

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР



ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

Масчан Алексей Александрович — д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проводилось на рабочих встречах гематологов, иммунологов, конференциях и съездах 2012-2014 гг.

Лечение и диагностика острого миелоидного лейкоза

Код по МКБ-10 : С 92.0

ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Нозологическая группа: острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

(acute myeloid leukemia, англ.)

Код по МКБ: C92.0

Нозологические единицы:

M0 – острый миелоидный лейкоз с минимальной дифференцировкой

M1 – острый миелоидный лейкоз без созревания

M2 – острый миелоидный лейкоз ОМЛ с созреванием

M3 – острый промиелоцитарный лейкоз

M4 – острый миеломоноцитарный лейкоз

M5 – острый монобластный и острый моноцитарный лейкоз

M6 – острый эрироидный лейкоз

M7 – острый мегакариоцитарный лейкоз

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ОМЛ– это гетерогенная группа злокачественных заболеваний гемопоэтической ткани, при котором происходит клональная экспансия аномальных предшественников миелопоэза в костном мозге, крови, печени, селезенке и, реже в некроветворных органах.

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ОМЛ составляет около 20% острых лейкозов у детей, ежегодно заболевают 0,5 – 0,7/100.000 детей в год. В абсолютном большинстве случаев ОМЛ является спорадическим заболеванием, причиной которого являются многоэтапные кооперирующие мутации (точечные, аномалии числа копий, транслокации) в гемопоэтических клетках-предшественниках, результатом которых является прекращение линейной гематологической дифференцировки и неконтролируемая пролиферация злокачественных аналогов миелоидных предшественников. У небольшой части пациентов ОМЛ является результатом эволюции предлейкемических врожденных и наследственных синдромов (транзиторный миелопролиферативный синдром у

пациентов с синдромом Дауна, анемия Фанкони, нейрофиброматоз типа II, тяжелая врожденная нейтропения, врожденная тромбоцитопения/тромбоцитопатия со склонностью к развитию ОМЛ), приобретенной апластической анемии и некоторых других синдромов. Программы лечения ОМЛ у детей с de novo основаны на применении интенсивной полихимиотерапии (ПХТ), которая для больных с неблагоприятным прогнозом должна быть увенчана трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Подход к проведению аллогенной трансплантации у пациентов промежуточного риска окончательно не решен. Для пациентов с ОМЛ и синдромом Дауна разработаны высокоэффективные режимы со сниженной токсичностью.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Клиника ОМЛ неспецифична. Чаще всего болезнь проявляется с анемического и умеренного кожного геморрагического синдрома, возможны интоксикация и лихорадка, связанные со вторичными инфекциями. Увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов регистрируется у 30% – 50% пациентов. Окультное лейкемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) отмечается у 5 – 10% детей; клинические проявления со стороны ЦНС встречаются редко, в основном в виде нарушения функции черепно-мозговых нервов или общемозговой симптоматики при опухолевой форме ЦНС-поражения. Для детей первого года жизни характерно быстрое развитие органомегалии и лимфаденопатии. Возможны симптомы, обусловленные экстремедуллярным поражением различной локализации – боли в костях и суставах, инфильтрация кожи и слизистых, наиболее характерны хлоромы ротовой полости, мягких тканей орбит, головы. В дебюте болезни могут быть как лейкопения, так и повышенный лейкоцитоз, вплоть до экстремально высоких цифр, циркуляция лейкемических клеток в крови не является облигатной. Тромбоцитопения встречается часто, но ее отсутствие не отвергает диагноза ОМЛ.

Дифференцировать ОМЛ необходимо со следующими заболеваниями:

- Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)
- Острый лейкоз неопределенной линии дифференцировки
- Миелодиспластический синдром (МДС)
- Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
- Хронический миелоидный лейкоз

- Лейкемоидные реакции миелоидного типа при генерализованных инфекциях
- Апластическая анемия
- Злокачественные новообразования негемопозитической природы (нейробластома, рабдомиосаркома), особенно при наличии экстрамедуллярных поражений.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ОМЛ базируется на морфологических, иммунологических, хромосомных и молекулярно-генетических характеристиках лейкемических клеток.

Анамнез. учитывается давность заболевания, предшествовавшие ему гематологические расстройства, анамнез химиотерапии или облучения по поводу других опухолей, а также семейный анамнез. Предшествующие диагнозу в течение более 3 месяцев геморрагический синдром, анемия, рекуррентные инфекции без морфологического подтверждения миелодисплазии не являются основанием для диагноза вторичного ОМЛ.

Физикальное обследование. Необходима оценка тяжести состояния и прогноз на ближайшее время; следует выявить признаки самого лейкоза и возможных инфекционных и геморрагических осложнений. Необходимо оценить: общее состояние больного; наличие лихорадки; клинические признаки анемии; геморрагический синдром на коже и слизистых; лейкемическую инфильтрацию кожи, слизистых, лимфоузлов, печени, селезёнки; признаки внутреннего кровотечения; неврологический статус – общую и очаговую симптоматику.

Лабораторные исследования. Исследование аспирата костного мозга является необходимым для диагностики ОМЛ. Трепанобиопсия кости не входит в число необходимых обязательных исследований, поскольку не несет дополнительной прогностической или диагностической информации, и может выполняться только в тех случаях, когда аспирация затруднена (так называемая «сухая пункция»), либо полученный аспират малоклеточный или разведён периферической кровью.

Общий клинический анализ крови. Необходимо исследовать уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, лейкоцитарную формулу. Лейкоцитарная формула обязательно должна быть подсчитана цитологом вручную; данные автоматического подсчёта не являются достаточными.

Аспирация костного мозга.

Аспирация костного мозга должна проводиться под общей анестезией - это исключительно важно, как для комфорта ребенка, так и для гарантии получения качественного диагностического материала. Пункция костного мозга должна быть произведена специальными костномозговыми иглами достаточного диаметра как минимум из двух различных анатомических точек (верхние задние или передние гребни подвздошных костей, у детей до года могут пунктироваться бугристость большеберцовой кости и пяточная кость). Из каждой точки необходимо получить не менее 6-7 мл костного мозга. Материал, полученный из каждой точки распределяется следующим образом:

Приготавливается не менее 10 препаратов на предметных стёклах

- 2-2,5 мл помещается в пробирку с ЭДТА для кариотипирования
- 1,5 мл помещается в пробирку с ЭДТА для проведения молекулярно-генетического исследования
- 2 мл помещается в пробирку с ЭДТА для проведения иммунофенотипирования

Необходимо полностью отказаться от практики пунктирования грудины, так как на фоне тромбоцитопении и коагулопатии это может привести к тяжелым осложнениям – таким как проникающее ранение средостения и обширная поднадкостничная гематома со сдавлением органов переднего средостения.

Морфологическое исследование клеток костного мозга. Один-два препарата окрашиваются азур-эозином по методу Giemsa, на них проводится морфологическое исследование с подсчётом количества форменных элементов.

Цитохимическое исследование клеток костного мозга. Необходимо исследовать цитохимические реакции клеток костного мозга на миелопероксидазу, судан, α -нафтилацетатэстеразу с добавлением фторида натрия и без. К дополнительным реакциям относится реакция на хлорацетатэстеразу.

Миелопероксидаза: Положительная реакция на миелопероксидазу в 3% лейкоцитарных клеток является обязательным признаком для диагностики ОМЛ, кроме ОМЛ с минимальной дифференцировкой и острого мегакариоцитарного лейкоза. Выраженность реакции и характер распределения МПО(+) – материала зависят от варианта ОМЛ.

Чёрный судан: клетки миелоидного ростка позитивны; моноциты и часть монобластов слабопозитивны; палочки Ауэра позитивны.

Хлорацетатэстераза (специфическая эстераза): положительна в нейтрофильном ростке; палочки

Ауэра положительны; иногда положительная реакция может наблюдаться при монобластном лейкозе;

Альфа-нафтилацетатэстераза (неспецифическая эстераза): положительное диффузно-гранулярное окрашивание моноцитов, монобластов, гистиоцитов, мегакариоцитов, тромбоцитов; фторид натрия ингибирует реакцию в моноцитах, и не ингибирует в миелоидных, лимфоидных и гистиоцитарных клетках, а также в мегакариоцитах и тромбоцитах.

Иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. Для исследования необходимы клетки нативного костного мозга в растворе антикоагулянта ЭДТА. Реакция прямой иммунофлюоресценции и анализ на проточном цитофлуориметре должны быть проведены не позднее, чем через сутки после взятия материала. Исследуемая панель должна включать следующие маркеры: CD34, CD13, CD33, CD19, CD41, CD61, CD7, CD14, CD15, CD4, CD56, CD11b, HLA-DR, внутриклеточная МПО. Дополнительно должны исследоваться лимфоидные маркеры CD7, CD2, CD3 (в цитоплазме), CD79a, CD22.

Хромосомный анализ клеток костного мозга. Необходимо исследовать не менее 25 метафаз, в которых производится подсчёт хромосом и оценка их структуры.

Молекулярно-генетическое исследование клеток костного мозга. Исследование проводится методом мультплексной ПЦР. Минимальный набор маркёров содержит *AML/ETO*, *CBFβ-MYH11*, *PML-RARα*, *MLL/AF4*, *MLL/AF9*, *MLL/ELL*, *MLL/AF1q*, *MLL/AF6*, *MLL/MLL*. Также методом прямого секвенирования рекомендуется исследовать активирующие мутации генов *Flt-3* и *C-kit*.

Исследование цереброспинальной жидкости. При инициальном лейкоцитозе в крови $100 \times 10^9/\text{л}$ и более проведение пункции откладывается до редукции лейкоцитов до уровня $50 \times 10^9/\text{л}$ – во избежание получения ложного диагноза нейролейкоза из-за контаминации ликвора бластами периферической крови. Анализ ликвора включает: подсчет количества клеток в одном микролитре; приготовление цитопрепарата, исследование морфологических свойства клеток; биохимическое исследование с определением уровня белка и глюкозы.

Коагулограмма. Должна включать уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, МНО и D-димеры.

HLA-типирование больного и членов его семьи с целью поиска донора для ТГСК проводится после восстановления гемопоэза после I блока химиотерапии.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагноз ОМЛ ставится на основании обнаружения в пунктате костного мозга или в периферической крови не менее 20% бластных клеток, либо не зависимо от процентного содержания бластных клеток при наличии патогномоничных для ОМЛ хромосомных $t(8;21)$ ($q22; q22$) AML/ETO, $t(15;17)$ ($q12; q11-12$) PML/RAR- α , $inv(16)$ или $t(16;16)$ ($p12; q23$) CBF/MYH11, $t(1;22)$. Диагноз *de novo* ОМЛ правомочен, если в анамнезе нет указаний на предшествующие конституциональные расстройства, миелодиспластические и миелопролиферативные заболевания, а также на экспозицию потенциально лейкемогенных факторов – облучения и химиотерапии.

Нейролейкоз: более 5 клеток в 1 мкл цереброспинальной жидкости при наличии любого количества бластов и/или симптомы поражения черепно-мозговых нервов являются диагностическими критериями инициального нейролейкоза.

Хлорома: (гранулоцитарная саркома, экстрамедуллярная миелоидная опухоль, миелодная саркома): опухолевое образование, в котором присутствуют миелоидные бласты с созреванием или без него, расположенное в любом органе или ткани вне костного мозга, печени, селезенки и лимфатических узлов. Хлорома может присутствовать как изолированное образование *de novo*, её обнаружение должно расцениваться как эквивалент диагноза ОМЛ и лечение должно проводиться по протоколу лечения ОМЛ соответствующей цитогенетической группы. Наиболее часто изолированные хлоромы выявляются при CBF (core binding factor) - лейкомиях $t(8;21)$ ($q22; q22$) AML/ETO и $inv(16)$ CBF/MYH11. Практически всегда при отсутствии цитологического поражения костного мозга (т.е. невозможности выявить лейкемическое поражение при световой микроскопии) молекулярно-биологическими методами выявляется т.н. минимальное диссеминированное поражение.

Морфологическая классификация ОМЛ предложенная франко-американо-британской группой FAB (French-American-British cooperative group) продолжает достаточно широко использоваться в практике, несмотря на ее низкую ценность в отношении выделения групп пациентов, требующих риск-адаптированной терапии. Современный вариант FAB-классификации представлен в таблице 1.

Таблица 1. FAB-классификация ОМЛ

AML-M0	Отсутствие созревания, МРО<3%, но есть иммунологические маркеры миелоидной дифференцировки
AML-M1	Бласты >90% от незэритроидных клеток, МРО>3%
AML-M2	> 10% миелоидных клеток имеют черты созревания от промиелоцитов до более зрелых форм, моноциты <20%
AML-M3	Доминирующие клетки – промиелоциты с выраженной атипией
AML-M3v	Доминирующие клетки – крупные моноцитоидные промиелоциты с мелкими или отсутствующими азурофильными гранулами, но подобно классическому ОПЛ с резко положительной реакцией на МРО и судан
AML-M4	Миеломоноцитарные бластные клетки с моноцитарным компонентом >20%, но <80%, или костный мозг характерный для М2, но с моноцитозом периферической крови $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$
AML-M4Eo	Вариант М4 с атипичными эозинофилами (>5%)
AML-M5a	>80% монобластов в костном мозге
AML-M5b	>80% монобластов, промоноцитов и моноцитов в костном мозге
AML-M6	>50% ядродержащих клеток в костном мозге – эритробласты и более 30% от незэритроидных клеток – бласты. Бласты, как правило, миелоидной линии дифференцировки.
AML-M7	Бластные клетки недифференцированные, не экспрессирующие миелоидных и лимфоидных маркеров, экспрессирующие CD41+, CD61+. Иногда бласты имеют морфологические черты аномальных мегакариобластов с резидуальной «отшнуровкой» тромбоцитов.
Примечание: МРО - миелопероксидаза	

Фенотипические характеристики миелоидных лейкемических клеток согласно экспрессии кластеров дифференцировки (cluster of differentiation, CD), используемые в диагностике ОМЛ, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Наиболее существенные кластеры дифференцировки (CD) антигенов, используемые при диагностике ОМЛ

Антиген	Клетки	Диагностическое значение
CD13	Ранние общие предшественники гранулоцитов и моноцитов и созревающих клеток этой линии	Экспрессия в большинстве случаев ОМЛ
CD14	Зрелые моноциты (выраженная экспрессия), макрофаги, гранулоциты (умеренная экспрессия)	Экспрессия преимущественно при «зрелых» миеломоно- цитарных вариантах (М4, М5b)
CD15	Зрелые гранулоциты и моноциты, миелоидные и моноцитарные клетки, клетки Лангерганса	Экспрессия в 50% ОМЛ, может быть в 5% - 10% ОЛЛ, особенно при пре-В варианте с t(4;11)

CD33	Миелоидные и моноцитарные клетки, ранние эритробласты, мегакариобласты	Экспрессия в большинстве случаев ОМЛ, коэкспрессия в 20 – 30% ОЛЛ
CD36	Мегакариоциты, тромбоциты, зрелые моноциты и макрофаги, эритроидные предшественники	Экспрессия преимущественно при М5, М6, М7
CD41	Мегакариоциты и тромбоциты	Экспрессия при М7
CD42	Мегакариоциты и тромбоциты	Экспрессия при М7
CD61	Мегакариоциты и тромбоциты	Экспрессия при М7
CD64	Моноциты и макрофаги, незрелые грануломоноцитарные предшественники, дендритические клетки	Экспрессия преимущественно при М5
CD65	Зрелые гранулоциты, миелоидные клетки, моноциты	Экспрессия в большинстве случаев ОМЛ, может быть в 5% - 10% ОЛЛ, особенно при пре-В варианте с t(4;11)
CD2	Тимические и зрелые Т-клетки, большинство НК-клеток	Экспрессия в 70 – 80% ОЛЛ (предшественники Т-клеток) и в 10% ОМЛ (особенно при М3 и М4Ео)
CD4	Тимоциты и зрелые Т-клетки (хелперы/индукторы), моноциты, макрофаги	Вариабельная экспрессия у пре-Т и зрелых предшественниках Т-клеток при ОЛЛ, при ОМЛ – в случае моноцитарных вариантах
CD7	Н-клетки, НК-клетки, гемопоэтические стволовые клетки	Экспрессия практически на всех предшественниках Т-клеток при ОЛЛ и в 15% ОМЛ
CD19	Все стадии В-линейной дифференцировки – от минимальной до зрелых В-клеток; фолликулярные дендритические клетки	Экспрессия практически на всех предшественниках В-клеток при ОЛЛ и в некоторых случаях ОМЛ (особенно при М2 с t(8;21)
CD24	Предшественники и зрелые В-клетки, нейтрофильные гранулоциты	Экспрессия более, чем на 90% предшественниках В-клеток при ОЛЛ и в некоторых случаях ОМЛ
CD79a	Предшественники и зрелые В-клетки, плазматические клетки	Экспрессия практически на всех предшественниках В-клеток при ОЛЛ и в некоторых случаях ОМЛ
CD56	НК-клетки	Экспрессия в некоторых случаях ОМЛ с t(8;21) и t(15;17)
CD34	Стволовые гемопоэтические клетки	Экспрессия на 60 - 70% предшественниках В-клеток при ОЛЛ, менее 10% Т-клеточных предшественников при ОЛЛ и в 40 – 50% ОМЛ
CD45	Практически все гемопоэтические клетки	Экспрессия на предшественников В-клеток (90%) при ОЛЛ и почти при всех ОМЛ

Критерии диагностики бифенотипического лейкоза (biphenotypic acute leukemia, BAL), согласно критериям Европейской группы по иммунофенотипированию лейкозов (EGIL) приведены в таблице 3. Основанием диагноза острого бифенотипического лейкоза является сумма баллов миелоидной линии дифференцировки на бластных клетках, равная или превышающая 2, в сочетании с не менее, чем 2 баллами одного из лимфоидных маркёров.

Таблица 3. Система оценки иммунологических маркеров для дифференциальной диагностики острого бифенотипического лейкоза

Кол-во баллов	В-линейные маркеры	Т-линейные маркеры	Миелоидные маркеры
2	CytCD79a CytIgM CytCD22	CD3(Cyt/m) TCR α/β TCR γ/δ	MPO
1	CD19 CD20 CD10	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD65 CD117
0,5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

Сокращения: Cyt – цитоплазматический, m – мембранный; TCR – Т-клеточный рецептор; MPO – миелопероксидаза; TdT – терминальная дезоксирибонуклеотидил-трансфераза

Следует подчеркнуть, что в последние годы термин “бифенотипический лейкоз” используется все реже и рекомендуемым термином является “лейкоз с двунаправленной дифференцировкой”. Единого подхода к терапии таких лейкозов нет и стратегии терапии должна выбираться на основании анализа всего комплекса морфологических, цитохимических, иммунофенотипических, хромосомных и молекулярно-генетических маркеров.

Генетические характеристики используются для верификации диагноза и стратификации по группам риска. При ОМЛ описано более 100 аномалий, наиболее существенные из которых представлены в таблице 4.

Таблица 4. Цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики различных морфологических вариантов ОМЛ у детей и взрослых (Ch.–H. Pui, 2006).

Аномалии генотипа	Частота у детей, %	Частота у взрослых, %	Наиболее частые варианты FAB	Аномальные транскрипты
t(8;21)(q22;q22)	12	6	M2, M1	<i>CBFA2(AML1ETO, RUNX1)</i>
inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)	6	8	M4Eo	<i>CBFB-MYH11</i>
t(15;17)(q22;q12-21)	9	10	M3	<i>PML-RARα</i>
t(5;17)(q32;q12)	<1	<1	вариант M3	<i>NPM-RARα</i>
t(11;17)(q23;q21)	<1	<1	вариант M3	<i>PLZF-RARα</i>
t(11;17)(q13;q21)	<1	<1	вариант M3	<i>NUMA-RARα</i>
dup(17)(q21.3-q23)	<1	<1	вариант M3	<i>STAT5b-RARα</i>
-7/del(7q)	5	8	M2, M4	неизвестен
-5/del(5q)	3	7	различные	неизвестен
t(1;22)(p13;q13)	1	0	M7	<i>RBM15-MLK</i>
t(3;5)(q25.1;q34)	1	1	различные	<i>NPM-MLF1</i>
inv(3)(q21;q26)/t(3;3)	1	1	различные	<i>RPNI-EV11</i>
t(11q23;V)	18	5	M4, M5	варианты <i>MLL</i>
t(9;11)(p22;q23)	7	2	M4, M5	<i>MLLT3(AF9)</i>
t(6;9)(p23;q34)	1	<1	M2, M4	<i>DEK-NUP214</i>
<i>MLL</i> парциальная тандемная дупликация	<1	6 - 11	различные	<i>MLL</i>
<i>Flt3</i> внутренняя тандемная дупликация	10 - 15	20 - 30	различные	<i>Flt3</i>
<i>Flt3</i> точечная мутация	различная	5 - 10	различные	<i>Flt3</i>
<i>NPM1</i> мутация	2 - 8	27 - 35	различные	<i>NPM1</i>
<i>CEBPA</i> мутация	различная	11	различные	<i>CEBPA</i>
<i>RAS</i> мутация	3	30	различные	<i>RAS</i>
<i>KIT</i> мутация, делеция, вставка	различная	<10	различные	<i>KIT</i>

Современная классификация ОМЛ Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2008 года подразделяет ОМЛ на 6 основных категорий, которые представлены в таблице 5.

Таблица 5. Классификация ОМЛ 2008 года согласно рекомендациям ВОЗ [Swerdlow S. H., 2008].

<p>ОМЛ с характерными цитогенетическими аномалиями</p> <ul style="list-style-type: none"> • ОМЛ с t(8;21) (q22; q22); <i>RUNX1 – RUNX1T1</i> • ОМЛ с аномальной эозинофилией костного мозга, inv(16)/(16;16)(p13;q22); <i>CBF/MYH11</i> • ОПЛ* с t(15;17)(q22;q12); <i>PML/RARα</i> и его варианты • ОМЛ с t(9;11)(p2;q23); <i>MLLT3-MLL</i> • ОМЛ с t(6;9); <i>DEK-NUP214</i> • ОМЛ с inv(3)(q21;26.2) или t(3;3)(q21;26.2); <i>RPN-EVI</i> • ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKLI</i> • ОМЛ с мутацией <i>NPM1</i> • ОМЛ с мутацией <i>CEBPA</i>
<p>ОМЛ с мультилинейной дисплазией</p> <ul style="list-style-type: none"> • ОМЛ, развившийся на фоне МДС или миелопролиферативного заболевания • ОМЛ, развившийся без предшествовавшего МДС
<p>ОМЛ, обусловленный предшествовавшей химиотерапией</p> <ul style="list-style-type: none"> • ОМЛ, обусловленный экспозицией алкилирующих агентов • ОМЛ, обусловленный экспозицией ингибиторов топоизомераз II типа • ОМЛ, обусловленный экспозицией других препаратов
<p>ОМЛ, не относящийся к вышеперечисленным категориям</p> <ul style="list-style-type: none"> • ОМЛ с минимальной дифференцировкой • ОМЛ без созревания ОМЛ с созреванием • Острый миеломоноцитарный лейкоз • Острый монобластный и острый моноцитарный лейкоз • Острый эрироидный лейкоз • Острый мегакариоцитарный лейкоз • Острый базофильный лейкоз • Острый панмиелоз с миелофиброзом
<p>* ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз</p>

Современные представления о прогнозе ОМЛ у детей практически полностью базируются на цитогенетических, молекулярных характеристиках ОМЛ, также ответе на индукционную химиотерапию (таб. 6).

Самый благоприятный прогноз при адекватном лечении отличает пациентов с промиелоцитарным лейкозом с t(15;17) (p21;q11) и транскриптом PML-RARα. Риск рецидива у этих пациентов составляет менее 10%. Группу благоприятного прогноза, с риском рецидива менее 30% формируют пациенты с ОМЛ с t(8;21)(q22;q22) и транскриптом AML/ETO, inv(16)(p13;q22) или t(16;16)(p13;q22) с транскриптом CBFβ-MYH11. Параметры так называемого «промежуточного прогноза»: +8; нормальный кариотип; M5 лейкозы с t(9;11)(q22;q23) и другие аберрации, не являющиеся «благоприятными» и

«неблагоприятными». К неблагоприятным прогностическим признакам относятся: inv(3); -5/5q-; -7/7q- и 11q23 (кроме 9;11). Необходимо отметить, что негативное влияние на прогноз, в том числе у больных с благоприятными цитогенетическими аномалиями, оказывают активирующие мутации III класса тирозин-киназ c-kit и Flt-3. Напротив, мутация в 12 экзоне гена нуклефосмина NPM1 оказывает положительное влияние на прогноз, в том числе и у больных с мутацией Flt-3.

Таблица 6. Цитогенетические характеристики прогноза ОМЛ (Giles F.J., 2002)

Цитогенетические aberrации	Химерный ген	Генетическая и биологическая модификация прогноза
Благоприятный прогноз		
(8;21)(q22;q22)	AML/ETO	FLT-3/ITD 9% del(9q) + сложные транслокации
inv(16)(p13;q22) t(16;16)(p13;q22)	СBFβ-МУН11	FLT-3/ITD 7%
t(15;17)(p21;q11)	PML-RARα	FLT-3/ITD 37%
Варианты		
t(11;17)(p23;q11)	PLZF- RARα	
t(5;17)(p32;q11)	NPM- RARα	
t(11;17)(p13;q11)	NuMA- RARα	
Промежуточный прогноз		
+8		FLT-3/ITD 28%
t(9;11)(q22;q23)	MLL/AF9	FLT-3/ITD 0%
Нормальный кариотип	MLL	FLT-3/ITD 34% MLL-ITD 10%
Другие aberrации, не являющиеся «благоприятными» и «неблагоприятными»		FLT-3/ITD 20 - 30%
Неблагоприятный прогноз		
11q23	MLL	FLT-3/ITD 0%
t(6;9)(q23;q34)	DEK-CAN	inv(3)(q21;q26)
t(3;3)(q21;q26)	EV11	FLT-3/ITD 17%
-5/5q-		FLT-3/ITD 0%

Существенным прогностическим фактором является также ответ на первый курс индукционной терапии. Те пациенты, которые достигли редукции бластов в костном мозге до уровня 5 - 15% через 2 недели от начала индукции, имеют более высокую вероятность долгосрочной выживаемости.

ТЕРАПИЯ.

Терапевтическая стратегия. Лечение ОМЛ у детей основано на интенсивной полихимиотерапии, которая должна быть дополнена трансплантацией гемпоэтических стволовых клеток (ТГСК) от HLA-геноидентичного родственного или альтернативного (неродственного, гаплоидентичного) донора у пациентов группы высокого риска рецидива. Необходимость трансплантации у пациентов группы промежуточного риска продолжает обсуждаться; она показана только при наличии HLA-геноидентичного сиблинга. Важнейшим этапом терапии является “индукция ремиссии”, по результатам которой ожидается восстановление нормального анализа крови, исчезновение органомегалии и экстрамедулярных поражений и снижения содержания лейкоэмических клеток в крови менее 5%. Базовыми препаратами индукционных режимов всех без исключения протоколов лечения ОМЛ являются цитозин-арабинозид и антрациклины. Часто к этим препаратам добавляются этопозид или 6-тиогуанин. После достижения ремиссии и восстановления гемопоэза следует относительно короткая (не более 4-х курсов) консолидирующая терапия, основанная на промежуточных/высоких дозах цитозин-арабинозида ($2 - 6 \text{ г/м}^2/\text{сутки}$ в течение 3-5 дней).

В России в лечении ОМЛ с 1990 года традиционно применяются адаптированные протоколы немецкой группы BFM (Berlin-Frankfurt-Münster). Протокол 1998 года исследовался в Германии в течение 5 лет, в настоящее время это исследование завершено и стали известными его отделенные результаты. У 424 пациентов оценены вероятность достижения ремиссии, общая выживаемость (overall survival, OS), неосложненная выживаемость (event-free-survival, EFS) и безрецидивная выживаемость (relapse-free-survival, RFS). Результаты приведены в таблице 7. Терапевтическая схема приведена в разделе «Описание лечения».

Таблица 7. Результаты терапии по протоколу AML-BFM-98

	Достижение ремиссии, %	Вероятность OS в течение 4 лет, %	Вероятность EFS в течение 4 лет, %	Вероятность RFS в течение 4 лет, %
Все пациенты	90	67	55	61
Стандартный риск	91	78	65	71
Высокий риск	87	55	40	46

EFS – бессобытийная выживаемость, OS-общая выживаемость, RFS-безрецидивная выживаемость.

Исследование AML-BFM-98, которое было призвано сравнить эффективность ранней “синхронизирующей” шестинедельной постремиссионной терапии стандартными дозами цитозин-арабинозида, преднизолон, 6-тиогуанина, циклофосфида и доксорубицина с двумя “блоками” высокодозного цитозара с этпозидом и митоксантроном, показало, что при одинаковой эффективности, частота инфекционных осложнений в группе длительной терапии была выше. В связи с этим группа BFM отказалась от 6-недельной консолидации, использовавшейся в последовательных протоколах в течение 20 лет, в пользу короткой высокодозной терапии.

Описание лечения.

Терапия по модифицированной версии протокола AML-BFM-98 показана детям с первичным ОМЛ. Пациенты со вторичными ОМЛ также могут получать это лечение, однако для них может потребоваться индивидуальная коррекция протокола. У детей с ОМЛ, развившимся на фоне синдрома Дауна токсичность высоких доз антрациклинов в сочетании с высокими дозами цитозин-арабинозида гораздо выше, чем у пациентов без синдрома Дауна; поэтому они должны получать лечение по специальному адаптированному протоколу.

Таблица 8. Модифицированная версия протокола AML-BFM-98 (ветвь блоковой высокодозной терапии). Дизайн протокола

Индукция ремиссии АIE: Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ага-С	1-2	100 mg/m ² /сутки постоянной инфузией
Ага-С	3 - 8	100 mg/m ² 30-минутной инфузией каждые 12 часов
Идарубицин	3-5	12 mg/m ² 60-минутной инфузией перед Ага-С
Этопозид	6-8	150 mg/m ² 2-часовой инфузией инфузией перед Ага-С
Ага-С	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 9. НАМ:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ага-С	1-3	3000 mg/m ² / каждые 12 часов 3-х часовой инфузией
Митоксантрон	3,4	10 mg/m ² 60-минутной инфузией
Ага-С	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 10. АI:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ага-С	1-4	500 mg/m ² постоянной инфузией
Идарубицин	3,5	7 mg/m ² 60-минутной инфузией
Ага-С	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 11. haM:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ага-С	1-3	1000 mg/m ² / каждые 12 часов 3-х часовой инфузией
Митоксантрон	3,4	10 mg/m ² 60-минутной инфузией
Ага-С	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 12. НАЕ:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ага-С	1-3	3000 mg/m ² / каждые 12 часов 3-х часовой инфузией
Этопозид	2-5	125 mg/m ² 2-часовой инфузией
Ага-С	1	интратекально в возрастной дозировке

Профилактика осложнений, связанных с легочным и церебральным лейкостазом при инициальном гиперлейкоцитозе. Данное осложнение наиболее характерно для пациентов с вариантами М4 и М5 и инициальным лейкоцитозом более $50 \times 10^9/\text{л}$ и с вариантами М1 и М2 с инициальным лейкоцитозом $>100 \times 10^9/\text{л}$, хотя может развиваться и при существенно более низких показателях лейкоцитоза. В этой группе пациентов назначение полных доз цитозин-арабинозида сопряжено с резким возрастанием риска лейкостаза, вследствие этого таким пациентам показано либо проведение лейкоцитафереза (заменного переливания у пациентов до 3-х летнего возраста), либо медикаментозной циторедукции.

Наиболее эффективным средством редукции лейкоцитоза является проведение аппаратного лейкоцитафереза или, у детей до 3-х лет, заменного переливания крови. В то же время, риск лейкостаза остается резко повышенным даже после редукции и даже нормализации лейкоцитоза.

Медикаментозная циторедукция может включать, согласно практике группы ВFM, 6-меркаптопурин в дозе $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки в сочетании с гидроксимочевиной в дозе $1500 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки и назначаться до снижения лейкоцитоза ниже $50 \times 10^9/\text{л}$.

Опыт ФНКЦ ДГОИ свидетельствует об эффективности циторедукции сниженными дозами этопозида и даунорубицина без цитозин-арабинозида.

Даунорубин ($22,5 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сутки}$) и VP-16 ($50 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сутки}$) вводятся постоянной инфузией до тех пор, пока уровень лейкоцитов не достигнет $50 \times 10^9/\text{л}$, но не более 3-х суток. Далее проводится индукция цитозин-арабинозидом с дозами антрациклина и VP-16, из которых вычтена суммарная доза этих препаратов, полученных на фазе циторедукции. Кроме того, на протяжении циторедуктивной фазы применяется дексаметазон внутривенно струйно в дозе $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ /сутки (разделить на 3 введения). В течение всего курса циторедукции не следует

проводить заместительные трансфузии эритроцитов, если уровень гемоглобина не снижается ниже 70 г/л.

При инициальном лейкоцитозе $100 \times 10^9/\text{л}$ и более люмбальная пункция проводится не в первый день индукции, а только после редукции лейкоцитов до уровня $50 \times 10^9/\text{л}$ – во избежание получения ложного диагноза нейролейкоза из-за контаминации ликвора бластами периферической крови.

ТГСК: при наличии HLA-совместимого родственного донора все пациенты, кроме относящихся к группе благоприятного прогноза, должны быть трансплантированы в первой ремиссии после трёх блоков консолидирующей терапии. Трансплантация проводится только в специализированных центрах, куда информация о пациентах должна направляться заблаговременно.

Терапия ЦНС. Состоит из интратекальных введений Ага-С в возрастной дозировке и краниального облучения. Дозы приведены в таблице 8.

Таблица 13. Дозы Ага-С для интратекального введения в зависимости от возраста

Возраст	Доза, мг
Меньше 1 года	20
1 – 2 года	26
2 – 3 года	34
Старше 3 лет	40

Профилактическая терапия (без инициального поражения ЦНС).

Интратекальные введения Ага-С: 5 введений перед началом каждого блока терапии и после окончания последнего блока и восстановления гемопоэза ещё 2 введения с интервалом в 1 месяц.

Профилактическое краниальное облучение (только пациентам с **inv(16)**) - 12 Gy.

Проводится как минимум через 4 недели после окончания последнего блока при восстановлении гемопоэза. Два последних введения Ага-С должны быть проведены во время

облучения с интервалом 2 недели. Профилактическое облучение проводится детям старше 3 лет.

Терапия при инициальном поражении ЦНС. Интратекальные введения Ага-С проводятся 1 раз в неделю до тех пор, пока ликвор не будет санирован, но не менее 3 раз. Затем введения Ага-С в спинно-мозговой канал продолжают по такой же схеме, как в профилактическом лечении, то есть перед началом каждого блока химиотерапии и после окончания последнего блока и восстановления гемопоэза ещё 2 введения с интервалом в 1 месяц.

Краниальное облучение при первичном поражении ЦНС. Проводится только тем пациентам, которые не достигли санации ликвора после 3 интратекальных введений Ага-С. Доза облучения в этом случае составляет 18 Gy.

Краниальное облучение проводится при помощи кобальтовой пушки или линейного ускорителя. При этом в поле облучения должен попасть весь нейрокраниум, включая верхнюю часть шейного отдела позвоночника до С2 включительно, ретробульбарное пространство и всё основание черепа, особое внимание следует уделить средней мозговой ямке, часто оказывающейся лежащей глубже общего уровня; попадание в область облучения челюстных суставов не должно влиять на конфигурацию поля. Ежедневная разовая доза составляет 1,5 Gy, таким образом в течение недели пациент получает 7,5 Gy. Общая продолжительность облучения составляет от 2 до 3 недель. Терапевтическое краниальное облучение проводится только детям старше 3 лет; спинальное облучение не производится никому. Пациентам, которым планируется ТГСК, облучение и 2 последних интратекальных введения Ага-С проводятся после трансплантации.

Последующее наблюдение. После окончания терапии больной должен наблюдаться гематологом и педиатром. Рекомендуется проведение гемограммы 1 раз в месяц в течение 6 месяцев, затем один раз в 3-6 месяцев. Выполнение пункции костного мозга с подсчетом миелограммы планомерно не рекомендуется и проводится по клиническим показаниям.

Рефрактерный ОМЛ и рецидив. В том случае, если после курса индукции у больного достигнута парциальная ремиссия, он должен продолжать лечение по протоколу. Рефрактерным является ОМЛ, при котором после 2 блоков химиотерапии (в данном случае после АИЕ и НАМ) сохраняется бластная инфильтрация в костном мозге более 5% или экстрамедуллярное поражение. В этом случае и при развитии рецидива пациент должен быть

переведён на терапию флюдарабином, высокими дозами цитозин-арабинозида и антрациклином. (см приложение) При достижении ремиссии необходимо проведение курса аналогичной терапии без антрациклина и далее – проведение аллогенной трансплантации от HLA- геноидентичного или альтернативного донора. До начала химиотерапии рефрактерного или рецидивного ОМЛ необходимо проведение HLA-типирования пациента, сиблингов и родителей и направить данные в трансплантационный центр.

Лабораторный и клинический мониторинг.

Миелограмма. После инициальной диагностической миелограммы контрольные исследования проводятся в 15 и 28 дни от начала лечения. Количество бластов в костном мозге на 15 день от начала индукции является критерием чувствительности лейкемических клеток к терапии, то есть важным прогностическим фактором. Если на 28 день у больного соблюдены все критерии достижения ремиссии (менее 5% бластов в костном мозге и восстановленный гемопоэз – $1,0 \times 10^9/\text{л}$ нейтрофилов и $100 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов в крови) – статус ремиссии констатирован и следующая миелограмма может быть проведена перед началом III блока терапии, то есть перед АI. Если какой-то из критериев на 28 день не выполнен, то назначается повторная миелограмма перед началом II блока терапии, то есть перед НАМ. Далее перед каждым курсом терапии и после окончания последнего блока и восстановления гемопоэза (контроль состояния ремиссии).

Гемограмма. Выполняется не реже, чем через день во время индукции ремиссии и во время периодов аплазии, в остальное время - не реже двух раз в неделю.

Биохимия крови. Выполняется не реже трех раз в неделю во время индукции, при наличии метаболических нарушений - гипонатриемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперурикемия - ежедневно или чаще; далее, во время периодов аплазии – 2 - 3 раза в неделю.

Вирусологическое исследование. Маркеры гепатитов В и С исследуются при поступлении, далее маркеры гепатита В – при изменении уровня трансаминаз в сыворотке, маркеры гепатита С – при изменении уровня трансаминаз, а также каждые 6 месяцев. Анти-CMV IgG исследуется при поступлении. В дальнейшем маркеры CMV-инфекции (IgM, антигенемия, PCR) – только по клиническим показаниям, а также перед аллогенной ТКМ.

ЭКГ и ЭхоКГ. Выполняются перед началом НАМ.

Бактериология. Посевы крови на микробиологическое исследование производятся в начале каждого эпизоде фебрильной лихорадки, то есть в момент озноба. Для посева необходима порция крови из центрального катетера не менее 10 мл в каждый флакон с питательной средой.

Микологические исследования. При рефрактерной к антибактериальной терапии лихорадке и/или клинических указаниях на возможную грибковую инфекцию рекомендуется провести исследование уровня галактоманна в крови, повторные посевы крови и/или других биологических субстратов на специальную питательную среду и выполнить КТ-томографию грудной клетки.

Сопроводительная терапия.

Рекомендуется изоляция детей в отдельные боксы или палаты с принудительной вентиляцией под повышенным давлением. При невозможности оборудования таких помещений необходимы отдельные палаты или боксы с сантехническим оборудованием.

Курс индукции ремиссии (или циторедуктивной фазы) должен быть начат немедленно по завершении диагностических мероприятий. Для начала всех последующих курсов консолидации ремиссии требуется выполнение следующих критериев: подтвержденный статус ремиссии, восстановленный гемопоэз ($1,0 \times 10^9/\text{л}$ нейтрофилов и $100 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов в крови), отсутствие инфекций, общий удовлетворительный статус больного. При этом необходимо помнить, что увеличение промежутков между блоками химиотерапии, обусловленное нарушениями клинического состояния больного, крайне нежелательно.

Проведение индукции ремиссии.

Инфузионная терапия: глюкоза 5% 3000 мл/м²/сутки + NaCl 10% 30 мл/м² сутки + NaHCO₃ 7,5% 40 – 60 мл/м²/сутки. В начале индукции инфузия проводится без KCl при постоянном (2-4 раза в сутки) мониторинговании уровня K⁺ в сыворотке. В это время необходимо внимательно следить за балансом диуреза, при задержке мочи более 200 мл/м² в течение 6 часов показано введение фуросемида в разовой дозе 1 мг/кг.

Аллопуринол в дозе 10 мг/кг/сутки per os.

Антиэметики. Стандартные и высокие дозы цитозин-арабинозида относятся к средне/высокоэметогенным режимам и требуют применения НТ5 – антагонистов на всем протяжении каждого курса химиотерапии.

Дозы НТ5 – антагонистов:

ондансетрон 0,45 мг/кг/сутки на 3 введения; гранисетрон 0,04 мг/кг/сутки однократным введением (высшая суточная доза 6 мг); трописетрон 0,2 мг/кг/сутки (высшая суточная доза 5 мг).

Заместительные гемотрансфузии.

Эритроцитарная масса.

Гемоглобин поддерживается на уровне не менее 90 г/л - кроме случаев с инициальным лейкоцитозом более 50×10^9 /л.

Тромбоконцентрат.

Для проведения индукции уровень тромбоцитов должен быть не менее 30×10^9 /л.

Инвазивные манипуляции (люмбальные пункции, катетеризация центральной вены) требуют уровня тромбоцитов не менее 30×10^9 /л.

В период аплазии кроветворения после любого курса полихимиотерапии, если нет кровотечений и/или инфекций с фебрильной лихорадкой - тромбоциты должны поддерживаться на уровне не менее $15 - 20 \times 10^9$ /л.

При присоединении инфекций с фебрильной лихорадкой тромбоциты должны поддерживаться на уровне не менее 20×10^9 /л.

Выраженная кровоточивость со слизистых, кровотечение в ЖКТ, легочное кровотечение, кровоизлияние в мозг – показания к трансфузии тромбоцитов при любых показателях тромбоцитов.

Свежезамороженная плазма. Трансфузии СЗП проводятся только при серьезных изменениях в коагулограмме: фибриноген менее 1 г/л, протромбиновый индекс менее 50%, АПТВ более 55 секунд.

Инфузионная терапия. Инфузионная терапия на всех курсах полихимиотерапии после индукции: глюкоза 5% 1500-2000 мл/м²/сутки + NaCl 10% 1 мл/кг/сутки + KCl 7,5% - 1 – 2 мл/кг/сутки (или по результатам уровня K⁺ в сыворотке). При удовлетворительном общем статусе пациента инфузионная терапия отменяется на период после окончания введения цитостатиков в каждом блоке химиотерапии до начала нейтропенических осложнений.

Профилактика и лечение токсического кератоконъюнктивита. Применение высоких доз цитозин-арабинозида может вызывать токсический кератоконъюнктивит, возникающий из-за накопления препарата в слезной жидкости. Профилактические мероприятия заключаются

инстилляций официальных препаратов «искусственных слез» и 1% дексаметазона в физиологическом растворе каждые 4 часа на протяжении всех дней, когда применяются высокие дозы цитозин-арабинозида. Риск “цитозарового” кератоконъюнктивита при проведении профилактики не превышает 1-2%, однако полностью не исключен. Клиника “цитозарового” кератоконъюнктивита неспецифична, хотя и характерна – боль в глазах, светобоязнь, блефароспазм, слизистая экссудация, которые появляются в среднем через 1-3 дня после окончания курса высоких доз цитозин-арабинозида. Специфического лечения нет – место назначаются противовоспалительные и антибактериальные препараты, системно – анальгетики. Медиана длительности кератоконъюнктивита – 3-4 дня, иногда встречаются затяжные случаи, длящиеся 7-8 дней.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Плановое назначение G-CSF не рекомендуется, особенно у пациентов с t(8;21) и inv 16. Применение G-CSF должно ограничиваться витальными показаниями, то есть у пациентов, находящихся в состоянии аплазии кроветворения при сепсисе или локальной тяжелой инфекцией, не контролируемой адекватной антимикробной терапией. Препараты G-CSF (филграстим или ленограстим) назначаются в дозе 5 мкг/кг/сутки и вводятся подкожно или внутривенно в течение 1 - 6 часов на физ р-ре + 2 мл 5-10% раствора альбумина.

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). Плановое назначение ВВИГ не рекомендуется. ВВИГ применяется при сепсисе (у пациентов в аплазии кроветворения и без таковой) и неконтролируемых адекватной антимикробной терапией бактериальной и/или грибковой инфекциях только у пациентов со снижением уровня общего IgG менее 5 г/л. Препараты ВВИГ назначаются в дозе 0.4 г/кг. Препарат вводится внутривенно со скоростью 100 мг/кг/час. Наличие реакций на введение в виде тошноты, головной боли, умеренной боли в животе, повышение температуры тела не выше 38⁰С не является поводом для прекращения инфузии, однако требует замедления скорости введения.

В реальности, у пациентов с ОМЛ дефицита иммуноглобулинов не развивается вследствие неиммуносупрессивного характера получаемой химиотерапии.

Антибактериальная терапия. При возникновении признаков инфекции (очаговые поражения или лихорадка неясной этиологии) назначается эмпирическая антибактериальная терапия, то есть до получения результатов бактериологического исследования. Лихорадкой считается один

эпизод аксиллярной температуры $\geq 38,00\text{C}$ или 3 эпизода субфебрильной лихорадки (37,5 - 38,00C) в течение суток или один эпизод температуры 37,5-37,90C в течение часа и более. **При субфебрилитете – жаропонижающие не применять!** После проведения бактериологических посевов (крови и из очагов инфекции, если таковые присутствуют) назначается цефалоспорин последнего поколения или имипенем/карбопенем+ ванкомицин 40 мг/кг в сутки на 3 введения. Применение ванкомицина в первой линии терапии обусловлено достаточно большой вероятностью развития респираторного дистресс-синдрома вследствие стрептококковой бактериемии после применения высоких доз цитозин-арабинозида. Если обнаружена нестабильность гемодинамики (гипотензия, тахикардия) или клинические признаки сепсиса (потрясающие ознобы, очаги инфекции), рекомендуется назначение аминогликозида (амикацин, 15 - 20 мг/кг/сутки); вся суточная доза аминогликозида вводится однократно 1-часовой инфузией. Сразу после назначения первой комбинации антибиотиков оральная антибактериальная терапия прекращается. Инициальная терапия должна проводиться без изменений в течение 72-х часов, если не произошло стремительного ухудшения состояния больного и нет новых очагов. При получении результатов бактериологического исследования антибактериальная терапия модифицируется согласно чувствительности выявленных микроорганизмов к антибиотикам. В том случае, если посевы крови негативны, ванкомицин должен быть отменен после 5 - 7 суток его применения.

Противогрибковая терапия.

Если на фоне комбинированной антибактериальной терапии не происходит купирования лихорадки в течение 4-5 суток, назначается КТ легких для решения вопроса о тактике противогрибковой терапии. При отсутствии легочного поражения, типичного для инвазивного микоза, вызванного плесневыми грибами, назначается эхинокандин (каспофунгин, анидулофунгин, микафунгин), при наличии такового – вориконазол внутривенно. Альтернативной системной противогрибковой терапией является липидный комплекс амфотерицина В. Стандартный амфотерицин В (амфотерицин В дезоксихолат) может назначаться только при отсутствии других препаратов и настоятельно не рекомендуется.

Рецидивы ОМЛ.

Прогноз пациентов с рецидивом ОМЛ за последние десять лет значительно улучшился за счет значительно более широкого применения различных видов аллогенной трансплантации

гемопоэтических клеток (ТГСК). Без проведения аллогенной ТГСК рецидивы ОМЛ неизлечимы, поэтому всем пациентам с рецидивом ОМЛ (а также их сиблингам и родителям) должно немедленно проводиться высокоточное HLA-типирование и планироваться аллогенная трансплантация через 3-4 месяца от момента диагностики рецидива. До проведения трансплантации пациенту необходимо провести 3 курса химиотерапии. Получение повторной ремиссии у пациентов с рецидивом ОМЛ рекомендуется с помощью флударабина, высоких доз цитозин-арабинозида и идарубицина (режим FLAI), консолидацию (2-й курс) аналогичным курсом без идарубицина (режим FLA) и промежуточными дозами цитозин-арабинозида и этопозидом (IAE). При наличии возможности трансплантация может выполняться после восстановления гемопоэза после курса FLA.

Таблица 14. Индукция 2-й ремиссии FLAI:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Флударабин	1-5	30 mg/m ² 1 раз в сутки инфузией 1 час
Ara-C	1 - 5	2000 mg/m ² 2-х часовой инфузией каждые 24 часов; старт – через 4 часа от начала инфузии флударабина
Идарубицин	1, 3, 5,	12 mg/m ² 60-минутной инфузией перед Ara-C
Ara-C	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 15. Консолидация 2-й ремиссии FLA:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Флударабин	1-5	30 mg/m ² 1 раз в сутки инфузией 1 час
Ara-C	1 - 5	2000 mg/m ² 2-х часовой инфузией каждые 24 часов; старт – через 4 часа от начала инфузии флударабина
Ara-C	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 16. Консолидация 2-й ремиссии iAE:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ага-С	1 - 5	500 mg/m ² в сутки суточной инфузией
Этопозид	1-5	100 mg/m ² в сутки 1-часовой инфузией
Ага-С	1	интратекально в возрастной дозировке

ЛИТЕРАТУРА

1. Arber DA, Brunning RD, LeBeau MM, et al. Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008:110–123.
2. Arber DA, Brunning RD, Orazi A, et al. Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008:124–129.
3. Arber DA, Brunning RD, Orazi A, et al. Acute myeloid leukemia, not otherwise specified. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008:130–139. Google Scholar
4. Baumann I, Niemeyer CM, Brunning RD, et al. Myeloid proliferations related to Down syndrome. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008:142–144.
5. Vardiman JW, Arber DA, Brunning RD, et al. Therapy-related myeloid neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4 ed. Lyon, France: IARC Press; 2008:127–129.
6. Heerema-McKenney A, Arber DA. Acute myeloid leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009; 23:633–654.

7. Szczepański T, Harrison CJ, van Dongen JJ. Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implications for management of patients. *Lancet Oncol*. 2010 Sep;11(9):880-9.
8. Ross ME, Mahfouz R, Onciu M, et al. Gene expression profiling of pediatric acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2004 Dec 1;104(12):3679-87.
9. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, et al. The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of the international study Relapsed AML 2001/01. *Haematologica*. 2014 Sep;99(9):1472-8. doi: 10.3324/haematol.2014.104182. Epub 2014 Apr 24.
10. Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 10;31(5):599-607.
11. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012 Oct 18;120(16):3187-205. doi: 10.1182/blood-2012-03-362608.
12. Klusmann JH, Reinhardt D, Zimmermann M, et al. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica*. 2012 Jan;97(1):21-9.
13. Von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2682-9.
14. Ehlers S, Herbst C, Zimmermann M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment of childhood acute myeloid leukemias that overexpress the differentiation-defective G-CSF receptor isoform IV is associated with a higher incidence of relapse. *J Clin Oncol*. 2010 May 20; 28(15):2591-7. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9010.
15. Lehrnbecher T, Kaiser J, Varwig D, et al. Antifungal usage in children undergoing intensive treatment for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trial AML-BFM 93. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Oct;26(10):735-8.
16. Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with

- acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 20;24(27):4499-506.
17. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2004 Nov 1;22(21):4384-93.
 18. Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, Hitzler J, Ethier MC, Beyene J, Sung L. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Res*. 2014 Apr;38(4):460-8.
 19. Haase R, Merkel N, Diwan O, Elsner K, Kramm CM. Leukapheresis and exchange transfusion in children with acute leukemia and hyperleukocytosis. A single center experience. *Klin Padiatr*. 2009 Nov-Dec;221(6):374-8.
 20. Creutzig U, Ritter J, Budde M, Sutor A, Schellong G. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. *Cancer*. 1987 Dec 15;60(12):3071-9.
 21. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, et al. French LAME (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit-multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia*. 2005 Dec;19(12):2082-9.
 22. Dreyer ZE, Dinndorf PA, Camitta B, et al. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):214-22.
 23. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, et al. Pediatric Oncology Group. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia*. 2005 Dec;19(12):2101-16.
 24. Nesbit ME Jr, Buckley JD, Feig SA, et al. Chemotherapy for induction of remission of childhood acute myeloid leukemia followed by marrow transplantation or multiagent chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1994 Jan;12(1):127-35.
 25. Soares FA, Landell GA, Cardoso MC. Pulmonary leukostasis without hyperleukocytosis: a clinicopathologic study of 16 cases. *Am J Hematol*. 1992 May;40(1):28-32.