

Клинические рекомендации

Острый промиелоцитарный лейкоз

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **C92.4**

Возрастная группа: Дети

Год утверждения: 2025 г.

Разработчик клинической рекомендации:

- Российское общество детских онкологов и гематологов

Утверждено:

Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов и гематологов»



Президент РОДОГ,
д.м.н., профессор
Варфоломеева С.Р.

Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от «__» _____ 2025 г. № _____)

Оглавление	
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	10
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10).....	11
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	14
2.1 Жалобы и анамнез	14
2.2 Физикальное обследование	15
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	25
2.5 Иные диагностические исследования	27
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	29
3.5 Сопутствующая и сопроводительная терапия	47
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	53
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	53
6. Организация оказания медицинской помощи	55
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	56
Критерии оценки качества медицинской помощи	57

Список литературы.....	59
Приложение А1. Состав рабочей группы	77
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	79
Приложение А3. Справочные материалы	82
Приложение А3.1. Диагностические тесты и исследования, применяемые у пациентов впервые выявленным ОПЛ	82
Приложение А3.2. Молекулярно-генетические прогностические факторы риска при ОПЛ	86
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	88
Приложение В. Информация для пациента	89

Список сокращений

алло-ТКМ - аллогенная трансплантация костного мозга (A16.05.001)
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТРА – третиноин
АТО – триоксид мышьяка
ауто-ТКМ - аутологичная трансплантация костного мозга (A16.05.001)
БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра
БСВ – бессобытейная выживаемость
БРВ – безрецидивная выживаемость
ВДЦ – высокие дозы цитарабина**
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИА – инвазивный аспергиллез
ИФТ – иммунофенотипическое исследование
КМ – костный мозг
КИ – клинические исследования
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МДС – миелодиспластический синдром
МДЦ – малые дозы цитарабина**
МОБ – минимальная остаточная болезнь
МП – меркаптопурин
МПЗ – миелопролиферативное заболевание
МС – миелоидная саркома
ОВ – общая выживаемость
ОЛ – острый лейкоз
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз
ПР – полная ремиссия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

СД – синдром дифференцировки

УДД – уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ХТ – химиотерапия

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография (A04.10.002)

FAB классификация – французско-американско-британская классификация

FISH – флюоресцентная *in situ* гибридизация

NCCN – Национальная общественная онкологическая сеть

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся вне показаний к применению, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) – уникальный подтип острого миелобластного лейкоза (ОПЛ) с преобладанием аномальных промиелоцитов, которые характеризуется сбалансированной транслокацией между хромосомами 15 и 17, генерирующей PML-RARa химерный ген [1,2].

Оценка эффективности терапии:

Полная ремиссия (ПР) — полной ремиссией (ПР) 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 лейкемического роста. Указанные показатели должны сохраняться в течение ≥ 1 мес. ПР констатируется без учета данных определения «минимальной остаточной болезни» (МОБ) с помощью молекулярно-биологических методов (количественная ПЦР, флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH)). Молекулярно-генетическое исследование костного мозга на этапе достижения цитологической ремиссии не проводится, транскрипт PML/RAR на этом сроке лечения может оставаться позитивным у больных, что не имеет значения для прогноза ОПЛ и не требует коррекции лечения.

ПР с неполным восстановлением – полная ремиссия при сохраняющейся нейтропении ($< 1 \times 10^9/\text{л}$) или тромбоцитопении ($< 100 \times 10^9/\text{л}$).

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) – это популяция опухолевых клеток, которая не может быть выявлена с помощью световой микроскопии, но обнаруживается более точными методами исследования, способными детектировать 1 лейкемическую клетку на 10^4 - 10^6 исследуемых.

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} .

Неудачи в лечении:

Ранняя смерть – смерть пациентов в период индукционной терапии.

Резистентная форма острого промиелоцитарного лейкоза может быть констатирована при отсутствии полной ремиссии после завершения 1 курса индукционной терапии и 2-х курсов консолидации. По мнению большинства международных и российских экспертов, у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом с транскриптом PML-RARA, доказанным молекулярно-цитогенетическими исследованиями, при использовании транс-ретиноевой кислоты в сочетании с химиотерапией или триоксидом

мышьяка** рефрактерных форм острого промиелоцитарного лейкоза не существует. Рефрактерная форма ОПЛ наблюдается при редких вариантах ОПЛ затрагивающих слияние гена ретиноевой кислоты (RARA) на хромосоме 17 q21 с другими генами-партнерами (не геном PML) такими как ZBTB16 на хромосоме 11q23 и STAT5B на хромосоме 17q21, приводящих к синтезу химерных продуктов *ZBTB16-RARA*, *STAT5B/RARA* соответственно.

Рецидив – более 5% лейкемических бластов в костном мозге или любое экстрамедуллярное поражение не менее чем через 1 месяц после установления первой полной клинико-гематологической ремиссии.

Молекулярный рецидив – выявление МОБ методом ПЦР в последовательном двухкратном исследовании с интервалом не менее 2-х недель, на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

Нейролейкоз – любое количество бластных клеток в цитопрепарате, не объяснимое контаминацией ликвора примесью периферической крови в результате травматической пункции; и/или симптомы поражения черепно-мозговых нервов или иная неврологическая симптоматика, связанная с хлоромным ростом.

Индукция ремиссии – первый этап лечения ОПЛ, целью которого является максимально быстрое и существенное уменьшение опухолевой массы, устранение клинических симптомов, нормализация гематологических показателей и достижение полной ремиссии, (обычно 1 курс)

Консолидация ремиссии – второй этап терапии острого промиелоцитарного лейкоза, является периодом закрепления достигнутого противоопухолевого эффекта. Цель консолидирующей терапии - преобразование полного гематологического ответа в молекулярный ответ (или ремиссию). Обычно проводится 3 – 4 цикла. Если молекулярный ответ не достигнут, могут быть назначены дополнительные циклы консолидирующей терапии.

Поддерживающая терапия направлена на то, чтобы молекулярный ответ сохранялся в течение длительного времени. Эта фаза обычно длится от 1 до 2 лет. Поддерживающая терапия требуется не во всех случаях ОПЛ: так, пациентам, получающим терапию на основе третионина и триоксида мышьяка поддерживающая терапия не проводится.

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.

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

Осложнения, уникальные для терапии ОПЛ:

Синдром дифференцировки (СД), также известный как синдром ретиноевой кислоты – жизнеугрожающее осложнение, развивающееся при лечении ОПЛ полностью транс-ретиноевой кислотой (третиноин**) и триоксидом мышьяка. Считается, СД является синдромом, опосредованным воспалительным ответом, проявляющимся лихорадкой без выявленной причины, нарастанием числа лейкоцитов, респираторным дистресс-синдром, инфильтрацией легочной ткани на рентгенограммах, гипоксемией, отеками (гидроторакс и гидроперикард), прибавкой массы тела, почечной недостаточностью, артериальная гипотензией [1,2].

Pseudotumor cerebri (Идиопатическая внутричерепная гипертензия) обычно проявляется головной болью, отеком диска зрительного нерва, параличом 6-й пары черепно-мозгового (отводящего) *нерва*, уменьшением полей зрения, повышением внутричерепного давления при отсутствии объемного поражения головного мозга и гидроцефалии. Псевдотумор головного мозга, при ОПЛ связан с приемом третиноина, предположительно тем же механизмом токсичности витамина А, который приводит к увеличению выработки спинномозговой жидкости [3,4].

Удлинение интервала QT. Триоксид мышьяка связан с удлинением интервала QT, что может привести к опасным для жизни аритмиям (например, *torsades de pointes*). [5] Важно внимательно следить за электролитами у пациентов, получающих триоксид мышьяка, и поддерживать значения калия и магния в средних контрольных диапазонах, а также знать о других агентах, которые, как известно, продлевают интервал QT. [6]

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ОПЛ относят к острым миелоидным лейкозам (ОПЛ), 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.

ОПЛ представляет собой четко очерченную нозологическую форму в рамках ОПЛ 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 ОПЛ требует жесткой верификации диагноза молекулярно-генетическими методами [7,8].

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.

После появления АТРА** арсенал патогенетических эффективных методов терапии был расширен за счет триоксида мышьяка ** (АТО**), являющегося, вероятнее всего, одним из наиболее активных биологических средств в лечении ОПЛ и уже не вызывает сомнения тот факт, что ОПЛ может быть излечен даже без применения цитостатических препаратов.

ОПЛ является ярким примером современной точной медицины. Введение в медицинскую практику комбинации АТРА**/АТО** привело к тому, что ОПЛ превратился из смертельного заболевания в практически излечимое состояние, даже без применения химиотерапии. Продолжающиеся педиатрические исследования, основанные на комбинации АТРА**/АТО** представляют собой прорыв в лечении ОПЛ у детей, символизирующий метод лечения злокачественных новообразований без химиотерапевтических средств, характеризующиеся как острыми, так и долговременными побочными эффектами [9].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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. Крупные 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 (АТХ: L01DB антрациклины и родственные соединения), или митоксантрон**, реже этопозид**). У 57 % пациентов первичной опухолью было злокачественное новообразование молочной железы, далее следуют неходжкинские лимфомы, значительно реже – лимфома Ходжкина. Среднее время от завершения терапии по поводу первичной опухоли до момента диагностики вторичного ОПЛ составляет 24 мес (от 15 мес до 8 лет). По мере увеличения агрессивности химиотерапевтического воздействия увеличивается вероятность развития вторичного ОПЛ, как, впрочем, может уменьшаться и временной интервал от момента завершения ХТ до возникновения ОЛ.

В 95% случаев ОПЛ выявляется реципрокная транслокация $t(15;17)(q22;q12)$, которая приводит к слиянию части PML гена, расположенного на 15-й хромосоме, с RARa геном (17 хромосома) с образованием химерного гена PML-RARa. В редких случаях ген RARa может быть слит с другими генами-партнерами, отличными от PML. Выявлено не менее 14 вариантов генов-партнеров, в том числе наиболее часто встречающийся ZBTB16-RARA, за которым следуют NPM-RARA, NuMA-RARA, STAT5B-RARA, PRKAR1A-RARA, BCOR-RARA, FIP1L1-RARA, OBFC2A-RARA, GTF2I-RARA, и более поздние IRF2BP2-RARA, FNDC3B-RARA, TBLR1-RARA, STAT3-RARA и NUP98-RARA [10].

Случаи с этими нетипичными партнерами по слиянию с геном RARA часто отличаются от традиционных APL по отсутствию палочек Ауэра в атипичных промиелоцитах при морфологической оценке, пациенты имеют более ранний возраст и могут быть менее чувствительны к дифференцировочной терапии [11,12]. Так, пациенты с химерными онкогенами ZBTB16-RARA и STAT5B-RARA демонстрируют *in vitro* и/или *in vivo* устойчивость к ATRA** и триоксиду мышьяка (ATO).

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Эпидемиология ОПЛ среди детского населения в Российской Федерации изучена недостаточно. Острый миелоидный лейкоз встречается в 20% от всех острых лейкозов у детей, составляет 6% от всех опухолей у детей. Новые случаи ОПЛ составляют 0,7 - 1,2/100.000 в год [13,14].

Острый промиелоцитарный лейкоз составляет 5-10% всех случаев AML у детей [14]. Более высокая заболеваемость описана в Италии, Испании, Китае и Латинской Америке, с самой высокой долей ОПЛ (до 50% всех случаев ОПЛ), зарегистрированных в Никарагуа и Аргентине [15-16]. Заболеваемость становится выше с возрастом с пиком в четвертом десятилетии, в то время как ОПЛ особенно редко встречается у младенцев (средний возраст педиатрических случаев составляет 9-12 лет) [17,18].

По данным популяционного исследования SEER в период с 1975 по 2008 год в Соединенных Штатах было зарегистрировано 1397 пациентов в возрасте до 20 лет и показатель заболеваемости составил 0,06 на 100 000 человек [19].

В рамках исследования ОПЛ-MRD-2018, проводимом НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева с 2019 по 2023 гг. было зарегистрировано 777 пациентов с ОПЛ в возрасте до 18 лет, ОПЛ составил 26% (199 пациентов).

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)

C92.4 Острый промиелоцитарный лейкоз

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Перечень вариантов ОПЛ и других опухолей с миелоидной дифференцировкой (ВОЗ, 2016) [20,21]

Классификация ВОЗ (2016) подразделяет все ОПЛ, основываясь на их цитогенетических и молекулярно-генетических особенностях, и именно эти особенности формируют клинко-патологические группы. ОПЛ входит в группу

ОПЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями

ОПЛ с t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

ОПЛ с inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

ОПЛ с t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

ОПЛ с t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*

ОПЛ с t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*

ОПЛ с inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EV11*

ОПЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKLI*

ОПЛ с *BCR/ABL1**

ОПЛ с генными мутациями*:

ОПЛ с мутированным геном *NPM1**

ОПЛ с биаллельной мутацией гена *CEBPA**

«ОПЛ с *t(15;17)(q22;q12); PML-RARA*»; транслокации *RARA* с другими партнерами выделяются в отдельные формы ОПЛ, например, ОПЛ с *t(11;17)(q23;q12); ZBTB16-RARA*; ОПЛ с *t(11;17)(q13; q12); NUMA1-RARA*; ОПЛ с *t(5;17)(q35;q12); NPM1-RARA*; ОПЛ с *STAT5B-RARA*.

Прогностические факторы

Пациенты с ОПЛ подразделяются на группы риска в зависимости от лабораторных показателей общего анализа крови при манифестации заболевания:

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

Окончательное определение группы риска проводится по результатам исследования транскрипта (состояние минимальной резидуальной болезни, MRD) после проведения 2-х 1 курсов консолидации или перед началом поддерживающей терапии [22,24].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Острый промиелоцитарный лейкоз представляет собой четко очерченную нозологическую форму 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. При этом существуют ОПЛ, которые протекают не столь драматично: отсутствуют проявления геморрагического синдрома, больные в течение нескольких месяцев наблюдаются по поводу лейкопии, умеренной тромбоцитопении. Проявления геморрагического синдрома (кровоточивость десен, повышенная травмируемость кожных покровов, синяки, петехии, нередко кровотечения из носа, желудочно-кишечного тракта) на момент диагностики имеются у 90 % пациентов. Гепатоспленомегалия или лимфаденопатия определяются менее чем у 20 % пациентов [24].

Пациенты с ОПЛ, особенно с гипергранулярным вариантом, могут иметь низкое количество лейкоцитов и только редкие лейкозные клетки в периферической крови. Хотя ОПЛ обычно не является быстро пролиферативным острым лейкозом, к тому времени, когда у пациентов появляются симптомы, ситуация часто становилась опасной для жизни из-за риска

катастрофического кровотечения. Как долго ОПЛ обычно присутствует в доклинической фазе, неизвестно, но при диагностике костный мозг часто почти на 100 % заменяется злокачественными промиелоцитами, что приводит к тяжелой анемии, тромбоцитопении и нейтропении. Что еще более важно, эта масса злокачественных клеток в мозге провоцирует тяжелую коагулопатию как с диссеминированным внутрисосудистым тромбозом, так и с первичным фибринолизом. Вариант ОПЛ, характеризующийся микрогранулярными ОПЛ-клетками, не имеет какой-либо дополнительной независимой прогностической ценности, но имеет тенденцию к более высокому количеству периферических бластов и, возможно, более быстрой пролиферации. Количество лейкоцитов $> 10000/\text{мкл}$ ($> 10 \times 10^9/\text{L}$) при постановке диагноза идентифицирует подгруппу ОПЛ высокого риска, отчасти из-за более высокого уровня ранней смертности [25].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу в соответствии с шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Критерии установления диагноза/состояния: *ОПЛ* устанавливаются независимо от процентного содержания бластных клеток в пунктате костного мозга или в периферической крови (ПК) при наличии патогномичной для ОПЛ хромосомной аномалии $t(15;17)(q12;q11-12)$ PML/RAR α .

Сводная таблица исследований, необходимых для диагностики и верификации диагноза ОПЛ, представлена в Приложении А3.1. На основании клинической картины, а также анализа результатов перечисленных исследований, пациентов стратифицируют на молекулярно-генетические, а также клинические группы прогноза (приложение Г2).

2.1 Жалобы и анамнез

Манифестация клинических проявлений ОПЛ сопровождается жалобами на слабость, утомляемость вследствие анемии; развитием геморрагического синдрома различной интенсивности вследствие тромбоцитопении и ДВС и инфекционных осложнений на фоне нейтропении. Данные проявления могут развиваться остро или постепенно нарастать.

У 40% пациентов геморрагический синдром может протекать в виде цереброваскулярного или легочного кровоизлияния, которые обусловлены коагулопатией, связанной с ОПЛ, включающей как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), так и первичный гиперфибринолиз и либо присутствует при постановке диагноза, либо возникает вскоре после начала специфической терапии [26]. Это осложнение в 10-20% является причиной ранней геморрагической смерти и требует немедленной неотложной медицинской помощи. [27,28]. Тромботические осложнения встречаются реже.

Рекомендуется всем пациентам при подозрении и при установленном ОПЛ: тщательный сбор анамнеза заболевания с уточнением терапии, которая проводилась в связи с этим заболеванием или по поводу других заболеваний ранее, семейного анамнеза, подробное описание жалоб пациента для верификации диагноза а также на наличие сиблингов (родных братьев и/или сестер) [7,29,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется всем пациентам при подозрении и при установленном ОПЛ 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 [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при физикальном обследовании пациентов с ОПЛ особое внимание следует обратить на степень тяжести геморрагического синдрома для принятия неотложных мер по профилактике цереброваскулярного и/или легочного кровотечения.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется всем пациентам при подозрении, диагностике ОПЛ, а также в ходе терапии с частотой от ежедневного (в дебюте заболевания) до ежемесячного, выполнение общего (клинического) анализа крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулы) и исследованием уровня тромбоцитов в крови для определения дальнейшей тактики ведения пациента и верификации диагноза [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *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 ОПЛ. 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 $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$.

*Общий (клинический) анализ крови (особенно число лейкоцитов и тромбоцитов) выполняется ежедневно в первые дни терапии ATRA** для оценки риска возникновения синдрома дифференцировки (СД) (при быстром увеличении числа лейкоцитов целесообразно начать профилактику СД, 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.*

Дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула) необходимо выполнять не на автоматическом анализаторе. Рекомендовано исследовать как минимум 200 лейкоцитов в мазке периферической крови.

Рекомендуется всем пациентам при подозрении и при установленном ОПЛ, а также в ходе терапии в зависимости от клинической ситуации с частотой не реже одного раза в месяц и не чаще трех раз в неделю, выполнить анализ крови биохимический общетерапевтический крови (B03.016.003) (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение альбумин/глобулинового соотношения в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови, определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, глюкозы) для диагностики сопутствующей патологии (заболеваний) и определения тактики сопроводительной терапии [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется всем пациентам при подозрении и при установленном ОПЛ, а также в ходе терапии с частотой не реже одного раза в месяц и не чаще одного раза в неделю (в дебюте заболевания) выполнить коагулограмму (Исследование коагуляционного гемостаза) (B03.005.004) для диагностики сопутствующей

патологии и осложнений, а также определения тактики гемостатической терапии [32,33,34,39,182,185].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Количество тромбоцитов и рутинные параметры коагуляции, протромбиновое время, АЧТВ и тромбиновое время, а также уровни фибриногена и продуктов распада фибриногена следует контролировать не реже одного раза в день и, при необходимости, чаще, до исчезновения всех клинических и лабораторных признаков коагулопатии.*

Рекомендуется всем пациентам при подозрении и при установленном ОПЛ, а также в ходе терапии выполнить общий (клинический) анализ мочи с частотой не реже одного раза в месяц и не чаще одного раза в неделю для диагностики сопутствующей патологии и определения тактики сопроводительной терапии [33,35,39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется всем пациентам при подозрении и при установленном ОПЛ, а также в ходе терапии с частотой не реже одного раза в 3 месяца определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV 1*) в крови, и при необходимости молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV-1*) для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [32,33,36,39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется всем пациентам при подозрении и при установленном ОПЛ, а также в ходе терапии с частотой не реже одного раза в 3 месяца определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови, и, при необходимости, 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 [32,33,37,38,39]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется всем пациентам при подозрении на развитие герпетической инфекции и установленном ОПЛ молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus), на вирус Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) с целью уточнения необходимости ее лечения или профилактики [32,33,39,40,183,184].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуются всем пациентам при подозрении и при установленном ОПЛ микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из полости рта; исследование микробиоценоза кишечника культуральными методами; микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность; микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с целью проведения прецизионной антибиотической терапии в ходе лечения при наличии фебрильной лихорадки и инфекционных осложнений [39,41,42,171,172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется всем пациентам при подозрении и при установленном 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 [32,39,43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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 (Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости) (A08.23.007), оценку ответа на лечение, оценку состояния костномозгового кроветворения, а также при выявлении изменений в

общем клиническом анализе крови вне связи с проводимым лечением и/или подозрении на рецидив ОПЛ. При констатации рецидива (независимо от процентного содержания бластных клеток в периферической крови) выполнить цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) (A08.05.001) и дополнительно цитохимическое исследование микропрепарата костного мозга (A08.05.012) с морфологическим и цитохимическим исследованиями бластных клеток для подтверждения рецидива и идентификации клеточной дифференцировки [32,33,39,44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *получение цитологического препарата костного мозга путем пункции (A11.05.002) является обязательной рутинной диагностической процедурой. Процедура должна проводиться под комбинированным ингаляционным наркозом (B01.003.004.012)!!!!*

Мазки костного мозга исследуют с помощью окраски по Мая-Грюнвальду, Паппенгейму или Райту-Гимзе. Рекомендовано исследовать как минимум 500 ядросодержащих клеток в мазке костного мозга.

Для установления диагноза ОПЛ в мазке периферической крови или костного мозга необходимо наличие 20% или более бластных клеток. При ОПЛ с $t(15;17)$, $t(8;21)$, $inv(16)$ or $t(16;16)$ и при некоторых случаях острого эритромиелоза доля бластных клеток может быть менее 20%. В соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года процент бластных клеток подсчитывают вне зависимости от доли красного ростка.

В большинстве случаев диагноз может быть заподозрен при морфологической оценке лейкемических клеток. 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) [45]. 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.

Выполнение цитохимического исследования микропрепарата костного мозга (A08.05.012) необходимо, даже если определяется высокое содержание бластных клеток

в периферической крови. Это связано с тем, что в ряде случаев цитохимические реакции могут давать различные результаты в клетках периферической крови и костного мозга, что может повлечь за собой установление ошибочного диагноза. Диагноз основывают на результатах исследования, полученного на клетках костного мозга. Используют реакции на миелопероксидазу (myeloperoxidase - MPO) или судановый черный, неспецифическую эстеразу (альфа-нафтилацетатэстеразу, подавляемую или нет фторидом натрия) и PAS (Periodic Acid Schiff). Классическим признаком опухолевых клеток ОПЛ является очень выраженная цитохимическая реакция на миелопероксидазу (MPO), липиды, которая выявляется с помощью суданового черного (SBB), и на хлорацетатэстеразу.

На основании цитохимического исследования бластных клеток костного мозга (Цитохимическое исследование микропрепарата костного мозга, A08.05.012) может быть диагностировано около 90% случаев ОПЛ, при отсутствии активности MPO и неспецифической эстеразы необходимо проведение иммунофенотипического исследования методом проточной цитофлуориметрии.

Рекомендуется всем пациентам при первичной диагностике ОЛ, а также при обследовании по поводу диагностированного рецидива ОПЛ, выполнить иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге для определения принадлежности бластных клеток к той или иной линии клеточной дифференцировки [32,39,45,46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Иммунофенотипирование (ИФТ) выполняется всегда на клетках костного мозга, даже если определяется высокое содержание бластных клеток в периферической крови. Определение процента бластных клеток методом проточной цитофлуориметрии при первичной диагностике не является заменой морфологического подсчета, так как результаты этих двух исследований могут не совпадать [46].

Для подтверждения миелоидной направленности опухолевых клеток необходимо оценить экспрессию миелоидных антигенов. MPO – линейно-специфический маркер миелоидной линии, лизосомальный фермент гранулоцитов. К менее специфичным миелоид-ассоциированным антигенам относятся CD11b, CD11c, CD13, CD15, CD16, CD33, CD64, CD65, CD66b, лизоцим и другие

Бластные клетки считаются позитивными по экспрессии мембранного антигена, если он определяется на 20% бластных клеток и более (пороговое значение). Для

цитоплазматических маркеров (таких, как цитоплазматический CD3, MPO, лизоцим, ядерная TdT и другие) используют более низкий порог – 10%.

ИФТ 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 T-линейные маркеры, такие как CD2, совместно с миелоидными маркерами, такими как CD13 и CD33.

Рекомендуется всем пациентам до начала лечения ОПЛ выполнить цитогенетическое исследование (кариотип) аспирата КМ, а также для получения быстрого ответа о наличии химерного гена *PML-RARA* – определение экспрессии PML-RARA (количественное), молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *PML-RARA* методом ПЦР для верификации диагноза и выполнения в дальнейшем мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) [22,23,47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 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 генетическое 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) (*q*22; *q*12–21) [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 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 (ОТ-ПЦР) или анти-*PML* моноклональных антител. Соответственно, каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки.

Кариотипирование на G-окрашенных метафазах (стандартная цитогенетика), полученных из образцов КМ, выполняется обычными методами на прямой 24- и 48-часовой культуре. Несмотря на высокую специфичность, цитогенетический анализ дорог, отнимает много времени, нуждается в метафазах хорошего качества (потери до 20 %) и по определению не в состоянии обнаружить случаи, когда *PML/RAR α* 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/RAR α* 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 *ZBTB16-RAR α* , *NuMA RAR α* и *NPM1-RAR α* 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/RAR α* , 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-RAR α* . Так, FISH-исследование может выявить реаранжировку гена *RAR α* , который может быть партнером другого – не *PML*-гена.

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. 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.

*Определение молекулярного варианта ОПЛ (PML-RARA, ZBTB16-RARA, NuMA-RARA, NPM-RARA, STAT5B-RARA и др.) может подсказать, чувствительны ли опухолевые клетки к воздействию ATRA** и мышьяка. Варианты ОПЛ с ZBTB16-RARA-онкогеном и STAT5B-RARA плохо отвечают на терапию ретиноидами и мышьяком.*

Рекомендуется всем пациентам, получающим терапию по поводу верифицированного ОПЛ, проводить цитологическое исследование мазков КМ (миелограмма) и определение минимальной остаточной болезни (МОБ) с помощью молекулярно-генетического исследования при помощи пациент – специфичных праймеров (A27.05.001) после курса консолидации ремиссии и завершения всей программы терапии. Молекулярная ремиссия в КМ должна быть оценена по завершении консолидации с помощью анализа RT-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией) или количественной RQ-ПЦР (в реальном времени), обеспечивающих чувствительность не менее 1 из 10^4 [48 – 52].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Поскольку в настоящее время полная ремиссия достигается практически у всех пациентов с генетически доказанными PML/RARA ОПЛ как на терапии ATRA плюс химиотерапия или ATRA плюс АТО. Этот факт следует учитывать при проведении I-ой контрольной пункции КМ, которую следует выполнять не ранее 30-го дня после завершения курса ХТ. Более ранний анализ пунктата КМ может привести к*

ложному подсчету процента бластных клеток – продолжающих 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 (иногда на 40 – 50 дни) индукции ремиссии или при окончательном восстановлении показателей ПК. Эта отсроченная дифференцировка бластных клеток может привести к ложно-позитивной МОБ, определяемой любыми генетическими методами. Таким образом оценка МОБ после индукции сомнительна, за исключением исследовательских целей.

В отличие от отсутствия клинической ценности МОБ, выполненной в конце индукции, молекулярный анализ КМ, произведенный после завершения консолидации имеет решающее значение для определения риска рецидива [48,49], причем при детекции позитивной МОБ (предпочтительно методом ПЦР) необходимо провести подтверждающий (повторный) тест МОБ в КМ через 2 недели, так как раннее изменение терапии МОБ-позитивных пациентов имеет лучший результат, чем лечение полномасштабного рецидива. Мониторинг МОБ должен проводиться в рутинной клинической практике для всех пациентов.

Не рекомендуется рутинное молекулярно-генетическое исследование мутации гена *FLT3* (*fms*-подобная тирозин-киназа-3) в крови или КМ всем пациентам с впервые диагностированным ОПЛ [23,39,53].

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

Комментарии: мутации в гене, кодирующем *FMS*-подобную тирозинкиназу-3 (*FLT3*), при ОПЛ наблюдаются чаще, чем при других ОПЛ – 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 в лечении впервые диагностированного ОПЛ ингибиторы тирозинкиназ не используются

Рекомендуется всем пациентам высокой группы риска выполнить диагностическую спинномозговую пункцию с общим (клиническим) анализом спинномозговой жидкости с целью диагностики нейролейкемии [32,39,25].

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

Комментарии: при ОПЛ в целом инициальное вовлечение ЦНС встречается достаточно редко, однако в случае возникновения рецидива ОПЛ около 10 %

гематологических рецидивов протекают с вовлечением ЦНС [4]. Вследствие того, что большинство ЦНС-рецидивов возникает у больных с изначальным гиперлейкоцитозом, профилактика нейрорецидивов в виде интратекального введения химиопрепаратов проводится только пациентам высокой группы риска и тем, у кого в дебюте заболевания было кровоизлияние в ЦНС, для которых риск ЦНС-рецидивов существенно увеличивается. Первую люмбальную пункцию следует отложить до нормализации показателей гемостаза

Желательно поддерживать число тромбоцитов в крови перед выполнением спинномозговой пункции $50 \times 10^9/\text{л}$ и выше. Если уровень тромбоцитов не удастся повысить до $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше, при отсутствии клинических признаков поражения ЦНС, от пункции можно воздержаться до повышения тромбоцитов в гемограмме выше $30 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендуется всем пациентам выделять первичную ДНК или РНК из клеток костного мозга и сохранять ее в биобанке либо направлять материал на хранение в лаборатории федеральных медицинских организаций для возможности последующего выполнения молекулярных исследований [32,39,44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *сохранение первичного биологического материала осуществляется в виде ДНК и/или РНК, выделенных из костномозговых клеток или замороженных клеток. Материал может в последующем понадобиться для проведения молекулярных исследований, позволяющих определить группы риска, а также в рамках клинических исследований (КИ).*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, а также в ходе лечения с частотой не реже одного раза в месяц, опираясь на наличие сопутствующей патологии и текущую клиническую ситуацию, а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения, регистрация, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных для выявления и/или мониторинга нарушений проводимости импульсов в сердечной мышце [29,32,54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, а также в ходе лечения с частотой не реже одного раза в месяц, опираясь на наличие сопутствующей патологии и текущую клиническую ситуацию, а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения, выполнение эхокардиографии для оценки функционального состояния сердечной мышцы, учитывая кардиотоксичность препаратов [29,32,54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, а также в ходе лечения, опираясь на наличие сопутствующей патологии и текущую клиническую ситуацию, но не реже, чем с одного раза каждые три месяца, а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение компьютерной томографии (КТ) головного мозга без контраста для выявления и/или мониторинга изменений в структурах головного мозга. При наличии нейтролейкемии выполнение МРТ головного и спинного мозга с контрастированием (внутривенным), для оценки вещества головного мозга и оболочек головного и спинного мозга [7,23,24,39,55-57].

Уровень убедительности рекомендаций 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 головного мозга выполняется обязательно, а спинномозговая пункция выполняется после КТ (если позволяет количество тромбоцитов).*

Рекомендуется всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, а также в ходе лечения, опираясь на наличие сопутствующей патологии и текущую клиническую ситуацию, но не реже, чем с одного раза каждые три месяца, а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение прицельной рентгенографии органов грудной клетки и/или КТ органов грудной полости для выявления изменений легочной ткани и органов средостения [32,39,55-57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется всем пациентам с ОПЛ на любом этапе ведения с подозрением на наличие экстрамедуллярных очагов выполнение КТ (Компьютерная томография мягких тканей, А06.01.001) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Магнитно-резонансная томография мягких тканей, А05.01.002) с контрастом соответствующего региона для уточнения распространенности заболевания или диагностики экстрамедуллярного рецидива [39,55-57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, а также в ходе лечения, опираясь на наличие сопутствующей патологии и текущую клиническую ситуацию, но не реже, чем с одного раза каждые три месяца, а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения, для определения объема опухолевой массы и диагностики и мониторинга сопутствующей патологии выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (комплексного) с определением размеров печени, селезенки и внутрибрюшных лимфатических узлов, а также оценка состояния органов брюшной полости и выполнение трансабдоминального УЗИ органов малого таза у девочек и УЗИ органов мошонки (яичек) (А04.28.003) у мальчиков [39,55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

Рекомендуется пациентам с подозрением на экстрамедуллярные очаги ОПЛ выполнение биопсии вовлеченного органа/ткани в объеме, необходимом для выполнения патолого-анатомического исследований биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов и молекулярно-биологических исследований [58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется всем пациентам с ОПЛ, которые потенциально могут рассматриваться как кандидаты на выполнение трансплантации алло-ТГСК (отсутствие молекулярной ремиссии после проведения индукции ремиссии и циклов консолидации, варианты ОПЛ с ZBTB16-RARA и *STAT5B-RARA*, рецидив ОПЛ), а также их сиблингам молекулярно-генетическое исследование гистосовместимости

(HLA высокого разрешения при помощи секвенирования) для подбора неродственного донора костного мозга с целью поиска потенциального донора с консультацией в трансплантационном центре с целью определения целесообразности и возможности выполнения алло-ТГСК [33,39,44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется при наличии показаний и определения сопутствующей патологии приемы (осмотры, консультации) врача-невролога, врача-офтальмолога, врача-оториноларинголога и других врачей-специалистов, всем девочкам старше 14 лет-прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинической рекомендации, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

3.1. Основные принципы лечения ОПЛ

Острый промиелоцитарный лейкоз у детей является редким и потенциально излечимым заболеванием на современном этапе, благодаря терапии, основанной на применении таргетных препаратов и минимизации воздействия химиотерапии. Основной причиной неудач при ОПЛ являются фатальные геморрагические осложнения в дебюте заболевания и возможные инфекционные осложнения, развивающиеся на фоне индуцированной аплазии. С учетом редкости данной патологии терапия пациентов с ОПЛ должна проводиться в специализированных клиниках с методическим руководством федеральных центров.

Рекомендуется для улучшения выживаемости и снижения частоты и тяжести осложнений всем пациентам с впервые выявленным ОПЛ при наличии возможности - участие в клинических исследованиях [59,173].

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

Комментарии: в настоящее время существуют 2 подхода к терапии ОПЛ у детей: первый - на основе ATRA** + химиотерапия и второй – на основе ATRA** + триоксид мышьяка [9,60].

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 ATRA** (см. раздел 3.2. «Первичные действия по проведению сопроводительной терапии при подозрении на диагноз ОПЛ» и раздел 3.3.3. «Лечение коагулопатии») [22,23,33,39,47,185].

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

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 ATRA** 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 ATRA** и антрациклинов (ATX: L01DB антрациклины и родственные соединения) с цитарабином** или без него (стандартный подход) либо ATRA** и АТО** (альтернативный подход) [22,23,39].

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 ATRA**. Пациентам с числом лейкоцитов $>10 \times 10^9/\text{л}$ курс противоопухолевыми препаратами начинают одномоментно с ATRA**. Оптимальным днем начала курса ХТ для пациентов с числом лейкоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$ может считаться 2-й день от начала приема ATRA**, поскольку к этому времени уже должен быть подтвержден диагноз ОПЛ и вероятность развития раннего ретиноидного синдрома крайне мала.*

3.2. 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 [61-64].

Рекомендуется всем пациентам начало сопроводительной терапии, направленной на коррекцию коагулопатии, начинать немедленно при минимальном подозрении на ОПЛ [33,63,65,66,185].

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

Комментарии: терапия должна включать свежесзамороженную плазму (СЗП), криопреципитат и/или концентрат фибриноген, трансфузию тромбоконцентратов для поддержания уровня концентрации фибриногена $>1,0\text{--}1,5$ г/л и количества тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$. Поддерживать количество тромбоцитов выше $100,000/\mu\text{L}$ для пациентов с кровоизлиянием в ЦНС (до стабилизации состояния, нормализации коагулопатии и минимум 7 дней от диагноза кровотечения).

Мониторинг этих показателей (Лабораторный контроль за лечением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, B03.005.002) 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, гипофибриногенемия ($<1,0$ 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 индукции ремиссии в связи с высоким риском геморрагических осложнений.

Катетеризация подключичной и других центральных вен (A11.12.001) должна выполняться опытными врачами только после коррекции коагуляционных нарушений. Кроме того, прокоагуляционный статус при ОПЛ может не только приводить к увеличению риска геморрагических осложнений, но и увеличивать риск тромбозов. Преимущество от использования гепарина натрия**, транексамовой кислоты**, аминокaproновой 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 эптакога альфа (активированного)** (фактор свертывания крови VIIa) (ATX - B02BD08) в случае тяжелого, жизнеугрожающего кровотечения [67,68].

3.3. Лечение пациентов с впервые установленным диагнозом ОПЛ

В настоящее время существует 2 подхода к лечению ОПЛ: «стандартный» - включающий одновременное применение дифференцирующего лечения (АТРА**) и цитостатического воздействия, включающего антрациклины (АТХ: L01DB антрациклины и родственные соединения) и цитарабина** и «альтернативный» подход, включающий только комбинацию АТРА** и триоксида мышьяка (АТО) для лечения пациентов группы низкого риска и добавлением к этой комбинации антрациклинов в индукции ремиссии для пациентов группы высокого риска.

3.3.1. Специфическая терапия ОПЛ у детей с одновременным применением АТРА + ХТ («Стандартный» подход)**

Рекомендуется всем пациентам с впервые выявленным ОПЛ проведение курса индукции с последующей консолидацией; для пациентов с рефрактерной формой - аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) (А16.05.001 Трансплантация костного мозга) [7,8,9,33,69-72].

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 [73].*

*Ряд клинических исследований (КИ), проведенных в течение последних 2-х десятилетий, позволил оптимизировать схему введения АТРА** и антрациклинов (АТХ: L01DB антрациклины и родственные соединения). Так, в рандомизированном исследовании Европейской группы по ОПЛ было показано, что наиболее эффективным является одновременное, а не последовательное, применение АТРА** и ХТ [74].*

*Именно итоги этих исследований привели к тому, что программа сочетанного применения АТРА** и ХТ антрациклинами (АТХ: L01DB антрациклины и родственные соединения) стала стандартом лечения первичных ОПЛ.*

[72]. Однозначных жестких рекомендаций по выбору программы ХТ нет. Большинство исследователей склоняются к применению риск-адаптированного испанского протокола AIDA, поскольку при одинаковой эффективности у него существенно меньшие показатели токсичности[75].

По опыту Российской научно-исследовательской группы по лечению ОПЛ у взрослых применение протокола AIDA у пациентов с впервые выявленным ОПЛ столь же

эффективно: трехлетняя ОВ и БРВ составили 86,7 и 75,8 %. 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 (АТХ - В01А Антитромботические средства), пациент старше 80 лет), а также в тех случаях, когда альтернативные варианты индукционной терапии диктуются социально-экономическими факторами или проведением клинических испытаний.

Проведенное исследование российско-белорусской группой по лечению ОПЛ у детей по протоколам ОПЛ 1993/98 и ОПЛ 2003 показало хорошую эффективность терапии в целом (БСВ и ОВ составили 79 ± 6 и $93 \pm 3\%$ соответственно), не смотря на снижение суммарной дозы даунорубицина** до 405 мг/м² и разовой дозы АТРА** до 25 мг/м² [77].

Рекомендуется пациентам с ОПЛ, получавшим на индукционном этапе АТРА** и ХТ, проводить 2 - 3 курса консолидации, включающей антрациклины (АТХ: L01DB антрациклины и родственные соединения) (идарубицин**, даунорубицин** и митоксантрон**) и поддерживающую терапию с включением коротких курсов АТРА**. [69,70,77,78, 175]

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

Комментарии: Индукция ремиссии и последующие консолидации проводятся согласно одной из следующих схем*:[175]

1. АТРА**, Цитарабин**, Даунорубицин**

Индукция для группы низкого и высокого риска

АТРА** 25 мг/ м²/сутки в капсулах по 10 мг в два приёма, во время еды. Доза округляется в сторону увеличения. Препарат дается незамедлительно при подозрении на ОПЛ до достижения полной ремиссии, но не более 45 дней

Цитарабин** 100 мг/м² в виде часовой инфузии каждые 12 часов с 4-го дня после начала АТРА** по 10-й день, всего 14 доз

Даунорубицин** 60 мг/м² /сутки в/в в виде 30-минутной инфузии с 4-го по 6-й день, всего 3 дозы.

Консолидация 1 для групп низкого и высокого риска

Цитарабин** 100 мг/м² в/в в виде часовой инфузии каждые 12 часов 1-7-дни, всего

14 доз

Даунорубицин** 45 мг/м² в/в в виде 30-минутной инфузии 1 раз в сутки с 1 по 3 дни, всего 3 дозы

Консолидация 2 (интенсификация) для групп низкого и высокого риска

ATRA** 25 мг/м²/сутки per os в капсулах по 10 мг в 2 приема – 14 дней.

Цитарабин** 1000 мг/м² в/в в виде 2-х часовой инфузии каждые 12 часов 1-4 дни, всего 8 доз

Даунорубицин** 30 мг/м² в/в в виде 30-минутной инфузии 1 раз в сутки с 1 по 3 дни, всего 3 дозы

После завершения интенсивной фазы протокола, восстановления показателей крови и проведения пункции костного мозга начинается поддерживающая терапия (ПТ). В случае выявления минимальной остаточной болезни в костном мозге пациент переводится в группу очень высокого риска. Общая продолжительность протокола составляет 24 месяца от начала индукции. Поддерживающая терапия основана на комбинированном применении химиотерапии и ATRA**

Поддерживающая терапия [14,79]

ATRA** - 25 мг/м² в день по 15 дней (начиная с третьего месяца поддерживающей терапии) каждые 3 месяца в течение первого года. Всего на этапе поддерживающей терапии проводится 3 двухнедельных курса ATRA.

Меркаптопурин** (Код МНН: 004120) (МП) в стартовой дозе 50 мг/м² внутрь в таблетках

ежедневно натощак в вечернее время

Метотрексат** (MTX) - 20 мг/м² в таблетках 1 раз в неделю.

Доза препаратов модифицируется на 25-50% в зависимости от лейкоцитов крови, уровень лейкоцитов должен поддерживаться на уровне 2500 - 3000/мкл

2. *АТРА***, *Идарубицин***/*Митоксантрон***, *Цитарабин*** [14,79]

Индукция для группы низкого риска

*АТРА*** 25 мг/м²/сутки, с 1 по 30-й день

*Идарубицин*** 12 мг/м², короткая инфузия, 3-й, 5-й и 7-й дни

Индукция для группы высокого риска

*АТРА*** 25 мг/м²/сутки, с 1 по 30-й день

*Идарубицин*** 12 мг/м², 1-й, 3-й и 5-й дни

Консолидация 1 для групп низкого и высокого риска

*АТРА*** 25 мг/м²/сутки, с 1 по 14-й день

*Митоксантрон*** 10 мг/м², короткая инфузия, 4-й и 5-й дни

*Цитарабин*** 1000 мг/м² в/в в виде 2-х часовой инфузии каждые 12 часов 2 - 4 дни, всего 6 доз

Консолидация 2 для групп низкого и высокого риска

*АТРА*** 25 мг/м²/сутки, с 1 по 14-й день

*Идарубицин*** 5 мг/м², 1-й, 3-й и 5-й дни

*Цитарабин*** 1000 мг/м² в/в в виде 2-х часовой инфузии каждые 12 часов 2 - 4 дни, всего 6 доз

Консолидация 3 для группы высокого риска

*АТРА*** 25 мг/м²/сутки, с 1 по 14-й день

*Идарубицин*** 10 мг/м², 4 - й день

*Цитарабин*** 1000 мг/м² в/в в виде 2-х часовой инфузии каждые 12 часов 1 -3 дни, всего 6 доз

После 2-й консолидации у пациентов низкой группы риска и 3-ей консолидации у пациентов высокой группы риска производится костно-мозговая пункция с определением МОБ методом ПЦР.

В случае негативной МОБ пациенты группы низкого риска получают поддерживающую терапию, а при позитивной МОБ – получают Консолидацию 3 для группы высокого риска, после которой проводится повторное исследование МОБ. Если МОБ остается позитивной – пациент получает лечение для рефрактерных ОПЛ; при негативной МОБ пациенты группы низкого риска получают поддерживающую терапию.

Для пациентов высокой группы риска негативная МОБ после Консолидации 3 является основанием для назначения поддерживающей терапии. В случае позитивной МОБ после Консолидации 3 пациент получает лечение для рефрактерных ОПЛ.

Рекомендуется с целью профилактики нейрорлейкемии всем пациентам, получающим терапию ОПЛ, выполнение спинномозговой пункции и интратекальная терапия (введение лекарственных препаратов в спинномозговой канал). Первая (диагностическая) спинномозговая пункция (A11.23.001) проводится только при купировании геморрагического синдрома не ранее 2-х недель от начала терапии индукции ремиссии(см. диагностические исследования). [7,8,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

ЦНС-терапия

Комментарии: все больные без инициального ЦНС – поражения всего получают 3 эндолумбальных (э/л) введения Цитарабина** в возрастной дозировке (профилактика): 1-ое введение - перед консолидацией, второе введение – перед интенсификацией и 3-е введение по выходе из аплазии после интенсификации. Краниальное облучение не проводится.

Таб.2. Дозы цитарабина** для интратекального введения в зависимости от возраста [174].

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

При инициальном поражении ЦНС (цитоз > 5/мкл при наличии бластов или эпидуральная хлорома) показаны э/л введения Цитарабина** и Метотрексата** в возрастных дозировках, при плохой переносимости – в э/л введение добавить Дексаметазон** - 2 мг. Пункции проводятся 1 раз в неделю до санации ликвора (не менее 3 пункций), далее - перед курсами ХТ, всего не менее 5 э/л введений. Дозы химиопрепаратов для эндолумбального введения [174]:

<i>Возраст, лет</i>	<i><1</i>	<i>1-2</i>	<i>2-3</i>	<i>>3</i>
---------------------	--------------	------------	------------	--------------

<i>Цитарабин** мг</i>	<i>20</i>	<i>26</i>	<i>34</i>	<i>40</i>
<i>Метотрексат** мг</i>	<i>6</i>	<i>8</i>	<i>10</i>	<i>12</i>

*При инициальном нейрорлейкозе – доза Цитарабина** для системной терапии в курсе интенсификации должна быть увеличена до 3 гр/м² в/в за 3 часа – всего 8 введений.*

3.3.2. Специфическая терапия ОПЛ у детей с без применения ХТ на основе ATRA + АТО** («Альтернативный» подход)**

Рекомендуется пациентам с ОПЛ группы низкого риска в терапии индукции и консолидации применение комбинации ATRA** и АТО** без химиотерапии. Пациенты высокой группы риска дополнительно получают антрациклины (АТХ: L01DB антрациклины и родственные соединения) в индукции, консолидация проводится аналогично группе низкого риска [80-86]. Поддерживающая терапия не проводится в обеих группах риска. [84,85].

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

Комментарии. В последние несколько лет в лечении ОПЛ произошла революция, связанная с введением триоксида мышьяка в терапию первой линии ОПЛ у взрослых пациентов. Это привело к созданию протоколов лечения ОПЛ без использования химиотерапевтических препаратов. Впервые Lo-Coco et al. (2013) в рандомизированном исследовании сравнили комбинацию ATRA** + триоксид мышьяка (АТО**) против ATRA** + антрациклины и родственные соединения (Код АТХ: L01DB) в индукции и консолидации у пациентов группы низкого риска ОПЛ. Хотя результаты в обеих группах рандомизации были отличными, статистически значимая лучшая выживаемость без событий (EFS) и общая выживаемость (OS) наблюдалась у пациентов, которые получили ATRA** + АТО** [80]. После этих результатов детские гематологи также начали создавать протоколы лечения впервые выявленных ОПЛ, состоящих только из ATRA и АТО для пациентов группы низкого риска с добавлением небольших доз антрациклинов (АТХ: L01DB антрациклины и родственные соединения) в схемы индукции ремиссии у пациентов высокой группы риска. В 2-х законченных мультицентровых исследованиях у детей с ОПЛ в Китае [84] и США [85] результаты безсобытийной выживаемости для детей группы низкого риска составили 97% и 98% соответственно, а для детей высокой

группы риска – 95% и 96,4% соответственно. В обоих исследованиях антрациклины (ATX: L01DB антрациклины и родственные соединения) применялись только для высокой группы риска в индукции ремиссии в редуцированной суммарно дозе (240мг/м² по даунорубицину**). Стоит отметить, что в исследовании AAML1331(COG, США) [85] поддерживающая терапия не предусматривалась. Это нерандомизированное исследование показало, что педиатрических пациенты с ОПЛ низкого риска могут быть успешно и безопасно излечены с помощью ATRA**/ATO** аналогично взрослым пациентам с ОПЛ низкого риска. Добавление к ATRA**/ATO** только идарубицина** в индукцию ремиссии в сниженной кумулятивной дозе способствуют достижению отличных результатов выживаемости, а отсутствие поддерживающей терапии позволяет закончить вселечение за 9 – 10 месяцев.

ATRA**, ATO**, Идарубицин** [85]

Индукция для группы низкого риска

ATRA** 25 мг/ м²/сутки в капсулах по 10 мг в два приёма, во время еды. Доза округляется в сторону увеличения. Препарат дается незамедлительно при подозрении на ОПЛ с 1 по 28 день до достижения полной ремиссии, но не более 45 дней

ATO** (триоксид мышьяка) 0,15мг/кг/сутки в/в в виде 2-х часовой инфузии (можно удлинить инфузию до 4 часов при появлении активных вазомоторных симптомов) с 1 по 28 день до достижения полной ремиссии, но не более 45 дней

Дексаметазон** 5мг/м²/сутки внутрь или в/в в 2 приема

Индукция для группы высокого риска

ATRA** 25 мг/ м²/сутки в капсулах по 10 мг в два приёма, во время еды. Доза округляется в сторону увеличения. Препарат дается незамедлительно при подозрении на ОПЛ с 1 по 28 день до достижения полной ремиссии, но не более 45 дней

ATO** (триоксид мышьяка) 0,15мг/кг/сутки в/в в виде 2-х часовой инфузии (можно удлинить инфузию до 4 часов при появлении активных вазомоторных симптомов) с 1 по 28 день до достижения полной ремиссии, но не более 45 дней

Идарубицин** 12мг/м² (0,4 мг/кг для детей весом менее 10 кг) в/венно в виде часовой инфузии 1-й, 3-й и 5-й день (возможна замена препарата на Митоксантрон** в дозе 15мг/м² или Даунорубицин** в дозе 60мг/м²)

Дексаметазон** 5мг/м²/сутки внутрь или в/в в 2 приема

Консолидация 1, 2, 3 для групп низкого и высокого риска

Каждая консолидация проводится в течении 42 дней, между которыми 14-дневный перерыв

АТРА** 25 мг/ м²/сутки в капсулах по 10 мг в два приёма, во время еды. Доза округляется в сторону увеличения. Препарат дается в 1 – 14 и 29 – 42 дни каждой консолидации

АТО** (триоксид мышьяка) 0,15мг/кг/сутки в/в в виде 2-х часовой инфузии (можно удлинить инфузию до 4 часов при появлении активных вазомоторных симптомов). Препарат дается в 1 – 5, 8 – 12, 15 – 19 и 22 – 26 дни каждой консолидации.

На 43-й день цикла Консолидации 2 проводится КМП для определения МОБ методом RQ-PCR:

Если МОБ негативна, то пациент продолжает лечение по циклу Консолидации 3. При позитивности МОБ через 1 – 2 недели проводится контрольная КМП с повторным определением МОБ. Если МОБ при контрольной КМП негативна, то пациент продолжает лечение по циклу Консолидации 3. При сохраняющемся позитивном значении МОБ в контрольной КМП, пациент переводится на Консолидацию для МОБ-позитивных пациентов.

Консолидация для МОБ-позитивных пациентов

АТРА** 25 мг/ м²/сутки в капсулах по 10 мг в два приёма, во время еды. Доза округляется в сторону увеличения. Препарат дается в 1 – 14 и 29 – 42 дни каждой консолидации.

Цитарабин** 1000 мг/м²/доза (для детей с площадью поверхности тела < 0,6м², то доза Цитарабина** – 33 мг/кг/доза) за 1 - 3 часа в/венно капельно каждые 12 часов на 1 – 4-й дни (всего 8 введений) консолидации.

Митоксантрон** 15 мг/м² (для детей с площадью поверхности тела < 0,6м², то доза Митоксантрона** – 0,4 мг/кг/доза) в/венно в виде часовой инфузии 1 раз в день на 3 - 6-й дни (всего 4 введения) консолидации.

**КМП для определения МОБ методом RQ-PCR проводится на 29-й день цикла
Консолидации для МОБ-позитивных пациентов**

- Если МОБ негативна, то пациент продолжает лечение по циклу Консолидации 3 на день 57 и при восстановлении показателей крови (гранулоциты $\geq 1\ 000$ /мкл и тромбоциты $\geq 100\ 000$ /мкл).
- При позитивности МОБ через 1 – 2 недели проводится контрольная КМП с повторным определением МОБ. Если МОБ при контрольной КМП негативна, то пациент продолжает лечение по циклу Консолидации 3 на день 30 и при восстановлении показателей крови (гранулоциты $\geq 1\ 000$ /мкл и тромбоциты $\geq 100\ 000$ /мкл). При сохраняющемся позитивном значении МОБ пациент позитивном значении МОБ в контрольной КМП, пациент переводится на Алло-ТГСК.

Консолидация 4

4-й цикл консолидации на 57-й день после 3-го цикла консолидации и при восстановлении показателей крови (гранулоциты $\geq 1\ 000$ /мкл и тромбоциты $\geq 100\ 000$ /мкл).
Консолидация 4 длится 28 дней

АТРА** 25 мг/ м²/сутки в капсулах по 10 мг в два приёма, во время еды. Доза округляется в сторону увеличения. Препарат дается в 1 – 14 консолидации.

АТО** (триоксид мышьяка) 0,15мг/кг/сутки в/в в виде 2-х часовой инфузии (можно удлинить инфузию до 4 часов при появлении активных вазомоторных симптомов). Препарат дается в 1 – 5, 8 – 12, 15 – 19 и 22 – 26 дни консолидации.

ЦНС терапия

Диагностическая спинномозговая пункция (A11.23.001) должна быть отложена до купирования симптомов коагулопатии.

Поскольку АТО** (триоксид мышьяка) проникает через гематоэнцефалический барьер, пациенты с ОПЛ, получающие лечение на основе АТО** и не имеющих признаков нейрорлейкемии, а также признаков кровоизлияния в ЦНС, профилактика нейрорлейкемии не рекомендуется [87-90].

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

Рекомендуется пациентам с ОПЛ проведение лечения и профилактики нейрорлейкемии, имеющим клинические и лабораторные признаки поражения ЦНС и клинические и инструментальные признаки кровоизлияния в ЦНС [85,176,177].

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

Коментарии:

ЦНС-лейкемия определяется как:

- Любое количество бластов в препарате цитоспина при атравматической (<100 Ег) пункции
- Наличие бластов в ликворе при травматической пункции, если соотношение L/Ег ликвора в 2 раза превышает соотношение L/Ег в периферической крови
- Клинические признаки ЦНС лейкемии (такие как паралич лицевого нерва или гипоталамический синдром). Изолированное кровоизлияние в сетчатку не является признаком ЦНС лейкемии.
- Пациенты с документированным кровотечением ЦНС и с неврологическими симптомами, которые полностью связаны с кровоизлиянием в ЦНС не имеют ЦНС лейкемии, если они не соответствуют одному из других критериев (ликвор или объемное образование), но эти пациенты соответствуют критериям для «ЦНС кровотечения»
- Радиологические признаки объемного образования ЦНС

ЦНС кровотечение определяется как:

- Любые радиологические признаки кровоизлияния в паренхиму мозга, спинной мозг или субарахноидальное, субдуральное или эпидуральное пространство.
- Изолированное кровоизлияние в сетчатку не является кровоизлиянием в ЦНС.

Показания к интратекальной терапии в индукции

- **Кровотечение в ЦНС**
- Пациенты с документированным кровотечением в ЦНС будут получать профилактику ЦНС-лейкемии, включающую тройную интратекальную химиотерапию на 29-й день индукции. (См. таблицу ниже для дозировка в зависимости от возраста).
- **ЦНС-лейкемия**
- Пациенты с ЦНС-лейкемией будут получать 2 раза в неделю тройную интратекальную химиотерапию (с минимальным интервалом 48 часов между

процедурами) до санации ликвора плюс два дополнительных введения (минимум 4 и максимум 6 процедур). Во время индукции пациенты с ЦНС-лейкемией также получают дозу Лейковорина ** 10 мг/м² через 24 часа после интратекального введения МТХ.

Показания к интратекальной терапии в консолидациях 1, 2, 3

Интратекальная (тройная) терапия проводится только для пациентов с ЦНС-лейкемией в 15 и 43 дни консолидаций

Таблица дозировки интратекальной ХТ в зависимости от возраста [192,186, 192,193]

Возраст	Метотрексат **	Преднизолон **	Цитарабин **
1–2 года	8мг	6мг	24мг
2-3 года	10мг	8мг	30мг
>3 лет	12мг	10мг	36мг

Поддерживающая терапия

Не рекомендуется проведение поддерживающей терапии пациентам с ОПЛ, завершивших программу индукции и консолидации ремиссии на основе применения АТРА** и АТО**.[85,178,179]

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

Комментарии: как показало исследование AAML 1331 панамериканской группы COG отсутствие поддерживающей терапии существенно сократило общую продолжительность терапии ОПЛ, от более чем 2 лет до примерно 9 месяцев при достижении высоких показателей выживаемости (2-летний EFS 96,4%) среди пациентов с APL высокой группы риска [85].

3.3.3. Лечение побочных эффектов АТРА и АТО****

Профилактика и лечение синдрома дифференцировки опухолевых клеток

При терапии ОПЛ с использованием АТРА** и АТО** возможно развитие тяжелого жизнеугрожающего осложнения - синдрома дифференцировки (СД).

Рекомендуется всем пациентам с ОПЛ назначать дексаметазон** в дозе 2,5 мг/м² 2 раза в сутки внутрь или внутривенно (в/в) в течение 15 дней с целью профилактики развития СД [85,91].

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 2 раза в сутки внутривенно до купирования ДС [22,33,85,91-93].

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

***Комментарии:** 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 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 контролировать коагулопатию при одновременном снижении риска развития ДС, частота которого особенно высока у этих пациентов.*

Лечение гиперлейкоцитоза

Рекомендуется увеличение уровня лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$ на фоне начала лечения АТРА**/АТО** интерпретировать как признак индуцированной дифференцировки на фоне приема дифференцировочных агентов и не приводить к рестратификации группы риска [33]

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

Рекомендуется пациентам со значительным гиперлейкоцитозом (лейкоциты $> 10.000 - 100.000/\text{мкл}$), который может протекать без симптомов СД после инициации АТРА** или

АТРА**/АТО** антипролиферативное лечение #гидроксикарбамидом** (30 мг/кг/доза (максимум, 1000 мг/доза) внутрь 4 раза в день.). В настоящее время гидроксимочевина уже рекомендуется при уровнях лейкоцитов > 5,000/мкл в дополнение к кортикостероидам [33, 85].

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

***Комментарии:** Не рекомендуется пациентам с ОПЛ проведение цитафереза лейкоцитов (Цитаферез гемопоэтических клеток, А18.05.017) в качестве рутинной процедуры из-за риска развития фатальных геморрагических осложнений и ДВС-синдрома. Однако, в случае неэффективности проведения циторедуктивной терапии у больных с гиперлейкоцитозом в жизнеугрожающих ситуациях возможно использование цитафереза лейкоцитов (Цитаферез гемопоэтических клеток, А18.05.017) при условии максимально возможного контроля геморрагического синдрома.*

Контроль побочных эффектов терапии триоксидом мышьяка (АТО**)**

Применение мышьяка триоксида может приводить к удлинению интервала QT и развитию полной предсердно-желудочковой блокады. Удлинение интервала QT может стать причиной желудочковой тахикардии типа "пируэт" (torsades de pointes) с возможным летальным исходом. Механизм АТО-индуцированной кардиотоксичности в основном включает накопление активных форм кислорода (АФК) и внутриклеточного кальция 5,6 АТО может явиться триггером для повреждения кардиомиоцитов путем апоптоза, аутофагии и некроза.

Кардиотоксичность проявляется в удлинении интервала QT на ЭКГ, развитии аритмий сердца и снижении электролитов (калия и магния) в биохимическом анализе крови. При появлении изменений на ЭКГ – прервать введения триоксида мышьяка до восстановления всех показателей.

Наиболее важными дополнительными побочными эффектами триоксида являются лейкоцитоз (начало гидроксимочевины с WBC > 5.000/мкл), удлинение интервала QT на ЭКГ и снижение электролитов (калия и магния) в биохимическом анализе крови.

Рекомендуется всем пациентам с ОПЛ, получающим лечение с использованием АТО** контролировать ЭКГ (регистрация электрокардиограммы) перед каждым курсом АТО** и один раз в неделю во время инфузии АТО. При интервале QTc более 500 мс терапия

прерывается из-за риска сердечной аритмии. Значения калия должны быть выше 4 ммоль/л, а значения магния - выше 1,8 мг/дл. [22,33,180]

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

***Комментарии:** Некоторые лекарственные препараты удлиняют интервал QT и потенциально могут усугубить влияние АТО на интервал QT. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении любых лекарственных средств. Список таких лекарственных средств приведен в приложении 2*

3.4 Лечение рецидивов и рефрактерных форм ОПЛ

По данным разных исследований, применение монотерапии АТО в лечении рецидива ОПЛ позволяет достичь 2-й молекулярной ремиссии в 70–90 % случаев [47,48]. В то же время использование трансплантационных подходов у пациентов, которым достигнута 2-я ремиссия ОПЛ, показывает их преимущество перед использованием только АТО-содержащих программ. Так, например, исследование европейской группы LeukemiaNet показало 3-летнюю ОВ у 80 % больных после применения ауто-ТГСК во второй молекулярной ремиссии по сравнению с 59 % у пациентов без ТГСК [49]. 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 [50]. 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 [96,97].

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 аутологичной ТКМ [98].

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

Комментарии: аутологичная ТКМ может выполняться только в случае, если в заготовленном

аутотрансплантате отсутствует молекулярный маркер.

Рекомендуется пациентам, у которых не достигнута 2-я молекулярная ремиссия, рассмотреть возможность выполнения аллогенной ТКМ [99].

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-х 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 [100,174,186].

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

Рекомендуется для лечения рецидивов ОПЛ после лечения АТО использование Бортезомиба** в сочетании с АТО. Доза Бортезомиба** 1,3 мг/м² внутривенно или подкожно (с целью снижения возможной нейротоксичности) 1, 4, 8 и 11 дни. В случае проявлений нейротоксичности на терапии Бортезомибом** возможно исключение 8 и 11 дней введений, а также уменьшение дозы Бортезомиба** до 1 мг/м² или до 0,7 мг/м² на введение [101,102].

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

Комментарии: Несмотря на высокую эффективность АТО у больных с ОПЛ, существует проблема рецидивов после терапии АТО и резистентности к лечению АТО. Одним из подходов к лечению рецидивов и резистентных ОПЛ в таких случаях является использование Бортезомиба** в сочетании с АТО [101,102].

Рекомендуется для лечения рецидивов ОПЛ, в том числе – экстрамедуллярных,

включая рецидивы в ЦНС, рефрактерных к терапии АТО, использование Венетокласа** в дозах в зависимости от веса непрерывно как в монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией [94,95,181].

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

Комментарии: Таблица дозировки Венетокласа** у детей старше 2-х лет в зависимости от веса

Вес (кг)	10 – < 20 кг	20 – < 30 кг	30 – < 45 кг	>45 кг
Доза (мг)	250	300	400	600

3.5 Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Всем пациентам, получающим терапию по поводу ОПЛ **рекомендуется** проведение сопутствующей и сопроводительной терапии в соответствии с профильными рекомендациями [7,104,107].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Показана изоляция детей в боксированные палаты, проведение инфузионной терапии, применение колониестимулирующих факторов по показаниям.

Не рекомендуется всем пациентам с ОПЛ, учитывая высокую вероятность формирования резистентной микрофлоры, а также высокую частоту инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), проведение первичной профилактики бактериальных инфекций при ОПЛ антибиотиками, в том числе «селективной деконтаминации» кишечника неабсорбируемыми антимикробными препаратами [108,109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ в период нейтропении проведение профилактики инвазивных микозов: позаконазолом** (детям старше 13 лет), вориконазолом** (старше 2-х лет), итраконазолом (старше 2-х лет) или, при невозможности назначения азолов, другими противогрибковыми препаратами системного действия (по показаниям) [108-110,156,157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: прием противогрибковых препаратов системного действия продолжается до повышения гранулоцитов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ и ранее установленным инвазивным микозом (ИМ) проведение вторичной противогрибковой профилактики препаратом, при назначении которого было достигнуто излечение от ИМ [108,111–113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ при развитии ФН в течение не более 60 минут инициировать эмпирическую терапию бета-лактамым антибактериальным препаратом, пенициллинами (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз; цефалоспорины третьего либо четвертого поколения), с активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. [120, 122,123 ,153, 154,158].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Выбор стартовой терапии зависит от соматического состояния, результатов скрининга и предшествующего инфекционного анамнеза пациента, а также локальных эпидемиологических данных и рекомендаций. Введение противомикробных препаратов системного действия пациентам с ОПЛ осуществляется только внутривенно.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ и фебрильной нейтропенией при стабильном клиническом состоянии (адекватный уровень сознания, нормальные показатели гемодинамики, отсутствие клиники локальной инфекции) назначение бета-лактамных антибактериальных препаратов, пенициллинов: цефалоспоринов (ЦФ) третьего, четвертого поколения либо #пиперациллин/тазобактама в комбинации с аминогликозидами. [117-119, 120, 122, 127, 129-131, 154, 158].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Дополнительно может быть выполнено назначение антибиотиков гликопептидной структуры, в зависимости от клинической картины, локальных рекомендаций и колонизации пациента. Назначение карбапенемов в качестве

антибактериальных препаратов системного действия первой линии обосновано у пациентов с тяжелыми инфекциями, при поражении брюшной, параректальной областей, при развитии сепсиса. Модификацию антимикробной терапии проводят на основании клинических симптомов, результатов инструментальных и микробиологических исследований. При стабильном клиническом состоянии и отсутствии очагов инфекции допустимо продолжение стартовой антибактериальной терапии в течение 48–72-х часов, поскольку лихорадка не является единственным показателем тяжести инфекционного процесса.

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ и персистирующей ФН при эмпирической эскалации антибактериальной терапии учитывать результаты микробиологических (культуральных) исследований кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для назначения прецизионной антибактериальной терапии [143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Пациентам с колонизацией резистентными бактериями необходимо назначение препаратов группы резерва (в соответствии с данными антибиотикограммы).

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ при развитии персистирующей ФН, тяжелой инфекции, признаков сепсиса и септического шока назначение бета-лактамов антибактериальных препаратов наиболее широкого спектра действия (карбапенемов) в сочетании с аминогликозидом и ванкомицином**, а пациентам с известной колонизацией – препараты группы резерва. [126,143,152-154,166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При развитии тяжелых инфекционных осложнений и/или сепсиса антибактериальные препараты назначаются в максимальных дозах, предпочтительно пролонгированными инфузиями в связи с нарушением клиренса и перераспределением жидкости в организме. Препаратами резервной группы являются колистиметат натрия, полимиксин В**, тигециклин**, # цефтолозан+[тазобактам]**, цефтазидим+[авибактам]** (в некоторых ситуациях в комбинации с азтреонамом**) [126-128,130,143].

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ проведение эмпирической противогрибковой терапии [131, 133, 134, 156, 157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- Упреждающая противогрибковая терапия **рекомендована** всем пациентам с ОПЛ в случае выявления признаков инвазивного микоза при проведении полного

комплекса диагностических обследований: КТ органов грудной полости, бронхоскопии с последующим микробиологическим исследованием бронхоальвеолярной лаважной жидкости (в соответствии с приложением А3.4) [131, 156, 157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуется всем пациентам с ОПЛ при развитии кандидемии/инвазивного кандидоза назначение терапии противогрибковыми препаратами системного действия [152, 153, 156-159]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Всем пациентам с ОПЛ и нейтропенией и/или гемодинамической нестабильностью для лечения кандидемии флуконазол** **не рекомендован** [157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

При развитии инвазивного аспергиллеза всем пациентам с ОПЛ **рекомендуется** незамедлительное начало терапии противогрибковыми препаратами системного действия [157-163].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

При развитии инвазивного мукомикоза всем пациентам с ОПЛ **рекомендуется** незамедлительное проведение комбинированной терапии, включающей противогрибковые препараты системного действия и хирургическое вмешательство [157, 164-166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам младше 18 лет с ОПЛ при снижении уровня тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ либо при более высоких показателях тромбоцитов при наличии коагулопатии (гипофириногенемия, повышение АЧТВ и МНО) геморрагического синдрома или инфекции трансфузия концентрата тромбоцитов [104,189].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Любое проявление геморрагического синдрома (петехиальные высыпания, особенно на слизистой полости рта, на лице и передней поверхности грудной клетки, любые кровотечения) и/или повышение температуры тела выше $37,5^\circ\text{C}$ даже в

отсутствие явного очага инфекции, требует выполнения трансфузии тромбоконцентрата даже при количестве тромбоцитов в периферической крови более $20 \times 10^9/\text{л}$. Аналогичные показания для трансфузии тромбоконцентрата при подготовке пациента перед выполнением инвазивных процедур.

*Для проведения первой фазы индукции и для выполнения инвазивных манипуляций (люмбальной пункции, катетеризации центральной вены) уровень тромбоцитов должен быть не менее $30 \times 10^9/\text{л}$. В период аплазии кроветворения после любого курса полихимиотерапии, если нет кровотечений и/или инфекций с фебрильной лихорадкой - тромбоциты должны поддерживаться на уровне не менее $15 \times 10^9/\text{л}$. При присоединении инфекций с фебрильной лихорадкой и при применении Амфотерицина В** тромбоциты должны поддерживаться на уровне не менее $20 \times 10^9/\text{л}$.*

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ при снижении гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрите менее 0,3 или развитии клинических симптомов анемического синдрома (сонливость, тахикардия, одышка) трансфузия эритроцитной массы [104,189].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** при наличии нарушений плазменного гемостаза (гипо- и гиперкоагуляция) выполнение трансфузии компонентов крови [190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Показания и объем трансфузионной поддержки определяется показателями коагулограммы и клинической ситуацией.

Трансфузии свежесзамороженной плазмы проводятся только при серьезных изменениях в коагулограмме: фибриноген менее 1 г/л, протромбиновый индекс менее 50%, АЧТВ более 55 секунд.

- **Рекомендуется** при возникновении острого или хронического болевого синдрома уточнение этиологии боли; при выявлении очага воспаления – проведение необходимых мероприятий по лечению очага воспаления согласно соответствующим клиническим рекомендациям (включая, при необходимости,

хирургическое лечение); при исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома **рекомендуется** проведение обезболивающей терапии согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе, по показаниям - с применением наркотических и психотропных лекарственных препаратов, с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями [191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Подход к реабилитации и диспансерное наблюдение пациентов с ОПЛ. Диспансерное наблюдение включает систематические осмотры и целенаправленное лабораторное и инструментальное обследование, направленное на оценку статуса ремиссии основного заболевания и возможных осложнений, связанных с перенесенной полихимиотерапией.

Специальных методов реабилитации при ОПЛ не существует.

- **Рекомендуется** проведение реабилитации при возникновении осложнений после завершения программы терапии ОПЛ в рамках соответствующих нозологий [170].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: после окончания лечения рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить инсоляцию.

При проведении полихимиотерапии возможна кардио-, гепато-, нейро-, нефро- и другая токсичность, последствия которой могут проявляться и после ее окончания.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Первичная профилактика ОПЛ невозможна в связи с низкой базовой заболеваемостью и неустановленными причинами болезни.

Профилактика рецидива заболевания основана на полном выполнении протокола терапии первой линии и проведении регулярного динамического наблюдения

- **Рекомендуется с целью мониторинга ремиссии** в течение поддерживающей терапии выполнение общего (клинического) анализа крови 1 раз в месяц.[7,8,186]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется с целью мониторинга ремиссии** после окончания терапии наблюдение врачом-гематологом и/или врачом-педиатром по месту жительства с выполнением необходимого объема обследований со следующей периодичностью: [7,186]

- 1) общий (клинический) анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы 1 раз в месяц первые 3 мес., затем 1 раз в 6 мес в течение 5 лет;

- 2) молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1), определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови через 6 месяцев после окончания химиотерапии;
- 3) анализ крови биохимический общетерапевтический с оценкой альбумина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубина (общего и прямого), мочевины и креатинина, ферритина 1 раз в год в течение 5 лет;
- 4) ЭКГ и эхокардиография 1 раз в год в течение 5 лет;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

- 1) Подозрение/установление диагноза ОЛ
- 2) Диагностика рецидива ОПЛ
- 3) Проведение очередного курса ХТ в условиях круглосуточного стационара
- 4) Проведение запланированной ТГСК
- 5) Выполнение плановых хирургических вмешательств,
- 6) Выполнение плановых экстракорпоральных методов очищения крови и заместительной почечной терапии
- 7) Проведение заместительной гемокомпонентной терапии

Показания для экстренной госпитализации:

Неотложные состояния у пациентов с ОПЛ и при подозрении на ОЛ:

- лейкоцитоз более $100 \times 10^9/\text{л}$
- фебрильная лихорадка и инфекционные осложнения на фоне нейтропении после курса ХТ
- геморрагический синдром
- тромботические осложнения
- необходимость проведения экстренной заместительной гемокомпонентной терапии
- другие системные нарушения, обусловленные течением основного заболевания или развившиеся вследствие проведенного лечения

Показания к выписке пациента из стационара:

- 1) Восстановление показателей периферической крови (лейкоциты более $1 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты более $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты более $50 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – более 80 г/л) после очередного курса ХТ
- 2) Нормотермия в течение 3-5 суток и отсутствие неконтролируемых инфекционных осложнений в послекурсовом периоде
- 3) Купирование геморрагических осложнений
- 4) Купирование тромботических осложнений
- 5) Купирование системных нарушения, обусловленных течением основного заболевания или развившихся вследствие проведенного лечения.

Заключение о целесообразности перевода больного в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра больного врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

«Молекулярно-направленная» терапия

Прогресс в изучении молекулярного патогенеза ОПЛ привел к разработке новых «молекулярных» препаратов, т. е. молекул, механизм действия которых связан с влиянием на белки, функция которых изменяется в результате мутации или транслокации (таргетное воздействие). Например, генетические изменения приводят к мутациям в генах, активирующих каскады трансдукции сигнала (например, *FLT3*, *KIT*, *RAS*), к слиянию генов или мутациям, приводящим к повышению или угнетению транскрипционной активности (например, *PML-RARA*, *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *CEBPA*), к нарушению функции генов, вовлеченных в передачу сигнала (например, *NPM1*, *NUP98*, *NUP*) или гиперэкспрессии онкопротеинов на поверхности клеток ОПЛ. Хотя для некоторых препаратов, действующих на молекулярном уровне, и была продемонстрирована эффективность при ОПЛ, уже на стадии КИ было понятно, что большинство из них необходимо использовать в сочетании со стандартными препаратами. В настоящее время проводится большое число КИ по изучению эффективности при ОПЛ и безопасности препаратов из различных фармацевтических групп.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	У пациента с подозрением на ОПЛ или при первичном приеме пациента с ОПЛ выполнен сбор жалоб, анамнеза и оценка объективного статуса	5	С
2.	У пациента с подозрением на ОПЛ или при первичном приеме пациента с ОПЛ выполнен общий (клинический) анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулы) и исследованием уровня тромбоцитов в крови	5	С
3.	У пациента с подозрением на ОПЛ выполнено цитологическое и цитохимическое исследования опухолевых клеток в пунктате КМ.	5	С
4.	У пациента с подозрением на ОПЛ выполнено цитогенетическое исследование (кариотип) аспирата костного мозга	5	С
5.	У пациента с подозрением на ОПЛ или при первичном приеме пациента с ОПЛ выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (креатинин, общий белок, общий билирубин, ЛДГ)	5	С
6.	У пациента с подозрением на ОПЛ выполнен общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости	5	С
7.	У пациента с подозрением на ОПЛ выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или КТ органов грудной полости и/или головного мозга	5	С
8.	У пациента с впервые диагностированным ОПЛ, который не может быть включен в клиническое исследование, после	3	В

	завершения всех диагностических мероприятий проведена индукционная терапия		
9.	У пациента с верифицированным ОПЛ, получающего терапию и достигшего ПР после индукционного этапа терапии, выполнена программа консолидации ремиссии	1	A
10.	У пациента с верифицированным ОПЛ, получающего терапию и достигшего ПР после индукционного этапа терапии, проведена консультация в трансплантационном центре для решения вопроса о возможности и целесообразности выполнения алло-ТКМ/алло-ТГСК	1	A
11.	У пациента, получающего терапию по поводу верифицированного ОПЛ, после окончания 1 и 2 курсов индукции ремиссии проведено цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограммы)	5	C
13.	У пациента, получающего терапию по поводу верифицированного ОПЛ, после окончания консолидации ремиссии проведено цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограммы) и определение МОБ с помощью молекулярно-генетического исследования (A27.05.001).	5	C
14.	У пациента, получающего терапию по поводу верифицированного ОПЛ, после завершения всей программы терапии проведено цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограммы)	5	C

Список литературы

1. Sanz MA, Montesinos P: How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 123 (18): 2777-82, 2014
2. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al.: Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 113 (4): 775-83, 2009.
3. Coombs CC, DeAngelis LM, Feusner JH, et al.: Pseudotumor Cerebri in Acute Promyelocytic Leukemia Patients on Intergroup Protocol 0129: Clinical Description and Recommendations for New Diagnostic Criteria. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16 (3): 146-51, 2016
4. de Botton S, Coiteux V, Chevret S, et al.: Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol* 22 (8): 1404-12, 2004.
5. Unnikrishnan D, Dutcher JP, Varshneya N, et al.: Torsades de pointes in 3 patients with leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 97 (5): 1514-6, 2001.
6. Barbey JT: Cardiac toxicity of arsenic trioxide. *Blood* 98 (5): 1632-1634, 2001.
7. Детская гематология Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. 2015. 656 p.
8. Pui C.-H. Childhood leukemias. 2012. 880 p.
9. C.Gurnari, M.T.Voso, K.Girardi, A.Mastronuzzi and L. Strocchio. Acute Promyelocytic Leukemia in Children: A Model of Precision Medicine and Chemotherapy-Free Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 642
10. Grimwade D, Biondi A, Mozziconacci MJ, Hagemeijer A, Berger R, Neat M, et al. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t (15;17): results of the European Working Party. Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique, Group Francais d'Hematologie Cellulaire, UK Cancer Cytogenetics. *Blood*, 2000; 96:1297–308.
11. Melnick, A.; Licht, J.D. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999, 93, 3167–3215
12. Zhao, J.; Liang, J.W.; Xue, H.L.; Shen, S.H.; Chen, J.; Tang, Y.J.; Yu, L.S.; Liang, H.H.; Gu, L.J.; Tang, J.Y.; et al.; et al. The genetics and clinical characteristics of children morphologically diagnosed as acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2019, 33, 1387–1399

13. Shallis R.M. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. // *Blood Rev.* 2019. Vol. 36. P. 70–87.
14. Testi, A.M.; Pession, A.; Diverio, D.; Grimwade, D.; Gibson, B.; de Azevedo, A.C.; Moran, L.; Leverger, G.; Elitzur, S.; Hasle, H.; et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: Results from the International Consortium for Childhood APL. *Blood* 2018, 132, 405–412.
15. Maule, M.; Dama, E.; Mosso, M.L.; Magnani, C.; Pastore, G.; Merletti, F. High incidence of acute promyelocytic leukemia in children in northwest Italy, 1980–2003: A report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Leukemia* 2008, 22, 439–441.
16. Corea, A.M.; Espinoza, C.P.; Rajnoldi, A.C.; Conter, V.; Lietti, G.; Masera, G.; Sessa, C.; Cavalli, F.; Biondi, A.; Rovelli, A. Childhood acute promyelocytic leukemia in Nicaragua. *Ann. Oncol.* 1993, 4, 892–894.
17. Gómez, S.M.; Schuttenberg, V.; Armendariz, H.; Alba, L.; Martinez, M.; Fynn, A.; Ferrère, E.; Delgado-Caffé, A. Childhood acute leukemia: A single institution experience in La Plata, Argentina. *Med. Pediatr. Oncol.* 2001, 36, 383–385.
18. Creutzig, U.; Zimmermann, M.; Reinhardt, D.; Rasche, M.; von Neuhoff, C.; Alpermann, T.; Dworzak, M.; Perglerová, K.; Zemanova, Z.; Tchinda, J.; et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer* 2016, 122, 3821–3830.
19. Testi, A.M.; Coco, F.L.; D'Angiò, M.; Locatelli, F.; Pession, A. Acute promyelocytic leukemia (APL): Comparison between children and adults. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2014, 6, e2014032.
20. Swerdlow S.H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // *Blood*. 2016.
21. Arber D.A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia // *Blood*. 2016.
22. 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.
23. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острый промиелоцитарный лейкоз. М.: Литерра, 2010. 200 р.
24. 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.

25. Jae H. Park et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood*, august 4, 2011, volume 118, number 5, pp.1248-1254
26. Jill S. Menell et al. Annexin II and Bleeding in Fcute Promyelocytic Leukemia. *NEJM*, 1999, Vol 340, N 13, pp.994-1004
27. Tiziano Barbui, Guido Finazzi, Anna Falanga The Impact of All-trans-Retinoic Acid on the Coagulopathy of Acute Promyelocytic Leukemia, *Blood*, Volume 91, Issue 9, 1 May 1998, Pages 3093-3102
28. P Fenaux Management of acute promyelocytic leukemia , *Eur J Haematol.*,1993 Feb; 50(2):6
29. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. Р. 409–502.
30. Godley L.A. Inherited predisposition to acute myeloid leukemia. // *Semin. Hematol.* 2014. Vol. 51, № 4. P. 306–321.
31. Rubnitz J.E., Gibson B., Smith F.O. Acute Myeloid Leukemia // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2010. Vol. 24, № 1. P. 35–63.
32. Creutzig U. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from an international expert panel // *Blood*. American Society of Hematology, 2012. Vol. 120, № 16. P. 3167–3205.
33. Miguel A. Sanz et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet *Blood®* 11 APRIL 2019 | VOLUME 133, NUMBER 15, pp.1630 – 1643
34. 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.
35. Муфтахова Г.М., Аксенова М.Е. Поздние эффекты противоопухолевой терапии со стороны мочеполовой системы (отсроченное влияние противоопухолевой терапии на органы мочеполовой системы) // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019. Vol. 5, № 4. P. 114–119.
36. Fang R.C., Aboulafia D.M. HIV infection and myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia // *HIV-Associated Hematological Malignancies*. 2016. P. 133–144.
37. 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.
38. 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.

39. Acute Myeloid Leukemia. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. 2-2020. [Electronic resource].
40. Lam M.T. et al. Herpes simplex infection in acute myelogenous leukemia and other hematologic malignancies: a prospective study. // *Cancer*. 1981. Vol. 48, № 10. P. 2168–2171.
41. Averbuch D. et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011) // *Haematologica*. 2013. Vol. 98, № 12. P. 1836–1847.
42. Averbuch D. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia // *Haematologica*. 2013. Vol. 98, № 12. P. 1826–1835.
43. 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.
44. Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel // *Blood*. 2017. Vol. 129, № 4. P. 424–447.
45. Brain B.J. Acute promyelocytic leukemia // *Leukemia Diagnosis* / ed. Brain B.J. Blackwell Science, 1999. P. 14–19
46. 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.
47. Tallman M.S., Altman J.K. How I treat acute promyelocytic leukemia // *Blood*. 2009. Vol. 114, № 25. P. 5126–5135
48. Lo Coco F, Diverio D, Falini B, Biondi A, Nervi C, Pelicci PG. Genetic diagnosis and molecular monitoring in the management of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(1):12-22.
49. Grimwade D, Lo Coco F. Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2002;16(10):1959-1973.
50. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131(12):1275-1291.

51. Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK, et al. Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocytic leukemia and to direct pre-emptive arsenic trioxide therapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3650-3658.
52. Freeman SD, Jovanovic JV, Grimwade D. Development of minimal residual diseasedirected therapy in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2008;35(4):388-400.
53. Cicconi L, Divona M, Ciardi C, et al. PML-RARa kinetics and impact of FLT3-ITD mutations in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy. *Leukemia*. 2016;30(10): 1987-1992
54. 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.
55. Roberts A.S. et al. Extramedullary haematopoiesis: radiological imaging features // *Clinical Radiology*. 2016. Vol. 71, № 9. P. 807–814.
56. Fritz J. et al. Radiologic spectrum of extramedullary relapse of myelogenous leukemia in adults. // *AJR. Am. J. Roentgenol*. 2007. Vol. 189, № 1. P. 209–218.
57. Arrigan M. et al. Imaging findings in recurrent extramedullary leukaemias // *Cancer Imaging*. 2013. Vol. 13, № 1. P. 26–35.
58. Almond L.M. et al. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. Elsevier Inc., 2017. Vol. 17, № 5. P. 263–267.
59. Winestone L.E. et al. Disparities in pediatric acute myeloid leukemia (AML) clinical trial enrollment // *Leuk. Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd, 2019. Vol. 60, № 9. P. 2190–2198.
60. O.Abla1, R.C. Ribeiro. How I Treat Children and Adolescents with Acute PromyelocyticLeukaemia. *Br J Haematol*. 2014 January; 164(1): 24–38
61. 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.
62. 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.
63. C.Gurnari et al. Early intracranial haemorrhages in acute promyelocytic leukaemia: analysis of neuroradiological and clinico-biological parameters. *British Journal of Haematology*, 2021, 193, 129–132
64. R.Abrahão, R.C. Ribeiro et al. Early mortality and survival improvements of adolescents and young adults with acute promyelocytic leukemia in California: an updated analysis. *Harmatologica*, 2022; 107(3), 733 - 736

65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Самочатова Е.В., Масчан А.А., Алейникова О.В., Тарасевич И.С. и др. Опыт лечения промиелоцитарного лейкоза у детей по протоколу с использованием трансретиноевой кислоты: результаты клиник России и Беларуси. *Гематология и трансфузиология.* 2000; 45, №1: 6-10
70. Самочатова Е.В., Масчан А.А., Алейникова О.В. с соавт. Долгосрочные результаты комбинированного лечения острого промиелоцитарного лейкоза у детей и подростков с использованием геннонаправленной терапии: *Терапевтический архив*, 2007, т. №7, с. 26 - 30
71. Zhen-Yi Wang and Zhu Chen1 Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *BLOOD*, 1 MARCH 2008 _ VOLUME 111, NUMBER 5
72. 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
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Клясова Г.А., Галстян Г.М., Кузьмина Л.А., Домрачева Е.В., Двирнык В.Н., Савченко В.Г. Лечение взрослых

- больных острым промиелоцитарным лейкозом по протоколу AIDA.
 //Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 7. С. 10-17.
77. Самочатова Е.В., Байдильдина Д.Д., Масчан М.А., Савва Н.Н., Хлебникова О.П., Шамардина А.В., Марейко Ю.Е., Цаур Г.А., Ригер Т.О., Шнейдер М.М., Румянцева Ю.В., Наседкина Т.В., Савицкая Т.В., Масчан А.А. Эффективность терапии острого промиелоцитарного лейкоза у детей с использованием полностью трансретиноевой кислоты, цитозин-арабинозида и сниженных доз антрациклинов. Онкогематология. 2008;(3):8-17.
 78. А.В.Беспалова, Е.В.Самочатова, О.В.Алейникова, Д.Д.Байдильдина, Г.А.Новичкова, М.А.Масчан, Е.В. Сунцова, О.А.Тиганова, А.В.Шамардина, Л.Г.Фечина, О.В.Стренева, Г.П.Павлова, Н.С.Осмульская, Г.М.Сычева, Т.В.Феоктистова, Н.В.Чаплыгина, А.А.Масчан «Результаты лечения острого промиелоцитарного лейкоза у детей и подростков по данным мультицентрового исследования (Беларусь-Россия). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2005,т.4, №1: с.25-31
 79. U. Creutzig et al. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses Report from the AML-BFM Study Group. British Journal of Haematology, 2010, 149, 399–409
 80. Lo-Coco F et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. New Engl J Med. (2013) 369:111–21. doi: 10.1056/NEJMoa1300874
 81. 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, 2017. Vol. 35, № 6. P. 605–612.
 82. Shannon E. Conneely and Alexandreta M. Stevens, Advances in Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia. Children 2020, 7, 11; doi:10.3390/children7020011
 83. Huyong Zheng et al. Arsenic Combined With All-Trans Retinoic Acid for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the CCLG-APL2016 Protocol Study. J Clin Oncol, 2021, 39:3161-3170.
 84. Alan K Burnett 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 2015;16: 1295–1305
 85. Matthew A. Kutny et al. Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia A Report From the Children’s Oncology Group AAML1331 Trial. JAMA Oncol. 2022; 8(1):79-87.

86. Huai-Yu Wang et al. An effective and chemotherapy-free strategy of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia in all risk groups (APL15 trial). *Blood Cancer Journal* (2022) 12:158
87. Zappasodi P. et al. Clinical efficacy of arsenic trioxide in a patient with acute promyelocytic leukemia with recurrent central nervous system involvement. *Annals of Hematology* 90, 5 (2010) 595-597
88. Kiguchi T, Yoshino Y, Yuan B, Yoshizawa S, Kitahara T, Akahane D, Gotoh M, Kaise T, Toyoda H, Ohyashiki K. Speciation of arsenic trioxide penetrates into cerebrospinal fluid in patients with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res.* 2009 Sep 3.
89. Knipp S, Gattermann N, Schapira M, Käferstein H, Germing U. Arsenic in the cerebrospinal fluid of a patient receiving arsenic trioxide for relapsed acute promyelocytic leukemia with CNS involvement. *Leuk Res.* 2007 Nov; 31(11):1585-7.
90. Au WY, Tam S, Fong BM, Kwong YL. Determinants of cerebrospinal fluid arsenic concentration in patients with acute promyelocytic leukemia on oral arsenic trioxide therapy. *Blood.* 2008 Nov 1;112(9):3587-90.
91. 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.
92. Jie-Si Luo et al. Differentiation syndrome and coagulation disorder — comparison between treatment with oral and intravenous arsenics in pediatric acute promyelocytic leukemia. *Annals of Hematology* <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05270-x>
93. Ashley C. Woods and Kelly J. Norsworthy, Differentiation Syndrome in Acute Leukemia: APL and Beyond. *Cancers* 2023, 15, 4767
94. Wang Q. et al. Venetoclax for arsenic-resistant acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2022 Feb 17. pp 1 - 3.
95. 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.
96. 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.
97. 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

98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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
102. 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
103. Детская гематология Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. 2015. с.374
104. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. 2009. с. 448
105. Coiffier B. et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review // Journal of Clinical Oncology. 2008. Vol. 26, № 16. P. 2767–2778.
106. Cairo M.S. et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 149, № 4. P. 578–586.
107. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012. с.684
108. Averbuch D. et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011) // Haematologica. 2013. Vol. 98, № 12. P. 1836–1847.
109. Averbuch D. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European

- Conference on Infections in Leukemia // *Haematologica*. 2013. Vol. 98, № 12. P. 1826–1835.
110. Korula A. et al. Invasive fungal infection following chemotherapy for acute myeloid leukaemia—Experience from a developing country // *Mycoses*. Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 60, № 10. P. 686–691.
 111. Fisher B.T. et al. Effect of Caspofungin vs Fluconazole Prophylaxis on Invasive Fungal Disease among Children and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Clinical Trial // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* American Medical Association, 2019. Vol. 322, № 17. P. 1673–1681.
 112. Mandhaniya S. et al. Oral voriconazole versus intravenous low dose amphotericin B for primary antifungal prophylaxis in pediatric acute leukemia induction: A prospective, randomized, clinical study // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011. Vol. 33, № 8. P. e333-41.
 113. Cornely O.A. et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2007. Vol. 356, № 4. P. 348–359.
 114. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*, 2006; 106(10): 2258-2266
 115. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *Journal of infection* (2014), 68: 321-331
 116. Lyman GH, Rolston KVI. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *Journal of oncology practice*, 2010; 6(3): 149-152
 117. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference of Infections in Luekemia. *Haematologica* 2013; 98 (12): 1826-1835.
 118. De la Court J.R. et al The Dutch working party on antibiotic policy (SWAB) recommendation for the diagnosis and management of febrile neutropenia in patients with cancer.// *Infect Dis Ther* 2022; 11(6): 2063-2098
 119. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2009; 31(9): 623-629

120. Hartman S et al A new Framework to implement model-informed dosing in clinical guidelines: piperacillin and amikacin as proof of concept.// Front Pharmacol 2020; 11:592204
121. Miranda M., Nadel S. Pediatric Sepsis: a Summary of Current Definitions and Management Recommendations // Curr Pediatr Rep. Springer Nature, 2023. Vol. 11, № 2. P. 29–39.
122. Lehrnbecher et al. Clinical practice guidelines for systemic antifungal prophylaxis in pediatric patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients. J Clin Oncol 2020 Sep 20; 38(27):3205-3216
123. Simon A. et al. Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers – what have we learned and how do we move on? // GMS Hyg Infect Control. German Medical Science, 2016. Vol. 11. P. Doc11.
124. Bard J.D., TeKippe E.M.E. Diagnosis of Bloodstream Infections in Children // J Clin Microbiol. J Clin Microbiol, 2016. Vol. 54, № 6. P. 1418–1424.
125. Petty L.A. et al. Repeated Blood Cultures in Pediatric Febrile Neutropenia: Would Following the Guidelines Alter the Outcome? // Pediatr Blood Cancer. Pediatr Blood Cancer, 2016. Vol. 63, № 7. P. 1244–1249.
126. Scheler M. et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland // Infection. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2020. Vol. 48, № 4. P. 607–618.
127. Cattaneo C. et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria // Annals of Hematology, 2018 Vol.97, p. 1717-1726.
128. Jaiswal S.R. et al. Gut Colonization with Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Adversely Impacts the Outcome in Patients with Hematological Malignancies: Results of A Prospective Surveillance Study // Mediterr J Hematol Infect Dis. Catholic University in Rome, 2018. Vol. 10, № 1. P. 2018025.
129. Girmenia C. et al. Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey // Clin Infect Dis. Clin Infect Dis, 2017. Vol. 65, № 11. P. 1884–1896.
130. Tang Girdwood S. et al β -lactam precision dosing in critically ill children: current state and knowledge gaps// Front Pharmacol 2022; 13:1044683
131. Morrissey C., Gilroy N., Macesic N., Walker P., Nanda-Rajah M. et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy, 2014. Intern Med J, 2014; 44: 1298–1314.

132. Groll AH, Werner C, Tebbe J, Solopova G, Becker K et al. Pulmonale Infektionen in der pädiatrischen Hämatologie und Oncologie. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2011; 159: 233-241
133. Ruhnke M and Schwartz S. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with oncohematological diseases. *Ther Adv Hematol*, 2016; 7(6): 345–359
134. Tissot F., Agrawai S., Pagano L., Petrikos G., Groll A.H. et al. ECIL-6 Guidelines for the Treatment of Invasive Candidiasis, Aspergillosis and Mucormycosis in Liekemia and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Hematologica*, 2017; 102: 433-444
135. Heussel C., Kauczor H., Heussel G., Fischer B., Begrich M. et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol*, 1999; 17: 796–805.
136. Новичкова Г.А., Горонкова О.В., Балашов Д.Н., Байдильдина Д.Д., Жарикова Л.И. и др. Диагностика, клиника и лечение инвазивного аспергиллеза у детей с приобретенной апластической анемией: анализ 20 собственных случаев. *Гематология и трансфузиология*, январь 2005.
137. Soudani N. et al Prevalence and characteristics of acute respiratory virus infections in pediatric cancer patients // *J Med Virol* 2019; 91(7): 1191-1201.
138. Солопова Г.Г., Цыганова Е.В., Кондрашова А.В., Гордеева Г.Н., Розанцева Е.В., Бегунова С.В., Воронин К.А., Копосова А.О., Новичкова Г.А. «Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с онкологическими, онкогематологическими и тяжелыми иммунологическими заболеваниями. Опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2021 т.20 №4: 89-99
139. Righini-Grunder F et al/ Frequency of oral mucositis and local virus reactivation in herpes simplex virus seropositive children with myelosuppressive therapy// *Klin Padiatr*. 2015; 227(6-7): 335-8
140. Hermann B. et al. Influenza virus infection in patients with malignancies – characteristics and outcome of the season 2014/15. A survey conducted by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Medical Oncology (DGHO)//*European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. Springer, 2017. Vol. 36, №3. P. 565
141. Spruit J L, Knight T, Sweeney C, Salimnia H, Savaşan S. Clostridium difficile infection in a children's hospital with specific patterns among pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplantation populations *Pediatr Hematol Oncol*. 2020 Apr;37(3):211-222. doi: 10.1080/08880018.2019.1711473

142. Tai E, Richardson LC, Townsend J, Howard E, McDonald LC Clostridium difficile infection among children with cancer *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jul;30(7):610-2.
143. Castagnola E. Et al/ Antibiotic Resistant Bloodstream Infections in Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplant: Factors Associated with Development of Resistance, Intensive Care Admission and Mortality// *Antibiotics* 2021; 10(3): 266
144. Maertens J.A. et al. Optimization of the cutoff value for the Aspergillus double-sandwich enzyme immunoassay // *Clin Infect Dis.* *Clin Infect Dis*, 2007. Vol. 44, № 10. P. 1329–1336.
145. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Negeri ZF, Beyene J, Phillips B, Sung L. Galactomannan, β -D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 2016 Nov 15;63(10):1340-1348. doi: 10.1093/cid/ciw592
146. Warris A, Lehrnbecher T Progress in the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Children *Curr Fungal Infect Rep.* 2017;11(2):35-44. doi: 10.1007/s12281-017-0274-9.
147. Gupta A, Capoor MR, Shende T, Sharma B, Mohindra R, Suri JC, Gupta DK. Comparative evaluation of galactomannan test with bronchoalveolar lavage and serum for the diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *J Lab Physicians.* 2017 Oct-Dec;9(4):234-238. doi: 10.4103/JLP.JLP_127_16.
148. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care.* 2010;14(6):R222. doi: 10.1186/cc9365.
149. Fisher BT et al Multicenter prospective study of biomarkers for diagnosis of invasive candidiasis in children and adolescents.// *Clin Infect Dis* 2022; 75(2): 248-259
150. Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, Chayakulkeeree M, Sorrell TC, Warris A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. *Lancet Infect Dis.* 2024 Feb 9:S1473-3099(23)00731-4. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00731-4.
151. Freifeld A.G. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america // *Clin Infect Dis.* *Clin Infect Dis*, 2011. Vol. 52, № 4.

152. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 20;35(18):2082-2094. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7017
153. Lehrnbecher T. et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update // *J Clin Oncol*. *J Clin Oncol*, 2023. Vol. 41, № 9. P. 1774–1785.
154. Lehrnbecher T. et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation // *Lancet Oncol*. *Lancet Oncol*, 2021. Vol. 22, № 6. P. e270–e280.
155. Morales Castro D. et al. Pharmacokinetic Alterations Associated with Critical Illness // *Clin Pharmacokinet*. *Adis*, 2023. Vol. 62, № 2. P. 209–220.
156. Groll AH et al Fourth European conference on infections in leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. // *Lancet Oncol*. 2014;15:327-340
157. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):e254-e269. doi: 10.1016/S1473-2045(20)30723-3
158. Солопова Г.Г., Масчан А.А., Новичкова Г.Г. «Рекомендации 2020 года по диагностике и терапии инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими заболеваниями». *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии*. 2020 т.19 №1, стр. 158-166
159. Soler-Palacin P. et al Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective trial. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(3):700-706
160. Papachristou S. et al Invasive aspergillosis in pediatric leukemia patients: prevention and treatment. // *J Fungi* 2019; 5(1):14
161. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens E.E., Edwards J.E. et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National

- Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis, 2008; 46(12): 1813-1821
162. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis, 2016; 63(4): e1 – e60
163. Hsu AJ. Et al Challenges in the treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised children. // Antimicrob Agents Chemother 2022; 66(7): e02156-21
164. Cornely O., Rikan-Akdagli S., Dannaoui E., Groll A., Lagrou, K. et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. Clin Microbiol Infect, 2014; 20 (Suppl. 3): 5–26
165. Солопова Г.Г, Рачков В.Е., Ускова Н.Г., Оганесян Р.С., Коновалов Д.М. и Новичкова Г.А. Мукормикоз гастроинтестинальной локализации у пациента с острым миелобластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2014; 13(4): 69 – 74
166. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. 2009. 448 p.
167. Nellis M.E., Goel R., Karam O. Transfusion Management in Pediatric Oncology Patients // Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders, 2019. Vol. 33, № 5. P. 903–913.
168. Szczepiorkowski Z.M., Dunbar N.M. Transfusion guidelines: when to transfuse. // Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2013. Vol. 2013. P. 638–644.
169. 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.
170. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
171. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia // Haematologica. 2013. Vol. 98, № 12. P. 1826–1835.
172. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 3.2024 — September 23, 2024

173. Strahlendorf C, Pole JD, Barber R, et al. Enrolling children with acute lymphoblastic leukaemia on a clinical trial improves event-free survival: a population-based study. *Br J Cancer*. 2018;118:744–749
174. Olmos-Jiménez R. et al. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy
Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal // *Farm Hosp*. 2017. Vol. 41, № 1. P. 105–129.
175. Байдильдина Д.Д. Острый промиелоцитарный лейкоз и его рецидивы у детей: терапия и значение молекулярно-генетического мониторинга : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 // <https://new-disser.ru/avtoreferats/01004666030.pdf>
176. Montesinos P., Diaz-Mediavilla J., Deben G., 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;94(9):1242-1249.
177. Breccia M., Carmosino I, Diverio D, et al. Early detection of meningeal localization in acute promyelocytic leukaemia patients with high presenting leucocyte count. *Br J Haematol*. 2003;120(2):266-270.
178. Hong-Hu Zhu Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia: a non-inferiority, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2018, Vol 19:871-879
179. Musa Yilmaz, Hagop Kantarjian and, Farhad Ravand Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal* (2021) 11:123
180. [Alexandra Ghiaur et al. Acute Promyelocytic Leukemia: Review of Complications Related to All-Trans Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Therapy. *Cancers* 2024, 16, 1160.
181. Mohamed Badawi Proposed Scheme for Dosing Venetoclax in Pediatric Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: Analysis of Developmental Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships. *Blood* (2020) 136 (Supplement 1): 11–12
182. Naymagon L, Mascarenhas J. Hemorrhage in acute promyelocytic leukemia: Can it be predicted and prevented? *Leukemia Research* 94 (2020) 106356
183. Zając-Spychała O. et al. Infections in children with acute myeloid leukemia: increased mortality in relapsed/ refractory patients. *Leukemia & Lymphoma* 2019, Dec;60(12):3028-3035
184. Sandherr M. et al. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party

- (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Oncology* 2006, 17: 1051–1059
185. Gill H. et al. Characteristics and predictors of early hospital deaths in newly diagnosed APL: a 13-year population-wide study. *Blood Adv.* 2021 Jul 27;5(14):2829–2838.
 186. Диагностика и лечение острого миелоидного лейкоза у детей / И. И. Калинина, А. А. Масчан, Ю. В. Олышанская [и др.] ; Организация-разработчик: ФГБУ НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва : Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, 2021. – 104 с. – ISBN 978-5-6047047-2-1. – EDN QTNHQ.
 187. Maertens J. et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients // *J. Antimicrobial Chemother.* 2016. Vol. 71, № 9. P. 2397–2404.
 188. Pagano L., Stamouli M. et al. Risk of invasive fungal infection in patients affected by acute promyelocytic leukaemia. A report by the SEIFEM-D registry// *Br J Haematol.* 2015 Aug;170(3):434-9
 189. Nellis M.E., Goel R., Karam O. Transfusion Management in Pediatric Oncology Patients // *Hematology/Oncology Clinics of North America.* W.B. Saunders, 2019. Vol. 33, № 5. P. 903–913.
 190. Szczepiorkowski Z.M., Dunbar N.M. Transfusion guidelines: when to transfuse. // *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology.* American Society of Hematology. Education Program. 2013. Vol. 2013. P. 638–644.
 191. 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 р.
 192. Nicolas C Nicolaides; Aikaterini N Pavlaki; Maria Alexandra; George P Chrousos. Glucocorticoid Therapy and Adrenal Suppression. In the NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Last update October, 2018
 193. Selected schedules in the therapy of childhood cancers, 1st edition/ G. Henze, H. Weinberger; Baxter oncology GmbH – Berlin, 2012. – 125 p. – ISBN 976-3-927105-97-3

Приложение А1. Состав рабочей группы

Масчан А.А. - д.м.н., директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Алейникова О.В. – д.м.н., профессор, член корр. НАН Беларуси, заведующий отделом по реализации национальных и международных проектов по детской гематологии и онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Масчан М.А. - д.м.н., зам. генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И.Пирогова РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, член Российского общества детских онкологов и гематологов

Новичкова Г.А. - д.м.н., научный руководитель ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И.Пирогова РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Попа А.В. – д.м.н., заведующий отделом эпидемиологии и исследования поздних эффектов у детей, перенесших онкологическое заболевание ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры пропедевтики детских болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Солопова Г.Г. – к.м.н., заместитель главного врача по инфекционному контролю ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Румянцев А.Г., д.м.н., академик РАН, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Валиев Т.Т. - д.м.н., заведующий отделением гематологии НИИ Детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова, ФГБУ НМИЦ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ.

Садовская М.Н., врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Абросимов А.Б., к.м.н., заведующий отделением-врач-гематолог отделения лечения и реабилитации пациентов иммуногематологического профиля и реципиентов стволовых клеток, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии и оценки технологий здравоохранения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Конфликт интересов отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи;
2. Врачи-онкологи;
3. Врачи- педиатры;
4. Врачи- анестезиологи-реаниматологи;
5. Врачи-клинические фармакологи.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях;

Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. А2.1-А2.3).

Таблица А2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
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

Таблица А2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
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

Таблица А2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)

С	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))
---	--

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих ОПЛ. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы

Приложение А3.1. Диагностические тесты и исследования, применяемые у пациентов впервые выявленным ОПЛ

Показатель	Исследования	Необходимость проведения исследования
Исследования, необходимые для установления диагноза	Общий (клинический) анализ крови развернутый (B03.016.002)	Да
	Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) (A08.05.001)	Да
	Цитологическое исследование отпечатков трепанобиоптата костного мозга (A08.05.017)	По показаниям
	Иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге (A08.05.018)	Да
	Цитогенетическое исследование (кариотип) (A12.05.013)	Да
	Молекулярно-генетическое исследование транслокации t(15;17) в биопсийном (операционном) материале методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH) (A27.30.097)	По показаниям
	Определение экспрессии pML-RAR-a (количественное) (A27.30.103)	Да
	Спинномозговая пункция (A11.23.001)	После нормализации гемостаза
Необходимые исследования	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови (A01.05.001)	Да
	Анализ крови биохимический общетерапевтический (B03.016.004),	Да

до начала лечения	Исследование коагуляционного гемостаза) (B03.005.004)	
	Исследование мочи на хорионический гонадотропин (A09.28.029)	Да
	Молекулярно-генетическое исследование гистосовместимости (HLA ого разрешения при помощи секвенирования) для подбора неродственного донора костного мозга (A27.05.041)	Нет
	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) (A26.05.020), Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (Hepatitis C virus) (A26.05.019), Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) (A26.05.021)	Да
	Рентгенография легких (A06.09.007)	Да
	Компьютерная томография органов грудной полости (A06.09.005), Компьютерная томография головного мозга (A06.23.004),	Да
	Регистрация электрокардиограммы(A05.10.006),эхокарди ография (A04.10.002)	Да
	Получение генетического материала (суммарной клеточной ДНК) из биологических объектов и следов, изъятых с мест несчастных случаев или нераскрытых преступлений, и хранение препаратов ДНК (B03.045.039)	Рекомендательно
	Молекулярно-генетическое исследование мутации гена FLT3 (fms-	Рекомендательно

	<p>подобная тирозин-киназа третьего типа) в костном мозге(A27.05.014)</p>	
--	---	--

Приложение А3.2. Молекулярно-генетические прогностические факторы риска при ОПЛ

Таблица А3.3. Молекулярно-генетические и клинические признаки ОПЛ, разделяющие пациентов на благоприятную и неблагоприятную прогностические группы [44]

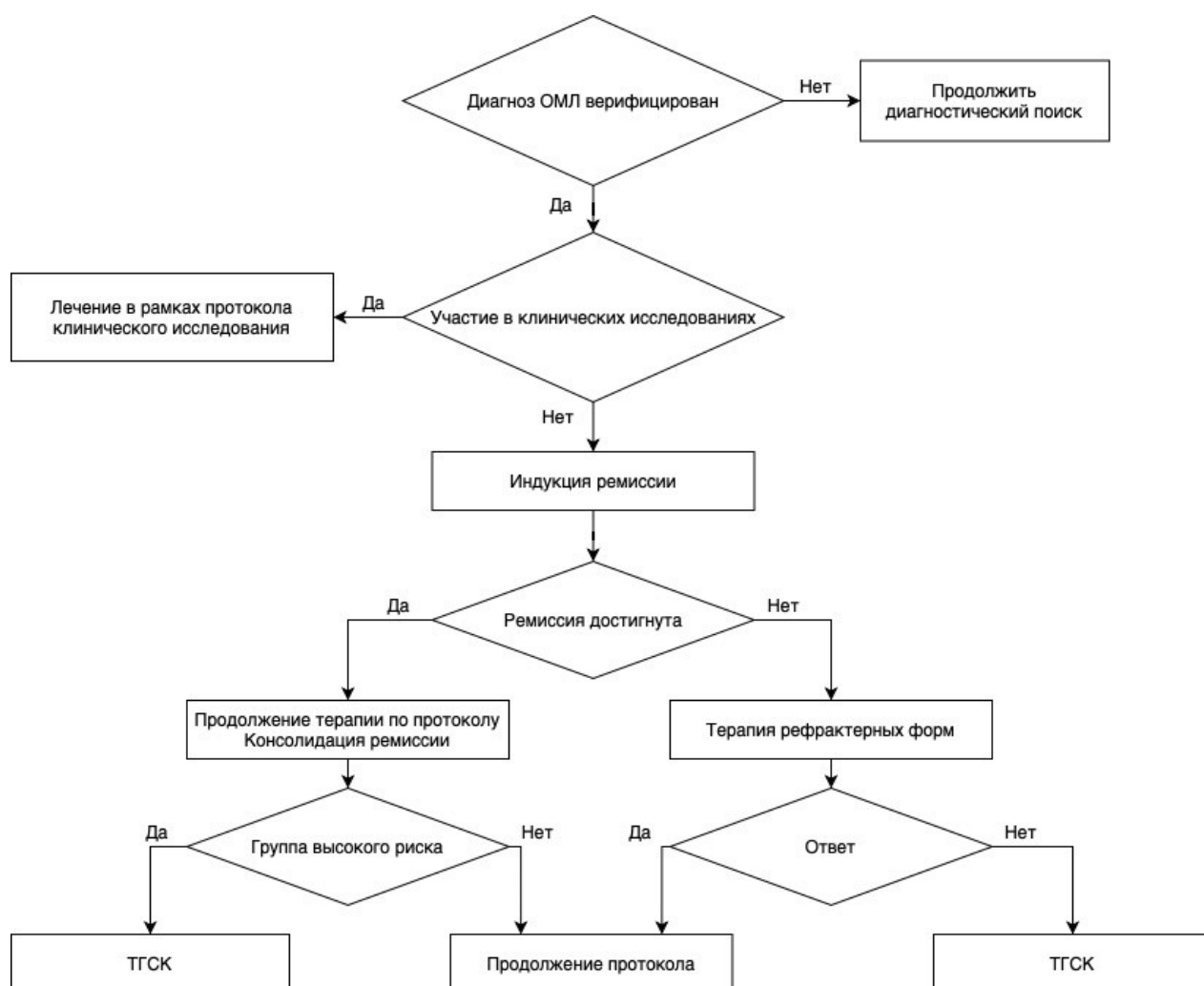
Цитогенетические маркеры	Молекулярные маркеры	Клинические факторы
Благоприятные прогностические факторы:		
t(15;17)(q24.1;q21.2)	PML-RARa	Негативные маркеры МОБ
Неблагоприятные прогностические факторы:		
t(11;17)(q23;q21) t(17;17)(q21;q21)	ZBTB16-RARa STAT5B-RARa.	Вторичный ОПЛ Лейкоцитоз $>10 \times 10^9/\text{л}$ Персистенция маркеров МОБ после 2-х курсов консолидации или перед поддерживающей терапией

Приложение А 3.3 Диагностика инфекционных осложнений

Таблица А 3.4

Название исследования	Код НМУ
Исследования жидкости БАЛ, трахео-бронхиального аспирата	
Микроскопическое исследование лаважной жидкости	A12.09.011
Микроскопическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные)	A26.09.027
Микроскопическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	A12.09.091
Микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (<i>Pneumocystis carinii</i>)	A26.09.035
Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	A26.09.011
Микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные)	A26.09.030
Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на респираторно-синтициальный вирус (<i>Respiratory Syncytial virus</i>)	A26.09.017
Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на аденовирус (<i>Adenovirus</i>)	A26.09.018
Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на вирус гриппа (<i>Influenza virus</i>)	A26.09.019
Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на метапневмовирус (<i>Human Metapneumovirus</i>)	A26.09.055
Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на вирусы парагриппа (<i>Human Parainfluenza virus</i>)	A26.09.056
Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на риновирусы (<i>Human Rhinovirus</i>)	A26.09.057
Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на бокавирус (<i>Human Bocavirus</i>)	A26.09.058
Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на коронавирус ТОРС (<i>SARS-cov</i>)	A26.09.060
Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	A26.09.062
Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на <i>Chlamydia pneumoniae</i>	A26.09.063
Молекулярно-биологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цитомегаловирус (<i>Cytomegalovirus</i>)	A26.09.071
Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости, мокроты, эндотрахеального аспирата на <i>Pneumocystis jirovecii</i>	A26.09.072
Молекулярно-биологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных вод бронхов на <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (микобактерии туберкулеза)	A26.09.080
Молекулярно-биологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных вод бронхов для дифференциации видов <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. bovis BCG</i>)	A26.09.081
Микробиологическое (культуральное) исследование биоптата легкого на легионеллу пневмонии (<i>Legionella pneumophila</i>)	A26.09.008
Определение антигена возбудителя легионеллеза (<i>Legionella pneumophila</i>) в моче	A26.08.010
Определение метаболитов грибов (галактоманнана) в жидкости БАЛ, крови	A26.30.007
Исследования мазков со слизистой оболочки ротоглотки	
Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на вирус гриппа (<i>Influenza virus</i>)	A26.08.038
Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на респираторно-синтициальный вирус (<i>Human Respiratory Syncytial virus</i>)	A26.08.039
Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на аденовирус (<i>Human Adenovirus</i>)	A26.08.040
Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на метапневмовирус (<i>Human Metapneumo virus</i>)	A26.08.041
Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки вирусов парагриппа (<i>Human Parainfluenza virus</i>)	A26.08.042
Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на риновирусы (<i>Human Rhino virus</i>)	A26.08.043
Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на бокавирус (<i>Human Bocavirus</i>)	A26.08.044
Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на коронавирус ТОРС (<i>SARS-cov</i>)	A26.08.046

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Острый миелоидный лейкоз – редкое злокачественное заболевание кроветворной ткани, характеризующаяся неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки и накоплением в костном мозге и периферической крови незрелых гемопоэтических клеток. При развитии ОПЛ поражаются все органы и системы, т.к. заболевание носит генерализованный (распространенный) характер. В клинической картине заболевания преобладают синдромы, связанные с прогрессирующим нарастанием количества злокачественных клеток в костном мозге, а также в печени, селезенке, так же возможно поражение ЦНС и других органов и систем. Наиболее частое проявление заболевания:

1) Лихорадка.

Повышение температуры тела выше 38,0С может быть первым и единственным проявлением заболевания, в связи с наличием бластных (опухолевых) клеток, выделением их продуктов жизнедеятельности, а так же в связи с развитием инфекционного процесса

2) Инфекционный процесс (ангина, стоматит, пневмония и др.) развивается в связи с вытеснением бластными клетками клеток нормального кроветворения – лейкоцитов/нейтрофилов, защищающих в здоровом состоянии организм ребенка от бактериальной и грибковой инфекции

3) Геморрагический синдром (кровотечения, появления синяков) в следствии вытеснения бластными клетками из нормального кроветворения тромбоцитов (клеток ответственных за остановку кровотечения)

4) Анемический синдром (бледность, вялость, быстрая утомляемость, слабость), так же развивается из – за отсутствия эритроцитов (снижение гемоглобина) в костном мозге пациента с ОПЛ.

5) Боль в костях и других пораженных органах

6) Увеличение размеров печени и селезенки, появление желтухи

7) Поражение ЦНС может проявляться головной болью, рвотой, судорогами

Для установления диагноза необходимо выполнение большого количества исследований крови, пункции костного мозга и люмбальной пункции, рентгеновских и томографических исследований. Для проведения химиотерапии необходима постановка центрального венозного катетера (ЦВК), во избежание многочисленных уколов в периферические вены.

Все инвазивные процедуры (пункции, постановка ЦВК) выполняются под общей анестезией.

Лечение острого миелоидного лейкоза состоит в основном из двух этапов: интенсивная фаза терапии и проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Во время интенсивной фазы химиотерапия проводится с небольшими интервалами, часто необходимо пребывание пациента в стационаре. Химиотерапия первой линии состоит из трех основных препаратов: цитозар, вепезид, даунорубицин** (идарубицин** или митроксантрон). Затем проводится несколько курсов высокодозной химиотерапии.

Побочные эффекты химиотерапии:

1. Выпадение волос
2. Тошнота и рвота
3. Снижение / изменение аппетита
4. Лихорадка
5. Развитие инфекционных очагов
6. Целью терапии является излечение болезни, предотвращение рецидивов и осложнений связанных как с проявлениями болезни так и с развитием индуцированной (вызванной химиотерапией) аплазии кроветворения. Суммарная длительность терапии составляет около 6 месяцев, без проведения ТГСК. Сокращение длительности терапии может привести к увеличению риска рецидива болезни. При терапии в соответствии с современными программами лечения вероятность выздоровления составляет около 70%.