

Ю. Н. Гайшун, А. В. Астраков

Научный руководитель: к.м.н., доцент И. П. Ромашевская

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ПРЕПАРАТЫ АСПАРАГИНАЗЫ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Введение

В настоящее время лечение острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) считается невозможным без препаратов аспарагиназы, которые обладают выраженным антилейкемическим эффектом за счет разрушения аспарагина во внеклеточной среде [1].

Применение аспарагиназы в терапии ОЛЛ способствовало улучшению результатов лечения. Однако этот химиопрепарат обладает побочными и токсическими эффектами, главное место среди которых занимают реакции гиперчувствительности и тромбогеморрагические осложнения [2, 3].

Нормальные и лейкозные клетки нуждаются в аминокислоте L-аспарагине. Нормальные клетки способны синтезировать L-аспарагин с помощью трансаминаз из оксалоацетата, а также путем превращения аспартата в аспарагин, а опухолевые клетки не способны синтезировать аспарагин из-за отсутствия фермента синтетазы. Таким образом, им необходимо экзогенное поступление аспарагина [4]. В настоящее время широко используется L-аспарагиназа из *E. coli*, Эрвиназы и ПЭГ-аспарагиназа [5].

Одним из иммунологических феноменов вследствие применения препаратов аспарагиназы является развитие «скрытой» инактивации, так как обычно реакции гиперчувствительности протекают с ярко выраженными симптомами (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм и т. д.). При скрытой аллергии происходит выработка высокоаффинных антител к аспарагиназе, инактивирующих фермент и ускоряющих период его полувыведения, в результате чего активность препарата уменьшается, а антилейкемический эффект не реализуется в полном объеме [6, 7].

Цель

Проанализировать частоту развития аллергических реакций на препараты аспарагиназы у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 40 детей в возрасте от 2 до 18 лет. Пациенты получали стационарное лечение в онкологическом гематологическом отделении для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» города Гомеля в 2019–2024 гг. Всем пациентам был установлен диагноз ОЛЛ на основании морфологического исследования костного мозга.

Согласно клинического протокола «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями», утвержденного Министерством здравоохранения Республики Беларусь, все пациенты с ОЛЛ на определенных этапах лечения заболевания получают препараты аспарагиназы. На третий день индукционной химиотерапии все пациенты получили пегилированную форму препарата (ПЭГ-аспарагиназа) в стандартной дозировке внутривенно капельно. Три курса консолидации ремиссии предполагают использование препаратов L-аспарагиназы в зависимости от группы риска от 18 до 36 введений.

Реакции гиперчувствительности на препараты аспарагиназы группировались в соответствии с классификацией аллергических реакций предложенной Kurzbergetal. в 1977 г. Гиперчувствительность I–II типа проявлялась возникновением локальных реакций в месте инъекции в виде гиперемии кожи, отека, крапивницы или инфильтрации подкожно-жировой клетчатки диаметром менее 10 см и сохраняющиеся менее 24 часов на фоне терапии антигистаминными/глюкокортикостероидными препаратами. Тем временем, аллергические реакции III–IV типа характеризовались возникновением бронхоспазма, отёка Квинке, анафилаксией и гипотензией.

Статистическая обработка производилась с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel 2019.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст пациентов от 3–7 лет (дошкольный возраст) составил 67,5% (n=27), от 7–11 лет (младший школьный возраст) составил 12,5% (n=5), от 11–18 лет (старший школьный период) составил 22,5% (n=9). Из общего числа детей 42,5% (n=17) составили девочки, а 57,5% (n=23) мальчики.

Таблица 1 – Пациенты в соответствии с иммунологической классификацией

В-клеточный ОЛЛ				Т-клеточный ОЛЛ			
В-I	В-II	В-III	В-IV	Т-I	Т-II	Т-III	Т-IV
–	85%	7,5%	–	–	2,5%	5%	–

В соответствии с FAB-классификацией (French – American – British) у всех детей выявлен L2 вариант ОЛЛ. У 92,5% (n=37) пациентов был диагностирован В-линейный ОЛЛ (В-II – 34, В-III – 3), у 3 – Т-линейный вариант (Т-II – 1, Т-III – 2). Инициальное поражение центральной нервной системы отмечалось у 17,5% (n=1) пациентов (таблица 1).

Таблица 2 – Пациенты по группам риска, %

A	B	D1	F	1221SR	1221ImR	T-LowR	T-ImR
35	37,5	5	2,5	7,5	5	5	2,5

В таблице 2 представлены группы риска пациентов с ОЛЛ, получавших индукционную химиотерапию по протоколу ALL-MB – 2015. В группу А были включены n=14 человек, в группу В – n=15, в группу D1 – n=2, в группу F – n=1, в группу 1221 SR – n=3, в группу 1221 ImR – n=2, в группу Т низкий риск – n=2, в группу Т средний риск – n=1.

После введения L-аспарагиназы у 25% (n=10) возникла аллергическая реакция. Из них у 70% (n=7) отмечались аллергические реакции I–II типа, а у 30% (n=3) III–IV типа (таблица 3).

Таблица 3 – Пациенты по типам аллергических реакций на L-аспарагиназу

Аллергические реакции I–II типа	Аллергические реакции III–IV типа
70%	30%

При возникновении гиперчувствительности I–II типа продолжалась терапия L-аспарагиназой, но уже под прикрытием антигистаминных и глюкокортикостероидных препарата.

В случае возникновения III–IV типа аллергической реакции, проводили замещение L-аспарагиназы на альтернативный препарат ПЭГ-аспарагиназы (Онкоспар).

Клинический случай

Пациенту Б. с ОЛЛ, получавшему лечение согласно группе риска А, на 3-й день в соответствии с протоколом ALL-MB-2015, была выполнена инфузия ПЭГ-аспарагиназы. На введение ПЭГ-аспарагиназы побочных реакций не отмечалось. В последующем, на курсах консолидации, применялась L-аспарагиназа 5000 ед/м² в/м 1 раз в неделю. В целом химиотерапия осложнялась вторичной анемией, тромбоцитопенией, гипоальбуминемией, гипофибриногенемией, пневмонией и синуситом. На первой консолидации шесть введений L-аспарагиназы не дали побочных эффектов. На второй консолидации на очередное введение L-аспарагиназы возникла реакция 3 типа – отёк Квинке. После этого была выполнена попытка смены L-аспарагиназы на ПЭГ-аспарагиназу. Однако в последующем на введение ПЭГ-аспарагиназы возникла повторная аллергическая реакция 3 типа. Исходя из вышеизложенного, в дальнейшем не было возможности использовать препараты аспарагиназы. Для полноценного лечения ОЛЛ, в программу лечения данного пациента был включен альтернативный препарат блинатумомаб (Блинцито). Блинатумомаб – это лекарственный препарат, применяемый в рамках иммунотерапии и представляющий собой моноклональное антитело, биспецифический активатор Т-клеток. Блинатумомаб используется в рамках таргетной терапии, поскольку этот препарат распознает определенные раковые клетки по конкретным свойствам и атакует их, а также при рефрактерном остром лимфобластном лейкозе. После окончания курса блинатумомаба пациент в течение года получал поддерживающую химиотерапию без реиндукций. На протяжении всего времени лечения у пациента подтверждалась ремиссия. В настоящее время пациент находится в состоянии стойкой ремиссии.

Выводы

Несмотря на возникновение аллергических реакции на L-аспарагиназу, есть возможность продолжать лечение пегилированными формами аспарагиназы. Как альтернативный метод лечения, при аллергических реакциях III–IV типа на все препараты аспарагиназы, в настоящее время есть возможность использования таргетной терапии блинатумомабом. Таким образом, пациенты имеют возможность получать полноценное и эффективное лечение ОЛЛ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Валиев, Т. Т.* Токсические эффекты препаратов L-аспарагиназы при лечении острого лимфобластного лейкоза / Т. Т. Валиева // Онкогематология. – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 134–139.
2. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой / Г. М. Галстян [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2018. – № 11 (1). – С. 89–99.
3. Оценка гепатотоксичности этапа индукционной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей / С. А. Ходулева // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2019. – № 2(22). – С. 112–117.
4. *Коркина, Ю. С.* L-аспарагиназа: новое об известном препарате / Ю. С. Коркина, Т. Т. Валиев // Педиатрическая фармакология. – 2021. – № 18(3). – С. 227–232.
5. *Борсакова, Д. В.* L-аспарагиназа: новые подходы к улучшению фармакологических свойств / Д. В. Борсакова, Е. И. Синаурдизе // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – № 17 (4). – С. 82–198.
6. *Смирнова, Д. С.* Эффективность и токсичность лекарственных препаратов L-аспарагиназы в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей / Д. С. Смирнова, Т. Т. Валиев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – № 22 (3). – С. 192–198.
7. *Коркина, Ю. С.* Препараты аспарагиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) / Ю. С. Коркина, Т. Т. Валиев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – № 4. – С. 81–89.