

Об утверждении клинического протокола

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХІІ «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 и подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов старше 18 лет с вновь диагностированным острым миелоидным лейкозом» (прилагается).

2. Признать утратившим силу постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 июня 2017 г. № 43 «Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов старше 18 лет с вновь диагностированным острым миелоидным лейкозом».

3. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

А.В.Ходжаев

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

Минский городской
исполнительный комитет

Государственный пограничный
комитет Республики Беларусь

Комитет государственной безопасности
Республики Беларусь

Министерство внутренних дел
Республики Беларусь

Министерство обороны
Республики Беларусь

Министерство по чрезвычайным
ситуациям Республики Беларусь

Национальная академия
наук Беларуси

Управление делами Президента
Республики Беларусь

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
29.09.2025 № 123

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Диагностика и лечение пациентов старше 18 лет с вновь диагностированным острым миелоидным лейкозом»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к диагностике и лечению пациентов старше 18 лет с вновь диагностированным острым миелоидным лейкозом (далее, если не установлено иное, – ОМЛ) (шифры по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра – С 92.0 Острый миелобластный лейкоз; С 92.3 Миелоидная саркома; С 92.4 Острый промиелоцитарный лейкоз; С 92.5 Острый миеломоноцитарный лейкоз; С 93.0 Острый монобластный лейкоз).

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством о здравоохранении.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», а также следующие термины и определения:

минимальная остаточная болезнь – присутствие небольшой популяции опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования: проточной цитометрии (выявление клеток с aberrантным иммунофенотипом), молекулярно-биологическими (обнаружение генетических маркеров);

нейролейкемия – любое количество бластов в цитопрепарате, необъяснимое контаминацией ликвора периферической кровью или костным мозгом (далее – КМ) при ранении позвонков, или более 5 мононуклеаров в 1 мкл ликвора, при отсутствии бластов, и (или) симптомы поражения черепно-мозговых нервов, или иная неврологическая симптоматика, связанная с хлоромным ростом;

ОМЛ – злокачественное заболевание кроветворной ткани, при котором ранние предшественники гемопоэза прекращают дальнейшую дифференцировку на самых ранних этапах развития;

полная ремиссия – отсутствие клинических симптомов лейкемии, < 5 % бластов в нормоклеточном КМ; > 1,0 x 10⁹/л гранулоцитов и > 100 x 10⁹/л тромбоцитов в гемограмме; отсутствие экстрамедуллярного поражения. Оценка достижения ремиссии проводится после первого курса «7 + 3» с эскалированными дозами антрациклинов;

парциальная ремиссия – бласты > 5 %, но < 15 % в КМ; > 1,0 x 10⁹/л гранулоцитов и > 100 x 10⁹/л тромбоцитов в гемограмме; отсутствие экстрамедуллярного поражения;

рефрактерность – отсутствие полной ремиссии после проведения двойной индукции; рецидив – > 5 % бластов в КМ или любое экстрамедуллярное поражение не менее чем через 1 месяц после установления первой полной клинико-гематологической ремиссии.

4. В настоящем протоколе для лечения ОМЛ рекомендованы схемы медикаментозного лечения, включающие основные группы лекарственных препаратов (далее – ЛП).

ЛП представлены в соответствии с международными непатентованными наименованиями, а при их отсутствии – по химическим наименованиям по систематической или заместительной номенклатуре, с указанием пути введения, лекарственных форм и дозировок, режима дозирования и разовой (при необходимости суточной, максимальной разовой) дозы.

Применение ЛП осуществляется по медицинским показаниям в соответствии с общей характеристикой ЛП. Допускается включение в схему лечения ЛП по медицинским показаниям или в режиме дозирования, не утвержденным инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) и общей характеристикой ЛП (off-label), с дополнительным обоснованием и указанием особых условий назначения, способа применения, дозы, длительности и кратности приема. Дополнительно указываются особые условия назначения, способ применения, доза, длительность и кратность приема.

5. В каждой конкретной ситуации в интересах пациента при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости и (или) чувствительности) по решению врачебного консилиума объем диагностики и лечения может быть расширен с использованием других методов, не включенных в настоящий клинический протокол.

ГЛАВА 2 КЛАССИФИКАЦИЯ ОМЛ

6. Идентификация основных вариантов ОМЛ базируется на следующих характеристиках бластных клеток КМ:

- цитоморфологической;
- цитохимической;
- иммунофенотипической;
- цитогенетической;
- молекулярно-генетической.

7. Цитоморфологическая и цитохимическая характеристики бластных клеток являются основой Франко-Американо-Британской классификации ОМЛ (далее – ФАБ), согласно которой выделяют следующие варианты ОМЛ:

М0 – ОМЛ с минимальной миелоидной дифференцировкой. При данной форме лейкоза бласты без зернистости составляют более 30 % миелокариоцитов. Менее 3 % бластов содержат липиды или миелопероксидазу. Бласты относятся к миелобластам по результатам фенотипирования (CD13+, CD33+, CD34+, CD7+, CD117+, CD38+, HLA-DR+, MPO-);

М1 – ОМЛ без созревания. Бласты без зернистости или с единичными азурофильными гранулами, могут содержать тельца Ауэра, нуклеолы единичные. Более 3 % бластов пероксидазоположительны и содержат липиды. Бластные клетки экспрессируют CD13+ CD15±, CD33+, HLA-DR+, CD34±, MPO+;

М2 – ОМЛ с созреванием. Бласты морфологически и цитохимически не отличаются от М1. Палочки Ауэра, как правило, единичные, обычные. Миелоциты, метамиелоциты и гранулоциты могут быть выявлены в переменном количестве (более 10 %) и часто имеют ненормальную морфологию. Монокитарные клетки составляют менее 20 % незрелых клеток. Бластные клетки экспрессируют CD11_{b,c}±, CD13+, CD15±, CD33+, HLA-DR+, CD34±, MPO+;

М3 – острый промиелоцитарный лейкоз. Большая часть клеток соответствует неопластическим промиелоцитам. Клетки часто разрушены, так что можно выявить свободно расположенные гранулы и палочки Ауэра. Ядра бластов расположены эксцентрично, варьируют в форме и размере, часто состоят из двух долей. Бластные клетки экспрессируют CD13+, CD33+, реже CD11_{b,c}+, CD15+, но не HLA-DR (характерная особенность ОПЛ) и CD34;

М4 – острый миеломонобластный лейкоз. Общее количество бластов в КМ составляет более 30 %, при этом более 20 % бластов КМ и (или) более 5×10^9 /л клеток периферической крови – монобласты, промоноциты или моноциты. Диагноз М4 ставят в том случае, когда изменения в КМ соответствуют М2, но в периферической крови обнаруживают более $5,0 \times 10^9$ /л моноцитарных клеток. Промоноциты и моноциты отличаются отчетливой диффузной реакцией на наличие а-нафтилацетатэстеразы, ингибируемой NaF. Бластные клетки экспрессируют CD11_{b,c}+, CD13±, CD14-, CD15+, CD33+, CD64+, HLA-DR+. Также отмечается коэкспрессия CD4. CD34 может коэкспрессироваться с миелоидными маркерами;

M5 – острый монобластный лейкоз. Бласты составляют более 30 % миелокариоцитов. В КМ 80 % и более незэритроидных клеток составляют монобласты, промоноциты и моноциты. M5 по типу бластов разделяют на две формы: M5a – монобласты составляют 80 % или более всех бластов; M5б – монобласты составляют менее 80 %, а остальные – промоноциты и моноциты, причем последние составляют в среднем 20 % бластов. Бластные клетки экспрессируют CD11_{b,c}+, CD13-, CD14-, CD15+, CD33+, CD64+, HLA-DR+, CD4+;

M6 – острый эритромиелоз. В красном КМ эритрокариоциты составляют более 50 % всех клеток, характеризуются дольчатостью и фрагментацией ядра, многоядерностью, гигантскими формами. Бласты составляют более 30 % незэритроидных клеток и могут относиться к любому из ФАБ-вариантов бластов, кроме M3. Такие эритробласты часто выходят в периферическую кровь. Для эритрокариоцитов характерна диффузно-гранулярная реакция на а-нафтилацетатэстеразу. Бластные клетки экспрессируют CD33+, CD34+, HLA-DR+, CD36+, CD38+, Gly A+, 7.1+;

M7 – острый мегакариобластный лейкоз. Свыше 30 % клеток составляют незрелые, очень полиморфные бласты. Часто сильно базофильная цитоплазма бластов образует псевдоподии. Рутинная цитохимия не показательна. Бластные клетки экспрессируют CD41+, CD42b+ и CD61+.

8. Классификация ОМЛ и других опухолей с миелоидной дифференцировкой:

8.1. ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями:

ОМЛ с t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1;

ОМЛ с inv (16) (p13.1;q22) или t(16;16) (p13.1; q22); CBFB-MYH11;

Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17) (q22;q12); PML-RARA;

ОМЛ с t(9;11) (p22; q23); MLLT3-MLL;

ОМЛ с t(6;9) (p23;q34); DEK-NUP214;

ОМЛ с inv (3) (q21;q26.2) или t(3;3) (q21;q26.2); RPN1-EVI;

ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22) (p13; q13); RBM15-MKL1;

ОМЛ с BCR/ABL1;

8.2. ОМЛ с генными мутациями:

ОМЛ с мутированным геном NPM1;

ОМЛ с биаллельной мутацией гена СЕВРА;

ОМЛ с мутированным геном RUNX1;

8.3. ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией;

8.4. миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей ХТ;

8.5. ОМЛ, по-другому не специфицированные (NOS – not otherwise specified):

ОМЛ с минимальной дифференцировкой;

ОМЛ без созревания;

ОМЛ с созреванием;

острый миеломонобластный лейкоз;

острый монобластный/моноцитарный лейкоз;

острый эритромиелоз;

острый мегакариобластный лейкоз;

острый лейкоз из базофилов;

острый панмиелоз с миелофиброзом (синонимы: острый миелофиброз, острый миелосклероз);

8.6. миелоидная саркома (синонимы: экстрамедуллярная миелоидная опухоль, гранулоцитарная саркома, хлорома);

8.7. миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна:

транзиторный аномальный миелопоз (синоним: транзиторное миелопролиферативное заболевание);

миелоидный лейкоз, связанный с синдромом Дауна;

8.8. опухоль из плазмацитоидных дендритных клеток;

8.9. острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки:

острый недифференцированный лейкоз;

острый лейкоз смешанного фенотипа (далее – ОЛСФ) с t(9;22) (q34; q11.2); BCR-ABL1;

ОЛСФ с t(v;11q23.3); реаранжировка гена KMT2A (ранее – MLL);
ОЛСФ, В/миелоидный, NOS;
ОЛСФ, Т/миелоидный, NOS;
ОЛСФ NOS;
острый лейкоз неопределенной линии дифференцировки NOS.

ГЛАВА 3 ДИАГНОСТИКА ОМЛ

9. Объем диагностических исследований, выполняемый пациентам с ОМЛ на различных этапах медицинского наблюдения, установлен согласно приложению 1.

10. Для верификации диагноза ОМЛ обязательными диагностическими исследованиями являются:

10.1. цитоморфологическое исследование аспирата КМ. Критерием для постановки диагноза ОМЛ является обнаружение в КМ > 20 % бластов, относящихся к миелоидной линии кроветворения за исключением ОМЛ с t (8;21), t (15;17), inv (16) или t (16;16) и некоторых случаев эритролейкемии;

10.2. иммунофенотипирование с использованием многоцветной проточной цитофлуориметрии применяется для определения клеточной линии, к которой относятся клональные клетки. Для большинства маркеров определен критерий 20 % и более бластных клеток, экспрессирующих данный CD (cluster of differentiation или кластер дифференцировки);

10.3. цитогенетическое исследование используется для анализа нормального кариотипа и обнаружения структурных и численных аномалий хромосом (необходимо исследование не менее 20 метафазных клеток);

10.4. молекулярно-генетическое исследование выполняется с целью выявления генных перестроек или потери хромосомного материала для деления пациентов на категории риска (определения генетического профиля): исследование мутаций в генах: NPM 1, FLT3, CEVR, TP53.

11. Дополнительными диагностическими исследованиями являются:

выявление молекулярно-генетических аномалий, которое проводят методом «секвенирования нового поколения», секвенирования по Сэнгеру или иными методами молекулярной биологии. Объем исследований и выбор методики выявления молекулярно-генетических аномалий ограничивается техническими возможностями организации здравоохранения, оказывающей медицинскую помощь пациенту;

исследование мутаций в генах ASXL1, RUNX1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ARSR2, WT1, KIT в рамках клинических исследований (при условии технической возможности организации здравоохранения, оказывающей медицинскую помощь, выполнять молекулярно-генетическое исследование).

ГЛАВА 4 ЛЕЧЕНИЕ ОМЛ

12. Перед началом лечения осуществляется:

оценка соматического статуса пациента с ОМЛ по шкале ECOG согласно приложению 2;

определение цитогенетических и молекулярно-генетических факторов прогноза риска рецидива ОМЛ (генетический профиль пациента или категорию риска) согласно приложению 3.

13. Основным методом лечения ОМЛ является программная цитостатическая терапия, интенсивность которой соответствует прогнозу заболевания у конкретного пациента и его ответу на терапию на каждом ее этапе.

14. Медицинским показанием для применения программной цитостатической терапии у пациентов с ОМЛ является соматический статус пациента по шкале ECOG не более 1–2 балла (согласно приложению 2), в возрасте от 18 до 60 лет (59 лет 11 месяцев) с вновь диагностированным ОМЛ: MO-M2, M4-M7 по ФАБ-классификации, кроме пациентов:

получавших ранее химиотерапию по поводу указанного заболевания;
получавших ранее лучевую или цитостатическую терапию по поводу других онкологических заболеваний (лимфомы, рак молочной железы и иные);
имеющих предшествующий миелодиспластический синдром;
страдающих бластным кризом хронического миелолейкоза.

15. Медицинскими противопоказаниями для применения программной цитостатической терапии у пациентов с ОМЛ являются:

15.1. соматический статус пациента по шкале ECOG (согласно приложению 2) 3 и более баллов;

15.2. застойная сердечная недостаточность (фракция выброса менее 50 %), нестабильная стенокардия, нарушения сердечного ритма и проводимости, инфаркта миокарда (в анамнезе менее 1 месяца);

15.3. тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность: одышка более 26–28 дыхательных движений в минуту, гипоксемия менее 70 мм рт. ст.);

15.4. почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л, клиренс креатинина менее 60 мл/мин), за исключением случаев, обусловленных лейкемической инфильтрацией почек;

15.5. печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных лейкемической инфильтрацией органа), острый вирусный гепатит В или С;

15.6. сепсис (лихорадка свыше 38 °С, не купирующаяся антибиотиками, септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики);

15.7. угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечного тракта, маточные), кровоизлияния в головной мозг;

15.8. тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром);

15.9. физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия (уровень общего белка ниже 35 г/л);

15.10. острые гипо- и гипергликемические состояния;

15.11. другие сопутствующие онкологические заболевания (рак легких, молочной железы, желудка и иные).

16. Показателями эффективности лечения ОМЛ являются:

16.1. достижение клинко-гематологической ремиссии и снижение летальности, обусловленной токсичностью цитостатической терапии;

16.2. уменьшение вероятности рецидива;

16.3. увеличение общей и свободной от болезни продолжительности жизни пациентов.

17. Максимальная эффективность лечения достигается его интенсификацией (увеличением доз цитостатических ЛП) в соответствии с индивидуальным прогностическим профилем (категорией риска) пациента.

18. При выявлении у пациента FLT3-мутации показано включение в схему терапии ЛП-ингибитора FLT3 и KIT киназы (мидостаурин).

19. До начала терапии ОМЛ методом шестицветной проточной цитометрии определяют параметры лейкозассоциированного фенотипа (далее – ЛАФ) миелоидных бластных клеток КМ пациента и относительное содержание миелоидных бластных клеток с ЛАФ, экспрессирующих альфа рецептор интерлейкина-2 – CD25 (далее – CD25+ клеток):

19.1. при содержании CD25+ клеток до начала лечения менее 10 % и при отсутствии (0 %) клеток с ЛАФ после первого курса терапии индукции ремиссии по протоколу «7 + 3» с эскалированными дозами антрациклинов ограничиваются одним курсом индукции ремиссии, пациента переводят на терапию консолидации ремиссии с высокими дозами цитарабина по протоколу HiDAC;

19.2. при содержании CD25+ клеток до начала лечения менее 10 % и клеток с ЛАФ после курса индукции 0,01 % и более проводят два курса индукции ремиссии по протоколу «7 + 3», причем первый курс с эскалированными а второй со стандартными дозами антрациклинов;

19.3. при содержании CD25+ клеток до начала лечения 10 % и более и при отсутствии (0 %) клеток с ЛАФ после первого курса индукции, проводят два курса индукции ремиссии

по протоколу «7 + 3», причем первый курс с эскалированными, а второй со стандартными дозами антрациклинов;

19.4. при содержании CD25+ клеток до начала лечения 10 % и более, а клеток с ЛАФ после первого курса индукции 0,01 % и более, проводят два курса индукции ремиссии, причем первый курс по протоколу «7 + 3» с эскалированными дозами антрациклинов, а второй курс с высокими дозами цитарабина, идарубицином и флударабином (FLAG-Ida);

19.5. при содержании клеток с ЛАФ в КМ пациента с благоприятным генетическим профилем 0,01 % и более после трех курсов консолидации ремиссии с высокими дозами цитарабина по протоколу HiDAC, пациент направляется для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (далее – ТГСК);

19.6. пациентам с промежуточным и неблагоприятным генетическим профилем после терапии консолидации ремиссии независимо от наличия в КМ клеток с ЛАФ проводят высокодозную химиотерапию с аллогенной (родственной или неродственной) трансплантацией ТГСК.

20. Маркерами ЛАФ миелоидных бластных клеток КМ пациентов с ОМЛ являются: экспрессия линейно-специфических маркеров лимфоидных клеток CD19, CD7, CD22, CD4, CD56;

отсутствие или снижение экспрессии линейно-специфических маркеров миелоидных клеток CD 13, CD33;

отсутствие или снижение экспрессии нелинейных маркеров, характерных для данной стадии дифференцировки: HLA-DR, CD38;

гиперэкспрессия нелинейных и линейно-специфических маркеров CD15, CD11b, Tdt;

экспрессия маркера 7.1.

21. На стадии индукция ремиссии цитостатическая терапия проводится по следующим протоколам:

21.1. «7 + 3» с эскалированными дозами антрациклинов:

даунорубицин 90 мг/м² 1 раз в день внутривенно 3 дня

или

идарубицин 12 мг/м² 1 раз в день внутривенно 4 дня;

цитарабин 100 мг/м² 24-часовая внутривенная инфузия 7 дней;

21.2. «7 + 3» со стандартными дозами антрациклинов:

даунорубицин 45 мг/м² 1 раз в день внутривенно 3 дня

или

идарубицин 12 мг/м² 1 раз в день внутривенно 3 дня;

цитарабин 100 мг/м² 24-часовая внутривенная инфузия 7 дней;

21.3. FLAG-Ida:

гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 5мкг/кг с нулевого дня до выхода из цитопении;

флударабин 30 мг/м², 30-минутная внутривенная инфузия с первого по четвертый день;

цитарабин 1000 мг/м² внутривенно 4-часовая инфузия после флударабина с первого по четвертый день;

идарубицин 8 мг/м² 1 раз в день (внутривенная болюсная инфузия) в первый и третий день.

22. На стадии консолидации ремиссии применяется следующая схема консолидационной терапии HiDAC:

цитарабин 1,5 г/м² каждые 12 часов (3-часовая внутривенная инфузия) в первый, третий и пятый день.

23. При выявлении у пациента FLT3-мутации назначается цитостатическая терапия: мидостаурин, 50 мг, каждые 12 часов (2 раза в день) с восьмого по двадцать первый день стандартной индукционной терапии антрациклинами.

24. Аллогенная ТГСК выполняется в соответствии с клиническим протоколом «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (взрослое население)», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13 февраля 2023 г. № 31.

25. В качестве лабораторного и клинического мониторинга программной цитостатической терапии проводится:

25.1. исследование аспирата КМ с определением содержания миелоидных бластных клеток с ЛАФ.

Выполняется в первый и двадцать восьмой день протокола индукции ремиссии;

25.2. миелограмма с определением миелоидных бластных клеток с ЛАФ.

Выполняется по восстановлении гемопоэза после курса индукции (констатация достижения первой ремиссии, парциальной ремиссии, полной ремиссии, рефрактерности) и перед каждым курсом консолидации (контроль состояния ремиссии);

25.3. общий анализ крови.

Выполняется не реже, чем через день во время индукции ремиссии и во время фаз аплазии, в остальное время – не реже двух раз в неделю. Во время проведения курса индукции и на «выходе» из аплазии необходим ручной подсчет лейкоцитарной формулы;

25.4. биохимический анализ крови.

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

25.5. вирусологическое исследование.

Маркеры гепатитов В и С исследуются при поступлении, далее маркеры гепатита В, С – по медицинским показаниям. Анти-СМV IgG исследуется при поступлении. В дальнейшем маркеры СМV-инфекции (IgM, антигенемия, PCR) – только по медицинским показаниям, а также перед аллогенной ТГСК;

25.6. электрокардиография (далее – ЭКГ) и эхокардиография (далее – ЭхоКГ).

Выполняются перед началом курса индукции ремиссии;

25.7. микробиологическое исследование крови.

Посевы крови на микробиологическое исследование производятся в начале каждого эпизода фебрильной лихорадки на фоне нейтропении (допустимо в течение 2 часов от появления). Для посева осуществляется забор крови из центрального венозного катетера (желательно, из двух просветов) и (или) периферической вены;

25.8. костномозговая пункция с исследованием минимальной остаточной болезни):

Выполняется в первые 2 года через 3 месяца (3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 месяца), далее – 1 раз в год (36, 48, 60 месяцев) по окончании лечения.

ГЛАВА 5 СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОМЛ

26. Сопроводительная терапия при проведении первой фазы индукции ремиссии и медицинская профилактика синдрома лизиса опухоли осуществляется следующим образом:

26.1. обеспечивается центральный венозный доступ для проведения инфузионной и гемокомпонентной терапии;

26.2. проводится инфузионная терапия под контролем диуреза и клинико-лабораторных данных следующими растворами: глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, натрия гидрокарбонат раствор для инфузий 40 мг/мл или 84 мг/мл. На первой фазе индукции инфузия проводится без калия хлорида. В это время необходимо осуществляется контроль за балансом диуреза.

При задержке мочи более 200 мл/м² поверхности тела в течение 6 часов показано введение фуросемида раствора для инъекций 10 мг/мл, в разовой дозе 1 мг/кг внутривенно;

26.3. назначается аллопуринол, таблетки 100 мг, в дозе 300–600 мг/сутки перорально;

26.4. назначается один из антиэметиков (антагонистов серотониновых 5HT₃-рецепторов):

ондансетрон раствор для инъекций 2 мг/мл в дозе 0,45 мг/кг в сутки внутривенно;

гранисетрон раствор для инъекций 1 мг/мл в дозе 0,04 мг/кг в сутки (максимальная суточная доза 6 мг) внутривенно;

трописетрон раствор для инъекций 1 мг/мл в дозе 0.2 мг/кг в сутки (максимальная суточная доза 5 мг) внутривенно.

27. В качестве заместительной гемотрансфузии используются:

27.1. эритроцитные компоненты крови.

Гемоглобин поддерживается на уровне не менее 80 г/л, кроме случаев с инициальным лейкоцитозом – более $50 \times 10^9/\text{л}$;

27.2. тромбоцитные компоненты крови.

Для проведения первой фазы индукции уровень тромбоцитов должен быть не менее $30 \times 10^9/\text{л}$. Инвазивные манипуляции (люмбальная пункция, катетеризация центральной вены) требуют уровня тромбоцитов 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 $15 \times 10^9/\text{л}$;

27.3. свежезамороженная плазма.

Трансфузии свежезамороженной плазмы проводятся при наличии одного и более из следующих изменений в коагулограмме: фибриноген менее 1 г/л, протромбиновый индекс менее 50 %, активированное парциальное тромбиновое время более 55 секунд;

27.4. криопреципитат.

Медицинским показанием является приобретенная гипофибриногемия (критический уровень фибриногена 1,5 г/л, целевой – более 2,0 г/л по Клаусу).

28. Колонистимулирующие факторы назначаются по жизненным показаниям с целью стимуляции гранулоцитопоэза и сокращения периода нейтропении: филграстим раствор для инъекций 300 мкг/мл в дозе 5 мкг/кг/сутки подкожно или внутривенно. В случае внутривенного введения необходимо развести филграстим глюкозой раствором для инфузий 50 мг/мл до концентраций между 5 и 15 мкг/мл, далее к раствору добавить альбумин раствор для инфузий 50 мг/мл (100 мг/мл или 200 мг/мл) до конечной концентрации 2 мг/мл и вводить внутривенно в течение 1–6 часов.

29. Антибактериальная терапия назначается при возникновении лихорадки (один эпизод аксиллярной температуры $\geq 38,0^\circ\text{C}$, или 3 эпизода субфебрильной лихорадки $37,5\text{--}38,0^\circ\text{C}$ в течение суток, или один эпизод температуры $37,5\text{--}37,9^\circ\text{C}$ в течение часа и более), фебрильной нейтропении (повышение температуры тела $\geq 38,0^\circ\text{C}$ на фоне нейтропении 4 степени), признаков инфекции назначается эмпирическая антибактериальная терапия (до получения результатов бактериологического исследования):

29.1. в качестве эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с предполагаемой нейтропенией 4 степени более 10 дней, пациентов с острым лейкозом в период индукции и консолидации, без колонизации кишечника и (или) рта и (или) мочи по результатам культуральных исследований, без инфекционных осложнений, вызванных MRD в анамнезе, имеющих нетяжелое состояние, стабильную гемодинамику назначается один из следующих антибактериальных ЛП или комбинаций ЛП:

цефалоспоринового ряда 4 поколения в монотерапии или в сочетании с аминогликозидами 3 поколения:

цефепим, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг, 2000 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 2000 мг внутривенно в течение не менее 30 минут каждые 8 часов (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин);

амикацин, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг или лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 1000 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 15 мг/кг/сутки или 7,5 мг/кг каждые 12 часов (максимальная суточная доза 15–20 мг/кг/сутки) внутривенно в течение 30 минут (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин);

цефалоспоринового ряда 3 поколения в сочетании с аминогликозидным 3 поколения:

цефтазидим, порошок для приготовления раствора для инъекций 1000 мг (восстановленный одним из следующих растворителей: глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 2000 мг каждые 8 часов внутривенно капельно (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин);

амикацин, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг или лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 1000 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 15 мг/кг/сутки или 7,5 мг/кг каждые 12 часов (максимальная суточная доза 15–20 мг/кг/сутки) внутривенно в течение 30 минут (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин);

пенициллинового ряда широкого спектра действия с ингибитором бета-лактамаз:

пиперациллин/тазобактам, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 2000 мг/250 мг или порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций 4000 мг/500 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 4000 мг/500 мг каждые 6 часов внутривенно в течение 30 минут (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 40 мл/мин);

29.2. в качестве эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с колонизацией кишечника, и (или) рта, и (или) мочи по результатам культуральных исследований, с инфекционными осложнениями, вызванными MRD в анамнезе, имеющих тяжелое состояние, назначается:

один из карбапенемов с антисинегнойной активностью в монотерапии, если колонизатор чувствителен к карбапенемам:

меропенем, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 2000 мг каждые 8 часов внутривенно в течение 15–30 минут (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин);

имипенем/циластатин, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг/500 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 500 мг/500 мг каждые 6 часов внутривенно в течение 15–30 минут или 1000 мг/1000 мг каждые 6 или 8 часов внутривенно (максимальная суточная доза 4000 мг/4000 мг сутки) в течение 40–60 минут (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 90 мл/мин);

карбапенем с антисинегнойной активностью в сочетании с аминогликозидом 3 поколения, если колонизатор резистентен к карбапенемам и является KPC+ (продуцирующим карбапенемазы штаммом *K. pneumoniae*), чувствителен к аминогликозидам:

меропенем, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 2000 мг каждые 8 часов внутривенно в течение 15–30 минут (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин);

имипенем/циластатин, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг/500 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 500 мг/500 мг каждые 6 часов внутривенно в течение 15–30 минут или 1000 мг/1000 мг каждые 6 или 8 часов внутривенно (максимальная суточная доза 4000 мг/4000 мг сутки) в течение 40–60 минут (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 90 мл/мин);

амикацин, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг или лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 1000 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 15 мг/кг/сутки или 7,5 мг/кг каждые 12 часов (максимальная суточная доза 15–20 мг/кг/сутки) внутривенно в течение 30 минут (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин);

карбапенем с антисинегнойной активностью в сочетании с полимиксином, если колонизатор резистентен к карбапенемам и является KPC+ (продуцирующим карбапенемазы штаммом *K. pneumoniae*), является MRD:

меропенем, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 2000 мг каждые 8 часов внутривенно в течение 15–30 минут (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин);

имипенем/циластатин, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг/500 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 500 мг/500 мг каждые 6 часов внутривенно в течение 15–30 минут или 1000 мг/1000 мг каждые 6 или 8 часов внутривенно (максимальная суточная доза 4000 мг/4000 мг сутки) в течение 40–60 минут (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 90 мл/мин);

колистин, порошок для приготовления раствора для инъекций 1000000 МЕ (2000000 МЕ, 3000000 МЕ, 4500000 МЕ, восстановленный растворителем: натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл) в нагрузочной дозе 9000000 МЕ (максимальная суточная доза 12000000 МЕ/сутки, далее в рекомендуемой поддерживающей суточной дозе 9000000 МЕ (максимальная суточная доза 12000000 МЕ/сутки) в 2–3 введения внутривенно в течение 30–60 минут (необходима коррекция дозы и кратности введения при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин);

цефалоспорин 3 поколения в комбинации с новым не-бета-лактамым ингибитором β-лактамаз в случае энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (назначается врачом-консультантом):

цефтазидим/авибактам, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инъекций 2000 мг/500 мг, восстановленный водой для инъекций, далее введенный в один из следующих растворителей: глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, раствор Рингер лактат, в дозе 2000 мг каждые 8 часов внутривенно в течение 120 минут (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин);

цефалоспорин 3 поколения комбинации новым не-бета-лактамым ингибитором β-лактамаз и монобактамом в случае энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра и металло-бета-лактамазы (назначается врачом-консультантом):

цефтазидим/авибактам, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инъекций 2000 мг/500 мг, восстановленный водой для инъекций, далее введенный в один из следующих растворителей: глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, раствор Рингер лактат, в дозе 2000 мг каждые 8 часов внутривенно в течение 120 минут (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин);

азтреонам, порошок для приготовления раствора для инъекций 1000 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 2000 мг каждые 8 часов внутривенно в течение 30–60 минут или 1000 мг/1000 мг каждые 6 или 8 часов внутривенно (максимальная суточная доза 4000 мг/4000 мг сутки) в течение 40–60 минут одновременно с цефтазидим/авибактам через разные порты катетера или разный венозный доступ (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 90 мл/мин).

В случае появления на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки новых очаговых изменений и (или) клинических симптомов пневмонии (кашель, боль в грудной клетке, хрипы/крепитация при аускультации), при подозрении на наличие инфекции мягких тканей, катетер-ассоциированной инфекции кровотока, при наличии мукозита, признаков энтеропатии, к первоначальной схеме эмпирической антибактериальной терапии добавляется один из следующих ЛП оксазолидинон (линезолид) или гликопептид (тейкопланин, ванкомицин), или тетрациклин (тигекциклин):

оксазолидинон (линезолид), раствор для инфузий 2 мг/мл, в дозе 600 мг каждые 12 часов внутривенно в течение 30–120 минут;

ванкомицин, лиофилизат/порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг (1000 мг), восстановленный одним из следующих растворителей: глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в нагрузочной дозе 15–

20 мг/кг массы тела (максимальная допустимая нагрузочная доза 25–30 мг/кг) внутривенно каждые 8–12 часов в течение не менее 60 минут (коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин, а также, при необходимости, для достижения терапевтической концентрации в крови 15–20 мг/л);

тейкопланин, порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг (400 мг), восстановленный одним из следующих растворителей: глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в нагрузочной дозе 6 мг/кг массы тела внутривенно каждые 12 часов в течение 30 минут 1–3 дни, далее – 6 мг/кг массы тела внутривенно каждые 24 часа с 4 дня (коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 90 мл/мин, а также, при необходимости, для достижения терапевтической концентрации в крови не менее 15 мг/л);

тигециклин лиофилизат (порошок) для приготовления раствора для инфузий 50 мг (восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл) в начальной дозе 100 мг, далее 50 мг каждые 12 часов внутривенно в течение 30–60 минут (необходима коррекция дозы при тяжелой печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин).

Стартовая антибактериальная терапия проводится без изменений в течение 24–48 часов, если не произошло стремительного ухудшения состояния пациента и нет новых очагов.

30. При получении результатов бактериологического исследования антибактериальная терапия модифицируется согласно чувствительности выявленных микроорганизмов к антибиотикам. При выделении у пациента грамотрицательного возбудителя, устойчивого к карбапенемам, производится замена карбапенемов на полимиксины в сочетании с другими антибактериальными препаратами:

колистин, порошок для приготовления раствора для инъекций 1000000 МЕ, 2000000 МЕ, 3000000 МЕ, 4500000 МЕ, восстановленный растворителем: натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в нагрузочной дозе 9000000 МЕ (максимальная суточная доза 12000000 МЕ/сутки), далее – в рекомендуемой поддерживающей суточной дозе 9000000 МЕ (максимальная суточная доза 12000000 МЕ/сутки) в 2–3 введения внутривенно в течение 30–60 минут (необходима коррекция дозы и кратности введения при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин);

фосфомицин, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 3 г или порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 2 г, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, в суточной дозе 12–24 мг в 2–3 введения (максимальная разовая доза 8 мг) внутривенно в течение 60 минут (необходима коррекция дозы и кратности введения при клиренсе креатинина менее 40 мл/мин);

амикацин, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг или лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 1000 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: вода для инъекций, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 15 мг/кг/сутки или 7,5 мг/кг каждые 12 часов (максимальная суточная доза 15–20 мг/кг/сутки) внутривенно в течение 30 минут (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин).

31. Противогрибковая терапия назначается при наличии симптомов грибковой инфекции, признаков поражения органов возбудителем грибковой этиологии по данным ультразвукового исследования, компьютерной томографии или магнитно-резонансной терапии, обнаружении грибов по данным микробиологического исследования.

Если на фоне адекватной антибактериальной терапии лихорадка сохраняется 4 суток и более, назначается эмпирическая противогрибковая терапия внутривенно: используется один из ЛП группы эхинокандинов (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) или триазолов (вориконазол, итраконазол, позаконазол):

каспофунгина ацетат, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг (70 мг), восстановленный одним из следующих растворителей объемом 250 мл: натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, раствор Рингер лактат, в нагрузочной дозе 70 мг, далее в поддерживающей дозе 50 мг (70 мг при массе пациента более 80 кг) каждые 24 часа

внутривенно в течение более 60 минут (необходима коррекция дозы при печеночной недостаточности от 7–9 баллов по классификации Чайлд-Пью);

микафунгин лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг (100 мг), восстановленный одним из следующих растворителей: натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, в дозе 100–150 мг (максимальная суточная доза 200 мг) каждые 24 часа внутривенно в течение 60 минут (необходима коррекция дозы при печеночной недостаточности от 9–10 баллов по классификации Чайлд-Пью);

анидулафунгин лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг, восстановленный водой для инъекций, далее введенный в растворитель (натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл) в нагрузочной дозе 200 мг, далее в поддерживающей дозе 100 мг каждые 24 часа внутривенно в течение более 90–180 минут (коррекция дозы при печеночной и (или) почечной недостаточности не требуется);

вориконазол, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 200 мг, восстановленный одним из следующих растворителей: натрия хлорид раствор для инфузий 9 мг/мл, глюкоза раствор для инфузий 50 мг/мл, раствор Рингер лактат, в нагрузочной дозе 6 мг/кг каждые 12 часов, далее в поддерживающей дозе 4 мг/кг каждые 12 часов внутривенно в течение 1–3 часов (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин, при печеночной недостаточности от класса А по классификации Чайлд-Пью);

итраконазол, капсулы 100 мг, в дозе 200 мг внутрь 1–2 раза в сутки (с осторожностью при клиренсе креатинина менее 90 мл/мин и (или) при печеночной недостаточности от класса А по классификации Чайлд-Пью);

позаконазол, суспензия для приема внутрь, 40 мг/мл внутрь в дозе 200 мг (5 мл) четыре раза в день внутрь (коррекция дозы при печеночной и (или) почечной недостаточности не требуется).

32. Для медицинской профилактики пневмоцистоза назначается сульфаметоксазол/триметоприм (ко-тримоксазол), таблетки 400 мг/80 мг по 2 таблетки 2 раза в день внутрь через день в течение всего периода риска инфицирования (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин).

33. Для медицинской профилактики вирусных инфекций используется ацикловир, таблетки 200 мг по 1 таблетке 3 раза в день внутрь в течение всего периода риска инфицирования (необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин).

34. Для проведения заместительной терапии иммуноглобулином используется иммуноглобулин человеческий нормальный раствор для инъекций 50 мг/мл, 100 мг/мл, в профилактической дозировке (при определении уровня IgG 3990 мг/л и более) 200 мг/кг фактической массы тела пациента однократно, в лечебной дозировке 400 мг/кг фактической массы тела пациента однократно (при развитии фебрильной нейтропении, признаков инфекционного эпизода без установленного источника в период постцитостатической цитопении вне зависимости от уровня IgG или при развитии инфекционных эпизодов установленного источника) внутривенно со скоростью 1 мл/кг в час в течение 30 минут, далее – 5 мл/кг в час.

ГЛАВА 6 МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ

35. Медицинская профилактика нейрорлейкемии проводится:

35.1. при миеломонобластном лейкозе (M4 по FAB);

35.2. при монобластном лейкозе (M5 по FAB);

35.3. при всех формах ОМЛ, если на момент установления диагноза в периферической крови определялся гиперлейкоцитоз (лейкоциты свыше $30 \times 10^9/\text{л}$).

36. Первая диагностическая люмбальная пункция с обязательным введением метотрексата производится до начала проведения полихимиотерапии. Проведение диагностической пункции может быть отсрочено вследствие глубокой цитопении, (лейкоциты $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 20,0 \times 10^9/\text{л}$). В таких случаях люмбальная пункция осуществляется после проведения первого индукционного курса и выхода пациента из цитопении.

37. Все последующие пункции производятся с введением трех ЛП:

метотрексат, раствор для инъекций 10 мг/мл или лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 10 мг, 50 мг, в дозе 12,5 мг/м², максимальная допустимая доза 15 мг интратекально;

цитарабин, раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл или лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 100 мг, интратекально в дозе 5–75 мг/м², доза и интервалы введения зависят от типа и тяжести неврологической симптоматики, эффективности предшествующей терапии;

дексаметазон, раствор для инъекций 4 мг/мл, в дозе 4 мг интратекально.

ЛП вводятся в разных шприцах. Общий объем вводимого раствора не должен превышать 10–12 мл. Объем спинномозговой жидкости, которая берется для исследования, составляет половину объема вводимых растворов. Для разведения используется дистиллированная вода.

38. Схема проведения люмбальных пункций:

38.1. первая пункция (диагностическая) – до первого курса индукции;

38.2. вторая, третья и четвертая пункции – перед каждым последующим курсом индукции (консолидации);

38.3. пятая пункция – перед первым курсом поддерживающей терапии;

38.4. шестая и седьмая пункции – перед каждым третьим по счету курсом поддерживающей терапии (1 раз в три месяца);

38.5. восьмая пункция – перед снятием пациента с терапии.

39. При тяжелых реакциях на сочетанные эндолюмбальные введения цитостатиков (явления менингизма) медицинскую профилактику нейролейкемии проводят метотрексатом, раствор для инъекций 10 мг/мл или лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 10 мг, 50 мг, в дозе 15 мг интратекально в сочетании с облучением головного мозга с двух полей в суммарной дозе 24 Гр.

ГЛАВА 7 ЛЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ ОМЛ

40. Острый промиелоцитарный лейкоз (М3 – по ФАБ).

В качестве индукционной терапии на первом этапе используется производное полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА или All-trans retinoic acid) – третиноин, капсулы 10 мг, в дозе 45 мг/м² в сутки внутрь (суточная доза разбивается на два приема); доза округляется до кратной 10 мг в сторону увеличения. Третиноин назначается ежедневно до достижения ремиссии, но не более 90 дней. Применение третиноина не исключает обязательного проведения химиотерапии, иначе продолжительность достигнутой ремиссии короткая.

Последующая химиотерапия проводится на фоне нормального кроветворения и сопряжена с меньшим риском осложнений.

41. У всех первичных пациентов в возрасте до 60 лет с морфологически, цитохимически и цитогенетически (желательно молекулярно-генетически) доказанным диагнозом острого промиелоцитарного лейкоза, за исключением пациентов с кровоизлиянием в головной мозг, пациентов на искусственной вентиляции легких вследствие инфекционных или других, связанных с опухолью, осложнений, лечение начинается с назначения ЛП третиноин.

42. На стадии индукции ремиссии назначаются следующие ЛП.

Третиноин, капсулы 10 мг, в дозе 45 мг/м² внутрь ежедневно, доза разбивается на 2 приема, утром и вечером; в течение первого дня в качестве монотерапии, со второго дня – в сочетании с курсом химиотерапии в течение 30 дней.

На второй день от начала приема третиноина начинается курс химиотерапии по схеме «7 + 3»:

цитарабин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 100 мг, 1000 мг, в дозе 100 мг/м² внутривенно за 30 минут 2 раза в день с интервалом 12 часов с первого по седьмой день;

даунорубицин, порошок для приготовления раствора для инъекций 20 мг, в дозе 60 мг/м² 1 раз в день короткая (10-минутная) инфузия с первого по третий день.

43. В случае появления клинических признаков ретиноидного синдрома назначается дексаметазон, раствор для инъекций 4 мг/мл, в дозе 20 мг/м² в сутки в течение 3 дней с последующим снижением дозы до купирования симптомов.

Если на фоне приема третиноина развиваются нежелательные реакции, показано снижение дозы ЛП на 30 % от начальной. При прогрессировании проявлений ретиноидного синдрома, третиноин отменяется до стабилизации состояния пациента и возобновляется после их купирования, но с редукцией дозы до 30 мг/м².

44. На стадии консолидации назначаются следующие ЛП (2 курса):

третиноин, капсулы 10 мг, в дозе 45 мг/м² внутрь ежедневно, доза разбивается на 2 приема, утром и вечером с первого по четырнадцатый день;

цитарабин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 100 мг, 1000 мг, в дозе 100 мг/м² внутривенно за 30 минут 2 раза в день с интервалом 12 часов с первого по седьмой день;

даунорубин, порошок для приготовления раствора для инъекций 20 мг, в дозе 60 мг/м² 1 раз в день короткая (10-минутная) инфузия в 1–3 дни.

45. В качестве поддерживающей терапии назначается один курс химиотерапии по схеме «5 + 2»:

цитарабин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 100 мг, 1000 мг, в дозе 100 мг/м² внутривенно за 30 минут 2 раза в день с интервалом 12 часов с первого по пятый день;

даунорубин, порошок для приготовления раствора для инъекций 20 мг, в дозе 45 мг/м² 1 раз в день короткая (10-минутная) инфузия в первый и второй день.

Поддерживающая терапия осуществляется чередованием курсов цитарабина в сочетании с циклофосфаном или меркаптопурином:

цитарабин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 100 мг, 1000 мг, в дозе 100 мг/м² внутривенно за 30 минут 2 раза в день с интервалом 12 часов с первого по пятый день;

циклофосфан, порошок для приготовления раствора для инъекций 200 мг, в дозе 1000 мг/м² внутривенно в третий день введения цитарабина;

меркаптопурин, таблетки 50 мг, в дозе 60 мг/м² внутрь каждые 12 часов с первого по пятый день.

Курсы поддерживающей терапии проводят один раз в месяц (интервал 4–5 недель), общее число курсов поддерживающей терапии – 18.

Во время поддерживающей терапии выполняют молекулярный мониторинг минимальной остаточной болезни. Образцы КМ отправляют на исследование химерного транскрипта один раз в 3 месяца, то есть перед каждым третьим курсом поддерживающей терапии.

46. Химиотерапия прекращается через 2 года от момента достижения полной ремиссии.

47. Лечение ОМЛ у пациентов, имеющих медицинские противопоказания к проведению программной цитостатической терапии (не являющимися кандидатами для интенсивной химиотерапии, с соматическим статусом по шкале ECOG 3 и более баллов,) или непрограммная терапия:

курсы химиотерапии с редукцией дозы цитостатических ЛП на 30–50 %

малые дозы цитарабина (Low-dose cytarabine, или LD-AraC) – цитарабин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 100 мг, 1000 мг, в дозе 20 мг/м² подкожно 1 раз в день с первого по десятый день каждого 28-дневного цикла.

48. Пациентам промежуточной (стандартной) группы риска с предшествующим миелодиспластическим синдромом или с цитогенетическими аномалиями, характерными для миелодиспластического синдрома, показана терапия венетоклакс-содержащими режимами:

48.1. венетоклакс+гипометилирующие агенты:

венетоклакс, таблетки, покрытые оболочкой 10 мг, 50 мг, 100 мг, в дозе 100 мг в первый день 1 цикла, 200 мг во второй день 1 цикла, 400 мг с третьего по двадцать восьмой день 1 цикла внутрь или 400 мг с первого по двадцать восьмой день цикла 2 и более;

азацидин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 100 мг, в дозе 75 мг/м² внутривенно или подкожно с первого по седьмой день каждого 28-дневного цикла (Aza-Ven)

или

венетоклак, таблетки, покрытые оболочкой 10 мг, 50 мг, 100 мг, в дозе 100 мг в первый день 1 цикла, 200 мг во второй день 1 цикла, 400 мг с третьего по двадцать восьмой день 1 цикла внутрь или 400 мг с первого по двадцать восьмой день цикла 2 и более;

децитабин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 50 мг, в дозе 20 мг/м² внутривенно с первого по пятый день 28-дневного цикла (Dec-Ven);

48.2. венетоклак+малые дозы цитарабина (L-DAC):

венетоклак, таблетки, покрытые оболочкой 10 мг, 50 мг, 100 мг, в дозе 100 мг в первый день 1 цикла, 200 мг во второй день 1 цикла, 400 мг с третьего по двадцать восьмой день 1 цикла внутрь или 400 мг с первого по двадцать восьмой день цикла 2 и более;

цитарабин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 100 мг, 1000 мг, в дозе 20 мг/м² подкожно 1 раз в день с первого по десятый день каждого 28-дневного цикла.

ГЛАВА 8

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ

49. После окончания программы терапии ОМЛ необходимо наблюдение пациента врачом-гематологом в течение 5 лет с момента достижения ремиссии.

50. Проводятся следующие диагностические исследования:

общий анализ крови каждый месяц в течение первых 2 лет и далее – 1 раз в 2–3 месяца до 5 лет от момента достижения ремиссии;

пункция КМ в течение первых 2 лет от момента достижения ремиссии 1 раз в 3 месяца (допустимо в течение 2 года – 1 раз в 6 месяцев), далее – 1 раз в год до 5 лет наблюдения для контроля эффективности лечения и своевременного выявления рецидива.

51. Внеплановое исследование гемограммы показано при любых изменениях в состоянии пациента.

52. Внеплановое исследование КМ показано при выявлении любых изменений гемограммы.

Приложение 1
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
пациентов старше 18 лет с вновь
диагностированным острым
миелоидным лейкозом»

Объем диагностических исследований, выполняемый пациентам с ОМЛ на различных этапах медицинского наблюдения

№ п/п	Этапы	Задачи	Организация здравоохранения и врачи-специалисты	Объем исследований (объем возможных диагностических исследований более высокого технологического уровня диагностики включает в себя диагностические исследования, указанные на предыдущих этапах)	Комментарии
1	Первичный скрининг	Выявление пациентов с цитопеническими синдромами и клиническими проявлениями ОМЛ; обоснование необходимости и направление пациентов, нуждающихся в дополнительном обследовании, на следующий этап	Районный, городской (врачи любой специальности амбулаторно-поликлинических и больничных организаций здравоохранения)	<p>Сбор жалоб и анамнеза</p> <p>Физикальное обследование</p> <p>Общий анализ крови (далее – ОАК) с подсчетом количества тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы. Биохитический анализ крови (далее – БАК): общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, щелочная фосфатаза, аспаратаминотрансфераза (далее – АСТ), аланинаминотрансфераза (далее – АЛТ), лактатдегидрогеназа (далее – ЛДГ), железо, ферритин. Общий анализ мочи (далее – ОАМ)</p>	<p>Рецидивирующие инфекционные заболевания, лихорадка, общая слабость, геморрагический синдром в виде петехий, кровоточивости десен, рецидивирующих носовых кровотечений, мено- и метроррагии, оссалгии, снижение массы тела, выраженная потливость, гиперплазия десен, химиотерапия или лучевая терапия в прошлом, случаи МДС/ОМЛ в семье</p> <p>Измерение роста и массы тела, термометрия, оценка состояния кожных покровов и наличия лейкоид, оценка состояния костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома; лимфаденопатии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной, нервной системы</p> <p>Всем пациентам при подозрении на ОМЛ</p>

2	Углубленное клинико-лабораторное и инструментальное исследования	Углубленное клинико-лабораторное и инструментальное исследования и выявление ОМЛ-ассоциированных критериев; обоснование необходимости и направление пациентов на следующий этап	Областные, городские (гематологические отделения, кабинеты)	<p>ОАК с подсчетом количества тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы, морфологической оценкой</p> <p>Аспирационная биопсия КМ: миелограмма. Дополнительно по медицинским показаниям – ИФТ-исследование</p> <p>Гистологическое исследование (цитологическое и цитохимическое исследование отпечатков трепанобиоптата КМ)</p> <p>БАК: исследование уровня ферритина, альбумина, общего белка; уровня натрия, калия, общего кальция, глюкозы, витамина В12, фолиевой кислоты</p> <p>Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген, Д-димеры</p> <p>Определение антигенов вирусов гепатита В (HbsAg) и вируса гепатита С в крови</p> <p>Определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в сыворотке крови</p> <p>Фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия. Ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) органов брюшной полости, малого таза, лимфатических узлов, щитовидной железы. Рентгенография органов грудной клетки</p>	<p>При невозможности получения аспирата КМ</p> <p>Дополнительно, при наличии медицинских показаний, выполнение развернутого вирусологического исследования крови, молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и гепатита С (Hepatitis C virus)</p> <p>По медицинским показаниям</p>
3	Дифференциальная диагностика и подбор терапии	Клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов с целью дифференциальной диагностики, верификации диагноза; подбор и коррекция индивидуальной программы терапии	Областные, республиканские (гематологические отделения)	<p>Аспирационная биопсия КМ: миелограмма. ИФТ-исследование. Цитогенетическое исследование. Исследование с применением метода флуоресцентной гибридизации in situ или FISH (если при выполнении цитогенетического исследования не было получено митозов или получено менее 20 митозов)</p> <p>Молекулярно-генетическое исследование (NPM 1, FLT3, CEBR, TP53, дополнительно в рамках клинических исследований – ASXL1, RUNX1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ARSR2, WT1, KIT)</p> <p>Гистологическое исследование (цитологическое и цитохимическое исследование отпечатков трепанобиоптата КМ), биопсия любого органа</p>	<p>Допустимо молекулярно-генетическое исследование периферической крови</p>

				и ткани для дифференциальной диагностики специфического лейкозного и иного типа поражения	
				Спинномозговая пункция с выполнением цитологического исследования клеток спинномозговой жидкости. Дополнительно, при наличии медицинских показаний, – ИФТ-исследование ликвора	
				Экспресс-тест на ВИЧ (определение в крови антител классов М, G к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2)	До начала специфической терапии
				Исследование иммуноглобулинов класса М и G к вирусу Эпштейна-Барра. Исследование иммуноглобулинов класса М и G к цитомегаловирусу. Молекулярно-биологическое исследование крови на вирусы простого герпеса	При необходимости уточнения риска развития герпетической инфекции и ее медицинской профилактики (по медицинским показаниям)
				Определение уровня иммуноглобулинов крови	
				Исследование уровня тропонинов крови.	По медицинским показаниям
				Выполнение теста на беременность (женщинам детородного возраста)	По медицинским показаниям до начала специфической терапии.
				ЭКГ. ЭхоКГ. УЗИ органов брюшной полости. Рентгенография органов грудной клетки или компьютерная томография (далее – КТ) органов грудной клетки	До начала специфической терапии
				КТ головного мозга	По медицинским показаниям при ОМЛ с гиперлейкоцитозом, ОМЛ МЗ по FAB-классификации
				КТ и (или) магнитно-резонансная томография с контрастированием, вовлеченных в опухолевый процесс регионов	По медицинским показаниям
				Оценка соматического статуса по шкале ECOG согласно приложению 2	
4	Проведение специфической терапии	Клинико-лабораторное и инструментальное исследование пациентов с целью мониторинга состояния на этапе получения лечения, определения необходимости коррекции индивидуальной программы терапии	Областные, республиканские (гематологические отделения)	ОАК (с аппаратным подсчетом лейкоцитарной формулы)	В индукцию ремиссии и в период аплазии с частотой не реже 3 раз в неделю (не реже 2 раз с аппаратной формулой), ручной подсчет лейкоцитарной формулы после курса специфической терапии и отстройке кроветворения
				Спинномозговая пункция с выполнением цитологического исследования клеток спинномозговой жидкости.	По медицинским показаниям в целях диагностики и лечения нейролейкемии и нейропрофилактики

			Дополнительно, при наличии медицинских показаний, – ИФТ-исследование ликвора	
			БАК: общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, общий билирубин, натрий, калий, хлор, общий кальций, глюкоза, АЛТ, АСТ. Дополнительно, при наличии медицинских показаний, – щелочная фосфатаза, панкреатическая амилаза, уровень иммуноглобулинов, тропонины I, T, прокальцитонин в крови	В индукцию ремиссии с частотой не реже 3 раз в неделю в период аплазии, при наличии медицинских показаний и осложнений терапии – ежедневно или чаще
			Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген, Д-димеры	От 1–2 раз в неделю до 1 раза в месяц; при ДВС-синдроме, вторичной коагулопатии – ежедневно
			ОАМ. Дополнительно, при наличии медицинских показаний, исследование мочи методом Нечипоренко, методом Зимницкого, микробиологическое и микроскопическое исследование мочи	С частотой от еженедельного до ежемесячного выполнения
			Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность	При возникновении фебрильной лихорадки и инфекционных осложнений
			Микробиологическое (культуральное) исследование образцов мазков из зева и ануса, мокроты, плевральной и перикардиальной жидкости и иное	Перед курсом терапии с ожидаемым этапом миелотоксического агранулоцитоза (образца мазка из зева, образца мазка из ануса)
			Экспресс-тест на ВИЧ (определение в крови антител классов M, G к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2). Определение HbsAg и антигена вируса гепатита С в крови. Определение антител к бледной трепонеме в сыворотке крови	В ходе терапии с частотой 1 раз в 3–6 месяцев
			ЭКГ. ЭхоКГ. УЗИ органов брюшной полости, лимфатических узлов, малого таза, предстательной железы, иных анатомических областей (мягких тканей, сустава, плевральной полости, средостения), доплерография сосудов (артерий и вен), УЗИ щитовидной железы, матки и плода и иное). Рентгенография или КТ органов грудной клетки Холтеровское мониторирование ЭКГ. КТ головного мозга без контраста или с контрастом. Консультации врачей-специалистов (врача-	С частотой от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также по медицинским показаниям в любой момент в течение всего периода лечения

				офтальмолога, врача-хирурга, врача-кардиолога, врача-невролога и иных)	
				Определение HLA-антигенов пациента (при наличии – также их сиблингам) в целях поиска потенциального донора с консультацией врача-гематолога и врача-трансплантолога для определения целесообразности и возможности выполнения алло-ТГСК	Кандидатам на выполнение алло-ТГСК после достижения ремиссии ОМЛ
5	Медицинское наблюдение	Медицинское наблюдение пациентов с ранее верифицированным ОМЛ; создание базы и анализ данных пациентов с ОМЛ для изучения проблемы ОМЛ и усовершенствования медицинской помощи	Районный, городской (врачи любой специальности амбулаторно-поликлинических и больничных организаций здравоохранения) Областные, городские (гематологические отделения, кабинеты) Областные, республиканские (гематологические отделения)	ОАК с подсчетом количества тромбоцитов, лейкоцитарной формулы. Аспирационная биопсия КМ: миелограмма. ИФТ-исследование. Цитогенетическое исследование. FISH. Молекулярно-генетическое исследование КМ (в зависимости от уровня оказания медицинской помощи и медицинских показаний)	После окончания программы индукции, консолидации, в ходе проведения поддерживающей терапии (1 раз в 2–3 месяца). Наблюдение после запланированной программы лечения. Перед выполнением ТГСК. При подозрении на рецидив ОМЛ
				Спинальная пункция с выполнением цитологического исследования клеток спинномозговой жидкости	По медицинским показаниям

Приложение 2
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
пациентов старше 18 лет с вновь
диагностированным острым
миелоидным лейкозом»

Оценка соматического статуса пациента с ОМЛ по шкале ECOG

Баллы	Состояние пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Приложение 3
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
пациентов старше 18 лет с вновь
диагностированным острым
миелоидным лейкозом»

Цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза риска рецидива ОМЛ (генетический профиль или категория риска пациента)

Кариотип	Вовлекаемый ген	Генетический профиль или категория риска пациента
t(8;21) (q22;q22.1)	RUNX1:RUNX1T1 ^{1,2}	Благоприятный (низкий риск)
inv (16) (p13.1q22)	CBFB: MYH11 ^{1,2}	
t(16;16) (p13.1;q22)		
–	Мутация NPM1 ^{1,3} , без FLT3-ITD (нормальный кариотип)	
–	Мутация фрагмента bZIP гена СЕВРА ⁴	Промежуточный (промежуточный риск)
–	Мутация NPM1 ^{1,3} с FLT3-ITD (нормальный кариотип)	
–	Дикий тип NPM1 с FLT3-ITD (без генетических повреждений, представляющих неблагоприятный риск)	
–		
t (9;11) (p21.3;q23.3)	MLLT3:KMT2A ^{1,5}	Неблагоприятный (высокий риск)
Цитогенетические и(или) молекулярные отклонения, не классифицированные как благоприятные или неблагоприятные		
t(6;9) (p23.3;q34.1)	DEK: NUP214	
t(v;11q23.3)	KMT2A-реаранжировка ⁶	
t(9;22) (q34.1;q11.2)	BCR: ABL1	
t(8;16) (p11.2;p13.3)	KAT6A: CREBBP	
inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3) (q21.3;q26.2)	GATA2, MECOM(EVI1)	
t(3q26.2; v)	MECOM(EVI1)-реаранжировка	
-5 или del(5q)	abn(17p)	
-7		
-17		

Комплексный кариотип ⁷ , моносомальный кариотип ⁸	—	
—	Мутация ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, и(или) ZRSR2 ⁹	
—	Мутация TP53 ¹⁰	

¹ В основном опирается на результаты, наблюдаемые у пациентов, находящихся на интенсивном лечении. Первоначальное распределение рисков может меняться в ходе курса лечения на основании результатов анализа минимальной остаточной болезни.

² Сопутствующая мутация гена KIT и (или) FLT3 не меняет категоризацию риска.

³ ОМЛ с мутацией NPM1 и цитогенетическими аномалиями неблагоприятного риска относятся к категории неблагоприятного риска.

⁴ Только мутации внутри рамки, затрагивающие область bZIP CEBPA, независимо от того, происходят ли они как моноаллельные или биаллельные мутации, были связаны с благоприятным исходом.

⁵ Наличие t (9;11) (p21,3; q23.3) имеет приоритет над редкими одновременными мутациями генов неблагоприятного риска.

⁶ Исключая частичное тандемное дублирование KMT2A (PTD).

⁷ Комплексный кариотип: ≥ 3 несвязанные хромосомные аномалии при отсутствии других повторяющихся генетических аномалий, определяющих класс; исключает гипердиплоидные кариотипы с тремя и более трисомиями (или полисомиями) без структурных аномалий.

⁸ Моносомный кариотип: наличие двух или более различных моносомий (исключая потерю X или Y) или одной одиночной аутомсомной моносомии в сочетании хотя бы с одной структурной хромосомной аномалией (исключая CBF-ОМЛ (в группу CBF ОЛМ входят лейкозы, характеризующиеся мутациями в генах, кодирующих субъединицы этого комплекса (гетеродимерного транскрипционного фактора). Эти мутации включают транслокацию между 8-ой и 21-ой хромосомами [t (8;21) (q22; q22)] и перичентрическую инверсию в хромосоме 16 [inv (16)(p13; q22)]).

⁹ Не используются в качестве маркеров неблагоприятного прогноза, если они сочетаются с подтипами ОМЛ благоприятного риска.

¹⁰ Мутация TP53 при доле вариантного аллеля не менее 10 %, независимо от аллельного статуса TP53 (моно- или биаллельная мутация); мутации TP53 достоверно связаны с ОМЛ с комплексным и моносомальным кариотипом.