препарата: от продуцента *Escherichia coli* – нативная L-АСП, ее пегилированная (ПЕГ) форма (конъюгированная с полиэтиленгликолем) и эрвиназа – аспарагиназа от продуцента *Erwinia chrysanthemi*. Кроме того, II фазу клинических исследований проходит кризантаспаза – ПЕГ-рекомбинантная аспарагиназа *Erwinia chrysanthemi* с улучшенной фармакокинетикой, однако данный препарат пока не одобрен FDA к использованию в терапии ОЛЛ [6].

Используемые на данный момент препараты L-АСП имеют различные фармакокинетические и фармакодинамические свойства, что обуславливает

не только разницу в дозировке данных лекарственных средств и кратность введения, но и частоту возникновения различных побочных реакций (табл. 1).

Очевидны преимущества оригинальной ПЕГ-АСП перед нативной L-АСП: более длительный период полувыведения, позволяющий вводить оригинальную ПЕГ-АСП в 4 раза реже, чем нативную L-АСП; лучшая стабильность препарата; более низкая частота развития реакций гиперчувствительности, панкреатита и гипергликемии, требующей проведения инсулинотерапии.

Уникальность лекарственных препаратов, включающих действующее вещество L-АСП, объясняется тем, что противоопухолевый эффект достигается не токсическим действием на клетки (лейкемические и здоровые), а естественным процессом элиминации субстратов, необходимых для функционирования опухоли на фоне компенсаторных процессов здоровых клеток организма.

L-АСП разрушает аспарагин (реакция гидролиза) в сыворотке крови человека, что приводит к истощению запасов данной аминокислоты в опухолевых лимфоцитах, индуцируя их гибель. Однако здоровые клетки не страдают, поскольку они способны синтезировать аспарагин с помощью другого фермента – аспарагинсинтетазы (АСПС), который присутствует в достаточном количестве в организме человека. Отсутствие продукции АСПС является отличительной чертой бластных клеток ОЛЛ (рис. 1) [15, 16].

Предположение, что низкая активность АСПС является основным признаком чувствительности к L-АСП, побудило исследовать противоопухолевые эффекты препарата при других гемобластозах и злокачественных новообразованиях солидной природы. Так, было продемонстрировано, что M0- и M5-варианты острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) имеют низкую экспрессию мРНК АСПС, что коррелирует с высокой чувствительностью к L-АСП. Более того, ген *ASPS* человека расположен на хромосоме 7q21.3,

Таблица 1. Характеристика фармакокинетических, фармакодинамических свойств и побочных эффектов препаратов L-АСП  
Table 1. Characteristics of pharmacokinetic, pharmacodynamic features and side-effects of L-asparaginase drugs

Показатель Parameter	Препарат Drug		
	нативная <i>E. coli</i> аспарагиназа native <i>E. coli</i> asparaginase	ПЕГ-АСП PEG-asparaginase	<i>Erwinia chrysanthemi</i> аспарагиназа (Эрвиназа) <i>Erwinia chrysanthemi</i> asparaginase (Erwinase)
Период полувыведения Half-life	Внутривенно: $t_{1/2} = 8-30$ ч <i>Intravenously: <math>t_{1/2} = 8-30</math> h</i> Внутримышечно: $t_{1/2} = 39-49$ ч [7] <i>Intramuscularly: <math>t_{1/2} = 39-49</math> h [7]</i>	Внутривенно: $t_{1/2} = 127,2$ ч (5,3 дня) <i>Intravenously: <math>t_{1/2} = 127.2</math> h (5.3 days)</i> Внутримышечно: $t_{1/2} = 139,2$ ч (5,8 дня) [9] <i>Intramuscularly: <math>t_{1/2} = 139.2</math> h (5.8 days) [9]</i>	Внутривенно: $t_{1/2} = 7,51$ ч <i>Intravenously: <math>t_{1/2} = 7.51</math> h</i> Внутримышечно: $t_{1/2} = 15,6$ ч [10] <i>Intramuscularly: <math>t_{1/2} = 15.6</math> h [10]</i>
Средний Average	$1,28 \pm 0,35$ сут [8] <i>1.28 <math>\pm</math> 0.35 days [8]</i>	$5,73 \pm 3,24$ сут [8] <i>5.73 <math>\pm</math> 3.24 days [8]</i>	$0,65 \pm 0,13$ сут [8] <i>0.65 <math>\pm</math> 0.13 days [8]</i>
Истощение аспарагина Asparagine depletion	14–23 дня [8] <i>14–23 days [8]</i>	26–34 дня [8] <i>26–34 days [8]</i>	7–15 дней [8] <i>7–15 days [8]</i>
Пиковая активность Peak activity	24–48 ч [8] <i>24–48 h [8]</i>	72–96 ч [8] <i>72–96 h [8]</i>	24 ч [8] <i>24 h [8]</i>
Стабильность растворов Solution stability	6 ч [7] <i>6 h [7]</i>	До 14 дней при 4 °С, –20 °С и –80 °С (сохраняет до 95 % начальной ферментативной активности) [11] <i>Up to 14 days at 4 °C, –20 °C and –80 °C (retains up to 95 % of the initial enzymatic activity) [11]</i>	До 5 дней при 4 °С, –20 °С и –80 °С (сохраняет до 95 % начальной ферментативной активности) [11, 12] <i>Up to 5 days at 4 °C, –20 °C and –80 °C (retains up to 95 % of the initial enzymatic activity) [11, 12]</i>
Частота тромбозов Frequency of thrombosis	4–5,2 % [9, 13]	4 % [9]	3 % [14]
Частота панкреатита Frequency of pancreatitis	2–18 % [9, 13]	5,9 % [15, 16]	4–18 % [10, 13, 14]
Частота реакции гиперчувствительности Frequency of hypersensitivity	10–75 % [8, 14]	2–24 % [8, 9, 13]	3–37 % [8, 10, 13, 14]
Гипергликемия (инсулинотерапия) Hyperglycemia (insulin therapy)	4–20 % [13]	3 % [9]	4–17 % [10, 13]
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	8 % [13]	5 % [9, 13]	4 % [10, 13]

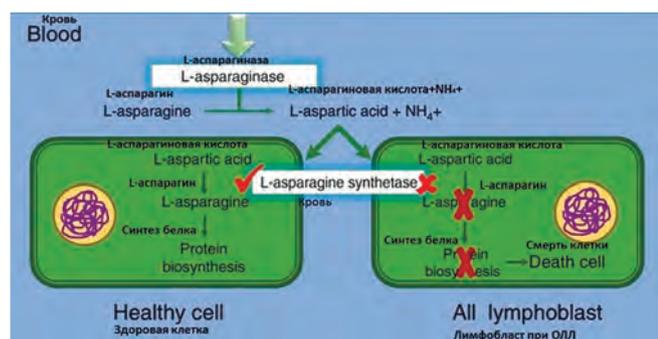


Рис. 1. Противоопухолевое действие L-АСП [5]  
Fig. 1. Anti-cancer effect of L-asparaginase [5]

поэтому в последнее время активно исследуется гипотеза о том, что моносомия 7-й хромосомы, которая часто выявляется при ОМЛ и сопряжена с крайне неблагоприятным прогнозом, напрямую связана с высокой чувствительностью к препаратам L-АСП [15, 17, 18]. Полученные данные стали основой работ по изучению противолейкемических эффектов кризантаспазы в комбинации с венетоклаксом при лечении ОМЛ. В работах *in vitro* было показано, что данная

лекарственная комбинация ингибировала рост опухолевых клеток, полученных от пациентов с ОМЛ, *in vivo* наблюдалось полное истощение плазменного уровня глутамин и аспарагина, а также подавление трансляции мРНК и синтез клеточного белка, что предполагает высокую эффективность в лечении данного заболевания по сравнению с каждым препаратом в отдельности, причем преимущественно у больных с рецидивирующим/рефрактерным течением ОМЛ [19].

Существенный вклад в изучение механизмов действия L-АСП внесли отечественные ученые из лаборатории медицинской биотехнологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» и лаборатории комбинированной терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В их исследовании показано, что помимо ферментативной активности L-АСП обладает способностью ингибировать субъединицы теломеразы hTERT. Так как теломераза достраивает фрагменты теломер в опухолевых клетках, обеспечивая бесконечно возможное количество делений, не ограниченное пределом Хей-

флика, ингибирование данного фермента приводит к подавлению пролиферации опухолевых клеток. Активность теломеразы в опухолевых клетках, инкубированных с L-АСП, не превышала  $29,63 \pm 12,3$  % от контрольных значений, поскольку длина теломер уменьшалась с  $10\ 105 \pm 2530$  п.н. до  $1233 \pm 636$  п.н. после 35 дней культивирования. Следовательно, противоопухолевый эффект L-АСП может быть обусловлен не только ферментативным действием, но и блокированием каталитической активности теломеразы – причины «бессмертия» опухолевой клетки [20–22].

Помимо гидролиза аминокислоты L-аспарагина L-АСП опосредованно индуцирует гидролиз L-глутамин, который является универсальным донором атомов азота и углерода, поддерживая биосинтетические и биоэнергетические реакции в пролиферирующих клетках. Истощение запасов L-глутамин объясняет не только противоопухолевый эффект, но и выраженность побочных реакций от применения L-АСП, так как при снижении концентрации L-глутамин происходит длительное нарушение биосинтетических реакций в гепатоцитах, что и обуславливает побочные эффекты со стороны печени после применения L-АСП. Более того, существуют данные о том, что L-глутамин является «питательным веществом» для стволовых опухолевых клеток, предшествуя синтезу глутатиона, и таким образом поддерживает окислительно-восстановительный баланс клеток опухоли. L-АСП вызывает снижение концентрации глутамин, способствуя дополнительной редукции опухолевого клона [23, 24]. Стоит отметить, что именно L-АСП, полученная из бактерии *Erwinia chrysanthemi*, обладает наибольшей активностью против L-глутатиона среди доступных препаратов аспарагиназы [25].

С механизмом действия L-АСП связана не только противоопухолевая активность, но и развитие побочных эффектов. Клинически значимые побочные эффекты L-АСП включают тромбоз, гиперчувствительность и скрытую инактивацию, гепатотоксичность, панкреатит и гипертриглицеридемию. Большинство из этих токсических эффектов являются обратимыми, редко приводят к летальному исходу, и их можно купировать во время проведения сопроводительной терапии без постоянного прекращения приема препарата. Особого внимания в клинической практике требует панкреатит, развившийся после применения L-АСП, что заставляет полностью воздержаться от дальнейшего применения L-АСП. «Скрытая» инактивация препарата (“silent” inactivation), обусловленная выработкой инактивирующих антител без клинически выраженной гиперэргической реакции, приводит к неэффективности лечения [26].

Аспарагиназа-ассоциированный панкреатит (ААП) является одним из наиболее тяжелых осложнений лечения L-АСП, представляет собой главную причину преждевременного прекращения дальнейшего использования лекарственного препарата

и неблагоприятных исходов лечения. Согласно современным данным, риск ААП, связанного с введением оригинальной ПЕГ-АСП, достигает 5,9 %, после нативной L-АСП – 2–18 %. При использовании оригинальной ПЕГ-АСП панкреатит развивается после 2–8 доз препарата (медиана – 2,5 дозы) и через 1–41 день (медиана – 14,5 дня) от последнего введения [27, 28]. Патогенез и механизмы развития данного осложнения остаются неизвестными. Среди вероятных причин ААП рассматриваются физиологические особенности поджелудочной железы, которые заключаются в наиболее высокой (среди всех тканей организма человека) базальной экспрессии «оппонента» L-АСП – АСПС. Это, в свою очередь, позволяет предположить, что экзокринные клетки данного органа наиболее чувствительны к истощению L-аспарагина. Даже кратковременное отсутствие данной аминокислоты в клетках поджелудочной железы приводит к выраженным нарушениям внутриклеточных обменных процессов [20, 29].

Современные научные исследования направлены на поиск генетических факторов, предрасполагающих развитие ААП. У большинства детей с данным осложнением отмечены полиморфизмы и делеции преимущественно в 15 генах, среди которых наиболее частые – *ABAT*, *ASNS* и *CFTR*. Примечательно, что наиболее часто указанные aberrации встречаются в гене *CFTR* – 71,4 %. Стоит отметить, что у пациентов старше 10 лет риск ААП выше более чем в 2 раза, в отличие от детей младшего возраста, а пациенты, отнесенные к категории ОЛЛ высокого риска, имеют более высокую частоту ААП в связи с более частым введением препаратов L-АСП [16].

Не менее важный побочный эффект, возникновение которого возможно после введения препаратов L-АСП, – реакция гиперчувствительности, приводящая к резкому снижению активности фермента и отсутствию эффекта от лечения, так как именно истощение запасов L-аспарагина считается важным фактором в достижении оптимальных терапевтических результатов. Вопреки всеобщему убеждению, что реакция гиперчувствительности протекает с ярко выраженными симптомами (аллергическая реакция, отек Квинке, бронхоспазм, лихорадка и т. д.), выработка антител к чужеродному для человеческого организма белку L-АСП может происходить при отсутствии каких-либо симптомов. Такое явление в мировой литературе называется «скрытая» инактивация (“silent” inactivation). Реакция гиперчувствительности возникает у 10–30 % пациентов, из которых 40 % приходится на долю «скрытой», т. е. бессимптомной реакции. При сравнении частоты развития данного побочного эффекта у детей, получавших нативную L-АСП и ПЕГ-АСП в рамках одного и того же протокола, суммарная частота гиперчувствительности была значительно выше в группе пациентов, получавших сначала нативную L-АСП с последующей заменой ее на ПЕГ-АСП, чем в группе, где пациентам изначально

но вводилась ПЕГ-АСП: 24,7 % против 4,1 % [30]. Примечательно, что реакции гиперчувствительности к L-АСП могут быть опосредованы генетическими механизмами, за которые отвечает ген *HLA-DQA1*, а именно генотип *rs73062673* – один из возможных аллельных вариантов *CNOT3* [31].

В настоящее время идентифицировано 3 вида антител к L-АСП: непосредственно к ферментной части лекарственного препарата, к полиэтиленгликолю (ПЕГ-части) и SS-линкеру, который соединяет субстрат фермента, и ПЕГ. При развитии реакции гиперчувствительности в фазу индукции ремиссии при ОЛЛ в большинстве случаев антителный ответ опосредован ПЕГ-частью препарата и SS-линкером, в то время как ответ в фазу интенсификации обусловлен выработкой антител преимущественно к ферментной части L-АСП [18, 30, 32–34].

Открытым остается вопрос проведения премедикации антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами за 30 мин до введения препаратов L-АСП пациентам с реакцией гиперчувствительности в анамнезе. Цель премедикации – снизить активность иммунного ответа. Оценку эффекта проводили путем определения сывороточной концентрации L-АСП. Показано, что премедикация привела к снижению показателей «скрытой» инактивации и к более высоким показателям сывороточной активности препарата при использовании пегилированных форм L-АСП, чего не наблюдалось при развитии гиперчувствительности к эрвиназе [18].

В современных протоколах терапии ОЛЛ L-АСП вводится параллельно с приемом пациентами глюкокортикоидов (дексаметазона и преднизолона). Тем не менее эти препараты индуцируют изменения липидного состава сыворотки крови, что приводит к гипертриглицеридемии. Механизм, посредством которого глюкокортикоиды и L-АСП приводят к гипертриглицеридемии, полностью не изучен. Однако сами по себе глюкокортикоиды увеличивают синтез триглицеридов, вызывают мобилизацию жирных кислот и активируют липопротеинлипазу – фермент, необходимый для гидролиза триглицеридов. L-АСП, напротив, ингибирует липопротеинлипазу. Следовательно, когда глюкокортикоиды и L-АСП вводятся вместе, триглицериды быстро образуются, но не выводятся. У здоровых детей гипертриглицеридемия – редкое явление (частота составляет 0,2 %), но на фоне применения препаратов L-АСП и глюкокортикоидов риск ее развития увеличивается до 4–19 %. Наиболее часто повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови происходит с 7-й по 8-ю недели после сочетанного приема L-АСП и гормональных препаратов, более выраженное повышение отмечается после введения пегилированной формы по сравнению с нативной L-АСП (в 4,5 раза). При этом нет четкой связи между уровнем гипертриглицеридемии и риском развития аспарагиназа-ассоциированного панкреатита [35–37].

Грозное осложнение, которое может возникнуть на фоне терапии препаратами L-АСП, – это тромбоз глубоких вен. В связи с тем, что L-АСП приводит к снижению концентрации L-аспарагина и L-глутамина, замедляются белково-синтетические процессы в печени, а это, в свою очередь, приводит к снижению синтеза плазминогена, протеинов С и S, антитромбина III. Наличие центрального венозного доступа увеличивает риск формирования тромбоза. Также важно, какая гормональная терапия проводится параллельно с введениями L-АСП: риск возникновения тромбоза при приеме дексаметазона (1,4 %) значительно ниже, чем при использовании преднизолона (10,4 %). Возможность профилактики данного осложнения – введение дорогостоящего концентрата антитромбина III и низкомолекулярных гепаринов, что крайне невыгодно с точки зрения профилактической терапии и материальных затрат [38–40].

Для минимизации рисков развития нежелательных и побочных эффектов после применения препаратов L-АСП рекомендовано проводить лекарственный мониторинг: определять сывороточную концентрацию L-АСП после введения препарата, концентрации аминокислот L-аспарагина и L-глутамина, антител к ферменту и к составляющим частям L-АСП. Измерение активности L-АСП позволит практикующим врачам оценивать потенциальную эффективность терапии в режиме реального времени, а в дальнейшем, применяя полученные данные индивидуально к каждому пациенту, разработать персонализированный режим введения L-АСП. Это позволит уменьшить частоту и выраженность токсических проявлений применения лекарственного средства, вовремя оценить адекватность и эффективность проводимого лечения, а также снизить экономические затраты в связи с уменьшением стоимости разовой дозы препарата, режима его введения или полной отмены препарата. Но, несмотря на очевидные преимущества, до настоящего времени не существует общепринятых рекомендаций по коррекции терапии на основе уровня концентрации L-АСП [32, 41–43].

Прекращение лечения L-АСП из-за ассоциированной с ней токсичности или «скрытой» инактивации – нередкое явление и может увеличить риск рецидива при ОЛЛ до 11,1 % [44]. При анализе причин отмены L-АСП было показано, что в 8–29 % случаев препарат отменялся в связи с развитием гиперчувствительности и в 5–10 % – панкреатита (степень III–IV) [13]. По мере изучения механизмов действия препаратов L-АСП, накопления данных о побочных эффектах и совершенствования сопроводительной терапии, направленной на коррекцию побочных эффектов, менялись дозы препаратов L-АСП в протоколах терапии ОЛЛ у детей (табл. 2).

Первые рекомендации одной из ведущих групп по лечению ОЛЛ у детей – BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) – о включении в протоколы лечения ПЕГ-АСП получены в 2002 г. И уже в следующей версии

Таблица 2. Изменение доз нативной L-АСП и ПЕГ-АСП в протоколах группы BFM по лечению ОЛЛ у детей

Table 2. Variation of native and PEG-asparaginase doses in pediatric ALL BFM protocols

Этап протокола Protocol phase	ALL-BFM 86		ALL-BFM 90		ALL IC-BFM 95		ALL IC-BFM 2002		ALL IC-BFM 2009	
	нативная E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP	нативная E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP	нативная E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP	нативная E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP	нативная E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP
Фаза индукции (Ia + Ib) Induction	10 000 Ед/м <sup>2</sup> , 8 доз [45] 10 000 U/m <sup>2</sup> , 8 doses [45]	– [45]	10 000 Ед/м <sup>2</sup> , 8 доз [45] 10 000 U/m <sup>2</sup> , 8 doses [45]	– [46]	5 000 Ед/м <sup>2</sup> , 8 доз [45] 5 000 U/m <sup>2</sup> , 8 doses [45]	– [47, 48]	5 000 Ед/м <sup>2</sup> , 8 доз [45] 5 000 U/m <sup>2</sup> , 8 doses [45]	1000 Ед/м <sup>2</sup> , 2 дозы [45] 1000 U/m <sup>2</sup> , 2 doses [45]	5 000 Ед/м <sup>2</sup> , 8 доз [45] 5 000 U/m <sup>2</sup> , 8 doses [45]	2500 Ед/м <sup>2</sup> , 2 дозы [50] 2500 U/m <sup>2</sup> , 2 doses [50]
Фаза консолидации* Consolidation	– [45]	– [45]	25 000 Ед/м <sup>2</sup> , 4 дозы [45] 25 000 U/m <sup>2</sup> , 4 doses [45]	– [46]	25 000 Ед/м <sup>2</sup> , 0–6 доз [47, 48] 25 000 U/m <sup>2</sup> , 0–6 doses [47, 48]	– [47, 48]	25 000 Ед/м <sup>2</sup> , 0–12 доз [49] 25 000 U/m <sup>2</sup> , 0–12 doses [49]	1000 Ед/м <sup>2</sup> , 0–6 доз [49] 1000 U/m <sup>2</sup> , 0–6 doses [49]	25 000 Ед/м <sup>2</sup> , 0–6 доз [50] 25 000 U/m <sup>2</sup> , 0–6 doses [50]	2500 Ед/м <sup>2</sup> , 0–6 доз [50] 2500 U/m <sup>2</sup> , 0–6 doses [50]
Фаза реиндукции (IIa + IIb) Reinduction	– [45]	– [45]	– [45]	– [46]	5000 Ед/м <sup>2</sup> , 8 доз [47, 48] 5000 U/m <sup>2</sup> , 8 doses [47, 48]	– [47, 48]	10 000 Ед/м <sup>2</sup> , 4 дозы [49] 10 000 U/m <sup>2</sup> , 4 doses [49]	1000 Ед/м <sup>2</sup> , 1 доза [49] 1000 U/m <sup>2</sup> , 1 dose [49]	10 000 Ед/м <sup>2</sup> , 4 дозы [49] 10 000 U/m <sup>2</sup> , 4 doses [49]	2500 Ед/м <sup>2</sup> , 1 доза [50] 2500 U/m <sup>2</sup> , 1 dose [50]

Примечание. \* – с учетом пациентов группы высокого риска, получающих блокующую терапию.

Note. \* – including high-risk group patients, receiving “block” therapy.

протокола (ALL IC-BFM 2009) для оценки эффективности большей кратности введения ПЕГ-АСП появляется ветвь Augmented, в соответствии с которой число введений ПЕГ-АСП увеличено с 2 до 6. В протоколе ALL IC-BFM 2009 предложено не только увеличить кратность, но и дозу введения ПЕГ-АСП с 1000 до 2500 Ед/м<sup>2</sup>. В противорецидивных протоколах лечения ОЛЛ, рекомендованных группой BFM, доза ПЕГ-АСП не увеличена до 2500 Ед/м<sup>2</sup> (в отличие от программ 1-й линии) с учетом суммарной дозы ранее полученного препарата. Тем не менее среднее число введений нативной L-АСП или ПЕГ-АСП составляет 10 (табл. 3).

Препараты L-АСП включены не только в протоколы лечения ОЛЛ, разработанные группой BFM, но и в программы других исследовательских групп (NORHO, COG, POG, CCG, MB). Так, при лечении детей с ОЛЛ по протоколу NORHO ALL 2008, включающего от 8 до 15 доз ПЕГ-АСП в дозе 1000 Ед/м<sup>2</sup>, реакция гиперчувствительности развилась у 13,2 % пациентов, при смене ПЕГ-АСП на L-АСП *Erwinia chrysanthemi* у 6 % больных отмечалась перекрестная реакция. Интересно отметить, что в данном прото-

коле лечения ААП не является строгим противопоказанием для отмены препаратов L-АСП: повторное введение рассматривают как возможную опцию для пациентов с высоким риском рецидива, поскольку снижение интенсивности лечения из-за отмены L-АСП приводит к ухудшению результатов терапии [54, 55].

В клиническом протоколе мультицентровой группы COG в целях минимизации побочных эффектов проведен анализ частоты тяжелых реакций гиперчувствительности при различных способах введения ПЕГ-АСП. Учитывая суммарные курсовые дозы ПЕГ-АСП во время индукции, консолидации и интенсификации, частота тяжелых осложнений при внутримышечном введении составила 5,4 % по сравнению с 3,2 % при внутривенном введении [56].

В протоколе лечения ОЛЛ MB (Москва–Берлин) уже в течение нескольких десятилетий предпринимаются попытки снижения риска возникновения побочных эффектов и смертности пациентов. Так, после подведения результатов ALL-MB 2002 одним из главных итогов стало снижение вводимой дозы L-АСП с 10 000 до 5000 МЕ/м<sup>2</sup> [1].

Таблица 3. Дозы и кратность введения нативной L-АСП и ПЕГ-АСП, используемые в противорецидивных протоколах группы BFM

Table 3. Doses and frequency of administration of native and PEG-asparaginase use in anti-relapsing protocols of BFM group

Этап протокола Protocol phase	ALL-REZ BFM 90		ALL-REZ BFM 95/96		ALL-REZ BFM 2002	
	нативная E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP	нативная E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP	нативная E. coli L-АСП	ПЕГ-АСП PEG-ASP
Фаза индукции Induction	10 000 Ед/м <sup>2</sup> , 4 дозы [51] 10 000 U/m <sup>2</sup> , 4 doses [51]	–	10 000 Ед/м <sup>2</sup> , 2 дозы [52] 10 000 U/m <sup>2</sup> , 2 doses [52]	1000 Ед/м <sup>2</sup> , 2 дозы [52] 1000 U/m <sup>2</sup> , 2 doses [52]	10 000 Ед/м <sup>2</sup> , 2 дозы [52] 10 000 U/m <sup>2</sup> , 2 doses [52]	1000 Ед/м <sup>2</sup> , 2 дозы [53] 1000 U/m <sup>2</sup> , 2 doses [53]
R1	10 000 Ед/м <sup>2</sup> , 4 дозы [51] 10 000 U/m <sup>2</sup> , 4 doses [51]	–	1000 Ед/м <sup>2</sup> , 1 доза [53] 1000 U/m <sup>2</sup> , 1 dose [53]	10 000 Ед/м <sup>2</sup> , 1 доза [53] 10 000 U/m <sup>2</sup> , 1 dose [53]	10 000 Ед/м <sup>2</sup> , 1 доза [53] 10 000 U/m <sup>2</sup> , 1 dose [53]	1000 Ед/м <sup>2</sup> , 1 доза [53] 1000 U/m <sup>2</sup> , 1 dose [53]
R2	– [51]	–	10 000 Ед/м <sup>2</sup> , 2 дозы [52] 10 000 U/m <sup>2</sup> , 2 doses [52]	10 000 Ед/м <sup>2</sup> , 1 доза [53] 10 000 U/m <sup>2</sup> , 1 dose [53]	10 000 Ед/м <sup>2</sup> , 1 доза [53] 10 000 U/m <sup>2</sup> , 1 dose [53]	1000 Ед/м <sup>2</sup> , 1 доза [53] 1000 U/m <sup>2</sup> , 1 dose [53]

Новые варианты снижения токсичности и частоты побочных эффектов от терапии L-АСП включают способы инкапсулирования L-АСП. Например, нагруженные L-АСП эритроциты (GRASPA) – это новая платформа для инкапсулирования фермента в красные кровяные тельца. L-аспарагин плазмы активно перекачивается через мембрану эритроцита во внутриклеточное пространство, где он расщепляется захваченной L-АСП. Фермент защищен от реакций, которые могут возникнуть в результате системного воздействия, что снижает вероятность токсических и иммунологических побочных эффектов [57]. Аналогичная цель достигается при иммобилизации фермента с синтезированными магнитными наночастицами. Помимо снижения рисков возникновения побочных эффектов данная методика позволила преодолеть еще одну проблему использования препаратов L-АСП – термическую нестабильность и короткий период полувыведения. При повышении температуры на 10 °С в условиях инкубации в течение 10 ч наблюдается полная потеря активности свободной L-АСП, в то время как иммобилизованная L-АСП проявляла 50 % исходной активности. При 40-дневном хранении свободная L-АСП теряла всю свою активность, иммобилизованная же сохраняла 30 % исходного уровня. Конъюгированный фермент с наночастицами оксида алюминия и оксида титана повышает активность L-АСП до 40 % после 23 дней хранения при температуре 37 °С. Максимальная цитотоксичность (61 %) отмечена при использовании наноконъюгата алюминий-аспарагиназы [58–60].

В декабре 2018 г. FDA одобрила к применению каласпаразу – пегилированную форму L-АСП, но в отличие от ПЕГ-АСП между полиэтиленгликолем и ферментным субстратом не SS-линкер (сукцинимидилсукцинатный), а SC (сукцинимидилкарбаматный). Было высказано предположение, что

нестабильность SS-линкера между фрагментами ПЕГ и аспарагиназой и высвобождение свободной L-АСП может быть причиной продолжающейся высокой скорости реакции. Данная замена приводит к уменьшению иммуногенности препарата, более длительной активности аспарагиназы в сыворотке по сравнению с ПЕГ-АСП, что позволяет снизить не только частоту введения препарата, но и дозу до 2100 Ед/м<sup>2</sup>. Тем не менее вопрос о дозировке, режиме и пути введения данного препарата в рамках мультиагентных протоколов лечения остается все еще открытым [54].

Несмотря на то, что препараты L-АСП требуют дальнейших исследований для преодоления токсических свойств, неоспорим тот факт, что этот фермент является неотъемлемой частью лечения ОЛЛ у детей и взрослых, не только повышая вероятность выхода в ремиссию, но и увеличивая показатели выживаемости. Такие проблемы, как поиск новых источников этого фермента для повышения его доступности в качестве лекарственного средства и производство новых L-АСП с улучшенными фармакодинамическими, фармакокинетическими и токсическими профилями необходимо решить в ближайшее время для достижения лучших терапевтических результатов и уменьшения побочных эффектов. Первый шаг на этом пути – созданные пегилированные формы L-АСП – ПЕГ-АСП, при использовании которых частота возникновения аллергических реакций и гипергликемии примерно в 3–6 раз ниже, чем при терапии нативной L-АСП. Ниже и частота развития панкреатита и гепатотоксичности при использовании оригинальной ПЕГ-АСП. Понимая существенные преимущества оригинальной ПЕГ-АСП перед нативной, группа BFM в своих протоколах рекомендует использовать ПЕГ-АСП в 1-й линии терапии, а не переходить на нее при развитии побочных и нежелательных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015;14(1):5–15. [Rumyantsev A.G. Evolution of acute lymphoblastic leukemia treatment in children. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2015;14(1):5–15. (In Russ.)].
2. Cachumba J.J., Antunes F.A., Peres G.F., Brumano L.P., Santos J.C., Da Silva S.S. Current applications and different approaches for microbial L-asparaginase production. *Braz J Microbiol*. 2016;47 Suppl 1(Suppl 1):77–85. doi: 10.1016/j.bjm.2016.10.004.
3. Muneer F., Siddique M.H., Azeem F., Rasul I., Muzammil S., Zubair M., Afzal M., Nadeem H. Microbial L-asparaginase: purification, characterization and applications. *Arch Microbiol*. 2020;202(5):967–81. doi: 10.1007/s00203-020-01814-1.
4. Lopes A.M., Oliveira-Nascimento L., Ribeiro A., Tairum C.A. Jr, Breyer C.A., Oliveira M.A., Monteiro G., Souza-Motta C.M., Magalhães P.O., Avendaño J.G., Cavaco-Paulo A.M., Mazzola P.G., Rangel-Yagui C.O., Sette L.D., Converti A., Pessoa A. Therapeutic L-asparaginase: upstream, downstream and beyond. *Crit Rev Biotechnol*. 2017;37(1):82–99. doi: 10.3109/07388551.2015.1120705.
5. Hatamzadeh S., Rahnama K., Nasrollahnejad S., Fotouhifar K.B., Hemmati K., White J.F., Taliei F. Isolation and identification of L-asparaginase-producing endophytic fungi from the Asteraceae family plant species of Iran. *Peer J*. 2020;8:e8309. doi: 10.7717/peerj.8309.
6. Rau R.E., Dreyer Z., Choi M.R., Liang W., Skowronski R., Allamneni K.P., Devidas M., Raetz E.A., Adamson P.C., Blaney S.M., Loh M.L., Hunger S.P. Outcome of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma with hypersensitivity to pegaspargase treated with PEGylated Erwinia asparaginase, pegcrisantaspase: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(3):10.1002/pbc.26873. doi: 10.1002/pbc.26873.
7. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 20.11.2021). [State register of medicines. [Electronic resource]: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (appeal date 20.11.2021). (In Russ.)].

8. Asselin B., Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(8):2273–80. doi: 10.3109/10428194.2014.1003056.
9. Highlights of prescribing information for Oncaspar (pegaspargase). [Electronic resource]: [https://www.oncaspar.com/resource/oncaspar\\_files/prescribing\\_information.pdf](https://www.oncaspar.com/resource/oncaspar_files/prescribing_information.pdf).
10. Highlights of prescribing information for Erwinaze. Full prescribing information (asparaginase *Erwinia chrysanthemi*). [Electronic resource]: <https://pp.jazzpharma.com/pi/erwinaze.en.USPI.pdf>.
11. Viña-Romero M.M., Ramos Díaz R., González García J., Nazco-Casariago G., Díaz-Vera J., Gutiérrez-Nicolás F. Extended enzymatic stability of reconstituted lyophilized PEG-asparaginase in vials. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27(5):1102–5. doi: 10.1177/1078155220950001.
12. Viña-Romero M.M., Ramos-Díaz R., Mourani-Padron I., Gonzalez-Mendez H., Gonzalez-Cruz M., Nazco-Casariago G.J., Merino-Alonso J.F., Diaz-Vera J., Gutiérrez-Nicolás F. Extended Stability of Reconstituted Lyophilized *Erwinia L*-asparaginase in Vials. *In Vivo*. 2020;34(5):2419–21. doi: 10.21873/invivo.12055.
13. 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.
14. Highlights of prescribing information for Erwinaze (asparaginase *Erwinia chrysanthemi*) [Electronic resource]: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/1253591bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/1253591bl.pdf).
15. Chiu M., Taurino G., Bianchi M.G., Kilberg M.S., Bussolati O. Asparagine Synthetase in Cancer: Beyond Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol*. 2020;9:1480. doi: 10.3389/fonc.2019.01480.
16. Cooper S.L., Young D.J., Bowen C.J., Arwood N.M., Poggi S.G., Brown P.A. Universal premedication and therapeutic drug monitoring for asparaginase-based therapy prevents infusion-associated acute adverse events and drug substitutions. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(8):e27797. doi: 10.1002/psc.27797.
17. Bertuccio S.N., Serravalle S., Astolfi A., Lonetti A., Indio V., Leszl A., Pession A., Melchionda F. Identification of a cytogenetic and molecular subgroup of acute myeloid leukemias showing sensitivity to L-asparaginase. *Oncotarget*. 2017;8(66):109915–23. doi: 10.18632/oncotarget.18565.
18. 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.
19. Emadi A., Kapadia B., Bollino D., Bhandary B., Baer M.R., Niyongere S., Strovel E.T., Kaizer H., Chang E., Choi E.Y., Ma X., Tighe K.M., Carter-Cooper B., Moses B.S., Civin C.I., Mahurkar A., Shetty A.C., Gartenhaus R.B., Kamangar F., Lapidus R.G. Venetoclax and pegicrisantaspase for complex karyotype acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2021;35(7):1907–24. doi: 10.1038/s41375-020-01080-6.
20. Zhdanov D.D., Pokrovsky V.S., Pokrovskaya M.V., Alexandrova S.S., Eldarov M.A., Grishin D.V., Basharov M.M., Gladilina Y.A., Podobed O.V., Sokolov N.N. Inhibition of telomerase activity and induction of apoptosis by *Rhodospirillum rubrum* L-asparaginase in cancer Jurkat cell line and normal human CD4<sup>+</sup> T lymphocytes. *Cancer Med*. 2017;6(11):2697–712. doi: 10.1002/cam4.1218.
21. Zhdanov D.D., Pokrovsky V.S., Pokrovskaya M.V., Alexandrova S.S., Eldarov M.A., Grishin D.V., Basharov M.M., Gladilina Y.A., Podobed O.V., Sokolov N.N. *Rhodospirillum rubrum*-asparaginase targets tumor growth by a dual mechanism involving telomerase inhibition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;492(2):282–8. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.078.
22. Pokrovskaya M.V., Zhdanov D.D., Eldarov M.A., Aleksandrova S.S., Veselovskiy A.V., Pokrovskiy V.S., Grishin D.V., Gladilina J.A., Sokolov N.N. Suppression of telomerase activity leukemic cells by mutant forms of *Rhodospirillum rubrum* L-asparaginase. *Biomed Khim*. 2017;63(1):62–74. doi: 10.18097/PBMC2017630162.
23. Jiang J., Pavlova N.N., Zhang J. Asparagine, a critical limiting metabolite during glutamine starvation. *Mol Cell Oncol*. 2018;5(3):e1441633. doi: 10.1080/23723556.2018.1441633.
24. Pavlova N.N., Hui S., Ghergurovich J.M., Fan J., Intlekofer A.M., White R.M., Rabinowitz J.D., Thompson C.B., Zhang J. As Extracellular Glutamine Levels Decline, Asparagine Becomes an Essential Amino Acid. *Cell Metab*. 2018;27(2):428–38.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.006.
25. Emadi A., Law J.Y., Strovel E.T., Lapidus R.G., Jeng L.J.B., Lee M., Blitzer M.G., Carter-Cooper B.A., Sewell D., Van Der Merwe I., Philip S., Imran M., Yu S.L., Li H., Amrein P.C., Duong V.H., Sausville E.A., Baer M.R., Fathi A.T., Singh Z., Bentzen S.M. Asparaginase *Erwinia chrysanthemi* effectively depletes plasma glutamine in adult patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(1):217–22. doi: 10.1007/s00280-017-3459-6.
26. Riley D.O., Schlefman J.M., Vitzthum Von Eckstaedt V.H.C., Morris A.L., Keng M.K., El Chaer F. Pegaspargase in Practice: Minimizing Toxicity, Maximizing Benefit. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16(3):314–24. doi: 10.1007/s11899-021-00638-0.
27. Wang J., Cheng S., Hu L., Huang T., Huang Z., Hu S. Association of asparaginase-associated pancreatitis and ULK2 gene polymorphism. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(3):347–56. PMID: 32269672.
28. Grimes A.C., Chen Y., Bansal H., Aguilar C., Perez Prado L., Quezada G., Estrada J., Tomlinson G.E. 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.
29. Liu C., Yang W., Devidas M., Cheng C., Pei D., Smith C., Carroll W.L., Raetz E.A., Bowman W.P., Larsen E.C., Maloney K.W., Martin P.L., Mattano L.A. Jr, Winick N.J., Mardis E.R., Fulton R.S., Bhojwani D., Howard S.C., Jeha S., Pui C.H., Hunter S.P., Evans W.E., Loh M.L., Relling M.V. 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.
30. Mesegué M., Alonso-Saladríguez A., Pérez-Jaume S., Comes-Escoda A., Dapena J.L., Faura A., Conde N., Català A., Ruiz-Llobet A., Zapico-Muñoz E., Camós M., Rives S. Lower incidence of clinical allergy with PEG-asparaginase upfront versus the sequential use of native *E. coli* asparaginase followed by PEG-ASP in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol*. 2021;10.1002/hon.2914. doi: 10.1002/hon.2914.
31. Højfeldt S.G., Wolthers B.O., Tulstrup M., Abrahamsson J., Gupta R., Harila-Saari A., Heyman M., Henriksen L.T., Jönsson Ö.G., Lähteenmäki P.M., Lund B., Pruunsild K., Vaitkeviciene G., Schmiegelow K., Albertsen B.K. Genetic predisposition to PEG-asparaginase hypersensitivity in children treated according to NOPHO ALL 2008. *Br J Haematol*. 2019;184(3):405–17. doi: 10.1111/bjh.15660.
32. Salzer W., Bostrom B., Messinger Y., Perissinotti A.J., Marini B. Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1797–806. doi: 10.1080/10428194.2017.1386305.
33. Kloos R., van der Sluis I.M., Mastrobattista E., Hennink W., Pieters R., Verhoef J.J. Acute lymphoblastic leukaemia patients treated with PEG asparaginase develop antibodies to PEG and the succinate linker. *Br J Haematol*. 2020;189(3):442–51. doi: 10.1111/bjh.16254.
34. Heo Y.A., Syed Y.Y., Keam S.J. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Drugs*. 2019;79(7):767–77. doi: 10.1007/s40265-019-01120-1.
35. Finch E.R., Smith C.A., Yang W., Liu Y., Kornegay N.M., Panetta J.C., Crews K.R., Molinelli A.R., Cheng C., Pei D., Ramsey L.B., Karol S.E., Inaba H., Sandlund J.T., Metzger M., Evans W.E., Jeha S., Pui C.H., Relling M.V. Asparaginase formulation impacts hypertriglyceridemia during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e28040. doi: 10.1002/psc.28040.
36. Raja R.A., Schmiegelow K., Sørensen D.N., Frandsen T.L. Asparaginase-associated pancreatitis is not predicted by hypertriglyceridemia or pancreatic enzyme levels in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(1):32–8. doi: 10.1002/psc.26183.
37. Lau K.M., Saunders I.M., Goodman A. Pegaspargase-induced hypertriglyceridemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):193–9. doi: 10.1177/1078155219833438.
38. Kekre N., Connors J.M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2019;33:24–32. doi: 10.1016/j.blre.2018.06.002.
39. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Баженов А.В., Троицкая В.В., Гаврилина О.А., Гительзон Д.Г., Васильев А.Э., Паровичникова Е.Н. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных

- острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. Клиническая онкогематология. 2018;11(1):89–99. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-89-99. [Galstyan G.M., Polevodova O.A., Bazhenov A.V., Troitskaya V.V., Gavrilina O.A., Gitel'zon D.G., Vasil'ev A.E., Parovichnikova E.N. Thrombotic and Hemorrhagic Complications in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia with L-asparaginase. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2018;11(1):89–99. (In Russ.).]
40. Дмитриев В.В., Липай Н.В., Мигаль Н.В. Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2017;3(3):365–75. [Dmitriev V.V., Lipay N.V., Migal N.V. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Yevropa = Haematology. Transfusiology. Eastern Medicine*. 2017;3(3):365–75. (In Russ.).]
41. Kloos R.Q.H., Uyl-de Groot C.A., van Litsenburg R.R.L., Kaspers G.J.L., Pieters R., van der Sluis I.M. A cost analysis of individualized asparaginase treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12):10.1002/pbc.26651. doi:10.1002/pbc.26651.
42. Kloos R.Q.H., Pieters R., Jumelet F.M.V., de Groot-Kruseman H.A., van den Bos C., van der Sluis I.M. Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):715–24. doi: 10.1200/JCO.19.02292.
43. Woods D., Winchester K., Towerman A., Gettinger K., Carey C., Timmermann K., Langley R., Browne E. From the Children's Oncology Group: Evidence-Based Recommendations for PEG-asparaginase Nurse Monitoring, Hypersensitivity Reaction Management, and Patient/Family Education. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2017;34(6):387–96. doi: 10.1177/1043454217713455.
44. Gottschalk Højfeldt S., Grell K., Abrahamsson J., Lund B., Vettenranta K., Jónsson Ó.G., Frandsen T.L., Wolthers B.O., Marquart H.V., Vaitkeviciene G., Lepik K., Heyman M., Schmiegelow K., Albertsen B.K. Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;137(17):2373–82. doi: 10.1182/blood.202006583.
45. Stanulla M., Schrappe M., Brechlin A.M., Zimmermann M., Welte K. Polymorphisms within glutathione S-transferase genes (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Blood*. 2000;95(4):1222–8. doi: 10.1182/blood.V95.4.1222.004k20\_1222\_1228.
46. Schrappe M., Reiter A., Zimmermann M., Harbott J., Ludwig W.-D., Henze G., Gadner H., Odenwald E., Riehm H. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia*. 2000;14:2205–22. doi: 10.1038/sj.leu.2401973.
47. Möricke A., Reiter A., Zimmermann M., Gadner H., Stanulla M., Dördelmann M., Löning L., Beier R., Ludwig W.D., Ratei R., Harbott J., Boos J., Mann G., Niggli F., Feldges A., Henze G., Welte K., Beck J.D., Klingebiel T., Niemeyer C., Zintl F., Bode U., Urban C., Wehinger H., Niethammer D., Riehm H., Schrappe M.; German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111(9):4477–89. doi: 10.1182/blood-2007-09-112920.
48. Schrauder A., Reiter A., Gadner H., Niethammer D., Klingebiel T., Kremens B., Peters C., Ebell W., Zimmermann M., Niggli F., Ludwig W.D., Riehm H., Welte K., Schrappe M. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5742–9. doi: 10.1200/JCO.2006.06.2679.
49. Алескерова Г.А. Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. [Aleskerova G.A. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children according to ALL IC-BFM 2002. Dis. ... Cand. of Sci. (Med.). M., 2018. (In Russ.).]
50. ALL IC-BFM 2009 Treatment Protocol. [Electronic resource]: [https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC\\_BFM\\_2009.pdf](https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf).
51. ALL-REZ BFM 2002 Treatment Protocol. [Electronic resource]: [https://cccc.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/m\\_cc10/CCCC/3\\_Forschung/Klinische\\_Studien/Synopsis\\_ALLREZBFM2002\\_269.pdf](https://cccc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc10/CCCC/3_Forschung/Klinische_Studien/Synopsis_ALLREZBFM2002_269.pdf).
52. Lew G. Space for Calaspargase? A New Asparaginase for Acute Lymphoblastic Leukemia *Clin Cancer Res*. 2020;26(2):325–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2975.
53. Eckert C., von Stackelberg A., Seeger K., Groeneveld T.W., Peters C., Klingebiel T., Borkhardt A., Schrappe M., Escherich G., Henze G. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia – long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1346–55. doi: 10.1016/j.ejca.2012.11.010.
54. Henriksen L.T., Harila-Saari A., Ruud E., Abrahamsson J., Pruunsild K., Vaitkeviciene G., Jónsson Ó.G., Schmiegelow K., Heyman M., Schröder H., Albertsen B.K.; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) group. PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL 2008 protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(3):427–33. doi: 10.1002/pbc.25319.
55. Rank C.U., Wolthers B.O., Grell K., Albertsen B.K., Frandsen T.L., Overgaard U.M., Toft N., Nielsen O.J., Wehner P.S., Harila-Saari A., Heyman M.M., Malmros J., Abrahamsson J., Norén-Nyström U., Tomaszewska-Toporska B., Lund B., Jarvis K.B., Quist-Paulsen P., Vaitkeviciene G.E., Griškevičius L., Taskinen M., Wartiovaara-Kautto U., Lepik K., Punab M., Jónsson Ó.G., Schmiegelow K. Asparaginase-Associated Pancreatitis in Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the NOPHO ALL 2008 Treatment of Patients 1–45 Years of Age. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):145–54. doi: 10.1200/JCO.19.02208.
56. Burke M.J., Devidas M., Maloney K., Angiolillo A., Schore R., Dunsmore K., Larsen E., Mattano L.A. Jr., Salzer W., Winter S.S., Carroll W., Winick N.J., Loh M.L., Raetz E., Hunger S.P., Bleyer A. Severe pegaspargase hypersensitivity reaction rates (grade ≥ 3) with intravenous infusion vs. intramuscular injection: analysis of 54,280 doses administered to 16,534 patients on Children's Oncology Group (COG) clinical trials. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(7):1624–33. doi: 10.1080/10428194.2017.1397658.
57. Orhan H., Aktaş Uygün D. Immobilization of L-Asparaginase on Magnetic Nanoparticles for Cancer Treatment. *Appl Biochem Biotechnol*. 2020;191(4):1432–43. doi: 10.1007/s12010-020-03276-z.
58. Agrawal S., Kango N. Development and catalytic characterization of L-asparaginase nano-bioconjugates. *Int J Biol Macromol*. 2019;135:1142–50. doi: 10.1016/j.jbiomac.2019.05.154.
59. Nunes J.C.F., Cristóvão R.O., Freire M.G., Santos-Ebinuma V.C., Faria J.L., Silva C.G., Tavares A.P.M. Recent Strategies and Applications for L-asparaginase Confinement. *Molecules*. 2020;25(24):5827. doi: 10.3390/molecules25245827.
60. Henze G., Fengler R., Hartmann R., Kornhuber B., Janka-Schaub G., Niethammer D., Riehm H. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. *Blood*. 1991;78(5):1166–72. PMID: 1878583.

Статья поступила в редакцию: 12.11.2021. Принята в печать: 07.12.2021.

Article was received by the editorial staff: 12.11.2021. Accepted for publication: 07.12.2021.