



© Ю.В. Диникина, В.Э. Карсанова, Ю.К. Тошина, Г.Г. Бараташвили

Гипертриглицеридемия, ассоциированная с применением пэгаспаргазы у детей с острым лимфобластным лейкозом: клинические случаи

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Yulia V. Dinikina, Vita E. Karsanova, Yulia K. Toshina, George G Baratashvili

PEG-asparaginase-induced Hypertriglyceridemia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Cases

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Аспарагиназа (АСП) является незаменимым противоопухолевым препаратом в комбинированной терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), определяя улучшение показателей выживаемости при данной нозологии. Тем не менее следует отметить высокие риски развития ассоциированной токсичности, включая реакции гиперчувствительности, тромботические осложнения, панкреатит, нарушения функции печени и другие, более редкие, требующие внимания врачей-специалистов всех профилей с целью их своевременной диагностики и коррекции.

Описание случаев. В статье представлено описание редких клинических случаев развития гипертриглицеридемии (ГТ) тяжелой степени у пациентов подросткового возраста с В-ОЛЛ после применения пегелированной формы АСП (ПЭГ-АСП). Развившиеся осложнения являлись причиной ухудшения состояния пациентов с рисками жизнеугрожающих осложнений, а также противопоказанием к продолжению специфической терапии. Своевременная верификация диагноза и выбранная тактика сопроводительной терапии с применением методов терапевтического афереза (плазмообмена и каскадной плазмофильтрации), гепаринизации, диеты и корригирующей инфузионной терапии, способствовали купированию указанного варианта токсичности.

Заключение. Проанализированы данные международной литературы в отношении эпидемиологии, факторов риска и методов лечения ГТ у пациентов детского возраста, ассоциированных с терапией АСП. Исследование липидного обмена и выполнение молекулярно-генетической диагностики с целью исключения наследственной формы гиперхолестеринемии, должно быть включено в объем планового обследования при использовании препаратов АСП у подростков и молодых взрослых.

Ключевые слова: дети; острый лейкоз; аспарагиназа; токсичность; гипертриглицеридемия; панкреатит; плазмообмен

Для цитирования: Диникина Ю.В., Карсанова В.Э., Тошина Ю.К., Бараташвили Г.Г. Гипертриглицеридемия, ассоциированная с применением пэгаспаргазы у детей с острым лимфобластным лейкозом: клинические случаи. *Вопросы онкологии.* 2025; 71 (1): 205-213.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-205-213

Introduction. Asparaginase (ASP) is an essential antitumor agent in multiagent therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL) and plays a key role in improving survival rates. However, it should be noted that there is a high risk of associated toxicity, including hypersensitivity reactions, thrombotic events, pancreatitis, liver dysfunction and other less frequent events that require the attention of medical professionals of all specialties and immediate modification of concomitant therapy.

Case description. We present rare clinical cases of severe hypertriglyceridemia (HT) in adolescent patients with B-ALL following the use of a pegylated form of ASP (PEG-ASP). The complications that developed in our patients led to a deterioration in their health, with an increased risk of life-threatening conditions, and were a contraindication to further anti-cancer treatment. Prompt diagnosis and correct treatment strategy, including therapeutic apheresis (plasma exchange, double filtration plasmapheresis), heparinization, diet and corrective infusion therapy, helped to eliminate this variant of toxicity.

Conclusion. The article reviews international literature data on risk factors, epidemiology and management of HT in pediatric patients associated with ASP therapy. Lipid metabolism and molecular genetic testing (to exclude hereditary forms of hypercholesterolemia) should be included in routine screening of adolescents and young adults on ASP therapy.

Keywords: children; acute leukemia; asparaginase; toxicity; hypertriglyceridemia; pancreatitis; plasmapheresis

For Citation: Julia V. Dinikina, Vita E. Karsanova, Yulia K. Toshina, George G Baratashvili. PEG-asparaginase-induced hypertriglyceridemia in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical Cases. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(1): 205-213. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-205-213

✉ Контакты: Тошина Юлия Константиновна, yuliyatoshina@ya.ru

Введение

Аспарагиназа (АСП) представляет собой противоопухолевый препарат из группы ферментов, используемый в большинстве протоколов лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Механизм действия АСП основан на ключевой роли аспарагина в обеспечении жизнедеятельности клеток, а также различиях в метаболизме между здоровыми и опухолевыми клетками. Отсутствие фермента аспарагинсинтазы у последних обуславливает невозможность самостоятельно синтезировать L-аспарагин при развитии его дефицита [1, 2]. Попадая в кровеносное русло, АСП гидролизует аспарагин до аспарагиновой кислоты и аммония, тем самым лишая лейкоэмические клетки аспарагина, отсутствие которого останавливает зависящий от него синтез белка и приводит к ингибированию синтеза нуклеиновых кислот и снижению степени лейкоэмической пролиферации [3, 4]. Стоит отметить, что АСП обладает свойством не только избирательного воздействия на аминокислоту аспарагин, но и частично вызывает гидролиз L-глутамина, который является транспортным субстратом аминного азота для биохимических процессов в организме человека, в частности в гепатоцитах [5]. Опосредованное снижение концентрации L-глутамина может быть причиной развития широкого спектра нежелательных явлений, связанных с биосинтетической, метаболической и барьерной функциями печени, в т. ч. ГТ и гиперхолестеринемии [5]. В статье представлены клинические случаи симптоматической ГТ у пациентов подросткового возраста с ОЛЛ, развившихся в отсроченном периоде (медиана — 13 дней) после применения ПЭГ-АСП в составе комбинированной противоопухолевой терапии. Авторами рассмотрены механизмы развития ГТ, эпидемиология, факторы риска, а также возможные методы лечения. Своевременная верификация диагноза в представленных случаях и достаточный объем сопроводительного лечения способствовали быстрому купированию ГТ, обеспечив возможность продолжения специфической терапии.

Клинический случай № 1

Девочка, 16 лет, с диагнозом изолированно-позднего костномозгового рецидива ВП-ОЛЛ была госпитализирована в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с целью противорецидивного лечения. Основными жалобами при поступлении в стационар были генерализованные боли в костях, слабость. По результатам выполненного объема

диагностики, верифицирован В-П ОЛЛ с коэкспрессией CD13+ с тотальной инфильтрацией костного мозга и отсутствием признаков экстрамедуллярного поражения. Учитывая тип рецидива (изолированный костномозговой) и сроки (3,5 года) развития после завершения первичной терапии ОЛЛ, согласно рекомендациям протокола ALL REZ MB 2016, пациентка стратифицирована в группу S2, что определяло необходимость проведения стандартных режимов противоопухолевой терапии с включением ПЭГ-АСП.

Из анамнеза известно, что лечение первой активной фазы ОЛЛ проводилось в возрасте 11 лет, согласно протоколу ALL-MB 2015 (терапевтическая группа А), с достижением полной клинико-гематологической, МОБ (минимальная остаточная болезнь) негативной ремиссии заболевания. Переносимость препаратов АСП в периоды индукции и консолидации была удовлетворительной. Зарегистрированными осложнениями противоопухолевой терапии были остеопороз тяжелой степени с формированием асептических некрозов дистальных отделов большеберцовых костей, инфекционные осложнения средней степени тяжести. Других особенностей течения заболевания не было.

Индукция ремиссии в рецидиве ОЛЛ включала последовательное проведение блоков F1 (дексаметазон — 20 мг/м², 1–5 дни терапии, винкристин — 1, 5 мг/м², 1 и 6 дни терапии, метотрексат — 1 гр/м² за 36 часов с 1 дня терапии; интратекально: метотрексат, цитарабин, преднизолон) и F2 (дексаметазон — 20 мг/м², 1–5 дни терапии, винкристин — 1, 5 мг/м², 1 день терапии, цитарабин — 3 гр/м² × 2 р/сут, 1 и 2 дни терапии, аспарагиназа E.coli 4 день терапии; интратекально: метотрексат, цитарабин, преднизолон) По результатам контрольного обследования, была зафиксирована вторая клинико-гематологическая, МОБ-негативная ремиссия. Осложнениями указанного этапа лечения были трехростковая аплазия кроветворения, гепатотоксичность 2 ст., перианальный дерматит 2 ст., анорексия 2 ст., гипоальбуминемия 2 ст., токсическая гемолитическая анемия. Все осложнения были своевременно купированы. В качестве консолидации ремиссии проведена 1-я часть блока П-IDA (дексаметазон — 6 мг/м²/сут с 1 по 22 день терапии, винкристин — 1, 5 мг/м²/сут в 1, 8, 15, 22 дни терапии, идарубицин — 6 мг/м²/сут в 1, 8, 15, 22 дни терапии, ПЭГ-АСП — 1000 МЕ/м² в 1 и 12 дни терапии; интратекально: метотрексат, цитарабин, преднизолон) в течение 22 дней. Через 14 дней после второго введения ПЭГ-АСП имело место развитие гиперферментемии в виде повышения аланинаминотрансферазы 1 ст. и гипонатриемии 2-3 ст. (минимальные значения — 125 ммоль/л (табл. 1).

Таблица 1. Динамика изменений биохимических показателей крови до и после применения ПЭГ-АСП у пациентов

Биохимические показатели крови	До введения препарата		День терапии ПЭГ-АСП							
	П№1	П№2	7 день		14 день		21 день		28 день	
			П№1	П№2	П№1	П№2	П№1	П№2	П№1	П№2
Натрий (ммоль/л)	137	-	131	146	125	138	137	-	143	-
Общий холестерин (ммоль/л)	3,16	10,6	15,9	-	17,8	3,7	2,29	-	5,5	-
Триглицериды (ммоль/л)	1,06	27,04	-	33,42	60,0	2,5	42,1	-	6,08	-
Лipoproteины высокой плотности (ммоль/л)	1,67	-	0,31	-	1,44	0,49	1,31	-	1,89	-
Лipoproteины низкой плотности (ммоль/л)	2,24	-	2,39	-	3,46	2,33	1,57	-	-	-
Лipoproteины очень низкой плотности (ммоль/л)	-	-	-	-	27,5	1,15	2,79	-	0,93	-
Амилаза (Ед/л)	39	-	107	-	62	17	35	-	29	-
Липаза (Ед/л)	-	-	112	-	68	21	65	-	41	-
Общий билирубин (мг/дл)	10.1		27.7		19.7		29.9		8.2	
Аспаратаминотрансфераза (Ед/л)	22,2	-	33,9	-	21,9	-	28,2	-	19,2	-
Аланинаминотрансфераза (Ед/л)	54,4	-	23,6	-	53,4	63,3	72,1	-	75,9	-
Альбумин (г/л)	35	-	28	-	26	-	23	-	31	-
Фибриноген (г/л)	2,8	-	0,9	-	0,8	0,9	1,7	-	4.3	-

Table 1. Dynamics of blood biochemical parameters before and after use of PEG-ASP in patients

Parameter	Baseline		PEG-Aspariginasa therapy day							
	Pt#1	Pt#2	D 7		D 14		D 21		D 28	
			Pt#1	Pt#2	Pt#1	Pt#2	Pt#1	Pt#2	Pt#1	Pt#2
Na (mmol/L)	137	-	131	146	125	138	137	-	143	-
Total cholesterol (mmol/L)	3.16	10.6	15.9	-	17.8	3.7	2.29	-	5.5	-
Triglycerides (mmol/L)	1.06	27.04	-	33.42	60.0	2.5	42.1	-	6.08	-
HDL (mmol/L)	1.67	-	0.31	-	1.44	0.49	1.31	-	1.89	-
LDL (mmol/L)	2.24	-	2.39	-	3.46	2.33	1.57	-	-	-
VLDL (mmol/L)	-	-	-	-	27.5	1.15	2.79	-	0.93	-
Amylase (U/L)	39	-	107	-	62	17	35	-	29	-
Lypase (U/L)	-	-	112	-	68	21	65	-	41	-
Total bilirubin (mg/dL)	10.1		27.7		19.7		29.9		8.2	
AST (U/L)	22.2	-	33.9	-	21.9	-	28.2	-	19.2	-
ALT (U/L)	54.4	-	23.6	-	53.4	63.3	72.1	-	75.9	-
Albumin (g/L)	35	-	28	-	26	-	23	-	31	-
Fibrinogen (g/L)	2.8	-	0.9	-	0.8	0.9	1.7	-	4.3	-

При заборе венозной крови на исследование визуально в пробирке определялся выраженный хилез. В липидограмме натошак имело место значимое увеличение уровня общего холестерина (17,88 ммоль/л), триглицеридов (60,05 ммоль/л), выраженная дислипидемия (липопротеины очень низкой плотности — 27,55 ммоль/л). В клинической картине отмечалась выраженная слабость, субфебрильная лихорадка.

С учетом развития гипертриглицеридемии был произведен расчет истинного содержания натрия в крови по формуле: «Напациента+ 0,2 × ТГ ммоль/л» [6], полученное значение использовано для расчета адекватного объема и состава инфузии. Согласно проведенному расчету, концентрация натрия в крови находилась в пределах нормы (137 ммоль/л), что не требовало ее коррекции.

С лечебной целью пациентке была назначена диета с низким содержанием жиров (стол № 10), проводилась инфузионная терапия (4 000 мл/м²/сут), гепаринотерапия для профилактики тромбообразования под контролем АЧТВ. С целью быстрого снижения концентрации ТГ была проведена процедура каскадной плазмофильтрации (КПФ). КПФ проводилась на аппарате Spectra Optia (ВСТ Terumo, США) с использованием сепаратора компонентов плазмы Cascadeflo EC-50W (Asahi, Япония). За процедуру было обработано 4 000 мл плазмы пациента (1,2 ОЦП). На фоне проводимой терапии в течение 7 дней имела место нормализация биохимических показателей крови (динамика изменений отражена в табл. 1), общего состояния, что определило возможность продолжения противоопухолевой терапии. Учитывая риски повторных случаев ГТ на фоне применения АСП, принято решение модифицировать режим лечения с применением иммунотерапии блинатумомабом.

По данным семейного анамнеза пациентки, клинических/ бессимптомных форм дислипидемии у родителей/ близких родственников зарегистрировано не было.

Клинический случай № 2

Мальчик, 17 лет, с диагнозом ВП-ОЛЛ получал противоопухолевую терапию по месту жительства, согласно протоколу ALL-MB 2015, терапевтическая группа С. Зарегистрированными осложнениями этапа индукции были субарахноидальное кровоизлияние в левой лобной и теменной доле и синус тромбоз. Генез осложнений до конца не ясен, и вероятно связан с введением ПЭГ-АСП на этапе индукции ремиссии. Клиническими проявлениями осложнений являлись судорожный синдром, гемипарез справа, которые были купированы в полном объеме. После завершения индукционной ХТ достигнута полная клинико-гематологическая, МОБ негативная ремиссия. Терапия консолидации I, учитывая тяжесть перенесенных осложнений, выполнялась без использования препаратов АСП, консолидации II-V — без модификации. На этапе консолидации V при выполнении планового мониторинга биохимических показателей крови отмечалось нарастание уровня ТГ до 9,48 ммоль/л без клинически значимых изменений, проведение ПХТ было продолжено в прежнем объеме. В динамике (VI консолидация) отмечалось нарастание уровня ТГ до 27,04 ммоль/л, но учитывая соматически стабильное состояние пациента и неясный генез лабораторных изменений, это не явилось препятствием к продолжению ПХТ, согласно рекомендациям протокола. Через 3 дня после



Рис. 1. Кровь пациента № 2, набранная для проведения биохимического анализа на момент госпитализации. Определяется выраженный хилез
Fig. 1. The blood sample of patient 2 taken for biochemical analysis on admission. Pronounced chylous is present



Рис. 2. а — вид донорской плазмы после размораживания перед использованием для плазмозамещения. б — вид плазмы, удаленной в процессе процедуры плазмообмена у пациента № 2
Fig. 2. а — donor plasma after thawing and before use in plasma exchange. б — plasma removed from patient № 2 during the plasma exchange procedure

последнего введения ПЭГ-АСП при заборе венозной крови отмечен выраженный хилёз, лабораторно — ГТ 4 ст (33,36 ммоль/л), в связи с чем ХТ была приостановлена и с целью обследования и коррекции терапии, ребенок направлен в НМИЦ им. В.А. Алмазова.

На момент госпитализации (12 сутки от введения ПЭГ-АСП) визуально сохранялся хилёз (рис. 1) венозной крови и ГТ 4 ст. (30,9 ммоль/л) в биохимическом исследовании без клинически значимых проявлений. (динамика изменений отражена в табл. 1.) Пациенту была назначена строгая диета с низким содержанием жиров (стол № 10), проводилась инфузионная терапия в режиме гипергидратации с дотацией электролитов (калий, кальций).

С целью быстрой коррекции содержания ГТ были проведены две процедуры плазмообмена (ПО) с интервалом 48 ч. на аппарате Spectra Optia (BCT Terumo, США). За каждую процедуру ПО удалялось 3 800 мл плазмы пациента (1,4 ОЦП) с адекватным возмещением объема свежемороженой плазмой и 5 % раствором альбумина (в соотношении 55 % и 45 % соответственно) (вид донорской плазмы перед ПО и вид плазмы, удаленной в процессе процедуры плазмообмена у пациента № 2 представлены на рис. 2. и рис. 3). После первой процедуры ПО уровень ТГ снизился до 2,50 ммоль/л. На следующий день концентрация ТГ повысилась до 11,6 ммоль/л. После повторного ПО уровень ТГ снизился до 2,02 ммоль /л и в последующем существенно не повышался. Побочные реакции в течение аферезных процедур не отмечались.

Проводимая терапия способствовала полному разрешению ГТ, и в дальнейшем была продолжена программная ХТ в объеме реиндукции. Переносимость терапии была удовлетворительной, повторного нарастания уровня ТГ не отмечалось.

У матери пациента при дополнительной лабораторной диагностике выявлено повышение уровня ТГ 2 ст. («случайная находка»).

Оба пациента являются кандидатами на проведение молекулярно-генетической диагностики для исключения наследственной предрасположенности, и в т. ч. семейных форм гиперхолестеринемии.

Обсуждение

ГТ является относительно редким осложнением противоопухолевой терапии ОЛЛ и, согласно литературным данным, встречается у 10–50 % пациентов детского возраста, получавших препараты АСП [7, 8]. На сегодняшний день отсутствуют сведения о факторах риска, достоверно коррелирующих с вероятностью повышения

ТГ на фоне терапии ОЛЛ [8]. Однако отмечено, что генетическая предрасположенность [9], сопутствующая патология (сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, гипотиреоз, почечная недостаточность), а также использование в схемах лечения препаратов АСП, высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), циклофосфида, оланзапина и ряда других, могут повышать вероятность развития указанного осложнения [8]. Наследственные варианты нарушения липидного обмена, которые могут проявляться гипертриглицеридемией, в т. ч. в раннем возрасте, как, например, семейная гиперхиломикронемия или первичная гипертриглицеридемия, требуют обследования пациента и родителей на наличие и других клинических признаков нарушения липидного обмена (ксантелазмы и ксантомы) [9].

Механизм гипертриглицеридемии после введения АСП до конца не изучен, однако существуют предположения, что он может быть связан или с увеличением эндогенного синтеза липопротеинов очень низкой плотности в печени или может быть результатом снижения ферментативной активности липопротеинлипазы (ЛПЛ) [10]. ТГ выводятся из кровяного русла с помощью ЛПЛ эндотелиальных клеток, которая катаболизирует богатые ТГ частицы (хиломикроны и ЛПОНП) в жирные кислоты, а затем ТГ поглощаются жировой тканью. Таким образом, ингибирование ЛПЛ вызывает повышение уровня ТГ в сыворотке [5].

Согласно классификации НЯ по степени тяжести (СТСАЕ 5.0), выделяют ТГ легкой (1,71–3,42 ммоль/л), умеренной (3,42–5,7 ммоль/л), тяжелой (5,7–11,4 ммоль/л) и крайне тяжелой (> 11,4 ммоль/л) степени, которая не всегда коррелирует с развитием симптоматических форм. Тем не менее ГТ тяжелой или крайне тяжелой степеней на фоне синдрома гипервязкости крови, с большей долей вероятности будет сопровождаться неврологическими нарушениями (периферическая невропатия или преходящие неврологические нарушения центрального генеза), развитием острого панкреатита, гепатотоксичности [9, 11]. При этом случаи тромбозов регистрируются и при ГТ легкой степени [8].

Отдельного внимания заслуживает псевдогипонатриемия, регистрируемая в ряде случаев ГТ. В норме сыворотка крови состоит из водной (93 %) и не водной (7 %) фракций с соответствующим распределением электролитов и нутриентов. Так, в водной части находится натрий, а глюкоза, липиды и белки — в не водной [6]. Псевдогипонатриемия имеет место, когда повышается содержание белка или жиров в плазме, что при проведении лабораторных исследований дает сниженное содержание натрия, т. к. относительная фракция не водной

Таблица 2. Клинические случаи аспаргиназа-индуцированной гипертриглицеридемии с представлением клинических проявлений и методов коррекции

Возраст, пол	Диагноз	Уровень Липидов	Осложнения	Лечения	Исход	Ссылка
11, Ж	В-ОЛЛ	ТГ-3636 мг/дл ХС – 659 мг/дл	Гипертрансаминаземия, гипербилирубинемия	Наблюдение	Разрешение в течение 90 дней	5
3, Ж	В-ОЛЛ	ТГ-3237 мг/дл С-1209 мг/дл	Гипертрансаминаземия, гипербилирубинемия	Наблюдение	Разрешение в течение 1-й недели	8
16, Ж	В-ОЛЛ	ТГ-8510 мг/дл ХС-540 мг/дл	Гиперлипемия сетчатки, гипертрансаминаземия, стенокардия, одышка, вялость	Плазмообмен, гепаринизация, аципимокс	Нормализация после 1-й процедуры афереза	9
17, Ж	В-ОЛЛ	ТГ-5250 мг/дл ХС- 672 мг/дл	Боль в животе, лихорадка	Наблюдение	Разрешение в течение 3-х недель	10
10, М	Т-ОЛЛ	ТГ-4040 мг/дл ХС-540 мг/дл	Боли в животе	Плазмообмен, диета с низким содержанием жиров	Нормализация после 1-й процедуры плазмафереза	11
10, Ж	В-ОЛЛ	ТГ-1817 мг/дл ХС-116 мг/дл	Вялость, слабость в нижних конечностях, синдром гипервязкости, гипертрансаминаземия	Фибраты, гемфиброзол, омега-3	Снижение уровня липидов и трансфаминаз	12

Примечания: ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Table 2. Clinical cases of asparaginase-induced hypertriglyceridemia with clinical signs and methods of correction

Age, sex	Diagnos	Lipid's level	Adverse events	Therapy	Outcome	Ref
11, F	B-ALL	TG-3636 mg/dL Chol – 659 mg/dL	High serum transaminases, high serum bilirubin	Observation	Resolved in 90 days	5
3, F	B-ALL	TG-3237 mg/dL C-1209 mg/dL	High serum transaminases, high serum bilirubin	Observation	Resolved in one week	8
16, F	B-ALL	TG-8510 mg/dL Chol -540 mg/dL	Retina lipemia, High serum transaminases, dyspnea, fatigue	Plasma exchange, heparine, acipimox	Normalized after the first procedure	9
17, F	B-ALL	TG-5250 mg/dL Chol - 672 mg/dL	Abdominal pain, fever	Observation	Resolved in three weeks	10
10, M	T-ALL	TG-4040 mg/dL Chol -540 mg/dL	Abdominal pain	Plasma exchange, Low fat diet	Normalized after the first procedure	11
10, F	B-ALL	TG-1817 mg/dL Chol -116 mg/dL	Fatigue, weakness of the low extremities, hyper viscosity syndrome, high serum transaminases.	fibric acid derivatives, gemfibrozil and omega-3 marine oil	Decreasing of lipids and transaminases levels	12

Notes: TG — Triglycerides, Chol — Cholesterol.

сыворотки увеличивается [6, 7]. Истинная гипонатриемия определяется как низкое содержание натрия в сыворотке крови, связанное со снижением количества внеклеточной жидкости [6]. Клиническое значение своевременной диагностики псевдогипонатриемии крайне высокое и прежде всего определяется необходимостью правильной коррекции инфузионной терапии. В случаях отсутствия истинной гипонатриемии, избыточное введение натрия может приводить к серьезным осложнениям в виде неврологических нарушений (отек вещества головного мозга, нарушение сознания, кома), обусловленных развитием гипернатриемии [7]. Для ручного расчета истинного уровня натрия в крови можно использовать следующую формулу «измеренный натрий + 0,2 × ТГ ммоль/л», или другие альтернативные лабораторные методы,

как, например, прямая потенциометрия или ультрацентрифугирование [6].

АСП-индуцированная токсичность, проявляющаяся гипертриглицеридемией тяжелой и крайне тяжелой степени, является относительно редким осложнением. Единого мнения об оптимальном лечении данного осложнения, помимо прекращения использования препаратов АСП, нет. В соответствии с литературными данными, варианты сопутствующих ГТ осложнений довольно вариабельны, что во многом определяет различие подходов к сопроводительной и корригирующей терапии (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что все из опубликованных случаев, согласно классификации СТСАЕ 5.0, относились к гипертриглицеридемии крайне тяжелой степени. Среди пациентов преобладали дети старше 10 лет (средний возраст — 11

Таблица 3. Терапия бессимптомных форм гипертриглицеридемии в зависимости от степени тяжести

Уровень ТГ, мг/дл	Методы терапии	
> 400	диета с низким содержанием жиров и углеводов	Во всех случаях рекомендована гепаринизация, но при уровне тромбоцитов не менее 30000/мм ³
> 600	голод и инфузионная терапия	
> 1000	фибраты	
> 2000	плазмообмен	

Table 3. Treatment for asymptomatic forms of hypertriglyceridemia, depending on severity

TG level, mg/dL	Therapy method	
> 400	Low fat and low carbohydrate diet	Heparin therapy is recommended in all cases where the platelet count is at least 30,000/mm ³ or more
> 600	Hunger and infusion therapy	
> 1,000	Fibrates	
> 2,000	Plasma exchange	

лет), девочки. Самыми частыми осложнениями гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии являлись трансаминаземия, гипербилирубинемия, боли в животе (без указания на течение панкреатита). С целью быстрой нормализации уровня ТГ в крови наиболее эффективен плазмообмен (ПО) (медиана — 1 процедура). По данным литературы, эффективность удаления ТГ составляла более 60–80 % после первого сеанса ПО [13, 14, 15].

В представленных нами случаях оба пациента получали комбинированную терапию ПЭГ-АСП и ГКС в различных сочетаниях с последующим развитием ГТ крайне тяжелой степени, что потребовало интенсивной сопроводительной терапии с применением методов терапевтического афереза — плазмообмена и каскадной плазмофильтрации. Использование указанных аферезных процедур позволило добиться быстрого удаления избыточного уровня ТГ из крови, при этом эффективность элиминации составила 97 % в первом случае и 92 % — во втором за один сеанс с последующей нормализацией лабораторных показателей крови и возможностью продолжения противоопухолевого лечения. Аферез оказался безопасным и эффективным средством в разрешении данных случаев.

У ряда пациентов из представленных в литературе случаев (табл. 2) была использована наблюдательная тактика, но с более длительными сроками нормализации уровня ТГ. Современные методы лечения направлены на устранение симптоматических форм ГТ и включают немедленную отмену препарата, диету с низким содержанием жиров и углеводов, терапию фибратами, гепаринизацию, плазмообмен [13]. Согласно рекомендациям Cohen и соавт., лечение бессимптомных форм ТГ будет зависеть от степени ее тяжести (табл. 3).

Принимая во внимание литературные данные и представленные клинические наблюдения, очевидно, что ГТ является возможным и опасным осложнением на фоне применения препаратов АСП в комбинациях. Целесообразным является контроль липидного обмена до инициации терапии с последующим мониторингом на фоне лечения, особенно у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых. У детей группы риска, в случаях отягощенного семейного анамнеза, рекомендован более деликатный мониторинг липидного профиля и выполнение молекулярно-генетического тестирования.

Заключение

Применение препаратов АСП у пациентов с ОЛ сопряжено с рисками развития ГТ тяжелой степени, которая в ряде случаев может иметь жизнеугрожающий характер и являться препятствием для продолжения противоопухолевого лечения. Клинический фенотип пациента группы риска включает более старший возраст (подростки, молодые взрослые), комбинированное применение препаратов АСП, наличие сопутствующей патологии и отягощенный семейный анамнез. Врачам-специалистам необходимо уточнять и в последующем принимать во внимание индивидуальные факторы риска ГТ с включением в план рутинного мониторинга контроль липидного обмена. Перспективным направлением является выполнение превентивной молекулярно-генетической диагностики с целью прогнозирования вероятности указанного осложнения у пациентов с ОЛ, получающими терапию АСП. Случаи развития ГТ тяжелой степени требуют своевременного назначения сопроводительной терапии, при этом дополнительным и высокоэффективным методом в составе комплексного лечения ГТГ и ее осложнений могут стать про-

цедуры терапевтического афереза (плазмообмен, каскадная плазмифльтрация), позволяющие быстро и значительно снизить концентрацию ТГ вплоть до безопасного уровня.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных. Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki, as amended in 2013. Patients gave written informed consent for the publication of their data. Informed consent for publication was obtained from all individual participants.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Диникина Ю.В. — концепция статьи, анализ научного материала, написание текста, научная редакция статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

Карсанова В.Э. — сбор и обработка материала, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи;

Тошина Ю.К. — написание текста, сбор и обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи;

Бараташвили Г.Г. — написание текста, утверждение окончательного варианта статьи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Dinikina Yu.V. — suggested the idea for the article, collected and processed material, drafted the text of the article, edited the article, and approved the final version for publication;

Karsanova V.E. — collected and edited the material, drafted the article, and approved the final version for publication;

Toshina Yu.K. — drafted the article, gathered and edited the material, and approved the final version for publication;

Baratashvili G.G. — drafted the article and approved the final version for publication.
All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schmidt M.P., Ivanov A.V., Coriu D., et al. L-Asparaginase toxicity in the treatment of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Med*. 2021; 10(19): 4419.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10194419>.
- De Stefano V., Za T., Ciminello A., et al. Haemostatic alterations induced by treatment with asparaginases and clinical consequences. *Thromb Haemost*. 2015; 113(2): 247-61.-DOI: <https://doi.org/10.1160/TH14-04-0372>.
- Van Trimont M., Peeters E., De Visser Y., et al. Novel insights on the use of l-asparaginase as an efficient and safe anti-cancer therapy. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(4): 902.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14040902>.
- Nguyen M.K., Ornekian V., Butch A.W., et al. A new method for determining plasma water content: application in pseudohyponatremia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 292(5): F1652-6.-DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00493.2006>.
- Hinson A., Newbern D., Linardic C.M. Asparaginase-induced hypertriglyceridemia presenting as pseudohyponatremia during leukemia treatment. *Case Rep Pediatr*. 2014; 2014: 635740.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/635740>.
- Cohen H., Bielora B., Harats D., et al. Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54(5): 703-6.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.22305>.
- Hegele R.A., Ginsberg H.N., Chapman M.J., et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(8): 655-66.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70191-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70191-8).
- Hoogerbrugge N., Jansen H., Hoogerbrugge P.M. Transient hyperlipidemia during treatment of ALL with L-asparaginase is related to decreased lipoprotein lipase activity. *Leukemia*. 1997; 11(8): 1377-9.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2400703>.
- Kropshofer G., Wehl G., Högl W., et al. Plasmapheresis as treatment for transient iatrogenic severe hyperlipidemia in a child with leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2003; 41(2): 177.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mpo.10067>.
- Jain S., Naithani R., Kapoor G., et al. L-asparaginase induced severe hypertriglyceridemia in acute lymphoblastic leukemia with 11q23 abnormality. *Leuk Res*. 2009; 33(11): e194.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.05.002>.
- Ridola V., Buonomo P.S., Maurizi P., et al. Severe acute hypertriglyceridemia during acute lymphoblastic leukemia induction successfully treated with plasmapheresis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50(2): 378-80.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.20986>.
- Athanassiadou F., Kourti M., Papageorgiou T., et al. Severe hyperlipidemia in a child with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase and prednisone. *Pediatr Int*. 2004; 46(6): 743-4.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2004.01991.x>.
- Bhojwani D., Darbandi R., Pei D., et al. Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer*. 2014; 50(15): 2685-94.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.06.023>.
- Yeh J.H., Chen J.H., Chiu H.C. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apher*. 2003; 18(4): 181-5.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jca.10063>.
- Sahin G.K., Gulen M., Acehan S., et al. Acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia: Plasmapheresis versus medical treatment. *Turk J Emerg Med*. 2023; 23(2): 111-118.-DOI: https://doi.org/10.4103/tjem.tjem_276_22.

Поступила в редакцию / Received / 19.06.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Юлия Валерьевна Диникина / Yulia V. Dinikina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>.

Вита Эльбрусевна Карсанова / Vita E. Karsanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2584-9779>.

Юлия Константиновна Тошина / Yulia K. Toshina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>.

Георгий Григорьевич Бараташвили / George G. Baratashvili / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>.