

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ
ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ
ЛЕЙКОЗ»**

Ташкент – 2025

«Утверждено»
Директор Республиканского
специализированного научно-
практического медицинского
центра гематологии Исламов М.С.



2025 год

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ
ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ
ЛЕЙКОЗ»**

Ташкент – 2025

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ
ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ»**

ТАШКЕНТ 2025

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) относят к острым миелоидным лейкозам (ОМЛ), которые представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови, возникающих в результате мутации в стволовой клетке-предшественнице гемопоэза, в результате чего происходит блок дифференцировки и начинается неконтролируемая пролиферация недифференцируемых опухолевых кроветворных клеток, вытесняющих нормальные.

Настоящие национальные клинические протоколы МКБ-11 ХН1А50 (ОПЛ) разработаны для больных с диагнозом Острый промиелоцитарный лейкоз, предназначена для использования в ЛПУ.

Международная классификация болезней – МКБ-10/11 код (ы):

МКБ-10/11	
Код	Название
С 92.4/ ХН1А50	Острый промиелоцитарный лейкоз https://icd.who.int/ru/

Дата разработки и пересмотра протокола:

- 2025 год, дата пересмотра по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах.

- Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии.

Список основных авторов, дополнительного коллектива авторов;

Махмудова А.Д. - д.м.н., зам. директор по науке Республиканского научно-практического медицинского центра гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз;

Каюмов А.А. – д.м.н., главный врач РНПМЦГ МЗ РУз;

Исхаков Э.Д. – д.м.н., заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников при МЗ РУз;

Махамадалиева Г.З. – к.м.н., главный гематолог Республики Узбекистан, РНПМЦГ МЗ РУз;

Бабажанова Ш.А. – д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторных наук ТМА;

Ачилова А.У. - к.м.н., главный консультант гематолог Республики Узбекистан, РНПМЦГ МЗ РУз;

Нигматова М.С. - заведующий отделением первой гематологии, РНПМЦГ МЗ РУз;

Расулова Д.Б. – главный гематолог Анжижанской области, Многопрофильный медицинский центр Андижанской области;

Турсунова Н.А.- к.м.н., заведующий отделением дневного пребывания РНПМЦГ МЗ РУз;

Сабирова Ш.Г. – к.м.н., врач - гематолог РСНПМЦГ МЗ РУз;

Жумабаева М.У. – главный гематолог Хорезмской области, Многопрофильный медицинский центр Хорезмской области;

Фарманкулов А.У. – врач гематолог консультативно-диагностического отделения РНПМЦГ МЗ РУз;

Марданов А.К. врач гематолог РНПМЦГ МЗ РУз;

Олимжонов К.А. – врач гематолог, трансплантолог РНПМЦГ МЗ РУз;

Боходиров Б.Б. – врач гематолог РНПМЦГ МЗ РУз;

Таштемиров Ф.Р. – врач гематолог отделения трансплантации РНПМЦГ МЗ РУз;

Рецензенты:

Turgay Ulas	Ankara Onkoloji Hastanesi, Hematoloji ve Kemik iligi nakli merkezi, Professor
Ибрагимова Сапура Захидовна	д.м.н., зав. Отд. первым онкогематологическим отделением ЦДГО и КИМ МЗРУз

Клинический протокол рассмотрен и утвержден Ученым Советом Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Гематологии РУз 3 марта 2025 г., протокол №3.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.Э, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

ШКАЛА ОЦЕНКИ КЛАССОВ РЕКОМЕНДАЦИЙ

КЛАСС	ОПРЕДЕЛЕНИЕ	ПРОВЕДЕНИЕ
I	Конкретные методы лечения / тестирования / лечения / лечения доказаны или общеприняты, а потенциальные выгоды ясны и значительно выше потенциального риска.	Рекомендуется
II	Интенсивность данных и / или мышления различия или операция эффективности / рискованному балансу / балансу риска, которые противоречат преимуществам конкретного лечения / тестирования / лечения / вмешательства.	Согласно цели
IIa	Большинство данных / мнения показывают преимущества / эффективность.	
IIb	Данные / Не очень убеждены в преимуществах / эффективности данных / мнений.	С крайней осторожностью

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Уровни достоверности доказательств	
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств

Уровни достоверности доказательств	
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа

2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций

Уровни убедительности рекомендаций	
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ»	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ».....	61
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ».....	73

Сокращения, используемые в протоколе:

АГ	артериальная гипертензия
АЛаТ	аланинаминотрансфераза
АСаТ	аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГТП	гаммаглутамилтранспептидаза
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МДС	миелодиспластический синдром
МПО	миелопероксидаза
НЭ	нафтилэстераза
ОАК	общий анализ крови
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ПВ	протромбиновое время
ОМЛ	острый миелобластный лейкоз
ОПЛ	острый промиелоцитарный лейкоз
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ОТ-ПЦР	полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
УЗДГ	ультразвуковая доплерография
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФВ	фракция выброса
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЯМРТ	ядерно-магнитная резонансная томография
Ara-C	цитарабин
АТРА	третиноин*
FISH	флюоресцентная in situ гибридизация

ТКМ	трансплантация костного мозга
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
Ida	идарубицин*
HLA	система лейкоцитарных антигенов человека
FAB	классификация – франко-американско-британская классификационная система

1) **Пользователи протокола:** врачи общей практики, терапевты, онкологи, гематологи.

2) **Категория пациентов:** взрослые.

Основная часть

1) Ведение

Острый промиелоцитарный лейкоз – особый вариант острого миелоидного лейкоза с преобладанием аномальных промиелоцитов, характеризующийся генетическими мутациями, приводящими к рекомбинации гена *RARA* с геном *PML* (мутация **t (15; 17) (q22; q12)**) или с другими генами-партнерами ([WHO, 2023](#)).

ОПЛ представляет собой четко очерченную нозологическую форму в рамках ОМЛ с настолько характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжелый геморрагический синдром, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, ДВС-синдром, обычно – лейкопения), что диагноз порой можно установить, основываясь лишь на клинических проявлениях. Тем не менее именно этот вариант ОМЛ требует жесткой верификации диагноза молекулярно-генетическими методами. Это обусловлено тем, что именно с ОПЛ связано одно из самых принципиальных открытий в области биологии лейкозов: обнаружен феномен дифференцировки бластных клеток ОПЛ под воздействием дериватов ретиноевой кислоты – 13-цис-ретиноевой, полностью транс-ретиноевой (третиноин, АТРА), 9-цис-ретиноевой кислоты. Именно АТРА стала первым так называемым таргетным препаратом. Применение АТРА революционным образом изменило исходы терапии ОПЛ.

Этиология ОПЛ в большинстве случаев неизвестна. В последние годы описывается все больше случаев возникновения ОПЛ как вторичного лейкоза, связанного с предшествующей химиотерапией (ХТ) и облучением. Большие многоцентровые исследования свидетельствуют о том, что вторичный ОПЛ в большинстве случаев возникает не позднее трех лет после завершения ХТ по поводу первичного

онкологического заболевания ингибиторами топоизомеразы II (антрациклины, или митоксантрон, реже этопозид).

Истинная частота возникновения ОПЛ неизвестна, поскольку в регистры заболеваемости ОПЛ вносят вместе с другими вариантами ОМЛ. Считается, что ОПЛ встречается в 5–15 % всех случаев ОМЛ. Заболевание диагностируется во всех возрастных группах, его частота крайне низка у пациентов в возрасте до 10 лет. В возрастной группе от 0 до 17 лет частота ОПЛ среди всех случаев ОМЛ составляет 3–4 %. В возрасте от 10 до 20 лет вероятность возникновения ОПЛ постепенно возрастает, затем наблюдается плато до возраста 60 лет, после чего вероятность возникновения заболевания снижается. Большинство случаев ОПЛ диагностируют в возрасте от 20 до 60 лет. Медиана возраста при диагностике ОПЛ составляет 38 лет.

2) Определения:

Дифференцировочный синдром – жизнеугрожающее осложнение, развивающееся при лечении острого промиелоцитарного лейкоза **полностью транс-ретиноевой кислотой (третиноин) и триоксидом мышьяка**, которое диагностируют при наличии не менее 4 симптомов из следующего симптомокомплекса: лихорадка без выявленной причины, нарастание числа лейкоцитов, респираторный дистресс-синдром, инфильтрация легочной ткани на рентгенограммах, гипоксемия, отеки (гидроторакс и гидроперикард), прибавка массы тела, почечная недостаточность, артериальная гипотензия. Целесообразно в диагностике дифференцировочного синдрома использовать термины «органы-мишени», «органные поражения» вместо «пневмония», «гепатит», «панкреатит» и т.д.

Полной ремиссией острого промиелоцитарного лейкоза принято называть то состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается ≤ 5 % бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, при количестве нейтрофилов в периферической крови $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$, при количестве тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкоемического роста. Указанные показатели должны сохраняться в течение ≥ 1 мес.

Резистентная форма острого промиелоцитарного лейкоза может быть констатирована при отсутствии полной ремиссии после завершения 1 курса индукционной терапии. По мнению большинства международных и российских экспертов, у пациентов с **острым промиелоцитарным лейкозом**, доказанным молекулярно-цитогенетическими исследованиями, при использовании транс-ретиноевой кислоты в

сочетании с химиотерапией или триоксидом мышьяка рефрактерных форм **острого промиелоцитарного лейкоза** не существует.

Ранняя смерть – смерть пациентов в период индукционной терапии.

Рецидив острого промиелоцитарного лейкоза констатируют при обнаружении в пунктате костного мозга $>5\%$ бластных клеток.

Минимальной остаточной болезнью, или минимальной резидуальной болезнью, называют небольшую популяцию опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкемическую клетку на 10^{4-6} исследуемых.

Цитогенетическая ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при которой методом FISH (исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ*) не выявляется сливной ген *PML-RARA*.

Цитогенетический рецидив – повторное появление гена *PML-RARA*, определяющееся методом FISH, на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

Молекулярная ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при которой не обнаруживают исходно определявшийся методом полимеразно-цепной реакции химерный транскрипт *PML-RARA* при чувствительности метода 10^{-4} .

Молекулярный рецидив – появление исходно определявшегося химерного транскрипта *PML-RARA* в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени – 7–10 дней) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – под этим термином объединены трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, периферической, пуповинной (плацентарной) крови.

Общая выживаемость. Для ее оценки анализируют временные параметры всех пациентов, включенных в исследование. Анализ осуществляют методом Каплана–Майера. Точкой отсчета является день начала терапии. Событием считается только смерть пациентов от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива).

Безрецидивная выживаемость. При ее анализе учитывают данные только тех пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия. Анализ осуществляют методом Каплана–Майера. Точкой отсчета считается дата достижения полной ремиссии. Событиями считаются рецидив и смерть от любой причины (в период консолидации или

поддерживающего лечения, от рецидива, в период ремиссии от другой причины, например суицида).

Вероятность сохранения полной ремиссии (обратное от вероятности развития рецидива). При оценке вероятности сохранения полной ремиссии учитываются данные только о тех пациентах, у которых достигнута полная ремиссия. Анализ осуществляют методом Каплана–Майера. При этом точкой отсчета служит дата достижения полной ремиссии. Событием считается только рецидив заболевания, смерть при полной ремиссии считается цензурированием. Также цензурируют всех пациентов, кто жив при полной ремиссии в момент проведения анализа.

Бессобытийная выживаемость. Этот показатель оценивает все события (недостижение полной ремиссии после индукционного этапа, смерть в индукции, смерть при полной ремиссии, смерть от любых других причин, рецидив заболевания) у всех пациентов, включенных в анализ, с момента начала терапии.

Индукция ремиссии – период начального лечения, целью которого являются максимально быстрое и существенное уменьшение опухолевой массы и достижение полной ремиссии (обычно 1–2 курса). Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкемических клеток в костном мозге уменьшается примерно в 100 раз, т. е. в момент констатации полной ремиссии в костном мозге морфологически определяется <5 % опухолевых клеток.

Консолидация ремиссии – второй этап терапии **острого промиелоцитарного лейкоза**, является периодом закрепления достигнутого противоопухолевого эффекта.

Противорецидивное или **поддерживающее лечение.** Продолжение цитостатического воздействия в течение двух лет от окончания индукции/консолидации. Понятия поддерживающего лечения не существует в программах лечения первичных больных **острым промиелоцитарным лейкозом** триоксидом мышьяка.

Профилактика или – при необходимости – **лечение нейролейкемии** является принципиальным этапом при лечении пациентов с **острым промиелоцитарным лейкозом** из группы высокого риска. Этот этап распределяется на все периоды программного лечения – индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение.

Острый промиелоцитарный лейкоз – вариант острого миелоидного лейкоза, который характеризуется аномальным накоплением одного из видов миелоидных клеток – промиелоцитов. В свою очередь, промиелоциты – это клетки-предшественники гранулоцитов, возникающие на одной из стадий их созревания (миелобласты – промиелоциты – миелоциты – гранулоциты). Основным критерием ОПЛ является наличие $\geq 20\%$ атипичных промиелоцитов/бластов в костном мозге в

сочетании с хромосомными транслокациями, затрагивающими ген альфа рецептора ретиноевой кислоты (RAR α), расположенного на 17 хромосоме.

3) Классификация:

Классификация Всемирной организации здравоохранения, 2008 [2]:

Острый миелоидный лейкоз со стабильно выявляемыми транслокациями

ОМЛ с транслокацией t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

ОМЛ с транслокацией t(11;17)(q23;q12); *ZBTB16-RARA*

ОМЛ с транслокацией t(11;17)(q13;q12); *NUMA1-RARA*

ОМЛ с транслокацией t(5;17)(q35;q12); *NPM1-RARA*

ОМЛ с транслокацией der(17); *STAT5B-RARA*

Фенотипическая характеристика М3 (Jennings, Foon, 1997)

Подтип ОМЛ	Наиболее распространенный фенотип	Особенности
М3	MPO+, HLA-DR-, CD13+, CD33+, CD34-/+ , CD117-/+ , CD15+, CD2-/+ , CD65+	Для бластов характерны высокие значения бокового светорассеяния (кроме формы CD2+HLA-DR-)

Группы риска

- группа низкого риска: лейкоциты $<10 \times 10^9/\text{л}$;
- группа высокого риска: лейкоциты $>10 \times 10^9/\text{л}$.

3. **Методы, подходы и процедуры диагностики:** <https://www.nccn.org/guidelines/>

4. Диагностические критерии

ОПЛ устанавливают независимо от процентного содержания бластных клеток в пунктате костного мозга или в периферической крови (ПК) **при наличии патогномоничной для ОПЛ хромосомной аномалии t(15;17) (q12; q11–12) PML/RAR α .**

Жалобы на слабость, потливость, утомляемость, субфебрилитет, познабливание, боли в костях или суставах, снижение массы тела, геморрагические высыпания в виде петехий и экхимозов на коже, эпистаксис, меноррагии, повышенная кровоточивость.

В анамнезе следует обратить внимание на длительно сохраняющуюся слабость, быструю утомляемость, частые инфекционные заболевания, повышенную

кровоточивость, появление геморрагических высыпаний на коже и слизистых оболочках.

Физикальное обследование:

- **Рекомендуется** всем пациентам проводить физикальное обследование, включающее измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния кожных покровов, костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, наличие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной, нервной системы для верификации диагноза. [1-3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Данные физикального осмотра:

- бледность кожных покровов;
- геморрагические высыпания – петехии, экхимозы различных локализаций;
- одышка;
- тахикардия;
- увеличение печени;
- увеличение селезенки.

Лабораторные исследования:

У 80 % пациентов манифестация заболевания характеризуется лейкопенией (медиана числа лейкоцитов составляет $1,8 \times 10^9/\text{л}$). Если у пациента в момент диагностики ОЛ определяется лейкопения $<1 \times 10^9/\text{л}$, особенно в сочетании с гипофибриногенемией, то с большой долей вероятности можно предполагать промиелоцитарный вариант ОМЛ. У 15-20 % пациентов в дебюте болезни выявляется лейкоцитоз (медиана $83 \times 10^9/\text{л}$) с увеличением числа лейкоцитов до $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$. У подавляющего числа пациентов (80-90 %) определяется анемия, причем у половины из них концентрация гемоглобина составляет $<100 \text{ г/л}$. У 75 % пациентов содержание тромбоцитов снижается до $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$. Лабораторные признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и истощенного фибринолиза определяются у 80-90% пациентов. [4].

В большинстве случаев диагноз может быть заподозрен при морфологической оценке лейкоэмических клеток. Для этого необходимо получить цитологический препарат костного мозга (КМ) путем пункции. Бластные клетки при ОПЛ у большинства пациентов прежде всего характеризуются значительным ядерным полиморфизмом и наличием крупной фиолетово-бурой зернистости, густо заполняющей цитоплазму, большим

количеством палочек Ауэра (классический гипергранулярный вариант ОПЛ) [6]. У 15–20 % пациентов в цитоплазме опухолевых клеток обнаруживается лишь несколько мелких гранул или они не выявляются вовсе, при этом все остальные признаки (клинические, цитохимические, цитогенетические) ОПЛ присутствуют. Классическим признаком опухолевых клеток ОПЛ является очень выраженная цитохимическая реакция на миелопероксидазу (МРО), липиды, которая выявляется с помощью суданового черного (SBB), и на хлорацетатэстеразу.

- Рекомендуется всем пациентам до начала и во время лечения ОПЛ выполнение **общего анализа ПК (общий (клинический) анализ крови развернутый)** с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа ретикулоцитов и тромбоцитов для верификации диагноза, контроля за лечением и выработки тактики ведения пациента. [1-3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: общий анализ ПК (особенно число лейкоцитов и тромбоцитов) выполняется ежедневно в первые дни терапии АТРА** для оценки риска возникновения дифференцировочного синдрома (ДС) (при быстром увеличении числа лейкоцитов целесообразно начать профилактику ДС, даже если не было исходного лейкоцитоза; уровень тромбоцитов не должен быть $<30 \times 10^9/\text{л}$, целевой уровень $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$), затем - через день-два до констатации ремиссии. Развернутая формула - 2 раза в неделю.

- Рекомендуется до начала лечения ОПЛ для верификации диагноза всем пациентам выполнить **цитологическое и цитохимическое исследования опухолевых клеток в пунктате КМ**, и всем больным после окончания программы индукции ремиссии, в ходе консолидации и поддерживающей терапии выполнять контрольное цитологическое исследование аспирата КМ, оценку ответа на лечение, оценку состояния костномозгового кроветворения и диагностику рецидива. [1-3,5].

Уровень убедительности рекомендации - С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: у пациентов с ОПЛ после курса ХТ наблюдается две волны выхода из агранулоцитоза. Первую контрольную пункцию КМ следует выполнять не ранее завершения второй волны выхода, в среднем на 30-й день после завершения курса ХТ. Более ранний анализ пунктата КМ может привести к ложному подсчету процента бластных клеток – продолжающихся дифференцироваться опухолевых клеток, которые через 7-10 дней полностью исчезнут из КМ. Таким образом, первая контрольная пункция КМ осуществляется в среднем на 30-й день после последнего введения Идарубицина** (то есть на 36-40-й день от начала курса) или при окончательном восстановлении показателей ПК.

У пациентов, индукционное лечение которым выполняют АТО в сочетании с АТРА**, описанная выше закономерность отсутствует. При применении АТО у большого числа пациентов в течение первых 2 недель терапии отмечается постепенное увеличение числа лейкоцитов в ПК (лейкоцитоз может достигать $150-180 \times 10^9/\text{л}$), что при отсутствии клинических признаков дистресс-синдрома терапии не требует. В ряде случаев при лейкоцитозе может наблюдаться оссалгический синдром, требующий обезболивания.

- **Рекомендуется** всем пациентам до начала лечения ОПЛ выполнить **иммунофенотипическое исследование опухолевых клеток в пунктате КМ** для повышения точности диагностики ОПЛ [1-3,5,7].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: иммунофенотипирование с использованием многоцветной проточной цитометрии может повысить точность морфологических исследований ОПЛ, но не является ключевым методом диагностики. Как правило, PML/RARA-положительные бластные клетки имеют иммунофенотип, аналогичный нормальным промиелоцитам (CD34-/+ гетерогенный, CD117-/+ dim, HLADR-/+ dim, CD13+/, CD11b-). Тем не менее в отличие от нормальных промиелоцитов PML/RARA-положительные промиелоциты имеют крайне низкий уровень CD15 (CD15-/+ dim вместо CD15+++). Бластные клетки при гипогранулярной (вариантной) форме ОПЛ (M3V) часто коэкспрессируют Т-линейные маркеры, такие как CD2, совместно с миелоидными маркерами, такими как CD13 и CD33.

- **Рекомендуется** всем пациентам до начала лечения ОПЛ и по показаниям – на любом этапе во время/после лечения выполнить **цитогенетическое исследование (кариотип)**, а также для получения быстрого ответа о наличии химерного гена *PMLRARA* – определение экспрессии pML-RAR-a (количественное), **молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *PML-RARA* методом ПЦР** для верификации диагноза и выполнения в дальнейшем мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) [1-3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности – 5)

Комментарии: все случаи ОПЛ, установленного морфологическими и цитохимическими методами исследования, должны быть подтверждены методом ПЦР или FISH в момент установления диагноза, так как в 5-10 % случаев при отсутствии классической t (15; 17) обнаруживается транскрипт PML-RARA.

Для диагностики ОПЛ крайне необходимым является быстрое цитогенетическое подтверждение диагноза. Поскольку эффективность таргетного лечения на основе ретиноидов и/или производных мышьяка строго зависит от наличия химерного гена PML/RARA, генетическое подтверждение диагноза является обязательным во всех случаях. В 1977 г. J.D. Rowley и соавт. было доказано, что практически во всех случаях ОПЛ

обнаруживается $t(15; 17)(q22; q12-21)$ [8]. В результате этой транслокации ген промиелоцитарного лейкоза (PML-ген), расположенный на хромосоме 15, переносится на длинное плечо хромосомы 17 в область, где находится ген альфа-рецептора ретиноевой кислоты (эту транслокацию относят к группе реципрокных, сбалансированных, что означает, что генетический материал не утрачивается и передается с одной хромосомы на другую). В результате $t(15; 17)$ появляется 2 сливных аномальных гена: PML/RAR α на деривате хромосомы 15 и RAR α /PML на деривате хромосомы 17.

Генетическое подтверждение диагноза должно выполняться, если возможно, на бластных клетках, полученных из КМ. Идентификация ОПЛ-специфических генетических поломок в бластных клетках осуществляется на уровне анализа хромосом, ДНК, РНК и химерного белка с использованием стандартного кариотипирования, флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), полимеразно-цепной реакции с обратной транскриптазой (ОПЦР) или анти-PML моноклональных антител. Соответственно, каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки.

Кариотипирование на G окрашенных метафазах, полученных из образцов КМ, выполняется обычными методами на прямой 24- и 48-часовой культуре. Несмотря на высокую специфичность, цитогенетический анализ дóрог, отнимает много времени, нуждается в метафазах хорошего качества (потери до 20 %) и по определению не в состоянии обнаружить случаи, когда PML/RARA является результатом, так называемой криптогенной перестройки (ложно, отрицательный результат).

Этот метод позволяет обнаруживать дополнительные хромосомные перестройки, но они не имеют существенного прогностического значения при ОПЛ. Цитогенетический анализ может быть полезен в тех случаях ОПЛ, когда синтез химерного белка PML/RARA не осуществляется. Стандартная цитогенетика также может способствовать выявлению редких вариантов ОПЛ в том числе с $t(11; 17)(q23; q21)$, $t(11; 17)(q13; q21)$ и $t(5; 17)(q35; q21)$, приводящих к синтезу химерных продуктов PLZF-RARA, NuMA RARA и NPM1-RARA соответственно, а также другим, описанным совсем недавно. FISH-анализ на PML/RAR α выполняется с использованием флуоресцентных зондов. Хотя в некоторых случаях образцы ПК пригодны для исследования (в частности, когда на момент установления диагноза имеется гиперлейкоцитоз), FISH-анализ лучше выполнять на образцах КМ. Этот метод высокоспецифичен, обладает достаточной чувствительностью, намного дешевле и менее трудоемок, чем кариотипирование. Однако FISH не дает никакой информации об изоформе химерного транскрипта PML/RARA, который необходим для осуществления молекулярного мониторинга МОБ.

Тем не менее FISH может быть полезен в диагностике предполагаемых случаев ОПЛ, при которых не выявляется химерный транскрипт PML-RARA. Так, FISH исследование может выявить реаранжировку гена RARA, который может быть партнером другого – не PML-гена.

В клиниках, в которых нет возможности выполнить цитогенетическое исследование, диагноз должен быть подтвержден в референс-лаборатории. Образцы КМ или ПК должны быть доставлены в лабораторию до начала терапии.

ОТ-ПЦР-анализ PML-RARA проводят на РНК, выделенной из клеток КМ, хотя химерный транскрипт, как правило, легко определяется и в ПК даже в случаях с лейкопенией. ОТ-ПЦР-анализ для выявления химерного продукта PML-RARA был создан и стандартизован в рамках международной кооперации. ОТ-ПЦР является «золотым стандартом» для подтверждения диагноза ОПЛ. Важно, что помимо высокой специфичности и чувствительности он определяет расположение точки разрыва PML, устанавливая тем самым маркер для следующего мониторинга МОБ. Однако малое количество РНК (и, как следствие, ложноотрицательный результат), контаминация/артефакты (ложноположительный результат), а также относительно длительный период подготовки проб (около 2 дней) являются основными недостатками этого метода. Кроме того, очень желательно, чтобы детекцию химерных транскриптов и мониторинг образцов проводили в референс-лабораториях с хорошо обученным персоналом и большим опытом. Определение молекулярного варианта ОПЛ (PML-RARA, PLZF-RARA, NuMA-RARA, NPM-RARA и др.) может подсказать, чувствительны ли опухолевые клетки к воздействию ATRA** и мышьяка. Варианты ОПЛ с PLZF-RARA онкогеном плохо отвечают на терапию ретиноидами.

- **Рекомендуется** всем пациентам до начала лечения ОПЛ (с целью уточнения варианта мутации) и во время лечения ОПЛ (для выполнения мониторинга МОБ) проведение молекулярного исследования транскриптов гена *PML-RARα bcr-1, bcr-2 и bcr-3* в КМ [9,10].

Уровень убедительности рекомендации–С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: в клиниках, в которых нет возможности выполнить молекулярное исследование, диагноз должен быть подтвержден в референс-лаборатории. Образцы КМ или ПК должны быть доставлены в лабораторию до начала терапии. Варианты транскрипта PML/RARα (bcr1, bcr2, bcr3) и экспрессия транскрипта RARα-PML служат маркерами для

мониторинга МОБ при ОПЛ с t (15; 17), но не определяют прогноз заболевания.

- **Рекомендуется** всем пациентам до начала и во время лечения ОПЛ в ходе терапии проведение анализа **биохимического анализа крови** (общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, калий, натрий, кальций, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин общий, свободный и связанный) для диагностики сопутствующей патологии (заболеваний) и определения тактики сопроводительной терапии [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: дополнительно при наличии показаний на любом этапе диагностики и лечения ОПЛ могут исследоваться другие показатели крови: определение изоферментов щелочной фосфатазы в крови, панкреатической амилазы в крови, соотношения белковых фракций методом электрофореза, железа сыворотки крови, трансферрина сыворотки крови, уровня иммуноглобулинов в крови, уровня эритропоэтина крови, уровня парапротеинов в крови, уровня кальцитонина в крови, тропонинов I, T в крови, прокальцитонина в крови, фолиевой кислоты в сыворотке крови фолиевой кислоты в эритроцитах, исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга), тесты тубулярной реабсорбции, и другие.

- **Рекомендуется** всем пациентам до начала и во время лечения ОПЛ в ходе терапии **исследование свертывающей системы крови** (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген) для диагностики сопутствующей патологии и осложнений, а также определения тактики сопроводительной терапии [1,2,11].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов с малейшими признаками коагулопатии на этапе индукции ремиссии все указанные показатели должны мониторироваться ежедневно. Если есть возможность, в систему мониторинга целесообразно включить тромбоэластографию. При наличии показаний исследуются другие параметры коагуляции (исследование уровня продуктов паракоагуляции в крови, протеина С в крови, протеина S в крови, антитромбина III, и другие).

- **Не рекомендуется** рутинное молекулярно-генетическое **исследование мутации гена *FLT3*** (fms-подобная тирозин-киназа-3) в ПК или КМ всем пациентам с ОПЛ [2,3].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: мутации в гене, кодирующем FMS-подобную тирозинкиназу-3 (FLT3), при ОПЛ наблюдаются чаще, чем при других ОМЛ – у 30–40 % пациентов. Однако, хотя FLT3-мутации ассоциированы с более высоким числом лейкоцитов в момент диагностики ОЛ, они не являются каким-либо прогностическим фактором и не оказывают влияние на выбор терапевтической тактики.

Основные изменения в лабораторных анализах:

- **Общий анализ крови:** характерна панцитопения. Анемия имеет нормохромный, нормоцитарный характер. При ОПЛ высокого риска лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$.

- **Коагулограмма:** гипофибриногенемия ($<1,0\text{г/л}$), удлинение ПВ и АЧТВ, повышение уровня D-димера.

- **Морфологическое исследование:** наличие атипичных форм промиелоцитов в костном мозге и периферической крови.

- **Иммунофенотипирование:** отмечается экспрессия CD13, CD33; слабо экспрессируют, а зачастую отсутствует экспрессия CD34, HLA-DR и CD11b. В отличие от нормальных промиелоцитов отсутствует или слабо выражена экспрессия CD15 и CD117. Иногда отмечается невыраженная экспрессия CD2 CD56.

- **Молекулярно-генетическое исследование:** подтверждается наличием транслокации - $t(15;17)(q22;q12)$; ген PML-RAR α образуется в результате реципрокной транслокации между длинными плечами 15 и 17 хромосом.

Диагностически значимые хромосомные аномалии.

$t(15;17)(q22;q21)$ - PML-RAR α , в 95% случаев ОПЛ экспрессирован во всех изученных клеточных линиях, является индуктором клеточной дифференцировки и супрессором клеточного роста. ОПЛ с $t(15;17)$ относится либо к типичному МЗ, либо к МЗv.

$t(11;17)(q23;q21)$ - PLZF-RAR α , в менее 3% случаев ОПЛ (ген промиелоцитарного лейкоза с цинковыми пальцами) Экспрессирован во многих тканях, особенно в ЦНС и гемопоэтических предшественниках, подавляет клеточный рост, ингибирует миелоидную дифференцировку, способствует длительной жизни клеток, путем увеличения экспрессии BCL-2. Морфологически ОПЛ с такой транслокацией атипичен - гранулы редки, палочки Ауэра не располагаются пучками, ядро бобовидное, а не двухлопастное. Для этого варианта характерна экспрессия на патологических клетках антигена CD56.

t(11;17)(q13;q21) - NuMA-RAR α , в менее 1% случаев ОПЛ. Ген участвует в заключительной фазе митоза и в формировании ядра дочерних клеток. **t(5;17)(q35;q21) - NPM-RAR α** , в менее 1% случаев ОПЛ. Ядерный фосфопротеин, являющийся частью транспортной системы клетки. Он регулирует связь ядерного хроматина с другими ядерными субстанциями. ОПЛ с t(5;17) морфологически атипичен - нет обилия палочек Ауэра, гранул меньше, ядро часто округлое, а не двухлопастное.

t(17;17) или dup17(q11;q21) - Stat5b-RAR α

Инструментальные диагностические исследования

Всем пациентам, у которых подозревается диагноз острого (промиелоцитарного, в частности) лейкоза, должен быть получен цитологический препарат костного мозга путем пункции. Эта диагностическая процедура может не проводиться (исключительно!) в том случае, когда количество бластных клеток в ПК достаточно для выполнения молекулярно-генетических исследований, а у пациента регистрируется массивный геморрагический синдром гематомного типа, при котором любое вмешательство может сопровождаться развитием новых объемных гематом. Для ОПЛ исключительно важным является получение адекватного костномозгового пунктата, так как большинство форм характеризуется глубокой лейкопенией.

- **Рекомендуется** всем пациентам на момент диагностики ОПЛ и в ходе терапии выполнять регулярно (при лечении АТО – не реже 1 раза в неделю в период индукции ремиссии (ИР), далее – 1 раз в 2–3 недели) регистрацию, расшифровку, описание и интерпретацию **электрокардиографических данных** для выявления и/или мониторинга нарушений проводимости импульсов в сердечной мышце для своевременной диагностики синдрома удлиненного QT-интервала. Предпочтительно отслеживание QTcF. Рекомендованы мониторинг и коррекция содержания магния и калия крови и своевременное замещение (поддержание на уровне между средним и высшим значениями) [19,20].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, а также в ходе лечения ежемесячное (с учётом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации может быть чаще), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение **эхокардиографии** для оценки функционального состояния сердечной мышцы [2,20]. *Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)*

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, в ходе лечения с частотой от 1 раза в месяц или реже (с учетом наличия сопутствующей

патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение **рентгенографии и/или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки** для выявления изменений легочной ткани и органов средостения [2,4].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, в ходе лечения с частотой от 1 раза в месяц и реже (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение **КТ головного мозга без контраста** для выявления и/или мониторинга изменений в структурах головного мозга [2,4].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: КТ головного мозга при ОПЛ надо выполнять всем пациентам в первые дни диагностики, так как могут быть бессимптомные интракраниальные кровоизлияния. При появлении головных болей, менингизма, сонливости, загруженности на фоне терапии ретиноидами КТ головы выполняется обязательно, а спинномозговая пункция выполняется после КТ (если позволяет количество тромбоцитов).

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, в ходе лечения с частотой от 1 раза в месяц или реже (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение **ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости** с определением размеров печени, селезенки и внутрибрюшных лимфатических узлов, а также **УЗИ органов малого таза у женщин и предстательной железы у мужчин** для диагностики и мониторинга сопутствующей патологии [2,4].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Показания для консультации узких специалистов:

- врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);
- гепатолог – для диагностики и лечения вирусного гепатита;
- гинеколог – беременность, метроррагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов;
- дерматовенеролог – кожный синдром;
- инфекционист – подозрение на вирусные инфекции;
- кардиолог – неконтролируемая АГ, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости;
- невропатолог острое нарушение мозгового кровообращения, менингит, энцефалит,

нейролейкоз;

- нейрохирург – острое нарушение мозгового кровообращения, дислокационный синдром;
- нефролог (эфферентолог) – почечная недостаточность;
- онколог – подозрение на солидные опухоли;
- оториноларинголог – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- офтальмолог – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаза и придатков;
- проктолог – анальная трещина, парапроктит;
- психиатр – психозы;
- психолог – депрессия, анорексия и т.п.;
- реаниматолог – лечение тяжелого сепсиса, септического шока, синдрома острого легочного повреждения при синдроме дифференцировки и терминальных состояний, установка центральных венозных катетеров;
- ревматолог – синдром Свита;
- торакальный хирург – экссудативный плеврит, пневмоторакс, зигомикоз легких;
- трансфузиолог – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- уролог – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
- фтизиатр – подозрение на туберкулез;
- хирург – хирургические осложнения (инфекционные, геморрагические);
- челюстно-лицевой хирург – инфекционно-воспалительные заболевания зубочелюстной системы.

5. 2) Диагностический алгоритм: <https://www.nccn.org/guidelines/>

Основные исследования
<ol style="list-style-type: none">1. Общий анализ крови (ретикулоциты + тромбоциты);2. Исследование костного мозга:<ul style="list-style-type: none">• Цитологическое исследование;• Цитохимическое исследование бластных клеток (окрашиванием МПО, НЭ, суданом черным Б);<ul style="list-style-type: none">• Иммунофенотипирование на проточном цитофлюориметре (MPO+, HLA-DR-, CD13+, CD33+, CD34-/+ , CD117-/+ , CD15+, CD2-/+ , CD65+. Для бластов характерны высокие значения бокового светорассеяния (кроме формы CD2+HLA-DR-)
Генетические исследования
<ul style="list-style-type: none">• Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга -

является обязательным во всех случаях; определяет наличие химерного гена PML/RAR α .

- **FISH исследование костного мозга.** Данный метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью. Проведение показано при диагностике заболевания, в случаях, когда в результате стандартного цитогенетического исследования не получено митозов, а также в ситуациях, когда выявлен нормальный кариотип, но при этом имеются яркие клинико-лабораторные симптомы (УД – А) и могут служить для определения тактики терапии (УД – В). Несмотря на то, что в некоторых случаях периферическая кровь подходит для исследования (особенно, когда при установлении диагноза имеется гиперлейкоцитоз), FISH лучше выполнять на образцах костного мозга. FISH не дает информации об изоформе PML/RAR α , что необходимо для молекулярного мониторинга минимального остаточного заболевания.

- **ОТ-ПЦР** Желательно выполнять ОТ-ПЦР анализ PML-RAR α на РНК, полученной из образцов костного мозга, хотя транскрипт слияния, как правило, легко определяется в периферической крови, даже в случаях с лейкопенией. ОТ- ПЦР является «золотым стандартом» для подтверждения диагноза ОПЛ. Помимо его высокой специфичности и чувствительности, он важен для надежного мониторинга минимального остаточного заболевания. Но к основным недостаткам данного метода относится малое количество РНК (ложноотрицательный результат), контаминацию и артефакты (ложноположительный результат) и относительно длинный период подготовки (~2 дня). Кроме того, рекомендуется проводить анализ проб в целях диагностики и мониторинга в референс-лабораториях подготовленным персоналом, имеющим значительный опыт проведения ОТ-ПЦР на PML-RAR α .

Дополнительные исследования

1. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки), щитовидная железа, у мужчин - предстательной железы, у женщин - малого таза.

2. ЭКГ, Эхо-кардиография .

3. Рентгенография грудной клетки.

4. Компьютерная томография органов грудной клетки, головного мозга.

5. Общий анализ мочи.

6. Гепатиты, ВИЧ, вирусы герпес-группы.

7. Биохимический анализ крови (общий белок, ЛДГ, электролиты, С- реактивный белок, глюкоза, натрий, калий, кальций, креатинин, аспартат аминотрансфераза,

аланин аминотрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, билирубины, мочевины, общий белок, мочевая кислота).

8. Коагулограмма.

9. Трепанобиопсия необходима исключительно в случае получения сухого аспирата костного мозга и при отсутствии измененных клеток в периферической крови для обеспечения проведения морфологической и молекулярной диагностики

3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [6, 11]:

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Апластическая анемия	Панцитопения с гипоцеллюлярным костным мозгом	Гистологическое исследование костного мозга	Преобладание жирового костного мозга над деятельным, ростки кроветворения угнетены. Отсутствие инфильтрации костного мозга бластами.
Острый миелобластный лейкоз	Панцитопения Бластные клетки в периферической крови или костном мозге Геморрагический синдром	Цитологическое, Цитогенетическое исследование костного мозга	Инфильтрация костного мозга бластами (более 20%) без обнаружения гипергранулированных промиелоцитов с множественными палочками Ауэра. Отсутствие транслокации t(15;17)(q22; c множественными палочками Ауэра. Отсутствие транслокации t(15;17)(q22;q12); гена PML-RAR α

4) ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

I этап: для первичных пациентов – выявление заболевания, госпитализация в профильное отделение. Для ОПЛ характерно раннее развитие геморрагического синдрома в результате диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, часто приводящего к летальным исходам. Лечение АТРА должно быть начато немедленно при малейшем подозрении на ОПЛ, продолжать курс АТРА до подтверждения или опровержения диагноза генетическим исследованием.

II этап: для пациентов с установленным диагнозом поддерживающая химиотерапия может проводиться в амбулаторных условиях, контроль показателей общего анализа крови (лейкоформула + тромбоциты) каждые 1 – 3 месяца в течение 2-х лет, затем каждые 3 – 6 месяцев до 5 лет.

a. Немедикаментозное лечение:

- Режим: общеохранительный.
- Диета: стол №15 (общая).

b. Медикаментозное лечение:

- **Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):**

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства	Третиноин (АТРА)	45мг/м ² /сут внутрь с 1 дня до достижения ремиссии	А
	Метотрексат	15мг/м ² /сут еженедельно Внутривенное, подкожное введение Внутрь	С
	Меркаптопурин	50мг/м ² /сут внутрь	С
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Ондансетрон	8мг за 30мин-1 час до введения цитостатических препаратов Внутривенное введение Внутрь	С
	Трамадол	100мг/2мл Внутривенное введение 50мг, 100мг внутрь	А

6. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): <https://www.nccn.org/guidelines/>

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Аллопуринол	300мг/м ² внутрь	-
Антибактериальные средства	Офлоксацин	200мг 1р/сут Внутривенное введение	-
	Метронидазол	Внутривенное введение Внутрь	-

	Левифлоксацин	Внутривенное введение 500мг 1р/сут внутрь	-
	Ципрофлоксацин	Внутривенное введение 500мг 2р/сут внутрь	-
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное введение 960мг 3р/нед внутрь	-
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное введение 3мг/кг 2р/сут внутрь	-
	Итраконазол	Внутрь	-
	Флуконазол	400-600мг 1р/сут Внутривенное введение Внутрь	-
	Позаконазол	200мг 3р/день внутрь	-
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	400мг 2р/сут Внутривенное введение Внутрь	-
	Надропарин	0,3мл подкожное введение	-
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Эноксапарин	20-40мг 1р/сут подкожное введение	-
	Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	2% 2мл Местное применение
Омепразол		40мг внутривенное введение 20мг 2р/сут внутрь	-
Фамотидин		20мг 1-2р/сут Внутривенное введение	-
Амброксол		30 мг 2-3р/сут внутрь	-
Амлодипин		5мг 1р/сут внутрь	-
Каптоприл		25-50мг 2р/сут внутрь	-
Лизиноприл		5мг 1 р/сут внутрь	-
Лактулоза		15-45мл внутрь	-
Спиринолактон		100-200мг внутрь	-

Повидон – йод	6-10 раз в день полоскание полости рта в разведении 1:10 наружное применение	-
Тобрамицин	0,3% 5мл глазные капли	-
Торасемид	10мг 5-20мг/сут внутрь	-
Фолиевая кислота	5мг/сут внутрь	-
Фуросемид	20-40мг/сут Внутривенное введение Внутрь	-
Хлоргексидин	6-10 раз в день полоскание полости рта Наружное применение	-

с. **Хирургическое вмешательство:** нет.

d. **Дальнейшее ведение:** после завершения лечения согласно протоколу, пациенты в течение 2,5 лет от дня констатации ремиссии получают поддерживающую терапию. При условии сохранения ремиссии заболевания, после окончания поддерживающей терапии, пациенты находятся на «Д» учёте и наблюдаются у гематолога по месту жительства в течение 5 лет.

e. **Индикаторы эффективности лечения:**

Ремиссия.

- Периферическая кровь:

- Абсолютное количество нейтрофилов более $1,5 \times 10^9/\text{л}$;

- Тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$;

- Отсутствие бластов и промиелоцитов в периферической крови.

- Костный мозг:

- Менее 5% бластов или атипичных промиелоцитов при клеточном костном мозге;

- Отсутствие экстрамедуллярных очагов.

Нейролейкоз.

- Выявление бластов/промиелоцитов в спино-мозговой жидкости при цитологическом исследовании и/или цитоза более 5 кл/мкл.

Рецидив.

• Гематологический рецидив – более 5% бластов/промиелоцитов в костном мозге. Если количество бластов от 6 до 20% исследование повторяют через 1 неделю – если количество бластов остается более 5% - констатируют рецидив.

• Экстрamedулярный рецидив документированное гистологическим/иммуногистохимическим исследованием внекостномозговое поражение.

• Молекулярный рецидив – двукратное выявление химерного гена PML/RAR α методом ПЦР в любое время после завершения консолидации.

Молекулярная оценка ремиссии после индукции методом ОТ-ПЦР не имеет клинической значимости, потому что положительный результат ПЦР на таком раннем этапе может быть отражением замедленного созревания, а не резистентности. Поэтому следует воздержаться от принятия терапевтических решений на основании результатов на данном этапе. И наоборот, результаты ПЦР, выполненной после завершения консолидации, имеют значимость при определении риска рецидивов у пациента.

Оценка результатов лечения

Категория	Определение
Общая выживаемость	Определяется для всех пациентов. Измеряется от момента включения в исследование до момента смерти вне зависимости от причины.
Безрецидивная выживаемость	Определяется для пациентов, достигающих ремиссии. Измеряется от момента достижения ремиссии до рецидива или смерти от любой причины.
Бессобытийная выживаемость	Определяется для всех пациентов. Измеряется от момента включения в исследование до констатации резистентности, рецидива или смерти от любой причины.
Кумулятивная частота рецидива	Определяется для всех пациентов, достигших ремиссии. Измеряется от даты достижения ремиссии до даты рецидива.

Показания для госпитализации:

- f. **Показания для плановой госпитализации:**
 - проведение курсов химиотерапии.
- g. **Показания для экстренной госпитализации:**
 - впервые выявленный острый лейкоз;
 - развитие осложнений на любом этапе лечения.

7. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

<https://www.nccn.org/guidelines/>

h. Немедикаментозное лечение:

- **Режим:** общеохранительный.
- **Диета:** стол №15 (общая).

• **Лучевая терапия.** Если вследствие осложнений или технических трудностей не представляется возможным провести полную программу профилактики нейрорлейкемии интратекальными введениями цитостатических препаратов, то пациентам рекомендуется выполнить краниальное облучение в дозе 24 Гр.

i. Медикаментозное лечение:

Основные принципы лечения ОПЛ

- **Рекомендуется** пациентам при возникновении подозрений на ОПЛ клиническую ситуацию и любые действия в отношении пациента расценивать как неотложные и незамедлительные, в том числе до генетического подтверждения диагноза начинать сопроводительную терапию, направленную на коррекцию гемостаза, и специфическую терапию АТРА** [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: хотя существует общий консенсус в отношении необходимости молекулярно-генетического подтверждения диагноза ОПЛ, дифференцирующая (таргетная) и сопроводительная терапия должны быть начаты до получения результатов генетических тестов. Необходимо учитывать любые подозрения на ОПЛ: наличие у пациента тяжелой коагулопатии, геморрагического синдрома, лейкопении, характерной морфологической картины бластных клеток. Во всех таких случаях следует начинать терапию АТРА** немедленно и продолжать ее до момента подтверждения диагноза или его опровержения на основе генетического исследования.

- **Рекомендуется** пациентам с верифицированным ОПЛ индукционная терапия, включающая сочетанное применение АТРА** и антрациклинов с цитарабином** или без

него (стандартный подход) либо АТРА** и АТО (альтернативный подход) [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: всем пациентам независимо от инициального лейкоцитоза курс ХТ должен быть начат не позднее 3-го дня от начала лечения АТРА**. Пациентам с числом лейкоцитов $>10 \times 10^9/\text{л}$ курс противоопухолевыми препаратами начинают одновременно с АТРА**. Оптимальным днем начала курса ХТ для пациентов с числом лейкоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$ может считаться 2-й день от начала приема АТРА**, поскольку к этому времени уже должен быть подтвержден диагноз ОПЛ и вероятность развития раннего ретиноидного синдрома крайне мала.

Первичные действия по проведению сопроводительной терапии при подозрении на диагноз ОПЛ

Сопроводительная терапия, направленная на коррекцию гемостаза

Внутричерепные кровоизлияния, легочные и другие кровотечения являются частыми жизнеугрожающими осложнениями ОПЛ вследствие грубых коагуляционных нарушений. Эти осложнения не только становятся наиболее частой причиной смерти на ранних этапах индукционной терапии, но нередко развиваются до установления диагноза ОПЛ и начала терапии [25,26].

- **Рекомендуется** всем пациентам начало сопроводительной терапии, направленной на коррекцию коагулопатии, начинать немедленно при минимальном подозрении на ОПЛ [27,28].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: терапия должна включать свежезамороженную плазму (СЗП) и криопреципитат, трансфузию тромбоконцентратов для поддержания уровня концентрации фибриногена $>1,0\text{--}1,5$ г/л и количества тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$. Мониторинг этих показателей должен выполняться по крайней мере 1 раз в день (при необходимости – чаще). Такая терапия должна продолжаться в течение всего периода индукционной терапии до исчезновения всех клинических и лабораторных признаков коагулопатии. Следует обращать внимание на факторы, повышающие риск развития фатальных кровоизлияний и кровотечений. Эти факторы следующие: уже состоявшееся или активное кровотечение, гипофибриногемия ($<1,0$ г/л), повышение уровня продуктов деградации фибрина или D-димеров в сочетании с увеличением протромбинового времени или активированного частичного тромбопластинового времени, а также гиперлейкоцитоз, наличие бластных клеток в ПК, высокий уровень креатинина, плохой соматический статус. Следует избегать катетеризации центральных вен, спинномозговых пункций и других инвазивных процедур

(например, бронхоскопии) перед началом терапии и в период ИР в связи с высоким риском геморрагических осложнений. Установка центрального венозного катетера должна выполняться опытными врачами только после коррекции коагуляционных нарушений. Кроме того, прокагуляционный статус при ОПЛ может не только приводить к увеличению риска геморрагических осложнений, но и увеличивать риск тромбозов. Преимущество от использования гепарина натрия**, транексамовой кислоты**, аминокапроновой кислоты**, других антикоагулянтов или ингибиторов фибринолиза спорно и не доказано, и эти препараты не должны использоваться вне клинических испытаний. Есть также сообщения о случаях использования рекомбинантного фактора VIIa в случае тяжелого, жизнеугрожающего кровотечения [29,30].

Лечение пациентов с впервые установленным диагнозом ОПЛ

Специфическая (таргетная, целенаправленная) терапия индукции ремиссии

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ терапия ИР, представляющая собой одновременное применение дифференцирующего лечения (АТРА**) и цитостатического воздействия, включающего высокие дозы антрациклинов и цитарабина** (могут применяться режимы AIDA, 7 + 3 или другие) для оптимальной терапии и достижения хороших результатов лечения [31].

Уровень убедительности рекомендации – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: самые первые рандомизированные исследования по сочетанному применению АТРА** и ХТ показали безусловные преимущества данного подхода перед стандартной ХТ. ХТ состояла из курсов антрациклинами в высоких дозах в сочетании или без цитарабина**. Программа сочетанного применения АТРА** и ХТ антрациклинами стала стандартом лечения первичных ОПЛ.

Однозначных жестких рекомендаций по выбору программы ХТ нет. Результаты нескольких рандомизированных КИ, выполненных в Европе и США, показали, что на фоне постоянного приема АТРА** эффективность программы 7 + 3 (доза даунорубицина** 60 мг/м²), испанской программы AIDA, английской программы DAT/ADE, немецкой программы TAD/HAM одинакова [31]. Большинство исследователей склоняются к применению риск-адаптированного испанского протокола AIDA, поскольку при одинаковой эффективности у него существенно меньшие показатели токсичности.

Опыт Российской научно-исследовательской группы по лечению ОПЛ можно резюмировать в 2 этапа: 1) применение 7 + 3 + АТРА** (1 пилотное и 2 рандомизированных исследования) и 2) применение программы AIDA (третиноин**, идарубицин**, митоксантрон**) [4]. Этап индукционного лечения сложный и требует массивной сопроводительной терапии, этапы консолидации значительно менее токсичны и могут

выполняться в амбулаторном режиме.

Отказ от использования стандартного подхода должен рассматриваться только в исключительных случаях, в которых ХТ противопоказана (например, тяжелая органная недостаточность, терапия антикоагулянтами, пациент старше 80 лет), а также в тех случаях, когда альтернативные варианты индукционной терапии диктуются социально-экономическими факторами или проведением клинических испытаний.

Индукция:

- **АТРА**** 45 мг/м², ежедневно, после еды (в 2 приема) в течение минимум 30 дней.
- **#Идарубицин**** 12 мг/м² 1 раз в день, во 2, 4, 6, 8-й дни от начала приема АТРА**, короткая инфузия.

Консолидация (1-й курс)

- **#Идарубицин**** 5 мг/м² 1 раз в день короткая инфузия, 1–4-й день.

Консолидация (2-й курс) (AIDA)

- **#Митоксантрон**** 10 мг/м² 1 раз в день короткая инфузия, 1–5-й день.
- **#АТРА**** 45 мг/м² ежедневно, после еды (в 2 приема), 1–15-й день.

Консолидация (2 курс) (mAIDA)

- **Митоксантрон**** 10 мг/м² 1 раз в день короткая инфузия, 1–3-й день.
- **Цитарабин**** 200 мг/м² круглосуточная инфузия, 1–7-й день.
- **#АТРА**** 45 мг/м² ежедневно, после еды (в 2 приема), 1–15-й день.

Консолидация (3-й курс)

- **#Идарубицин**** 12 мг/м² 1 раз в день короткая инфузия, 1 день.
- **#АТРА**** 45 мг/м² ежедневно, после еды (в 2 приема), 1–15-й день.

Поддерживающая терапия

- **Меркаптопурин**** 50 мг/м² 1 раз в день, постоянно в течение 2 лет от момента завершения консолидации.
- **#Метотрексат**** 15 мг/м² 1 раз в неделю в/в в течение 2 лет от момента завершения консолидации.
- **#АТРА**** 45 мг/м² ежедневно, после еды (в 2 приема), 1–15-й день каждого 3-го месяца в течение 2 лет от момента завершения консолидации.

Схема лечения ОПЛ по программе 7 + 3

Программа индукции/ консолидации	Препараты
7+3(1)+АТРА**	Цитарабин** 100 мг/м ² в/в 2 раза в сутки в 1–7-й день

	<ul style="list-style-type: none"> • Даунорубицин** 60 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й день или • митоксантрон** 10 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й день или • идарубицин** 12 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й день <p>АТРА** 45 мг/м² ежедневно, после еды (в 2 приема), до достижения ПР</p>
7+3(2)+АТРА**	<p>Цитарабин** 200 мг/м² в/в круглосуточно, в 1–7-й день</p> <ul style="list-style-type: none"> • Даунорубицин** 60 мг/м² в/в 1 раз в день в 3–5-й день или • митоксантрон** 10 мг/м² в/в 1 раз в день в 3–5-й день или • идарубицин** 12 мг/м² в/в 1 раз в день в 3–5-й день <p>АТРА** 45 мг/м² ежедневно, после еды (в 2 приема), до достижения ПР</p>

Дозировка, способ применения, нежелательные явления АТРА [4]**

Доза АТРА** составляет 45 мг/м² в день внутрь, доза может разделяться на 2 приема – утром и вечером после еды (желательно с определенным содержанием жиров). Препарат принимается ежедневно до достижения ПР (минимум 30 дней, но не более 90 дней).

На фоне терапии АТРА** возможно развитие следующих побочных эффектов:

- 1) головная боль, сонливость, могут определяться менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц, синдром Кернига), нистагм;
- 2) тошнота, рвота (развитие панкреатита);
- 3) температура, которая может быть как субфебрильной, так и подниматься до 40 °С.

При отмене АТРА** температура нормализуется в среднем через 24 ч. В некоторых случаях, когда есть трудности в дифференциальной диагностике природы лихорадки – инфекционная или на фоне приема ретиноидов, возможна отмена АТРА** на 1–2 дня. Фебрильная лихорадка чаще всего сопровождается симптоматикой АТРА-синдрома;

- 4) кожный зуд, сухость кожи и слизистых;
- 5) боли в костях;
- 6) отеки;
- 7) специфические инфильтраты (как лейкоиды) в коже, на глазном дне;
- 8) появление цитоза в спинномозговой жидкости (при исходном ее нормальном составе);
- 9) повышение уровня трансаминаз.

Побочные эффекты, развившиеся на фоне применения третиноина**, могут потребовать изменения терапии. Например, при тяжелых головных болях, болях в костях, которые не купируются анальгетиками, можно вводить небольшие дозы дексаметазона** (2–4 мг), но длительность его назначения должна быть короткой (максимально 7 дней), при сохранении головных болей можно уменьшить и дозу АТРА** до 25 мг/м².

При сохраняющихся головных болях (после исключения их анемической природы или в связи с введением АТРА**) целесообразно выполнить: 1) КТ-исследование или магнитно-резонансную томографию головы (с целью выявления кровоизлияния); 2) спинномозговую пункцию после адекватной трансфузиологической подготовки (переливание тромбоконцентрата) с целью исключения нейтролейкемии, инфекционного процесса (вирусный менингоэнцефалит, криптококкоз и др.).

Сухость кожи и слизистых лечат симптоматическими средствами (увлажняющий крем, полоскания), кожный зуд – препаратами для лечения зуда (включая антигистаминные препараты и анестетики), при тяжелых проявлениях кожного зуда – небольшими дозами (10–15 мг преднизолона**) глюкокортикоидов (очень редкая ситуация).⁶⁵

Повышение активности трансаминаз, изменения в анализах мочи (за исключением значительной протеинурии – >1 г/л) не требуют, кроме постоянного контроля, какого-либо терапевтического воздействия. Вновь возникшая значительная протеинурия может быть проявлением ДС или очень редким побочным эффектом. ДС купируют дексаметазоном**, если есть изолированная протеинурия – можно уменьшить дозу АТРА** до 25 мг/м².

Следует отметить, что гиперкоагуляционный синдром, развивающийся при ОПЛ, может служить основой для развития легочного аспергиллеза, особенно в условиях длительного применения по поводу фебрильной лихорадки широкого спектра антибактериальных средств и назначения дексаметазона** при подозрении на ДС.

Фебрильная лихорадка без выявленного очага инфекции (выполняется тщательный поиск инфекционного очага – катетер, парапроктит, инфильтрат половых губ, гайморит; осуществляется неоднократный рентгенологический (КТ) контроль легочной ткани, посевы крови из вены и катетера, контроль уровня галактоманнана в крови и т. д.) при отсутствии других побочных явлений может быть первым признаком развития ДС.

Также нередко при переливании значительных объемов жидкости у пациентов развивается перегрузка по малому кругу кровообращения (отек легких), что может имитировать картину ДС, поэтому необходим жесткий контроль диуреза, стимулирование диуреза, введение в/в нитратов, калийсберегающих диуретиков, кардиотоников.

В связи с тем, что развернутый ДС является жизнеугрожающим состоянием, при малейших признаках ДС:

- 1) фебрильная лихорадка без признаков инфекции,
- 2) дыхательная недостаточность +\– кровохарканье,
- 3) прибавка в массе тела (отеки +5 кг),
- 4) рентгенологическая картина с инфильтратами, похожая на легочный дистресс-синдром,
- 5) плевральный или перикардальный выпот,
- 6) гипотензия,
- 7) острая почечная недостаточность)

Немедленно назначается дексаметазон** 10 мг/м² 2 раза в день до купирования признаков ДС и с достаточно быстрой отменой впоследствии (общая продолжительность введения дексаметазона** – оптимально 7 дней, вследствие высокого риска развития инфекционных осложнений, особенно грибковых). Такой подход настоятельно рекомендуется, несмотря на тот факт, что ни один из вышеупомянутых признаков и симптомов не является патогномичным, и они сами по себе могут быть связаны с сопутствующими соматическими проблемами, такими как бактериемия, сепсис, грибковые инфекции или застойная сердечная недостаточность. При наличии инфекционного процесса, застойной сердечной недостаточности диагноз ДС не устанавливают, но даже в этих ситуациях назначение дексаметазона** оправдано. Частота назначения дексаметазона** во всех исследованиях никогда не совпадает с частотой развития ДС.

Развития синдрома дифференцировки опухолевых клеток можно ожидать как в первые дни приема АТРА**, так и после завершения введения противоопухолевых препаратов на фоне продолжающегося приема АТРА**, на выходе из агранулоцитоза, даже при низких цифрах лейкоцитов (например, $<2 \times 10^9/\text{л}$). Частота диагностики ДС зависит от программы лечения и критериев диагностики, варьируя от 2 до 50 %, на программе AIDA составляя 25 %.

Выделяют ДС: **средней тяжести** – 2-3 симптома (в среднем у 50 % пациентов) и **тяжелый** – 4 и более симптомов (в среднем у 50 %). Также отмечают **ранний ДС** (до 7 дней, примерно у 54 %) и **поздний** (8–14-й день – 5 %, 15–30-й день – 36 %, 31–46-й день = 5 %), которые отличаются по проценту летальности: 36 и 9 % соответственно.

При тяжелом ДС (искусственная вентиляция легких, острая почечная недостаточность) АТРА** должна отменяться, ее прием возобновляется после купирования дыхательной, печеночной и почечной недостаточности (можно в половинной дозе).

Временное прекращение терапии АТРА** показано лишь в случае развития серьезных проявлений синдрома дифференцировки ОПЛ (если у пациента развивается почечная недостаточность или требующий перевода в отделение интенсивной терапии

респираторный дистресс-синдром). Во всех других случаях терапия АТРА** должна быть продолжена.

Если на фоне назначения дексаметазона** и продолженного приема АТРА** регистрируется прогрессия ДС или отсутствие эффекта на введение дексаметазона**, то АТРА** следует отменить. Если после этого ответ на введение дексаметазона** получен, следует продолжить терапию до полного исчезновения симптомов, а затем возобновить АТРА**

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ промежуточного и низкого риска (группы риска в соответствии со старой классификацией ОПЛ) при наличии возможности применение в индукционной терапии комбинации АТРА** и АТО [31].

Уровень убедительности рекомендации – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: после сообщений об успешных результатах лечения АТО пациентов с рецидивами ОПЛ из Китая, а затем и из западных стран, был проведен ряд КИ, направленных на оценку эффективности АТО в индукционной терапии первичных ОПЛ [34–36]. Частота достижения ПР в этих исследованиях варьировала от 86 до 95 %. Однако следует отметить, что АТО сочетался с терапией АТРА** и/или ХТ.

Поскольку АТО стали широко применять в качестве терапии как 2-й, так и 1-й линии у пациентов с ОПЛ, то побочным эффектам, возникающим вследствие его использования, постоянно уделяют существенное внимание. К серьезным осложнениям относят синдром дифференцировки опухолевых клеток ОПЛ, развитие гиперлейкоцитоза, удлинение QT/QTс-интервала, периферическую полинейропатию, повреждение печени и почек [37,38].

- **Рекомендуется** продолжить лечение АТРА** до констатации полной гематологической ремиссии [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Не рекомендуется** менять стандартную индукционную терапию в зависимости от выявления маркеров, которые рассматриваются как факторы неблагоприятного прогноза (такие как вторичные хромосомные нарушения, мутация FLT3, экспрессия CD56 и BCR3 PML-RARA) [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Не рекомендуется** модифицировать лечение, основываясь на обнаружении бластных клеток в КМ, даже на 50-й и более день лечения (поздняя терминальная дифференцировка) и при выявлении химерного гена с помощью цитогенетического или молекулярного анализа в эти же сроки [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Лечение коагулопатии

- **Рекомендуется** пациентам с верифицированным ОПЛ в процессе индукционной терапии применять трансфузионную терапию тромбоконцентратами для поддержания уровня тромбоцитов крови $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и СЗП/криопреципитатом для поддержания уровня фибриногена >2 г/л, протромбинового индекса $>80\%$ [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: использование АТРА** не отменило агрессивной заместительной терапии компонентами крови, а лишь несколько уменьшило объемы используемых трансфузионных средств.

- **Не рекомендуется** использовать в рутинной практике гепарин натрия**, транексамовую кислоту**, другие антикоагулянты или ингибиторы фибринолиза, так как их преимущество остается спорным [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Лечение гиперлейкоцитоза

- **Рекомендуется** пациентам с верифицированным ОПЛ с гиперлейкоцитозом (особенно более $50 \times 10^9/\text{л}$) на фоне программы ХТ проведение плазмаферезов (плазмаобменов до 1,5–2 л) [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: выполнение плазмаферезов показано не только в качестве процедуры, направленной на профилактику и лечение синдрома распада опухоли, но также и на коррекцию коагуляционных осложнений (ДВС-синдром).

- **Не рекомендуется** пациентам с ОПЛ проведение лейкафереза из-за риска развития фатальных геморрагических осложнений и ДВС-синдрома [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Лечение побочных эффектов АТРА**. Профилактика и лечение синдрома дифференцировки опухолевых клеток

- **Рекомендуется** всем пациентам подбирать индивидуально режим терапии АТРА**, при необходимости его изменять для уменьшения побочного действия препарата и предотвращения развития или уменьшения проявлений ДС. [39].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ с количеством лейкоцитов $>10 \times 10^9/\text{л}$ назначать дексаметазон** в дозе 2,5 мг/м² 2 раза в сутки внутривенно (в/в) в течение 2–3 дней с целью профилактики развития ДС [39].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ с минимальными подозрениями на начало развития ДС незамедлительное назначение дексаметазона** в дозе 10 мг/м² или 20 мг 2 раза в сутки внутривенно до купирования ДС [39].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: введение дексаметазона** даже при малейшем подозрении на ДС является стандартным подходом к лечению ДС, несмотря на то что прямые доказательства тому, что профилактическое введение глюкокортикоидов снижает летальность, связанную с этим синдромом, отсутствуют. Тем не менее в неконтролируемых исследованиях было показано, что процент фатальных исходов при развитии ДС на фоне профилактического введения глюкокортикоидов у пациентов с лейкоцитами более $5 \times 10^9/\text{л}$ снижается.

Вероятность развития ДС опухолевых клеток выше у пациентов с инициальным лейкоцитозом ($>5 \times 10^9/\text{л}$) и нарушением функции почек (креатинин >123 мкмоль/л). Поэтому раннее начало ХТ в сочетании с АТРА** и профилактическое введение глюкокортикоидов являются стандартным подходом к лечению в этой угрожающей жизни ситуации. У пациентов с числом лейкоцитов $>10 \times 10^9/\text{л}$ ХТ обычно начинается в течение нескольких часов после приема первой дозы АТРА**. Именно это позволяет взять под контроль коагулопатию при одновременном снижении риска развития ДС, частота которого особенно высока у этих пациентов.

- **Рекомендуется** временное прекращение специфической терапии (АТРА**) только в случаях тяжело протекающего ДС [1–3,5,39].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Оценка эффективности индукционной терапии

Результаты морфологического, цитогенетического и молекулярного исследований в конце индукционной терапии должны интерпретироваться с большой осторожностью. Как уже отмечалось, морфологические особенности, обнаруживающиеся в процессе дифференцировки бластных клеток на фоне таргетной терапии, встречаются даже после нескольких недель от начала лечения (до 40–50 дней) и могут привести к ошибочному установлению первичной резистентности. Кроме того, задержка дифференцировки бластных клеток может привести к обнаружению клеток с t (15;17) методами стандартной цитогенетики или FISH, в особенности когда эти тесты выполняются в ранние периоды после завершения индукционного курса. Эти морфологические и цитогенетические исследования не должны приводить к модификации лечения. А лечение с АТРА** должно быть

продолжено, чтобы обеспечить достаточное время для терминальной дифференцировки бластных элементов. Как обсуждалось выше, ПР достигается практически во всех случаях ОПЛ с доказанным химерным геном PML-RAR α .

Молекулярное исследование после первого курса индукционной терапии не имеет большого клинического значения, так как положительный результат ПЦР на этой стадии может отражать задержку созревания опухолевых клеток, а не истинную резистентность. Таким образом, врачи должны воздерживаться от терапевтических решений на основе результатов в эти контрольные сроки. В противоположность этому, результаты ПЦР-анализа, проведенного после завершения консолидации, позволяют определять риск рецидива у конкретного пациента.

Консолидирующая терапия

Необходимость консолидации и длительной поддерживающей терапии при ОПЛ доказана еще в «доретиноидную эру». С момента внедрения ATRA** было показано, что молекулярная ремиссия ОПЛ достигается примерно у 95 % пациентов после трех последовательных курсов ХТ с антрациклинами (1 индукционный и 2 консолидирующих). Данный факт и стал основой для принятия этого подхода как стандарта консолидирующей терапии [1–3,5,40]. Однако некоторые вопросы, связанные с этой фазой терапии, остаются спорными.

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ, завершившим индукционный этап лечения, применение консолидирующей терапии с включением ATRA** для снижения вероятности развития рецидива заболевания [1–3,5,40].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: применение #ATRA** в стандартной дозе (45 мг/м² в день) в течение 15 дней в сочетании с ХТ в период консолидирующего лечения снижает риск развития рецидива [41]. Российская группа по лечению ОЛ рекомендует применение ATRA** на всех этапах терапии ОПЛ [4].

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ, получавшим на индукционном этапе ATRA** и ХТ, проводить 3 курса консолидации, включающей антрациклины (идарубицин**, даунорубицин** и митоксантрон**) (см. выше)

Уровень убедительности рекомендации – А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ высокого риска, получавшим на индукционном этапе ATRA** и ХТ, проводить консолидацию с включением по крайней мере 1 курса ХТ со стандартными или средними дозами цитарабина** (см. выше) [42].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: со времени первого успешного опыта использования даунорубицина** в качестве монотерапии и до настоящего времени роль цитарабина** при ОПЛ остается спорной. Ни одно из исследований, проведенных до появления АТРА**, в том числе рандомизированных, не показало преимуществ добавления цитарабина** к антрациклинам по сравнению с использованием высоких доз антрациклинов. С включением в большинство классических протоколов АТРА** споры о роли цитарабина** остались нерешенными [31].

Следует отметить, что совместный анализ результатов лечения пациентов, включенных в исследования РЕТНЕМА и Европейской группы ОПЛ, продемонстрировал одинаково низкую частоту развития рецидивов у пациентов моложе 65 лет с лейкоцитами $<10 \times 10^9/\text{л}$ в дебюте заболевания независимо от того, какую терапию им проводили: монотерапию антрациклинами или антрациклины в сочетании с цитарабином**. Тем не менее были получены результаты в пользу включения цитарабина** у пациентов высокого риска с инициальным лейкоцитозом $>10 \times 10^9/\text{л}$, поскольку частота развития рецидивов на монотерапии антрациклинами была выше [42].

Российская исследовательская группа предлагает применять цитарабин** у пациентов из группы высокого риска в период консолидации в качестве одного из трех курсов консолидации (цитарабин** 200 мг/м² в день в виде постоянной в/в инфузии в течение 7 дней в сочетании с митоксантроном** 10 мг/м² в 1–3-й дни) в рамках протокола AIDA [4].

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ, получавшим на индукционном этапе АТРА** и АТО, проводить консолидацию также комбинацией АТРА** и АТО (см. выше) [37,38].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: как уже отмечалось, АТО является одним из самых эффективных препаратов в лечение ОПЛ. После одного индукционного курса необходимо его применять и в период консолидации. Доказательных исследований, указывающих на оптимальную продолжительность курсов консолидации, их число, необходимость сочетания с АТРА**, пока не проведено. В настоящее время проведены рандомизированные проспективные исследования, которые доказали высокую эффективность АТО при низкой токсичности в лечении пациентов с ОПЛ из группы низкого и промежуточного риска. В этих исследованиях были предусмотрены четыре 4-недельных курса консолидации АТО и восемь 2-недельных курсов АТРА** [37,38].

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ, завершившим программу консолидирующей терапии, молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене PML-RARA методом ПЦР с чувствительностью по крайней мере 1×10^{-4} по КМ для оценки

молекулярной ремиссии [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Не рекомендуется** у пациентов с ОПЛ в первой молекулярной ремиссии выполнять ауто- или алло-ТГСК [1–3,5,40].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: выполнение ТГСК у пациентов с ОПЛ в первой ПР не показано. Для крайне незначительной части пациентов с персистенцией МОБ после завершения консолидации алло-ТГСК следует рассматривать лишь в том случае, если есть подходящий НЛА-идентичный донор. Из-за того, что у этих пациентов могут отмечаться ранние рецидивы, может быть использована дополнительная терапия (например, АТО) с целью контроля заболевания и для достижения молекулярной ПР перед трансплантацией.

В настоящее время почти весь опыт в ТГСК был основан на использовании миелоаблативного режима кондиционирования. Данных о применении режима пониженной интенсивности при этом заболевании нет.

У пациентов из группы высокого риска развития рецидива после достижения молекулярной ПР может быть осуществлена заготовка аутологичных стволовых клеток крови с целью выполнения ауто-ТГСК как консолидирующей терапии. При этом необходимо, чтобы в собранном клеточном субстрате методом ПЦР химерный транскрипт не определялся. Несмотря на хорошие результаты, достигнутые при использовании этого подхода, роль трансплантации является неопределенной, поскольку, как показал ряд исследований, долгосрочная ремиссия может быть достигнута с помощью нескольких курсов АТО.

Поддерживающая терапия

- **Рекомендуется** у пациентов с ОПЛ, завершивших программу индукции и консолидации ремиссии без применения АТО, проводить поддерживающее лечение АТРА**, метотрексатом** и меркаптопурином** в течение двух лет либо до констатации рецидива [33,43].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: несмотря на то что эффективность поддерживающей терапии была доказана в двух рандомизированных исследованиях [33,43], продолжают дискуссии о необходимости ее применения у пациентов в молекулярной ремиссии.

Российская исследовательская группа рекомендует использовать длительную 2-летнюю поддерживающую терапию у всех пациентов с ОПЛ независимо от группы риска при обязательном молекулярном мониторинге МОБ и оптимальным считает поддерживающее лечение по программе AIDA [4].

Поддерживающая терапия меркаптопурином** в дозе 50 мг/м² 1 раз в день постоянно (молоком не запивать) и #метотрексатом** в дозе 15 мг/м² 1 раз в неделю начинается через 30 дней после последнего курса консолидации. #АТРА** – в течение 2 нед. (1–15-й дни) и применяется 1 раз в 3 мес. [4].

ХТ прекращается через 2 года от момента завершения консолидации, если в течение всего периода наблюдения не были определены молекулярные рецидивы.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ, получающим поддерживающую терапию, регулярное выполнение общего анализа ПК с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа ретикулоцитов и тромбоцитов для своевременной модификации доз цитостатических препаратов [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза 6-МП
более 2,0x10 ⁹ /л	более 100x10 ⁹ /л	100% дозы
от 1,0x10 ⁹ /л	от 50x10 ⁹ /л	50% от дозы
до 2,0x10 ⁹ /л	до 100x10 ⁹ /л	
менее 1,0x10 ⁹ /л	менее 50x10⁹/л	0%

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ, получающим поддерживающую терапию, с частотой 1 раз в 3 мес выполнять цитологическое исследование пунктата КМ, а также молекулярно-генетическое исследование гена PML-RARA методом ПЦР с чувствительностью по крайней мере 1×10^{-4} по КМ для контроля МОБ и своевременной диагностики рецидива [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при констатации молекулярного рецидива (дважды позитивный ответ ПЦР или сочетание ПЦР и FISH), возникшего на фоне поддерживающего лечения, терапия изменяется.

Особые случаи ОПЛ

Пациенты старшей возрастной группы

- **Рекомендуется** пациентов старше 60 лет в хорошем соматическом статусе лечить так же, как и остальных пациентов с ОПЛ с учетом коррекции доз цитостатических препаратов [45].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: в отличие от других форм ОМЛ, ОПЛ у пожилых пациентов выявляется сравнительно редко и имеет относительно благоприятный исход. Эффективность лечения

пожилых пациентов с ОПЛ сопоставима с таковой у молодых. Кроме того, пожилых пациентов чаще всего относят к группе низкого риска по сравнению с молодыми. Однако у пожилых лиц значительно выше показатели токсичности, обусловленной терапией (более высокая частота развития сепсиса и увеличение смертности, связанной с лечением). Российская исследовательская группа рекомендует применять у пожилых пациентов протокол AIDA, в котором предусмотрено снижение дозировок антрациклинов [4].

Пациенты с тяжелой сопутствующей патологией

- **Рекомендуется** пациентам с тяжелой сопутствующей патологией рассмотреть возможность лечения комбинацией АТРА** и АТО без использования цитостатических препаратов [1–3,5,40].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: было разработано несколько альтернативных подходов в лечении пациентов с ОПЛ, направленных на сведение к минимуму применения ХТ. Большинство из них основаны на применении АТРА** и АТО с минимальной ХТ или без ХТ. Эти подходы могут быть использованы у пожилых и молодых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, которым интенсивная ХТ противопоказана (например, у пациентов с кардиальной патологией или другой серьезной органной патологией). Как и при терапии АТРА** с антрациклинами, целью лечения у таких пациентов должно быть достижение молекулярной ремиссии с постоянным мониторингом МОБ с целью определения необходимости в дополнительной терапии.

Лечение ОПЛ при беременности

Диагностика ОПЛ во время беременности – событие довольно редкое, но тем не менее вполне реальное. В этой ситуации вопрос решается схожим с лечением всех ОЛ образом [46]. При диагностике ОПЛ в I триместре рекомендуется прерывание беременности. Эта процедура должна выполняться в условиях полной трансфузионной обеспеченности тромбоцитными концентратами, СЗП. После аборта немедленно начинается терапия АТРА**. Если на момент планируемой процедуры у пациентов отмечается генерализованный ДВС-синдром, то прерывание беременности целесообразно отложить до купирования геморрагических осложнений, которые могут быть нивелированы как симптоматически, так и – в случаях быстрого развития лейкоза – с помощью полнодозной адекватной ХТ. В последнем случае беременность может быть прервана после достижения ПР – через 30–45 дней. Выполнение программной терапии ОПЛ при беременности сталкивается с вопросом о доказанных тератогенных эффектах АТРА**, которые обусловлены ее антиангиогенными свойствами. Поэтому использование третиноина** в I триместре, когда происходит закладка всех органов плода, потенциально опасно. Применение ее в сочетании с ХТ во II и III

триместре, после формирования плаценты, не только оправдано, но и необходимо. Курсы ХТ могут быть стандартными (7 + 3 с дозой даунорубицина** 60 мг/м² на введение) либо быть основаны на протоколе AIDA (монотерапия идарубицином**). Международные эксперты предостерегают, что идарубицин** способен проникать через плацентарный барьер в большей степени, чем даунорубицин**.

Российской исследовательской группой накоплен опыт по лечению 10 беременных с доказанным ОПЛ [47]. Применение монотерапии идарубицином** в сочетании с АТРА** оказалось высокоэффективным и менее токсичным в сравнении с 7 + 3, аномалий плода не выявлено. В литературе также существуют отдельные описания случаев по лечению ОПЛ у беременных. Во всех сообщениях лечение прошло успешно, не было зарегистрировано врожденных аномалий плода, все дети родились здоровыми. Тем не менее в ряде случаев сообщается о преходящих нарушениях ритма у плода. В связи с этим на фоне приема АТРА** и введения антрациклинов рекомендуется тщательный мониторинг сердечной деятельности у плода.

После родоразрешения рекомендуется начинать последующий курс ХТ не ранее чем через 2 нед. Кормление грудью запрещено. Курс консолидации после родов должен быть выбран менее интенсивным (в частности, из протокола AIDA курс 1-кратного введения идарубицина** или 4-дневное введение малых доз идарубицина**), поскольку вероятность развития фатальных инфекционных осложнений у пациентов после родов очень высокая. Целесообразно начать прием АТРА** и в конце 2-недельного цикла выполнить введение цитостатических препаратов.

- **Рекомендуется** пациенткам при диагностике ОПЛ в течение I триместра беременности выполнить искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям [46,48].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: АТРА** обладает высоким тератогенным действием и запрещена для использования в I триместре беременности.

- **Не рекомендуется** применять производные мышьяка, как высоко эмбриотоксичные, в любом триместре беременности [47,49]

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** у пациенток с ОПЛ в I триместре беременности, не желающих прерывать беременность, в качестве индукции использовать даунорубицин** в монотерапии или в сочетании с цитарабином** в дозах, аналогичных таковым при лечении небеременных пациенток (см. выше.) [46].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** пациенткам с ОПЛ, диагностированным во II или III триместре беременности, в качестве индукции использовать АТРА** в комбинации с идарубицином** (см. выше) [47].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** беременным пациенткам выполнять родоразрешение методом кесарева сечения [47].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: выбор способа родоразрешения определяется состоянием плода, соматическим статусом пациентки, гематологическими показателями и строго в соответствии с акушерскими показаниями. Самопроизвольные роды могут быть выбраны как способ родоразрешения только при наличии у пациентки ремиссии ОМЛ, удовлетворительных показателей общего анализа крови, при хорошем соматическом статусе пациентки и состоянии плода.

- **Рекомендуется** беременным пациенткам, получающим лечение по поводу ОПЛ, родоразрешение выполнять в период между курсами (оптимально на 33–34-й неделе) [47].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: несмотря на безопасность ХТ во II и III триместре беременности, ее проведение связано с высоким риском спонтанных аборт и преждевременных родов.

- **Рекомендуется** выполнять еженедельный комплекс исследований для оценки функционального состояния плода с особым вниманием к кардиальной функции на фоне программной ХТ ОПЛ [46].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** при плановом преждевременном родоразрешении на сроке 24–35 нед проводить профилактику синдрома острого респираторного дистресса у новорожденного – в/в введение дексаметазона** 12 мг 2 введения через 12 часов за 2 суток до родов [50].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Не рекомендуется** кормление грудью после родоразрешения на фоне продолжающейся ХТ [46].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Не рекомендуется** женщинам с ОПЛ планирование беременности в период лечения АТРА** во время консолидирующей или поддерживающей терапии (тератогенный эффект АТРА**) [48].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Лечение рецидива ОПЛ

По данным разных исследований, применение монотерапии АТО в лечении рецидива ОПЛ позволяет достичь 2-й молекулярной ремиссии в 70–90 % случаев [51,52]. В то же время использование трансплантационных подходов у пациентов, которым достигнута 2-я ремиссия ОПЛ, показывает их преимущество перед использованием только АТО содержащих программ. Хотя алло-ТГСК характеризуется, по данным некоторых исследований, меньшей вероятностью развития повторных рецидивов после ТГСК по сравнению с ауто-ТГСК, летальность, связанная с лечением, делает этот подход у пациентов во второй ремиссии ОПЛ менее предпочтительным по сравнению с ауто-ТГСК [54]. Ожидать высокую эффективность ауто-ТГСК в то же время следует только у пациентов с достигнутой 2-й молекулярной ремиссией.

- **Рекомендуется** у пациентов с подтвержденным молекулярным рецидивом ОПЛ (определенным как 2 последовательных ПЦР-положительных анализа со стабильным нарастанием уровня PML-RARA-транскрипта) незамедлительно начать терапию, включающую АТРА** и АТО, с целью предотвращения развернутого рецидива [51,52].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: хотя АТРА** в сочетании с ХТ может быть использована в качестве терапии спасения, схемы на основе АТО в настоящее время считаются 1-й линией лечения рецидива ОПЛ.

- **Рекомендуется** пациентам, у которых получена 2-я молекулярная ПР, рассмотреть возможность выполнения ауто-ТГСК [53].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: ауто-ТГСК может выполняться только в случае, если в заготовленном аутооттрансплантате отсутствует молекулярный маркер.

- **Рекомендуется** пациентам, у которых не достигнута 2-я молекулярная ремиссия, рассмотреть возможность выполнения алло-ТГСК [54].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** для пациентов с рецидивом ОПЛ, протекающим только с поражением ЦНС, индукционная терапия из минимум еженедельного (оптимально 2 раза в неделю) интратекального введения 3 препаратов (#метотрексата** 15 мг, цитарабина** 30 мг и дексаметазона** 4 мг) до полной элиминации опухолевых клеток из спинномозговой жидкости, затем выполняется от 6 до 10 интратекальных введений в качестве консолидации. Параллельно должно проводиться системное лечение как при костномозговом рецидиве [55].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Терапия ОПЛ, индуцированного предшествующей химиотерапией

- **Рекомендуется** лечение пациентов со вторичным ОПЛ как первичного ОПЛ с поправкой на возможную кардиотоксичность вследствие предшествующей терапии антрациклинами и перенесенных инфекционных осложнений [1–3,5,40].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Сопроводительная терапия

- **Рекомендуется** всем пациентам сопроводительная терапия для профилактики осложнений на фоне основной терапии [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: применяется назначение аллопуринола** (300 мг/м²) в первые часы диагностики ОЛ. Объем вводимой жидкости при ОПЛ (раствор натрия хлорида**, раствор декстрозы**, СЗП, криопреципитат, альбумин**, при необходимости, тромбоциты, эритроциты) в течение суток может составлять более 3 л, поэтому необходимы очень жесткий контроль водного баланса и стимуляция диуреза. Также следует помнить, что гиперволемиа при ОПЛ может провоцировать более высокий риск легочных осложнений, сердечной недостаточности, имитировать синдром дифференцировки опухолевых клеток.

Важным для купирования осложнений на фоне начала ХТ при гиперлейкоцитозе, особенно на фоне большой волемической нагрузки и коагуляционных нарушений, является выполнение плазмаобмена.

Назначение антибактериальных, противогрибковых для системного применения, противовирусных средств регламентируется при ОПЛ теми же правилами, которые используются в лечении ОМЛ. Применение колониестимулирующих факторов при ОПЛ не показано.

Рекомендуется проведение сопроводительной терапии по контролю коагулопатии при рассмотрении диагноза ОПЛ, с содержанием свежзамороженной плазмы, перифибриногена и/или криопреципитата и переливания тромбоцитарной массы для поддержания концентрации фибриногена и количества тромбоцитов более 100- 150 мг/дл и $30\text{-}50 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно, при этом мониторинг вести не менее раза в день (и чаще в случае необходимости). Такая заместительная терапия должна продолжаться во время индукционной терапии до исчезновения всех клинических и лабораторных признаков коагулопатии. Факторы, определяющие повышенный риск развития смертельной кровопотери: пациенты с активным кровотечением, гипофибриногемия (<100 мг/дл) или повышенный уровень продуктов деградации фибрина или D-димеры в сочетании с продленным временем свертывания крови или активированным частичным тромбопластиновым временем, а также показывающие повышенное содержание лейкоцитов

или бластов в периферической крови, уровень креатинина с отклонением от нормы или плохое общее состояние.

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Эритроцитарная масса/взвесь (уровень доказательности D):

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

Возраст (лет)	Триггерный уровень Hb (г/л)
<25	35-45
25-50	40-50
50-70	55
>70	60

Концентрат тромбоцитов (УД – D):

- При снижении уровня тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ проводится трансфузия

аферезных тромбоцитов с целью поддержания их уровня не ниже $30-50 \times 10^9/\text{л}$ в особенности в первые 10 дней курса.

- При наличии высокого риска геморрагических осложнений (возраст старше 60 лет, гиперлейкоцитоз (более $10 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровня креатинина более 140 мкмоль/л) необходимо поддерживать уровень тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$.
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма (УД – D):

- Трансфузии СЗП для поддержания уровня фибриногена более 2 г/л , протромбинового индекса - более 80%;
- Трансфузии проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств;
- Пациенты с $\text{MHO} \geq 2.0$ (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона (аналог витамина К) не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.
- **Не рекомендуется** у пациентов с верифицированным ОПЛ применять #гидроксикарбамид**, так как он увеличивает риск тяжелых геморрагических осложнений [2].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #гидроксикарбамид** (в режиме, зарегистрированном для хронического миелолейкоза, до 2 г) может быть использован в случае развития лейкоцитоза на фоне терапии АТО и АТРА**.

- **Рекомендуется** всем пациентам при проведении ХТ с целью профилактики тошноты и рвоты использовать противорвотные препараты [56].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам, получающим 2-летнюю поддерживающую терапию меркаптопурином** и метотрексатом**, назначать профилактику пневмоцистной пневмонии #ко-тримоксазолом (сульфаметоксазолом + триметопримом)** по 480 мг 2 раза в сутки [57].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** при возникновении острого или хронического болевого

синдрома уточнение этиологии боли; при выявлении очага воспаления – проведение необходимых мероприятий по его лечению согласно соответствующим клиническим рекомендациям (включая при необходимости хирургическое лечение); при исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома рекомендуется проведение обезболивающей терапии согласно существующим протоколам обезболивания, в том числе по показаниям – с применением опиоидных анальгетиков, с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями [58].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Цитотоксические и адъювантные лекарственные средства	Триоксид мышьяка	0,15мг/кг/сут Внутривенное	А
	Третиноин АТРА	45мг/м ² /сут Внутрь	А
	Цитарабин	1г/м ² , 150мг/м ² Внутривенное, подкожное введение	А
	Даунорубицин	25 мг/м ² /сут 45мг/м ² /сут 60мг/м ² /сут Внутривенное введение	А
	Идарубицин	12мг/м ² Внутривенное введение	А
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Ондансетрон	8мг за 30мин-1 час до введения цитостатических препаратов Внутривенное введение Внутрь	С

	Трамадол	100мг/2мл внутривенное введение 50мг, 100мг внутри	А
--	----------	---	---

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Цитотоксические и адъювантные лекарственные средства	Метотрексат	15мг интратекальное введение 15мг/м ² внутри	А
	Меркаптопурин	50мг/м ² внутри	В
	Филграстим	5мг/кг/сут подкожное введение	А
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Дексаметазон	2,5мг/м ² каждые Внутривенное введение	А
	Аллопуринол	300мг/м ² Внутри	-
	Пиперациллин тазобактам	4,5г каждые 6ч Внутривенное введение	А
Антибактериальные средства	Офлоксацин	200мг 1р/сут Внутривенное введение	-
	Амикацин	1500-2000 мг/сут каждые 24 часа Внутривенное введение	-
	Ванкомицин	1 г нагрузочная доза, 2 г каждые 24 часа Внутривенное	-

	введение	
Гентамицин	7 мг/кг/сут каждые 24 часа Внутривенное введение	-
Метронидазол	0,5% 100мл Внутривенное введение 250 мг в таб внутрь	-
Имипенем	Внутривенное введение	-
Колистиметат натрия	9 МУ нагрузочная доза, 4,5 МУ каждые 12 часов Внутривенное введение	-
Меропенем	1-2г каждые 6-8 часов Внутривенное введение	-
Линезолид	600мг каждые 12 часов Внутривенное введение	-
Левофлоксацин	500 мг/100 мл, Внутривенное введение 500мг Внутрь	-
Цефтазидим	6 г каждые 24 часа Внутривенное введение	-
Цефепим	2 г каждые 8 часов Внутривенное введение	-

	Ципрофлоксацин	200 мг/100 мл 2р/сут Внутривенное введение 500мг 2р/сут Внутрь	-
	Эртапенем	1г каждые 12 часов Внутривенное введение	-
	Сульфаметоксазол /триметоприм	10 мг/кг/сут каждые 6 часов Внутривенное введение Внутрь	-
	Амфотерицин В	0,5—0,7 мг/кг 1р/сут Внутривенное введение	-
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное введение 200мг 2р/сут Внутрь	-
	Итраконазол	200мг 2р/сут Внутрь	-
	Каспофунгин	50мг/сут Внутривенное введение	-
	Микофунгин	Внутривенное введение	-
	Флуконазол	400мг 1р/сут Внутривенное введение	-
	Анидулафунгин	200мг в 1 день, далее 100мг/сут Внутривенное введение	-
	Позаконазол	400 мг 2 раза в сутки 3 дня, 400 мг	-

		1 раз в день Внутрь	
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	400мг 2р/сут Внутривенное введение	-
	Ганцикловир	500мг Внутривенное введение	-
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Аминокапроновая кислота	5% 100 мл Внутривенное введение	-
	Губка гемостатическая	Местно	-
	Надропарин	0,3мл Подкожное введение	-
	Эноксапарин	20-40мг 1р/сут Подкожное введение	-
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	500 МЕ Внутривенное введение	-
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	2% 2мл Местное применение	-
	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]	50 мг/мл- 50 мл Внутривенное введение	-
	Омепразол	40мг внутривенное введение 20мг 2р/сут внутрь	-
	Фамотидин	20мг 1-2р/сут Внутривенное введение	-
	Амброксол	30мг 2-3р/сут Внутрь	-

	Амлодипин	5мг 1р/сут Внутрь	-
	Каптоприл	25-50мг 2р/сут Внутрь	-
	Лизиноприл	5мг 1 р/сут Внутрь	-
	Лактулоза	15-45мл Внутрь	-
	Спиронолактон	100-200мг внутрь	-
	Повидон – йод	6-10 раз в день полоскание полости рта в разведении 1:10 Наружное применение	-
	Тобрамицин	0,3% 5мл глазные капли	-
	Фолиевая кислота	5мг/сут внутрь	-
	Фуросемид	20-40мг/сут Внутривенное введение Внутрь	-
	Хлоргексидин	6-10 раз в день полоскание полости рта Наружное применение	-

Хирургическое вмешательство: при развитии инфекционных осложнений пациентам могут также проводиться вмешательства, направленные на дренирование/устранение инфекционного очага.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	У пациента с подозрением на ОПЛ выполнен сбор анамнеза (в том числе семейного и профессионального) и жалоб	Да/нет
2.	Пациенту с подозрением на ОПЛ проведено физикальное обследование, включающее измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния кожных покровов, костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического	Да/нет

	синдрома, наличие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной, нервной системы	
3.	Пациенту с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии выполнен общий анализ ПК с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа ретикулоцитов и тромбоцитов	Да/нет
4.	Пациенту с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии выполнен биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, калий, натрий, кальций, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, трансаминазы аланиновая и аспарагиновая, билирубин общий, свободный и связанный)	Да/нет
5.	Пациенту с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии выполнено исследование свертывающей системы крови (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген)	Да/нет
6.	У пациента с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии выполнено УЗИ органов брюшной полости с определением размеров печени, селезенки и внутрибрюшных лимфатических узлов, а также УЗИ органов малого таза у женщин и предстательной железы у мужчин	Да/нет
7.	У пациента с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии выполнена рентгенография и/или КТ органов грудной клетки	Да/нет
8.	У пациента с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии выполнена КТ головного мозга	Да/нет
9.	У пациента с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии получен цитологический препарат КМ путем пункции и выполнено цитологическое и цитохимическое исследование опухолевых клеток в аспирате КМ	Да/нет
10.	Пациенту с ОПЛ выполнено цитогенетическое и/или FISH	Да/нет

	исследование и ПЦР-исследование химерного транскрипта в пункте КМ	
11.	У пациента с подозрением на ОПЛ незамедлительно, до генетического подтверждения диагноза, начата сопроводительная терапия, направленная на коррекцию гемостаза, и специфическая терапия АТРА**	Да/нет
12.	Пациенту с верифицированным ОПЛ проведена специфическая терапия, включающая дифференцирующее лечение (АТРА**) и цитотоксическую терапию либо АТО	Да/нет

Дальнейшее ведение:

Для пациентов группы высокого риска, >60 лет или у которых были длительные перерывы во время консолидации рекомендуется проводить исследование костного мозга методом ПЦР каждые 3 месяца в течение 2 лет для выявления молекулярного рецидива. Риск рецидива у пациентов группы низкого риска, которые находятся в молекулярной ремиссии после завершения консолидации, является низким, и исследование костного мозга может быть необязательным вне рамок клинического испытания. Ранее проведение исследования костного мозга являлись стандартом; в настоящее время в связи с более новыми и более эффективными схемами лечения мониторинг костного мозга утратил свою ценность.

При отсутствии данных за лейкомический процесс, пациент снимается с терапии. Наблюдение осуществляют в течение 5 лет от момента достижения ремиссии.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОГО
ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ОСТРОМ
ПРОМИЕЛОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ**

ТАШКЕНТ 2025

ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

Ведение. ОПЛ относят к острым миелоидным лейкозам (ОМЛ), которые представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови, возникающих в результате мутации в стволовой клетке-предшественнице гемопоэза, в результате чего происходит блок дифференцировки и начинается неконтролируемая пролиферация недифференцируемых опухолевых кроветворных клеток, вытесняющих нормальные.

Острый промиелоцитарный лейкоз – особый вариант острого миелоидного лейкоза с преобладанием аномальных промиелоцитов, характеризующийся генетическими мутациями, приводящими к рекомбинации гена *RARA* с геном *PML* (мутация **t (15; 17) (q22; q12)**) или с другими генами-партнерами.

ОПЛ представляет собой четко очерченную нозологическую форму в рамках ОМЛ с настолько характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжелый геморрагический синдром, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, ДВС-синдром, обычно – лейкопения), что диагноз порой можно установить, основываясь лишь на клинических проявлениях. Тем не менее именно этот вариант ОМЛ требует жесткой верификации диагноза молекулярно-генетическими методами. Это обусловлено тем, что именно с ОПЛ связано одно из самых принципиальных открытий в области биологии лейкозов: обнаружен феномен дифференцировки бластных клеток ОПЛ под воздействием дериватов ретиноевой кислоты – 13-цис-ретиноевой, полностью транс-ретиноевой (третиноин, АТРА), 9-цис-ретиноевой кислоты. Именно АТРА стала первым так называемым таргетным препаратом. Применение АТРА революционным образом изменило исходы терапии ОПЛ.

Этиология ОПЛ в большинстве случаев неизвестна. В последние годы описывается все больше случаев возникновения ОПЛ как вторичного лейкоза, связанного с предшествующей химиотерапией (ХТ) и облучением. Большие многоцентровые исследования свидетельствуют о том, что вторичный ОПЛ в большинстве случаев возникает не позднее трех лет после завершения ХТ по поводу первичного

онкологического заболевания ингибиторами топоизомеразы II (антрациклины, или митоксантрон, реже этопозид).

Истинная частота возникновения ОПЛ неизвестна, поскольку в регистры заболеваемости ОПЛ вносят вместе с другими вариантами ОМЛ. Считается, что ОПЛ встречается в 5–15 % всех случаев ОМЛ. Заболевание диагностируется во всех возрастных группах, его частота крайне низка у пациентов в возрасте до 10 лет. В возрастной группе от 0 до 17 лет частота ОПЛ среди всех случаев ОМЛ составляет 3–4 %. В возрасте от 10 до 20 лет вероятность возникновения ОПЛ постепенно возрастает, затем наблюдается плато до возраста 60 лет, после чего вероятность возникновения заболевания снижается. Большинство случаев ОПЛ диагностируют в возрасте от 20 до 60 лет. Медиана возраста при диагностике ОПЛ составляет 38 лет.

Методы, подходы, процедуры диагностики и лечения

Пациентам с ОПЛ рекомендовано проводить любое **оперативное вмешательство** или **проведение инвазивной процедуры** под прикрытием заместительной терапии (если оно требуется- тромбоциты менее 50×10^9 , нейтропения IV степени, анемия IV степени).

1) **цель проведения процедуры или вмешательства:** устранение осложнений основного заболевания, либо другой патологии требующей хирургического вмешательства.

2) **противопоказания к процедуре или вмешательству:**

- Противопоказания к проведению процедуры согласно протоколам того профиля по которому планируется вмешательство.

3) **показания к процедуре или вмешательству** – развившееся осложнение требующее незамедлительного или планового хирургического вмешательства.

4) **требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство;**

Специалист должен обладать дипломом ВОП и специализацией по направлению, по которому планируется вмешательство. Хирургическое лечение пациентов с ОМЛ проводится после консультации с врачом гематологом перед процедурой.

5) **перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

- Общий анализ крови.
- Определение группы крови и резус фактора
- Общий анализ мочи.
- Биохимический анализ крови.
- Коагулограмма.
- Маркеры гепатитов.

— Обследование на ВИЧ инфекцию, RW.

6) **требования к проведению процедуры или вмешательства:** процедура должна проводиться в специализированном учреждении/ многопрофильном стационаре/гематологическом центре в специально выделенном помещении, предназначенном для проведения подобных процедур.

7) **требования к подготовке пациента** (описание процесса подготовки пациента к проведению процедуры или вмешательство), а также непосредственная методика проведения процедуры (вмешательства);

Пациентом первичным ОМЛ и рецидивом заболевания требуется заместительная гемокомпонентная терапия по показаниям после консультации гематолога.

8) **индикаторы эффективности процедуры или вмешательства:**

- устранение осложнения, приведшего к хирургической процедуре или хирургическому вмешательству.

Стерильная пункция.

1) **цель проведения процедуры или вмешательства:**

- с целью уточнения или опровержения диагноза;
- с целью мониторинга эффективности терапии;
- с целью уточнения ремиссии или рецидива заболевания;

2) **противопоказания к процедуре или вмешательству:**

- низкое количество тромбоцитов менее $10-20 \times 10^9/\text{л}$;
- тяжелые нарушения свертываемости крови;
- пожилой возраст в случаях, когда стерильная пункция не является единственно возможным способом диагностики;
- острые воспалительные и инфекционные поражения в месте предполагаемого прокола кожи;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (вопрос о целесообразности пункции решается индивидуально).

3) **показания к процедуре или вмешательству:**

- подозрение на злокачественное заболевание крови;

- определение стадии заболевания крови;
- длительная, плохо поддающаяся лечению анемия;
- наличие выраженной тромбоцитопении, нарушения в свертывающей системе или заболеваний гемостаза;
- контроль качества проводимой химиотерапии при раке крови и иных заболеваний крови;
- необходимость подтверждения ремиссии после лечения заболевания крови;
- диагностика побочных эффектов при длительном лечении гормонами;
- после лучевой терапии, в любых случаях, когда в анализе крови отмечаются непонятные изменения, не укладывающиеся в клиническую картину имеющегося у пациента заболевания.

4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство:
 стерильную пункцию проводит врач гематолог.

- Объяснить пациенту о процедуре: всевозможные риски и осложнения;
- Подготовить все необходимые инструменты для процедуры: анестетики - лидокаин, новокаин; игла кассирского; предметные стекла и/или пробирки;

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

- Клинический анализ крови;
- Коагулограмма (АЧТВ, Протромбин (по Квику, в%), МНО, протромбиновое время, фибриноген, XII-а зависимый фибринолиз, Антитромбин III, протеин С или исследование антикоагулянтного потенциала системы протеина С).

6) требования к проведению процедуры или вмешательства:

- Пункция проводится в процедурном кабинете, в стерильных условиях;
- Одноразовые стерильные иглы;

- Обезболивание - 2 мл 2% лидокаином;
- Шприцы;
- Стерильные повязки;
- Предметные стекла и пробирки.

7) требования к подготовке пациента:

- Эта процедура не требует специальной подготовки. Пациент накануне и в день пункции придерживается обычной диеты. Пункция проводится через два-три часа после еды. Все лекарства отменяются, за исключением тех, которые необходимы по жизненным показаниям. Также необходимо отменить препараты, содержащие гепарин. В день процедуры запрещается проводить другие диагностические, хирургические процедуры. Перед процедурой желательно опорожнить мочевой пузырь и кишечник.

- Пункция проводится в процедурном кабинете, в стерильных условиях, одноразовыми стерильными иглами. Обычно для пункции используют грудины (срединная линия, второе межреберье). Если были полостные операции или вы не хотите, чтобы в месте пункции оставалась ранка (эстетически), тогда пункцию можно провести из крыла задней верхней подвздошной кости.

- Поверхность операции обрабатывается спиртом, проводится обезболивание 2 мл 2% лидокаином, затем вкручивающим быстрым движением врач проходит в грудину до костного мозга («провал»). Далее происходит процедура «аспирации»: «вытягивание» шприцом через иглу жидкой части костного мозга. После получения достаточного количества материала игла быстро вынимается, накладывается стерильная повязка и место пункции сильно прижимается, выдается лед на 10 мин.

- Жидкая часть костного мозга может быть использована для очень многих исследований: не только морфологии, но также молекулярных и генетических исследований, для чего костный мозг дополнительно набирают в пробирки.

- Для морфологического исследования врач «размазывает» жидкую часть по предметным стеклам, дает им «подсохнуть», подписывает и складывает для

передачи в лабораторию. Если нужны пробирки – подготавливается костный мозг в пробирках с ЭДТА или литий гепарином.

8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

- Получение достаточного количества аспирата костного мозга

Трепанобиопсия костного мозга

1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- с целью уточнения или опровержения диагноза;
- с целью мониторинга эффективности терапии;
- с целью уточнения ремиссии или рецидива заболевания;
- с помощью метода иммуногистохимии возможно окрашивание материала на различные маркеры, которые могут указывать на заболевания (лейкоз, лимфома, миелофиброз, ХМПЗ, миелодиспластический синдром, апластическая анемия и многое другое).

2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- низкое количество тромбоцитов менее $10-20 \times 10^9$ /л;
- тяжелые нарушения свертываемости крови;
- пожилой возраст в случаях, когда стерильная пункция не является единственно возможным способом диагностики;
- острые воспалительные и инфекционные поражения в месте предполагаемого прокола кожи;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (вопрос о целесообразности пункции решается индивидуально).

3) показания к процедуре или вмешательству:

- подозрение на злокачественное заболевание крови;
- определение стадии заболевания крови;
- длительная, плохо поддающаяся лечению анемия;

- наличие выраженной тромбоцитопении, нарушения в свертывающей системе или заболеваний гемостаза;
- контроль качества проводимой химиотерапии при раке крови и иных заболеваний крови;
- необходимость подтверждения ремиссии после лечения заболевания крови;
- диагностика побочных эффектов при длительном лечении гормонами;
- после лучевой терапии, в любых случаях, когда в анализе крови отмечаются непонятные изменения, не укладывающиеся в клиническую картину имеющегося у пациента заболевания.

4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство:
данную процедуру проводит врач гематолог.

- Объяснить пациенту о процедуре: всевозможные риски и осложнения;
- Подготовить все необходимые инструменты для процедуры: анестетики - лидокаин, новокаин; игла кассирского; предметные стекла и/или пробирки.

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

- Клинический анализ крови;
- Коагулограмма (АЧТВ, Протромбин (по Квику, в%), МНО, протромбиновое время, фибриноген, XII-а зависимый фибринолиз, Антитромбин III, протеин С или исследование антикоагулянтного потенциала системы протеина С).

6) требования к проведению процедуры или вмешательства: описываются условия для проведения процедуры или вмешательства:

- Пункция проводится в процедурном кабинете, в стерильных условиях;
- Одноразовые стерильные иглы;
- Обезболивание - 2 мл 2% лидокаином;

- Шприцы;
- Стерильные повязки;
- Предметные стекла и пробирки.

7) требования к подготовке пациента:

- Эта процедура не требует специальной подготовки. Пациент накануне и в день пункции придерживается обычной диеты. Пункция проводится через два-три часа после еды. Все лекарства отменяются, за исключением тех, которые необходимы для жизненным показаниям. Также необходимо отменить препараты, содержащие антиагреганты и антикоагулянты. В день процедуры запрещается проводить другие диагностические, хирургические процедуры. Перед процедурой желательно опорожнить мочевой пузырь и кишечник.

- Манипуляция проводится в процедурном кабинете в стерильных условиях, положение пациента – лежа на животе. Врач выполняет обработку операционного поля, обезболивает крыло задней верхней ости подвздошной кости 4 мл лидокаина, и начинает «вкручивающими» движениями специальным инструментом «проходить» кость, собирая «столбик» костного мозга.

- Обычно для исследования нужно 2-3 см материала, а если пациент переносит процедуру хорошо, то забор может продолжиться до 5-6 см. После окончания взятия материала, врач «вытягивает» иглу, накладывает стерильную повязку и крепко прижимает место пункции, надавливая на нее массой своего тела. В случае незначительного кровотечения накладываем гемостатическую губку и даем лед на 10-15 мин.

- Результат взятия – пробирка с физиологическим раствором со «столбиком» костного мозга. Эту пробирку необходимо отвезти в этот же день в лабораторию для исследования.

8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

- Получение достаточного количества аспирата костного мозга

Люмбальная пункция

1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- при подозрении на инфекционные заболевания центральной нервной системы (энцефалит или менингит);
- в случае подозрение на субарахноидальное или внутримозговое кровоизлияние, если компьютерную томографию невозможно выполнить или исследование даёт отрицательные результаты;
- пациентам с высоким внутричерепным давлением при гипертензивной гидроцефалии, субарахноидальном кровоизлиянии или доброкачественной внутричерепной гипертензии;
- для введения лекарственных препаратов в спинномозговой канал (антибиотиков при менингитах).
- для исключения или подтверждения диагноза «нейролейкемия».

2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- низкое количество тромбоцитов менее $10-20 \times 10^9/\text{л}$;
- тяжелые нарушения свертываемости крови;
- острые воспалительные и инфекционные поражения в месте предполагаемого прокола кожи;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (вопрос о целесообразности пункции решается индивидуально);
- подозрение на наличие объёмного образования головного мозга (абсцесса, опухоли, субдуральной гематомы), особенно в задней черепной ямке;
- гиперлейкоцитоз, лейкоциты более $30 \times 10^9/\text{л}$.

3) показания к процедуре или вмешательству:

- подозрение на нейролейкоз;

4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство:
процедуру проводит врач гематолог.

- Объяснить пациенту о процедуре: всевозможные риски и осложнения;
- Подготовить все необходимые инструменты для процедуры.

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

- Клинический анализ крови;
- Коагулограмма (АЧТВ, Протромбин (по Квику, в%), МНО, протромбиновое время, фибриноген, XII-а зависимый фибринолиз, Антитромбин III, протеин С или исследование антикоагулянтного потенциала системы протеина С).

6) требования к проведению процедуры или вмешательства: описываются условия для проведения процедуры или вмешательства:

- Пункция проводится в процедурном кабинете, в стерильных условиях;
- Одноразовые стерильные иглы;
- стерильные перчатки;
- стерильный корнцанг;
- спирт (70%) или 0,5% спиртовой раствор хлоргексидина для обработки кожи;
- лейкопластырь и стерильные шарики, лейкопластырь;
- 5 шприцов ёмкостью 5мл и иглы к ним;
- 0,25% или 0,5% раствор новокаина обезболивания места прокола;
- 1-2% раствор тримекаина для введения в субдуральное и эпидуральное пространство;
- стерильные иглы с мандреном длиной 10-12см (игла Бира для люмбальной пункции);
- стерильные пробирки для забора спинномозговой жидкости.

7) требования к подготовке пациента:

- Успешное проведение спинномозговой пункции во многом зависит от правильного положения больного. Непосредственно перед пункцией пациенту

придают эмбриональную позу – укладывают на бок, максимально наклоняют голову, сгибают ноги в тазобедренных и коленных суставах.

- На уровне линии, которая соединяет верхние задние ости подвздошных костей, врач определяет промежуток между остистыми отростками третьего и четвёртого поясничных позвонков. Перед проколом кожу обрабатывают йодом. После этого йод тщательно удаляют спиртом, чтобы он не попал в субарахноидальное пространство. Место спинномозговой пункции окружают стерильной простынёй.

- Проводят обезболивание места предполагаемой пункции 0,5% раствором новокаина. В иглу для люмбальной пункции вставляют мандрен, прокалывают кожу, уточняют направление иглы. По мере введения иглы врач последовательно преодолевает сопротивление жёлтой связки и твёрдой мозговой оболочки. После прокола твёрдой мозговой оболочки иглу для спинномозговой пункции вводят очень медленно. Время от времени извлекают мандрен для того чтобы проверить, не вытекает ли цереброспинальная жидкость. Когда игла попадает в субарахноидальное пространство, возникает ощущение провала. При появлении ликвора иглу продвигают ещё на 1–2 мм.

- Затем пациента просят расслабиться, осторожно выпрямить ноги и голову. Врач извлекает мандрен, не допуская истечения спинномозговой жидкости. К игле присоединяет манометр и измеряют ликворное давление. Оно в норме составляет 100–150 мм водного столба. Истечение цереброспинальной жидкости при необходимости усиливают с помощью покашливания, надавливания яремные вены или живот, или яремные вены.

8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

- Спинномозговую жидкость собирают не менее чем в 3 стерильные пробирки.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ
ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ
ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ»**

ТАШКЕНТ 2025

Основная часть

Ведение

ОПЛ относят к острым миелоидным лейкозам (ОМЛ), которые представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови, возникающих в результате мутации в стволовой клетке-предшественнице гемопоэза, в результате чего происходит блок дифференцировки и начинается неконтролируемая пролиферация недифференцируемых опухолевых кроветворных клеток, вытесняющих нормальные.

Острый промиелоцитарный лейкоз – особый вариант острого миелоидного лейкоза с преобладанием аномальных промиелоцитов, характеризующийся генетическими мутациями, приводящими к рекомбинации гена *RARA* с геном *PML* (мутация **t (15; 17) (q22; q12)**) или с другими генами-партнерами.

ОПЛ представляет собой четко очерченную нозологическую форму в рамках ОМЛ с настолько характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжелый геморрагический синдром, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, ДВС-синдром, обычно – лейкопения), что диагноз порой можно установить, основываясь лишь на клинических проявлениях. Тем не менее именно этот вариант ОМЛ требует жесткой верификации диагноза молекулярно-генетическими методами. Это обусловлено тем, что именно с ОПЛ связано одно из самых принципиальных открытий в области биологии лейкозов: обнаружен феномен дифференцировки бластных клеток ОПЛ под воздействием дериватов ретиноевой кислоты – 13-цис-ретиноевой, полностью транс-ретиноевой (третиноин, АТРА), 9-цис-ретиноевой кислоты. Именно АТРА стала первым так называемым таргетным препаратом. Применение АТРА революционным образом изменило исходы терапии ОПЛ.

Этиология ОПЛ в большинстве случаев неизвестна. В последние годы описывается все больше случаев возникновения ОПЛ как вторичного лейкоза, связанного с предшествующей химиотерапией (ХТ) и облучением. Большие многоцентровые исследования свидетельствуют о том, что вторичный ОПЛ в большинстве случаев

возникает не позднее трех лет после завершения ХТ по поводу первичного онкологического заболевания ингибиторами топоизомеразы II (антрациклины, или митоксантрон, реже этопозид).

Истинная частота возникновения ОПЛ неизвестна, поскольку в регистры заболеваемости ОПЛ вносят вместе с другими вариантами ОМЛ. Считается, что ОПЛ встречается в 5–15 % всех случаев ОМЛ. Заболевание диагностируется во всех возрастных группах, его частота крайне низка у пациентов в возрасте до 10 лет. В возрастной группе от 0 до 17 лет частота ОПЛ среди всех случаев ОМЛ составляет 3–4 %. В возрасте от 10 до 20 лет вероятность возникновения ОПЛ постепенно возрастает, затем наблюдается плато до возраста 60 лет, после чего вероятность возникновения заболевания снижается. Большинство случаев ОПЛ диагностируют в возрасте от 20 до 60 лет. Медиана возраста при диагностике ОПЛ составляет 38 лет.

Методы и процедуры профилактики

Специфической профилактики возникновения ОПЛ не существует.

Рекомендуется в рамках диспансерного наблюдения пациентов после окончания программы терапии ОПЛ выполнять исследование общего анализа ПК каждый месяц в течение первых 2 лет и затем 1 раз в 2–3 месяца до 5 лет от начала лечения; выполнять пункции КМ в течение 1-го года – 1 раз в 3 месяца, далее – 1 раз в 6 месяцев в течение 2го года, далее – 1 раз в год до 5 лет наблюдения для контроля эффективности лечения и своевременного выявления рецидива [2].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: внеплановое выполнение общего анализа крови показано при любых изменениях в состоянии пациента. Внеплановое исследование КМ показано при выявлении любых изменений гемограммы. Большинство рецидивов происходит в течение 1–3 лет после окончания терапии. Стандартизованные временные точки взятия КМ необходимы при мониторинге МОБ.

Рекомендации по мониторингу МОБ

Высокоэффективным методом диагностики и мониторинга МОБ при ОПЛ является **метод FISH**, чувствительность которого составляет 1:1000, однако отсутствие маркера при этом исследовании не означает отсутствие МОБ. Отсутствие МОБ всегда должно быть подтверждено **методом ПЦР**.

Мониторинг МОБ необходим для определения терапевтической тактики при ОПЛ с самых ранних этапов постремиссионной терапии. Достигнутая молекулярная ремиссия (метод ПЦР для определения молекулярной ремиссии должен выявлять не менее одной

опухолевой клетки на 10 тыс. нормальных, т. е. его чувствительность составляет 10^{-4}) является принципиальным моментом в лечении ОПЛ, поскольку отсутствие молекулярной ремиссии после выполнения интенсивной консолидации свидетельствует о неизбежном рецидиве и требует изменения терапевтической тактики.

Мониторинг МОБ позволяет использовать более интенсивное лечение у пациентов, у которых риск развития рецидивов выше, в то время как при меньшем риске пациентам может быть понижена интенсивность лечения, что позволит уменьшить частоту нежелательных явлений терапии, в том числе частоту возникновения вторичных опухолей.

Пациентам, у которых после завершения консолидации продолжает определяться химерный транскрипт (чувствительность метода 10^{-4}), необходимо продолжить интенсивную терапию с целью предупреждения развития рецидива (использовать препараты мышьяка, предлагать пациенту трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)).

Пациентам, у которых выявлен возврат МОБ (молекулярный рецидив), необходимо продолжить и модифицировать терапию с целью предупреждения развития рецидива. В случае раннего (до года ПР) молекулярного рецидива следует модифицировать терапию (например, ввести в протокол цитарабин** – провести программу 7 + 3 с даунорубицином** в дозе 60 мг/м² в сочетании с 30-дневным приемом АТРА**, постараться получить молекулярный ответ и обязательно реализовать проект ТГСК. При позднем рецидиве (от года ПР) на фоне постоянной поддерживающей терапии следует также выполнить курс 7 + 3 + АТРА** (с идарубицином**) с дальнейшей постоянной поддерживающей терапией.

Оптимальной терапией при развитии любого варианта молекулярного рецидива является терапия мышьяка триоксидом в течение минимум 6 мес.

Молекулярный мониторинг особенно важен в первые 12 мес. после завершения интенсивной консолидации. По нашим наблюдениям, у подавляющего большинства пациентов молекулярная ремиссия достигается после 3 курсов ХТ, а большая часть молекулярных и/или гематологических рецидивов наблюдается через 18–24 мес. после достижения ПР. У пациентов, которым индукция ремиссии (ИР) осуществляется АТО в сочетании с АТРА**, молекулярная ремиссия достигается в подавляющем большинстве случаев после 1–2 курсов, а вероятность развития рецидива крайне низкая.

Строгость в выполнении мониторинга в течение 12 мес. после консолидации (~18 мес лечения) определяется исходным числом лейкоцитов, т. е. у пациентов с числом лейкоцитов в дебюте заболевания $>10 \times 10^9$ /л маркеры МОБ необходимо мониторировать значительно чаще – 1 раз в 2–3 месяца, поскольку вероятность рецидива у них более

высокая. У пациентов, у которых маркер МОБ персистирует и после 3-го курса консолидации, необходимо рассматривать возможность изменения терапевтической тактики (применение мышьяка, выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло ТГСК)). Мониторинг следует осуществлять после каждого нового последующего метода воздействия.

ПЦР-анализ клеток КМ является более чувствительным, чем ПЦР-анализ клеток ПК.

Прежде чем принимать терапевтические решения, основанные на данных молекулярного мониторинга, необходимо повторно получить положительный результат ПЦР-анализа. Причем, чтобы уменьшить вероятность получения ошибочных результатов из-за методических погрешностей или путаницы образцов, транскрипт PML-RAR α должен выявляться при анализе свежеполученных клеток КМ. Все лаборатории, которые проводят ПЦР-анализ, на основании результатов которого изменяется терапия, должны иметь очень жесткий внутренний контроль качества выполнения анализов и участвовать во внешнем контролировании. Для исключения ошибок в диагнозе молекулярного рецидива следует выполнять одновременно FISH-анализ. Однократного выявления транскрипта PML-RAR α методом ПЦР и подтверждения положительного результата FISH-анализом достаточно для установления молекулярного рецидива. Если отсутствует возможность выполнять FISH-анализ, то повторный ПЦР-анализ следует выполнять в более ранние сроки – через 14 дней после получения первых положительных результатов.

Мониторинг МОБ следует проводить и у пациентов во второй морфологической ремиссии ОПЛ, особенно когда осуществляется подготовка к выполнению трансплантации аутологических гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Заготовка аутооттрансплантата возможна только при достижении молекулярной ремиссии, подтвержденной дважды.

Определение маркеров МОБ после ауто- или алло-ТГСК позволяет выбрать необходимую терапевтическую тактику. Обнаружение транскрипта PML/RAR α в течение 3 мес после ТГСК указывает на неизбежность рецидива, и в указанной ситуации самым оптимальным препаратом является АТО.

Для мониторинга МОБ у пациентов с ОПЛ в ремиссии:

- **Рекомендуется** всем пациентам проводить молекулярно-генетическое исследование МОБ при лейкозах методом ПЦР каждые 2 мес. в течение первого года лечения, затем 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет после завершения консолидации [1,3,4,12-14].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: больным из группы низкого риска (лейкоциты в дебюте заболевания $<10 \times 10^9/\text{л}$) при достижении ими молекулярной ремиссии мониторинг можно осуществлять только в течение первого года лечения.

- **Рекомендуется** использовать КМ в качестве материала для определения МОБ, поскольку исследование МОБ в КМ более достоверно (выше чувствительность), чем в ПК [14].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** для пациентов с ПЦР-положительным результатом, полученным после консолидации, исследование КМ повторить спустя 2 недели (желательно как в местной, так и в референс-лаборатории для получения независимого результата)[2,4].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при установленном ОПЛ, а также в ходе терапии с частотой 1 раз в 3–6 месяцев молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV-1*) для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [2,15].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при установленном ОПЛ, а также в ходе терапии с частотой 1 раз в 3–6 месяцев выполнение молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (*Hepatitis B virus*) и на вирус гепатита С (*Hepatitis C virus*) с целью уточнения риска реактивации вирусного гепатита и в случае необходимости – ее профилактики [2,16,17].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на ОПЛ, а также в случае развития рецидива и после выполнения алло-ТГСК определение основных групп крови по системе АВ0 и определение антигена D системы Резус (резус-фактор) для возможности выполнения заместительной гемокомпонентной терапии при наличии показаний до, во время или после терапии [2,18].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с рецидивом ОПЛ после достижения второй и последующих ремиссий консультация в трансплантационном центре с целью определения целесообразности и возможности выполнения ауто- или алло-ТГСК [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Профилактика вовлечения центральной нервной системы

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) является самым частым экстрамедуллярным очагом при ОПЛ. Так, по крайней мере около 10 % гематологических рецидивов сопровождаются вовлечением ЦНС. Поэтому возможность вовлечения ЦНС следует рассматривать у любого из пациентов с ОПЛ с неврологическими симптомами, и она должна быть исключена у всех пациентов с рецидивом [2].

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ высокого риска после достижения первой ПР профилактика нейролейкемии интратекальным введением #метотрексата**15 мг, цитарабина** 30 мг и дексаметазона** 4 мг [44].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: поскольку большинство ЦНС-рецидивов возникает у пациентов с гиперлейкоцитозом, некоторые исследователи включают профилактику вовлечения ЦНС у пациентов высокой группы риска. Для таких пациентов целесообразно отложить профилактику нейролейкемии до момента достижения ПР, так как в период индукционной терапии очень высок риск осложнений, связанных со спинномозговой пункцией. Российская исследовательская группа также придерживается мнения о необходимости выполнения профилактики нейролейкемии интратекальным введением метотрексата**, цитарабина** и дексаметазона** у пациентов с инициальным лейкоцитозом $>10 \times 10^9/\text{л}$ [4]. Пациентам выполняется 5 люмбальных пункций (с введением 3 препаратов) в период курсов индукции/консолидации, затем 1 раз в 3 мес.

- **Не рекомендуется** профилактика нейролейкемии у пациентов с ОПЛ низкого риска, т. е. если исходное число лейкоцитов не превышало $10 \times 10^9/\text{л}$ [44].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Медицинская реабилитация для пациентов ОПЛ

Специальных методов реабилитации при ОПЛ не существует.

- **Рекомендуется** проведение реабилитации при возникновении осложнений после завершения программы терапии ОПЛ в рамках соответствующих нозологий [55].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: после окончания лечения рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить инсоляцию и физиотерапевтические процедуры. При проведении ХТ возможна кардио-, гепато-, нейро-, нефро- и другая токсичность, последствия которой могут проявляться и после ее окончания.

Организационные аспекты протокола:

У авторов протокола конфликт интересов отсутствует.

Пересмотр протокола через 3 или 5 ле после его разработки или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

Список литературы

1. Sanz M.A. et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. // *Blood*. 2009. Vol. 113, № 9. P. 1875–1891.
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острый промиелоцитарный лейкоз. М.: Литерра, 2010. 200 р.
3. Acute Myeloid Leukemia. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. 2-2020. [Electronic resource]. URL:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
4. Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Савченко В.Г. Протокол лечения острого промиелоцитарного лейкоза AIDA // Программное лечение заболеваний крови, под ред. Савченко В.Г. 2012. P. 265–287.
5. Tallman M.S., Altman J.K. How I treat acute promyelocytic leukemia // *Blood*. 2009. Vol. 114, № 25. P. 5126–5135.
6. Brain B.J. Acute promyelocytic leukemia // *Leukemia Diagnosis* / ed. Brain B.J. Blackwell Science, 1999. P. 14–19.
7. Bene M.C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). // *Leukemia*. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.
8. Rowley J.D., Golomb H.M., Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia // *The Lancet*. 1977. Vol. 309, № 8010. P. 549–550.
9. Fukutani H. et al. Molecular Heterogeneity of the PML Gene Rearrangement in Acute Promyelocytic Leukemia: Prevalence and Clinical Significance // *Japanese J. Cancer Res*. 1993. Vol. 84, № 3. P. 257–264.
10. Baba S.M. et al. Influence of bcr-3 PML-RAR α transcript on outcome in Acute Promyelocytic Leukemia patients of Kashmir treated with all-trans retinoic acid and/or arsenic tri-oxide. // *Cancer Genet*. 2019. Vol. 231–232. P. 14–21.
11. Ku G.H. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: Incidence, risk factors, and effect on survival // *Blood*. 2009. Vol. 113, № 17. P. 3911–3917.
12. Grimwade D. The significance of minimal residual disease in patients with t(15;17) // *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. Bailliere Tindall Ltd, 2002. Vol. 15, № 1. P. 137–158.
13. Chendamarai E. et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. // *Blood*. 2012. Vol. 119, № 15. P.

3413–3419.52

14. Ravandi F., Walter R.B., Freeman S.D. Evaluating measurable residual disease in acute myeloid leukemia. // *Blood Adv.* 2018. Vol. 2, № 11. P. 1356–1366.
15. Fang R.C., Aboulafia D.M. HIV infection and myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia // *HIV-Associated Hematological Malignancies.* 2016. P. 133–144.
16. Freeman A.J. et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. // *Hepatology.* 2001. Vol. 34, № 4 Pt 1. P. 809–816.
17. Ribas A. et al. How important is hepatitis C virus (HCV)-infection in persons with acute leukemia? // *Leuk. Res.* 1997. Vol. 21, № 8. P. 785–788.
18. Leahy M.F., Mukhtar S.A. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. // *Intern. Med. J.* 2012. Vol. 42, № 3. P. 332–338.
19. Barbey J.T., Pezzullo J.C., Soignet S.L. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21, № 19. P. 3609–3615.
20. Herrmann J. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology // *Mayo Clin. Proc.* 2014. Vol. 89, № 9. P. 1287–1306.
21. Park J.H. et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. // *Blood.* 2011. Vol. 118, № 5. P. 1248–1254.
22. Lehmann S. et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. // *Leukemia.* 2011. Vol. 25, № 7. P. 1128–1134.
23. Mantha S., Tallman M.S., Soff G.A. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? // *Curr. Opin. Hematol.* 2016. Vol. 23, № 2. P. 121–126.
24. Mantha S. et al. Determinants of fatal bleeding during induction therapy for acute promyelocytic leukemia in the ATRA era. // *Blood.* 2017. Vol. 129, № 13. P. 1763–1767.
25. Meijer K. et al. Successful treatment of massive hemoptysis in acute leukemia with recombinant factor VIIa. // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160, № 14. P. 2216–2217.
26. Pemmaraju N. et al. Successful Treatment of Intracranial Hemorrhage with Recombinant Activated Factor VII in a Patient with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. // *Front. Oncol.* 2015. Vol. 5. P. 29.
27. Li X. et al. Combined chemotherapy for acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis // *Hematology.* Taylor and Francis Ltd., 2017. Vol. 22, № 8. P. 450–459.
28. Fenaux P. et al. Long-term follow-up confirms the benefit of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. European APL group. // *Leukemia.* 2000. Vol. 14, № 8. P. 1371–1377.53

29. Fenaux P. et al. A randomized comparison of all-transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. // *Blood*. 1999. Vol. 94, № 4. P. 1192–1200.
30. Shen Z.-X. et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004. Vol. 101, № 15. P. 5328–5335.
31. Powell B.L. et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 19. P. 3751–3757.
32. Iland H.J. et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APLM4 study: A non-randomised phase 2 trial // *Lancet Haematol*. 2015. Vol. 2, № 9. P. e357–e366.
33. Lo-Coco F. et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for APL // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, № 2. P. 111–121.
34. Platzbecker U. et al. Improved Outcomes With ATRA and ATO compared with ATRA and Chemo in non-high-risk APL_Final Results of APL0406 trial // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2017. Vol. 35, № 6. P. 605–612.
35. Sanz M.A., Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. // *Blood*. 2014. Vol. 123, № 18. P. 2777–2782.
36. Lo-Coco F., Cicconi L., Breccia M. Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukaemia. // *Br. J. Haematol.* 2016. Vol. 172, № 6. P. 841–854.
37. Lo-Coco F. et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: Results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 17. P. 3171–3179.
38. Sanz M.A. et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. // *Blood*. 2000. Vol. 96, № 4. P. 1247–1253.
39. Tallman M.S. et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: Long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol // *Blood*. 2002. Vol. 100, № 13. P. 4298–4302.
40. Montesinos P. et al. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy without intrathecal prophylaxis. // *Haematologica*. 2009. Vol. 94, № 9. P.

1242–1249.

41. Finsinger P. et al. Acute promyelocytic leukemia in patients aged >70 years: the cure beyond the age. // *Ann. Hematol.* 2015. Vol. 94, № 2. P. 195–200.
42. Chang A., Patel S. Treatment of Acute Myeloid Leukemia During Pregnancy // *Annals of Pharmacotherapy.* 2015. Vol. 49, № 1. P. 48–68.
43. Троицкая В.В. et al. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза на фоне беременности // *Терапевтический архив.* 2013. Vol. 10. P. 56–63.
44. Browne H., Mason G., Tang T. Retinoids and pregnancy: an update // *Obstet. Gynaecol.* 2014. Vol. 16. P. 7–11.
45. Arsenic trioxide Pregnancy and Breastfeeding Warnings [Electronic resource]. 2018. URL: https://www.drugs.com/pregnancy/arsenic-trioxide.html#ref_pregnancy.
46. Salem M.N., Abbas A.M., Ashry M. Dexamethasone for the prevention of neonatal respiratory morbidity before elective cesarean section at term // *Proc. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 6, № 3. P. 1–10.
47. Gill H. et al. Long-term outcome of relapsed acute promyelocytic leukemia treated with oral arsenic trioxide-based reinduction and maintenance regimens: A 15-year prospective study. // *Cancer.* 2018. Vol. 124, № 11. P. 2316–2326.
48. Lengfelder E. et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet // *Leukemia.* 2015. Vol. 29, № 5. P. 1084–1091.
49. Ganzel C. et al. Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2 // *Bone Marrow Transplant.* Nature Publishing Group, 2016. Vol. 51, № 9. P. 1180–1183.
50. Ramadan S.M. et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced acute promyelocytic leukemia in the ATRA and ATO era // *Haematologica.* 2012. Vol. 97, № 11. P. 1731–1735.
51. Furuya A. et al. Central nervous system involvement of acute promyelocytic leukemia, three case reports // *Clin. Case Reports.* Wiley, 2017. Vol. 5, № 5. P. 645–653.
52. López-Jiménez J. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in acute leukemia and stem cell transplant patients: results of a multicenter, observational study. // *Haematologica.* 2006. Vol. 91, № 1. P. 84–91.
53. Enno A. et al. Co-trimoxazole for prevention of infection in acute leukaemia. // *Lancet* (London, England). 1978. Vol. 2, № 8086. P. 395–397.55
54. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 p.
55. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

56. Sanz M.A. et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia // *Blood*. 1999. Vol. 94, № 9. P.3015–3021.
57. Burnett A.K. et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): Results of a randomised, controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group, 2015. Vol. 16, № 13. P. 1295–1305.
58. Kulkarni U. et al. A phase II study evaluating the role of bortezomib in the management of relapsed acute promyelocytic leukemia treated upfront with arsenic trioxide. *Cancer Med*. 2020 Apr;9(8):2603-2610
59. Ganesan S. et al. Rationale and efficacy of proteasome inhibitor combined with arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2016 Nov;30(11): 2169-2178.
60. Wang Q. et al. Venetoclax for arsenic-resistant acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022 Feb 17. pp 1 - 3.
61. Zhang X. et al. Treatment of Central Nervous System Relapse in Acute Promyelocytic Leukemia by Venetoclax: A Case Report. *Front. Oncol.*, 05 July 2021, Volume 11, pp 1 - 5.