



ПАСТАНОВА

ПОСТАНОВЛЕНИЕ

« 01 » июня 20 ~~17~~ № 43

г. Мінск

г. Минск

Об утверждении
клинического протокола
«Диагностика и лечение
пациентов старше 18 лет с
вновь диагностированным
острым миелоидным
лейкозом»

На основании абзаца седьмого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» в редакции Закона Республики Беларусь от 20 июня 2008 года и подпункта 8.3 пункта 8 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011г. № 1446 «О некоторых вопросах Министерства здравоохранения и мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 11 августа 2011г. № 360», Министерство здравоохранения Республики Беларусь **ПОСТАНОВЛЯЕТ:**

1. Утвердить прилагаемый клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов старше 18 лет с вновь диагностированным острым миелоидным лейкозом».
2. Настоящее постановление вступает в силу через пятнадцать рабочих дней после его подписания.

Министр

В.А.Малашко

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.

2. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных в Законе Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» в редакции Закона Республики Беларусь от 20 июня 2008 года (Ведамасці Вярхоўнага Савета Рэспублікі Беларусь, 1996 г., № 21, ст. 380; Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2008 г., № 159, 2/1460), а также следующие определения:

острый миелоидный лейкоз (далее – 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 костном мозге; >1,0 x10⁹/л гранулоцитов и >100 x10⁹/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 костном мозге, >1,0 x10⁹/л гранулоцитов и >100 x10⁹/л тромбоцитов в гемограмме; отсутствие экстрамедуллярного поражения;

полный ответ: бласты в костном мозге < 5%, но отсутствует восстановление гемопоэза;

рефрактерность: отсутствие полной ремиссии после проведения

двойной индукции;

рецидив: > 5% бластов в костном мозге или любое экстрамедуллярное поражение не менее чем через 1 месяц после установления первой полной клинико-гематологической ремиссии;

общая выживаемость: продолжительность жизни от даты диагноза ОМЛ до летального исхода;

бессобытийная выживаемость: от даты диагноза ОМЛ до момента рецидива или летального исхода от любых причин;

безрецидивная выживаемость: от момента достижения ремиссии до рецидива; смерть по причинам, не связанным с основным заболеванием здесь не учитывается;

нейролейкоз: любое количество бластов в цитопрепарате, необъяснимое контаминацией ликвора периферической кровью или костным мозгом при ранении позвонков; или более 5 мононуклеаров в 1 мкл ликвора даже при отсутствии бластов; и/или симптомы поражения черепно-мозговых нервов или иная неврологическая симптоматика, связанная с хлоромным ростом.

3. В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра, принятой в 1989 году сорок третьей сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения ОМЛ классифицируется, как: С92.0 Острый миелоидный лейкоз; С92.3 Миелоидная саркома; С92.4 Острый промиелоцитарный лейкоз; С92.5 Острый миеломоноцитарный лейкоз; С93.0 Острый моноцитарный лейкоз.

4. При проведении дифференциального диагноза между ОМЛ и другими злокачественными заболеваниями кроветворной ткани основным критерием является обнаружение более 20% бластов в костном мозге.

ГЛАВА 2 КЛАССИФИКАЦИЯ ОМЛ

5. Идентификация основных вариантов острых лейкозов базируется на цитоморфологической, цитохимической, иммунофенотипической и цитогенетической характеристиках бластных клеток костного мозга. Цитоморфологическая и цитохимическая характеристики бластных клеток являются основой Франко-Американо–Британской (далее - ФАБ) классификации острых лейкозов.

6. Выделяют следующие варианты ОМЛ по ФАБ:

М0 — острый миелобластный лейкоз 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-);

M1 — острый миелобластный лейкоз 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+;

M2 — острый миелобластный лейкоз с созреванием. Бласты морфологически и цитохимически не отличаются от M1. Палочки Ауэра, как правило, единичные, обычные. Миелоциты, метамиелоциты и гранулоциты могут быть выявлены в вариабельном количестве (более 10%) и часто имеют ненормальную морфологию. Моноцитарные клетки составляют менее 20% незритропоэтических клеток. Бластные клетки экспрессируют CD11_{b,c}±, CD13+, CD15±, CD33+, HLA-DR+, CD34±, MPO+;

M3 — 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;

M4 — острый миеломонобластный лейкоз. Общее количество бластов в костном мозге составляет более 30%, при этом более 20% бластов костного мозга и/или более 5×10^9 /л клеток периферической крови — монобласты, промоноциты или моноциты. Диагноз M4 ставят в том случае, когда изменения в костном мозге соответствуют M2, но в периферической крови обнаруживают более $5,0 \times 10^9$ /л моноцитарных клеток. Промоноциты и моноциты отличаются отчётливой 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 костном мозге 80% и более незритроидных клеток составляют монобласты, промоноциты и моноциты. M5 по типу бластов разделяют на две формы: M5а — монобласты составляют 80% или более всех бластов; M5б — монобласты составляют менее 80%, а остальные — промоноциты и моноциты, причём 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 костном мозге

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 М3. 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+.

М7 — 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+.

7. Решением Всемирной организации здравоохранения в 2008 году утверждена классификация острого миелоидного лейкоза, сходных предшествующих гемобластозов и острых лейкозов сомнительной линии:

ОМЛ с характерными генетическими аномалиями:

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

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

ОПЛ 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)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1

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

ОМЛ с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией

Миелопролиферативные заболевания, ассоциированные с предшествующей химиотерапией.

ОМЛ иначе не специфицированный

ОМЛ с минимальной дифференцировкой

ОМЛ без созревания

ОМЛ с созреванием

Острый миеломоноцитарный лейкоз

Острый монобластно/моноцитарный лейкоз

Острый эритробластный лейкоз

Острый мегакариобластный лейкоз

Острый базофильный лейкоз

Острый панмиелоз с миелофиброзом (синоним: острый миелофиброз; острый миелосклероз)

Миелоидная саркома (синоним: экстрамедуллярная миелоидная опухоль; гранулоцитарная саркома; хлорома)

Миелопролиферативные заболевания, сопутствующие синдрому Дауна

Транзиторный аномальный миелопоэз (синоним: транзиторное миелопролиферативное расстройство)

ОМЛ, ассоциированный с синдромом Дауна

Бластное плазмочитоидное новообразование из дендритических клеток

Острые лейкемии сомнительной линии

Острый недифференцированный лейкоз

Бифенотипический острый лейкоз с t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1

Бифенотипический острый лейкоз с t(v;11q23)

Бифенотипический острый лейкоз, В/миелоид.

Бифенотипический острый лейкоз, Т/миелоид.

ГЛАВА 3 ДИАГНОСТИКА ОМЛ

8. Цитоморфологическое исследование аспирата костного мозга является обязательным методом при подозрении на ОМЛ. Критерием для постановки диагноза ОМЛ является обнаружение в костном мозге > 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.

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. Данный метод является обязательным для постановки диагноза ОМЛ с минимальной дифференцировкой, острого мегакариобластного лейкоза и бифенотипических острых лейкозов.

Цитогенетическое исследование является обязательным компонентом диагностики при подозрении на ОМЛ. Для адекватного анализа нормального кариотипа и обнаружения структурных и численных аномалий хромосом необходимо исследование минимум 20 метафазных клеток.

9. Молекулярная цитогенетика выполняется с целью выявления генных перестроек или потери хромосомного материала.

ГЛАВА 4 ЛЕЧЕНИЕ ОМЛ

10. 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.

10.1. Показания к применению. Программную цитостатическую терапию применяют для лечения пациентов в возрасте от 18 до 60 лет (59 лет 11 месяцев) с вновь диагностированным ОМЛ: МО-М2, М4-М7 по ФАБ-классификации, кроме:

получавших ранее химиотерапию по поводу этого заболевания;

получавших ранее лучевую или цитостатическую терапию по поводу других онкологических заболеваний (лимфомы, рак молочной железы и другие);

имеющих предшествующий миелодиспластический синдром;

страдающих бластным кризом хронического миелолейкоза.

10.2. Противопоказания к применению программной цитостатической терапии у пациента:

застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушения сердечного ритма и проводимости, острый период инфаркта миокарда;

тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность - одышка более 26-28 дыхательных движений в мин., гипоксемия менее 70 мм рт. ст.);

почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л, клиренс креатинина менее 60 мл/мин);

печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных лейкемической инфильтрацией органа), острый гепатит (уровень сывороточного билирубина более 1,5 норм, повышение трансаминаз (АлАТ и АсАТ) более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70 %));

сепсис (некупирующаяся антибиотиками лихорадка выше 38°C, септико-пиемические очаги, нестабильность гемодинамики);

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

тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром);

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

острые гипо- и гипергликемические состояния;

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

11. Прогнозирование и оценка эффективности терапии.

Показателями эффективности лечения ОМЛ являются:

вероятность достижения клинко-гематологической ремиссии и снижение летальности, обусловленной токсичностью цитостатической терапии;

уменьшение вероятности рецидива;
увеличение общей и свободной от болезни продолжительности жизни пациентов.

12. Максимальная эффективность лечения достигается его интенсификацией (увеличением доз цитостатических лекарственных средств) в соответствии с индивидуальным прогностическим профилем пациента.

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

12.2. До начала терапии определяют также генетический профиль пациента (цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза).

12.3. 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.

12.4. 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.

12.5. При содержании CD25+ клеток до начала лечения 10% и более и при отсутствии (0%) клеток с ЛАФ после первого курса идукции, проводят два курса индукции ремиссии по протоколу «7+3», причем первый курс с эскалированными, а второй со стандартными дозами антрациклинов.

12.6. При содержании CD25+ клеток до начала лечения 10% и более, а клеток с ЛАФ после первого курса идукции 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).

12.7. При содержании клеток с ЛАФ в костном мозге 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 или аутологичной (при условии отсутствия клеток с ЛАФ в трансплантате) трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (далее – ТГСК).

Мобилизацию и коллекцию гемопоэтических стволовых клеток периферической крови у всех пациентов, не имеющих совместимых по системе HLA родственных доноров, выполняют после первого курса консолидации ремиссии. Выполняют контроль трансплантата на наличие клеток с ЛАФ методом многоцветной проточной цитометрии.

12.8. Пациентам с промежуточным и неблагоприятным генетическим профилем после терапии консолидации ремиссии независимо от наличия в костном мозге клеток с ЛАФ проводят высокодозную химиотерапию с аллогенной (родственной либо неродственной) или аутологичной (при условии отсутствия клеток с ЛАФ в трансплантате) ТСГК.

13. Настоящий клинический протокол лечения ОМЛ иллюстрируется схемой программы терапии, где «7+3», FLAG-Ida, HiDAC – названия курсов цитостатической терапии (Рисунок 1).

14. Маркеры лейкозассоциированного фенотипа бластных клеток костного мозга пациентов с ОМЛ:

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 7.1.

15. Цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза риска рецидива ОМЛ (генетический профиль пациента):

15.1. стандартный (низкий) риск рецидива (благоприятный генетический профиль): t(8;21); inv(16), t(16;16); мутантный NPM 1 без FLT3-ITD (нормальный кариотип);

15.2. промежуточный риск рецидива (промежуточный генетический профиль): мутантный NPM 1 и FLT3-ITD (нормальный кариотип); дикий тип NPM 1 и FLT3-ITD (нормальный кариотип); дикий тип NPM 1 без FLT3-ITD (нормальный кариотип); t(9;11); наличие цитогенетических аномалий, неклассифицируемых как благоприятные или неблагоприятные;

15.3. высокий риск рецидива (неблагоприятный генетический профиль): inv(3), t(3;3); t(6;9); t(v;11); -5, del(5q); -7; комплексный кариотип; 11q23 аномалии (особенно t(6;11) и t(10;11)).

16. Протоколы цитостатической терапии на различных этапах лечения ОМЛ.

16.1. Индукция ремиссии.

«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.

«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 x 7 дней.

FLAG-Ida:

гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 5мкг/кг с дня 0 до выхода из цитопении;

флударабин 30 мг/м², 30-минутная внутривенная инфузия 1-4 дни;

цитарабин 1000мг/м² внутривенно 4-часовая инфузия после флударабина 1-4 дни;

идарубицин 8мг/м² 1 раз в день (внутривенная болюсная инфузия) 1,3 дни.

16.2. Консолидация ремиссии.

HiDAC:

цитарабин 3 г/м² каждые 12 часов (3-часовая внутривенная инфузия) в 1-й, 3-й и 5-й дни.

16.3. Аллогенная или аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток выполняется в соответствии с клиническим протоколом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями (приложение 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05 января 2010 г. № 6 «Об утверждении некоторых клинических протоколов трансплантации органов и тканей человека»).

17. Лабораторный и клинический мониторинг программной цитостатической терапии (ОМЛ мониторинг).

17.1 Исследование аспирата костного мозга с определением содержания миелоидных бластных клеток с ЛАФ.

Выполняется в дни 1 и 28 протокола индукции ремиссии. Далее миелограмма с определением миелоидных бластных клеток с ЛАФ, выполняется по восстановлении гемопоэза после курса индукции (констатация достижения первой ремиссии) и перед каждым курсом консолидации (контроль состояния ремиссии).

17.2. 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.

17.3. Биохимическое исследование 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.

17.4. Вирусологическое исследование.

Маркеры гепатитов В и С исследуются при поступлении, далее маркеры гепатита В,С – по показаниям. Анти-CMV IgG исследуется при поступлении. В дальнейшем маркеры CMV-инфекции (IgM, антигенемия, PCR) – только по клиническим показаниям, а также перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

17.5. ЭКГ и ЭхоКГ.

Выполняются перед началом курса индукции ремиссии.

17.6. Бактериологическое исследование.

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

17.7. По окончании лечения:

костномозговая пункция с исследованием МОБ: первые 2 года через 3 месяца (3,6,9,12,15,18,21,24 месяца), далее 1 раз в год (36, 48, 60 месяцев).

ГЛАВА 5 СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОМЛ

18. Обеспечение центрального венозного доступа для проведения инфузионной и гемокомпонентной терапии пациенту.

19. Сопроводительная терапия при проведении первой фазы индукции ремиссии и профилактика синдрома лизиса опухоли:

19.1. инфузионная терапия под контролем диуреза и клинико-лабораторных данных проводится следующими растворами: глюкоза 5%, раствор натрия хлорида 0,9%, гидрокарбонат натрия 7,5%. На первой фазе индукции инфузия проводится без калия хлорида. В это время необходимо внимательно следить за балансом диуреза, при задержке мочи более 200 мл/м² в течение 6 часов показано введение фуросемида в разовой дозе 1 мг/кг;

19.2. аллопуринол в дозе 300мг/м²/сутки перорально;

19.3. селективная деконтаминация кишечника: ципрофлоксацин 500 мг/сутки + флуконазол 300 мг/сутки назначается с момента поступления пациента в отделение и продолжается до первого эпизода фебрильной лихорадки (три эпизода температуры $37,5^{\circ}\text{C}$ в течение дня без приема парацетамола или однократный подъем температуры до $38,0^{\circ}\text{C}$); начиная с момента фебрильной лихорадки назначаются парентеральные антибиотики;

19.4. антиэметики (антагонисты серотониновых 5HT₃-рецепторов): ондансетрон 0,45 мг/кг/сутки; гранисетрон 0,04 мг/кг/сутки однократным введением (высшая суточная доза 6 мг); трописетрон 0,2 мг/кг/сутки (высшая суточная доза 5 мг).

20. Заместительные гемотрансфузии:

20.1. эритроцитарная масса. Гемоглобин поддерживается на уровне не менее 80 г/л - кроме случаев с инициальным лейкоцитозом более $50 \times 10^9/\text{л}$;

20.2. тромбоконцентрат.

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 $15 \times 10^9/\text{л}$;

20.3. свежезамороженная плазма (далее - СЗП). Трансфузии СЗП проводятся только при следующих изменениях в коагулограмме: фибриноген менее 1 г/л, протромбиновый индекс менее 50%, активированное парциальное тромбиновое время более 55 секунд.

21. Колонистимулирующие факторы.

Доза Г-КСФ составляет 5 мкг/кг/сутки, лекарственное средство вводится подкожно или внутривенно в течение 1 - 6 часов на 0,9% растворе хлорида натрия + 2 мл 5-10% раствора альбумина.

22. При возникновении признаков инфекции или лихорадка свыше 38°C назначается эмпирическая антибактериальная терапия (карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем или дорипенем или имипенем/циластатин) в монотерапии или цефалоспорин 3-го/4-го поколения в сочетании с аминогликозидом 2-го/3го поколения), то есть до получения результатов бактериологического исследования. Лихорадкой считается один эпизод аксиллярной температуры $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ или 3 эпизода субфебрильной лихорадки ($37,5 - 38,0^{\circ}\text{C}$) в течение суток или один эпизод температуры $37,5-37,9^{\circ}\text{C}$ в течение часа и более.

В случае появления на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) новых очаговых изменений и/или клинических симптомов

пневмонии (кашель, боль в грудной клетке, хрипы/крепитация при аускультации), а также при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию кровотока рекомендуется добавить к первоначальной схеме эмпирической антибактериальной терапии линезолид или ванкомицин.

Сразу после назначения первой комбинации антибиотиков оральная антибактериальная (ципрофлоксацин) прекращается. Инициальная терапия должна проводиться без изменений в течение 72-х часов, если не произошло стремительного ухудшения состояния пациента и нет новых очагов. При получении результатов бактериологического исследования антибактериальная терапия модифицируется согласно чувствительности выявленных микроорганизмов к антибиотикам. При выделении у пациента грамотрицательного возбудителя, устойчивого к карбапенемам, рекомендуется замена последних на колистин в сочетании с тигециклином.

23. Если на фоне продолжающейся противогрибковой пероральной профилактики флуконазолом и адекватной антибактериальной терапии лихорадка сохраняется 4 суток и более, рекомендуется назначение эмпирической противогрибковой терапии внутривенно. Внутривенно назначаются лекарственные средства из группы эхинокандинов или вориконазол.

24. Профилактика пневмоцистоза.

Триметоприм 80 мг/Сульфаметоксазол 400 мг по 2 таблетки 2 раза в день 3 раза в неделю.

ГЛАВА 6 ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ

25. Профилактика нейролейкемии проводится:
при миеломонобластном лейкозе (M4 по FAB);
при монобластном лейкозе (M5 по FAB);
при всех формах ОМЛ, если на момент установления диагноза в периферической крови определялся гиперлейкоцитоз (лейкоциты свыше $30 \times 10^9/л$).

26. Первая диагностическая люмбальная пункция с обязательным введением 12,5 мг метотрексата производится до начала проведения полихимиотерапии. Проведение диагностической пункции может быть отсрочено вследствие глубокой цитопении, (лейкоциты $<1,0 \times 10^9/л$, тромбоциты $< 20,0 \times 10^9 / л$). В таких случаях люмбальная пункция осуществляется после проведения первого индукционного курса и выхода пациента из цитопении.

27. Все последующие пункции производятся с введением трех лекарственных средств: метотрексат, цитарабин, преднизолон. Лекарственные средства вводятся в разных шприцах. Общий объем вводимого раствора не должен превышать 10-12 мл. Объем спинномозговой жидкости, которая берется для исследования, составляет $\frac{1}{2}$ объема вводимых растворов. Для разведения используется дистиллированная вода. Метотрексат вводится в дозе $12,5\text{мг}/\text{м}^2$, максимальная доза лекарственного средства 15 мг. Цитарабин вводится в дозе $20\text{мг}/\text{м}^2$ и преднизолон в дозе 30 мг.

28. Схема проведения люмбальных пункций:

1-ая пункция (диагностическая) - до первого курса индукции;

2, 3, 4-ая пункции - перед каждым последующим курсом индукции (консолидации);

5 –ая пункция - перед первым курсом поддерживающей терапии;

6, 7-ая пункция - перед каждым третьим по счету курсом поддерживающей терапии (1 раз в три месяца);

8-ая пункция - перед снятием пациента с терапии.

29. При тяжелых реакциях на сочетанные эндолумбальные введения цитостатиков (явления менингизма) возможно проведение профилактики нейрорлейкемии только метотрексатом в дозе 15мг, в сочетании с облучением головного мозга с двух полей в суммарной дозе 24 Гр.

ГЛАВА 7 ТЕРАПИЯ НЕКОТОРЫХ ФОРМ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

30. Острый промиелоцитарный лейкоз (М3 - по ФАБ).

В качестве индукционной терапии на первом этапе используется производное полностью транс-ретиноевой кислоты (All-trans retinoic acid) – третиноин (АТРА).

Лекарственное средство назначается в дозе $45\text{мг}/\text{м}^2$ 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 очень невелика.

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

31. Лечение по настоящему клиническому протоколу начинается у всех первичных пациентов в возрасте до 60 лет с морфологически,

цитохимически и цитогенетически (желательно молекулярно-генетически) доказанным диагнозом острого промиелоцитарного лейкоза.

32. Исключаются пациенты с кровоизлиянием в головной мозг, пациенты на искусственной вентиляции легких вследствие инфекционных или других связанных с опухолью осложнений.

33. Индукция ремиссии.

Третиноин 45 мг/м^2 ежедневно, доза разбивается на 2 приема, утром и вечером; в течение первого дня в качестве монотерапии, затем со 2-го дня – в сочетании с курсом химиотерапии- в течение 30 дней.

Курс химиотерапии по схеме «7+3» начинается на 2 день от начала приема третиноин

Цитарабин -100 мг/м^2 внутривенно 30 мин 2 раза в день с интервалом 12 часов 1-7 дни

Даунорубицин- 60 мг/м^2 1 раз в день короткая (10 мин) инфузия в 1-3 дни.

34. В случае появления клинических признаков ретиноидного синдрома назначается дексаметазон в дозе 20 мг/м^2 в сутки в течение 3-х дней с последующим снижением дозы до купирования симптомов. Если на фоне приема третиноин развиваются угрожающие жизни состояния, доза препарата уменьшается на 30% от начальной. При прогрессировании проявлений ретиноидного синдрома, третиноин отменяется до стабилизации состояния больного и возобновляется после их купирования, но с редукцией дозы до 30 мг/м^2 .

35. Консолидация (2 курса).

Третиноин 45 мг/м^2 ежедневно, доза разбивается на 2 приема, утром и вечером 1-14 дни

Цитарабин -100 мг/м^2 внутривенно 30 мин 2 раза в день с интервалом 12 часов 1-7 дни

Даунорубицин- 60 мг/м^2 1 раз в день короткая (10 мин) инфузия в 1-3 дни.

36. Поддерживающая терапия.

Один курс химиотерапии по схеме «5+2»:

цитарабин -100 мг/м^2 внутривенно 30 мин 2 раза в день с интервалом 12 часов 1-5 дни;

даунорубицин- 45 мг/м^2 1 раз в день короткая (10 мин) инфузия в 1-2 дни.

Поддерживающее лечение осуществляется чередованием курсов цитарабина- 100 мг/м^2 внутривенно 30 мин 2 раза в день с интервалом 12 часов 1-5 дни в сочетании либо с циклофосфаном 1000 мг/м^2 на 3-й день введения цитарабина, либо 6-меркаптопурином 60 мг/м^2 каждые 12 часов в таблетках 5 дней.

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

Во время поддерживающей терапии выполняют молекулярный мониторинг минимальной остаточной болезни. Образцы костного мозга отправляют на исследование химерного транскрипта один раз в 3 месяца, т.е. перед каждым третьим курсом поддерживающей терапии.

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

39. Терапия ОМЛ у пациентов, имеющих противопоказания к проведению программной цитостатической терапии.

39.1. Непрограммная терапия: курсы химиотерапии с редукцией дозы цитостатических препаратов, малые дозы цитарабина.

39.2. Индивидуальный подбор химиотерапии с определением профиля лекарственной устойчивости на основе проведения МТТ-теста.

ГЛАВА 8 ВИДЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОМЛ

40. Виды медицинской помощи (первичной, специализированной, высокотехнологичной), оказываемой пациентам с ОМЛ представлены в таблице:

Виды медицинской помощи	Задачи	Организации здравоохранения и специалисты	Объемы оказания медицинской помощи
1	2	3	4
Первичная	Выявление пациентов с клиническими и лабораторными проявлениями ОМЛ Заместительная гемокomпонентная терапия по показаниям Антибактериальная и симптоматическая терапия Направление пациентов, нуждающихся в	Районные, городские (врачи любой специальности амбулаторно - поликлинических и больничных организаций здравоохранения)	Анамнез Физикальное обследование (бледность, инфекционно-воспалительные процессы, геморрагический синдром, спленомегалия) Общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, лейкоцитарной формулы Биохимическое исследование крови (общий белок, альбумины, глобулины, мочевины, креатинин, билирубин, щелочная фосфатаза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ) Переливание

	дополнительном обследовании на следующий уровень оказания медицинской помощи		эритроцитсодержащих компонентов крови Назначение парентеральных антибиотиков (внутривенно)
Специализированная	Углубленное клинико-лабораторное и инструментальное обследование	Областные, городские гематологические отделения, гематологические кабинеты (врач-гематолог)	Общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы, морфологической оценкой Биохимическое исследование крови (сывороточный ферритин)
1	2	3	4
	Обоснование необходимости и направление пациентов на следующий уровень оказания медицинской помощи Проведение химиотерапии пациентам, неподлежащим программной терапии Диспансеризация пациентов с ранее верифицированным ОМЛ		Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, лимфатических узлов, щитовидной железы, рентгенография органов грудной полости Аспирационная биопсия костного мозга: морфологическое исследование, цитохимическое исследование
Высокотехнологичная	Клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов с целью дифференциальной диагностики, верификации диагноза Проведение программной	Республиканские гематологические отделения (врач-гематолог)	Аспирационная биопсия костного мозга: цитоморфологическое, цитогенетическое, иммунофенотипическое, цитохимическое, молекулярно-биологическое исследования HLA-типирование пациентов и сибса Проведение терапии индукции

	терапии ОМЛ		Выполнение высокодозной консолидации Аллогенная или аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток Поиск неродственного донора ГСК в базе
--	-------------	--	---

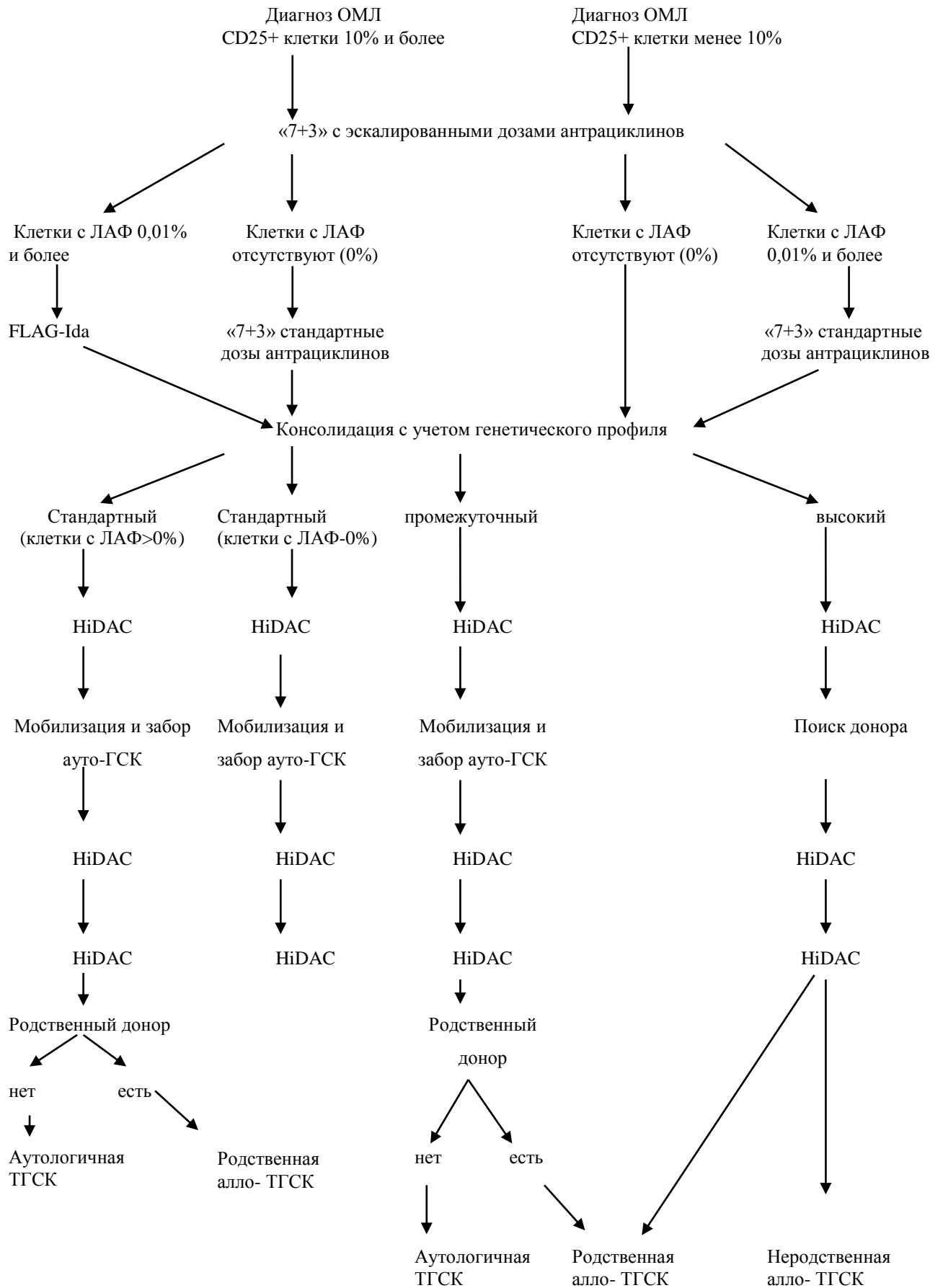


Рис.1 Схема программы терапии ОМЛ