

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

НАО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ АСТАНА»

Айнабай А.М.

**Современные методы диагностики и лечения
острых лейкозов у взрослых**

Учебное пособие

Астана, 2024

УДК 616.155.392-07-08(075.8)

ББК 54.11,22я73

А 36

Рецензенты:

1. Л.Г.Тургунова - профессор кафедры внутренних болезней, НАО «Медицинский университет Караганды» д.м.н., профессор.
2. Г.А.Рахимбекова - профессор кафедры внутренних болезней с курсами нефрологии, гематологии, аллергологии и иммунологии, НАО «Медицинский университет Астана» д.м.н., профессор.
3. В.М. Кемайкин –руководитель центра онкогематологии и трансплантации костного мозга ТОО «Национальный научный онкологический центр», к.м.н., ассоциированный профессор.

Автор: Айнабай А.М.

А 36. Современные методы диагностики и лечения острых лейкозов у взрослых. Учебное пособие. / А.М. Айнабай - Астана, 2024. – 108 с.

В учебном пособии представлены этиология, патогенез, клинические проявления, классификации, современные методы диагностики и лечения острых лейкозов, так же вопросы трансплантации костного мозга. Цель сформировать у обучающего представление о современных методах диагностики и терапии острых лейкозов у взрослых.

Учебное пособие предназначено для врачей резидентов - гематологов.

ISBN 978-601-244-446-9



УДК 616.155.392-07-08(075.8)

ББК 54.11,22я73

Утверждено и рекомендовано к изданию Ученым советом НАО «Медицинский университет Астана».
Протокол №6, от «30» апреля 2024г.

© Айнабай А.М., 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений.....	5
Введение.....	7
ГЛАВА I. КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА. КЛЕТКИ КРОВИ.....	8
1 Клетки костного мозга.....	8
2 Клетки крови.....	12
ГЛАВА II. ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ	
1 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ.....	20
1.1 Определение.....	20
1.2 Эпидемиология.....	20
1.3 Этиология.....	21
1.4 Патогенез.....	22
1.5 Классификация острых лейкозов.....	24
1.6 Клиническая симптоматика.....	24
2 ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ.....	28
2.1 Определение ОМЛ.....	28
2.2 Классификация ОМЛ.....	28
2.3 Группы риска ОМЛ.....	31
2.4 Диагностика ОМЛ.....	31
2.5 Клинико – морфологические особенности ОМЛ в зависимости от вариантов.....	39
2.6 Прогностические факторы.....	42
2.7 Лечение ОМЛ.....	43
2.7.1 Индукция ремиссии.....	44
2.7.2 Консолидация ремиссии.....	46
2.7.3 Поддерживающая терапия.....	47
2.7.4 Таргетная терапия.....	48
2.7.5 Сопроводительное лечение.....	48
2.8 Рецидив заболевания.....	49
3 ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ.....	50
3.1 Определение ОЛЛ.....	50
3.2 Эпидемиология ОЛЛ.....	50
3.3 Классификация ОЛЛ.....	50
3.4 Стратификация групп риска ОЛЛ.....	53
3.5 Диагностика ОЛЛ.....	53
3.6 Лечение острого лимфобластного лейкоза.....	55
3.6.1 Лечение Ph негативного острого лимфобластного лейкоза у взрослых в возрасте 18-65 лет All-2022 Kz (Hoelzer et al.).....	56
3.6.2 Профилактика и лечение нейрорлейкоза.....	61
3.6.3 Лечение Ph позитивного острого лимфобластного лейкоза.....	62
3.6.4 Лечение рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ.....	64
3.7 Минимальная остаточная (резидуальная) болезнь (МОБ/МРБ).....	65

ГЛАВА III. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

1	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)...	66
1.1	Понятие о ТГСК.....	66
1.2	Регистры.....	66
1.3	Виды трансплантаций.....	67
1.4	Показания и противопоказания к ТГСК.....	68
1.5	Выбор донора.....	68
2	Гемопоэтические стволовые клетки (трансплантат).....	69
3	Манипуляции гемопоэтическими стволовыми клетками.....	70
4	Кондиционирование.....	71
5	Переливание гемопоэтических стволовых клеток.....	71
6	Сопроводительная терапия.....	73
7	Посттрансплантационные осложнения.....	74
7.1	Ранние осложнения.....	74
7.2	Профилактика и лечение инфекционных осложнений.....	76
7.3	Диагностика и лечение реакции трансплантат против хозяина.....	84
7.3.1	Острая РТПХ.....	85
7.3.2	Хроническая РТПХ.....	87
7.4	Прогноз.....	90
	Заключение.....	91
	Контрольно-измерительные средства.....	94
	Библиографический список.....	101
	Приложение №1. Программы индукционной, консолидирующей терапии у пациентов-кандидатов для интенсивной терапии.....	107

Перечень сокращений

аллоТГСК	Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
В-ОЛЛ	В-клеточный ОЛЛ
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
в/в	Внутривенно
ГКС	Глюкокортикостероиды
ГСК	Гемопоэтическая стволовая клетка
ДВС	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИТК	Ингибиторы тирозинкиназ
ИФТ	Иммунофенотипирование
КМ	Костный мозг
КоЕ	Колониеобразующие единицы
КСФ	Колониестимулирующий фактор
КТ	Компьютерная томография
МОБ	Минимальная остаточная болезнь
МРБ	Минимальная резидуальная болезнь
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ОАК	Общий анализ крови
ОВ	Общая выживаемость
ОЛ	Острый лейкоз
ОЛЛ	Острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	Острый миелобластный лейкоз
ОПЛ	Острый промиелоцитарный лейкоз
ПК	Периферическая кровь
ПР	Полная ремиссия
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РТПХ	Реакция трансплантат против хозяина
СРБ	С реактивный белок
ТГСК	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКМ	Трансплантация костного мозга
Т-ОЛЛ	Т-клеточный ОЛЛ
ТОТ	Тотальное обучение тела
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХТ	Химиотерапия
хРТПХ	Хроническая РТПХ
ЦМВ	Цитомегаловирус
ЦНС	Центральная нервная система
ЦП	Цветной показатель
Эр	Эритроциты
Ara-C	Цитарабин
FISH	Флюоресцентная гибридизация in situ

MAC	Миелоаблативный режим кондиционирования
MCH	Среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците
MCV	Mean corpuscular volume
NK	Natural killers
PAS	Periodic acid schiff
Ph	Филадельфийская хромосома
RARA	Альфа-рецептора ретиноевой кислоты
Tx	Такролимус

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы острых лейкозов (ОЛ) обусловлена: увеличением частоты встречаемости с каждым годом, вносят существенный урон здоровью нации по данным исследования проведенных в 184 странах мира [49] и присутствуют в списке топ-30 в странах мира, где общее количество лет потеряно из-за болезней, кроме стран с низкими социально-экономическими индексами [62]. В Казахстане с 2003 года по 2012 год зарегистрировано 6741 новых случаев гемобластозов [39], 1 место занял острый лейкоз и составил 29,1%. В современной медицине диагностика и терапия ОЛ является сложной задачей для здравоохранения всех стран мира, обусловлены злокачественностью мутированных бластных клеток, соматическим статусом пациента, необходимостью применения высоких доз химиопрепаратов, таргетной терапии, трансплантацию костного мозга (ТКМ) и конечно мощностью здравоохранения этой страны [9,10,47].

В пособие предоставлены последние классификации, диагностические критерий ОЛ и протоколы программной химиотерапии международные и принятые в 2023г в Республике Казахстан. Так же, освещены вопросы реализации трансплантации костного мозга (ТКМ) взрослым пациентам с ОЛ в Казахстане.

Целью данного учебного пособия является ознакомить и пополнить знания резидентов-гематологов о современных методах диагностики и терапии ОЛ у взрослых. Задачи: 1. Углубленное изучение этиологии, патогенеза, патоморфологии, клинической симптоматики в зависимости от варианта ОЛ; 2. Изучение последних классификации и современных методов диагностики; 3. Изучение принципов и методов лечения ОЛ на сегодняшний день; 4. Приобретение умение и навыков критического анализа и оценки современных достижений в диагностике и лечении ОЛ.

В пособие предоставлены описание клеток костного мозга и крови, этиология, эпидемиология, клиника и особенности диагностики (лабораторные, морфологические, инструментальные) ОЛ, освещены подробно современные методы лечения, курсы индукционных, консолидационных химиотерапии и сопроводительного лечения. Особенно, освещены вопросы техники трансплантации костного мозга, критерий приживления, профилактика, диагностика и лечение ранних и поздних осложнений ТКМ.

Учебное пособие предназначено резидентам – гематологам для улучшения знания для решения диагностические и лечебные задачи у постели больного с ОЛ.

Обучающийся пробретает навыки диагностики и лечения ОЛ в рамках дисциплины «Гематология в стационаре» и «Амбулаторно-поликлиническая гематология» по программе резидентуры «Гематология взрослая».

ГЛАВА I. КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА. КЛЕТКИ КРОВИ

1. Клетки костного мозга

Кроветворение (гемопоз) – это процесс образования и развития клеток крови в костном мозге (КМ). Этапы кроветворения делятся на:

- Эмбриональный - который начинается на ранних стадиях развития зародыша и приводит к образованию гемопоза
- Постэмбриональный - который обеспечивает жизнедеятельность организма за счет функционирования клеток крови, их гибели и образования новых клеток.

У эмбриона человека КМ закладывается к концу 3 месяца, клетки лимфоидного ряда синтезируются к 4 месяцу, гранулоцитарный, эритроидный и мегакариоцитарные ростки появляются с пятого месяца. У плода в первом и втором триместре беременности клетки крови образуются в печени и селезенке.

Постэмбриональное кроветворение обеспечивает синтез форменных элементов крови. В КМ существуют микроокружение, которое с помощью ростовых факторов – цитокинов способствует синтезу клеток эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. У человека каждый день регенерируется около 100 миллиардов клеток периферической крови. КМ состоит: 60% - гранулоциты и их клетки – предшественницы, 20% - эритроидные клетки и их предшественницы, 10% - лимфоидные клетки и моноциты, остальные 10% - это недифференцированные и разрушающиеся клетки.

Эритроциты, гранулоциты и тромбоциты образуются в КМ, лимфоциты – в КМ, селезенке и тимусе (лимфоцитопоз), моноциты в КМ (моноцитопоз). Все клетки крови имеют одну родоначальницу – гемопозитическая стволовая клетка (ГКС). Различают три основных класса клеток - предшественниц:

I класс – стволовые кроветворные клетки;

II класс - клетки предшественницы миело- и лимфопоза;

III класс - унипотентные клетки - предшественницы.

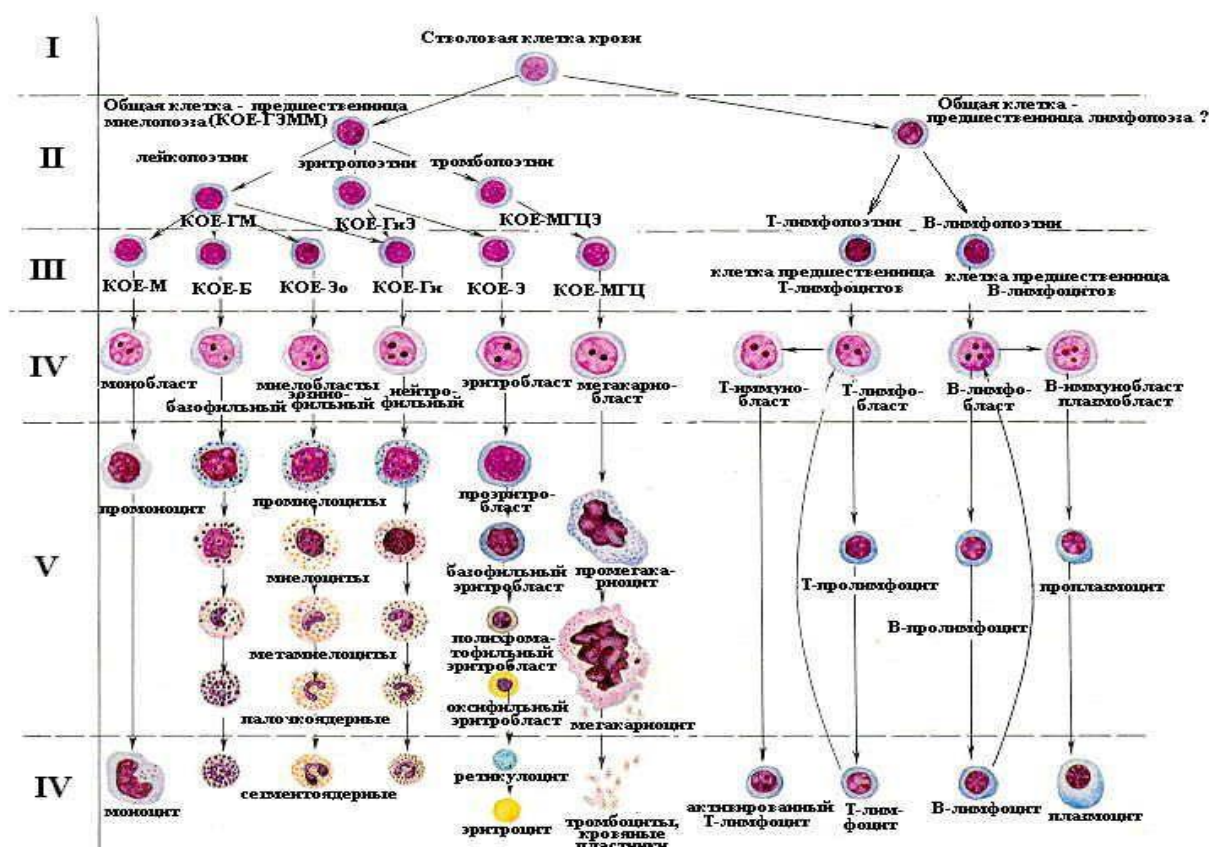
Кроветворная ткань постоянно обновляется, относится к частоделяющимся клеткам. Клетки крови по структуре различные и выполняют множественные функции, обеспечивающие самые разнообразные биологические процессы, переносят кислород, углекислый газ, белки, обеспечивают гемостаз, фагоцитоз, иммунитет, защита от возбудителей и т.д.

Краткая история

В 1907-1909 гг. русским гистологом-цитологом Максимовым предложена унитарная теория кроветворения. Которая является ведущей теорией и в основе гемопоза лежит одна единственная клетка – гемопозитическая стволовая клетка, дающая начало всем росткам кроветворной ткани (свойство полипотентности). В 1973 г на основании

этой теории разработана схема кроветворения И.Л.Черткова и А.И.Воробьева [3] (рисунок 1).

Рисунок 1 - Схема нормального кроветворения*



Выделяют 6 классов:

1. I класс: полипотентные клетки – предшественницы, гемопоэтические стволовые клетки. Они способны дифференцироваться по всем росткам кроветворения;

2. II класс: частично детерминированные полипотентные клетки – предшественницы. Они делятся на миелопоэз и лимфопоэз;

3. III класс: унипотентные клетки – предшественницы. Они способны к пролиферации и дифференцировке. Данные клетки отличаются от полипотентных клеток тем, что могут дифференцироваться только в одном направлении, также на уровне их происходит основная количественная регуляция гемопоэза. В миелоидном ряде дифференцируются 6 колониобразующих единиц, клетки предшественницы – моноцитов, базофилов, эозинофилов, нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов. В лимфоидном ряде 2 колониобразующих единиц, клетки предшественницы В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов (рисунок 1).

* Рисунок взят из:

<https://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/histology/histology/r5/t20.html>

4. IV класс. Клетки IV класса морфологически узнаваемые и активно делящиеся клетки и называются бластами. Они дают начало отдельным рядам миелоидного ростка и 2 рядам лимфоидного ростка.

5. V класс – промежуточные (созревающие) клетки.

6. VI класс – это созревшие клетки, которые в последующем выходят в периферическую кровь.

Клетки предшественницы I, II и III классов морфологически не распознаются, не идентифицируются и могут встречаться в 2х формах: в виде бластных клеток и лимфоцитоподобных. Находятся в красном костном мозгу. Все клетки предшественницы похожи на малые лимфоциты, друг от друга морфологически не отличаются, а отличаются только по поверхностным антигенам. Способны образовывать колонии, поэтому используется обозначение - колониеобразующие единицы. Они обладают способностью к само поддержанию:

1. часть дочерних клеток полностью идентична материнским;
2. вторая часть могут дифференцироваться, т.е. превращаться в клетки последующих классов.

Класс I: стволовые клетки крови

Клетки I класса обозначаются как «гемопоэтические стволовые клетки» и в основном находятся в костном мозге. Отличаются морфологической не распознаваемостью, их видно в микроскоп, но не узнаваемые, у них высокая, но ограниченная способность к пролиферации собственной популяции. Являются полипотентными: могут давать начало всем форменным элементам крови. Морфологически они по-прежнему выглядит как примитивная бластная клетка и сохраняет способность производить клетки всех линий [2]. ГСК может продуцировать огромное количество кроветворных клеток. Для всех СК гемопоза характерно, что они могут циркулировать в организме с выходом в кровь, в тимус, селезенку и возвращаться обратно в костный мозг.

ГСК при трансплантации способна восстановить весь гемопоз! Число всех ГСК у человека (пул) – 40 000 (0,01 % всех кариоцитов костного мозга), число истинных ГСК составляет 0,001 %. В костном мозге человека в 1 день продуцируется 2×10^{11} клеток (300 г)! И при этом работает всего 5 % пула ГСК (находятся в митозе).

Важную роль в синтезе клеток играет гемопоэтическое микроокружение - если стволовую клетку поместить в простую питательную среду, погибнут без дифференцировки или деления. Чтобы, поддерживать процесс гемопоэтического самообновления и дифференцировки, ГСК и их потомство должны находиться в непосредственной близости от не гемопоэтических мезенхимных клеток, которые называются стромальные клетки. По иммунофенотипической характеристике стволовые клетки маркируются как CD34+. ГСК способны делится до 100 раз при своей жизни, таким образом самоподдерживаются.

Стволовые клетки усиливают миграцию при стрессовых ситуациях, например, гипоксии, воздействия радиации, химиопрепаратов и другие.

Класс II: полустволовые клетки

Мультипотентная полустволовая клетка делится:

1. Под воздействием лимфопоэтина, колониестимулирующего фактора (КСФ) на клетку предшественницу лимфопоэза.
2. Под влиянием КСФ, интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, на клетку предшественницу миелопоэза.

Дальнейшее развитие клеток II класса происходит под влиянием специальных факторов — лейкопоэтина, эритропоэтина, тромбопоэтина. От ГСК они отличаются тем, что возможности дальнейших превращений ограничена. От последующих же клеток они отличаются тем, что ещё сохраняют возможность дифференцироваться не по одному, а по двум или более различным направлениям. Полустволовые клетки приобретают чувствительность к регуляторам гемопоэза, которые и определяют направление дифференцировки.

Класс III: унипотентные клетки

Унипотентные клетки могут развиваться только по одному направлению. Они унипотентные, распознаваемые, активно делящиеся, короткоживущие клетки. Их разрастанию и дифференцировку регулируют цитокины и «специальные» гемопоэтины.

- В лимфоидном ряду клетка предшественница Т-лимфоцитов регулируется Т-лимфопоэтином и клетка предшественница В-лимфоцитов контролируется В-лимфопоэтином.
- Клетки миелоидного ряда – колониеобразующие клетки эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, эритроцитов, тромбоцитов и моноцитов обозначаются КОЕ-Эо, КОЕ-Б, КОЕ-Г, КОЕ-Э, КОЕ-Мег и КОЕ-М, соответственно.

Класс IV: бласты

Клетки IV класса – бласты, являются крайними пролиферирующими клетками гемопоэза. Миелобласты, монобласты, эритробласты, мегакариобласты, лимфобласты идентифицируются по морфологическим и гистохимическим характеристикам. Отличаются от предыдущих клеток большим размером, более светлым ядром и светлой цитоплазмой. Но, между собой бластные клетки (включая В- и Т-лимфобласты) морфологически почти неразличимы.

Клетки класса V: созревающие клетки

V класс гемопоэтических клеток так же называют промежуточными клетками. V класс по созреванию распределяется таким образом:

- на миелоидный ряд: промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные нейтрофилы;
- на лимфоидный ряд — Т-пролимфоциты, В-пролимфоциты, проплазмоциты;

- на эритроидный ряд — проэритробласты, базофильные эритробласты, полихроматофильные эритробласты, оксифильные нормоциты, ретикулоциты;
- на мегакариоцитарный ряд - промегакариоциты и мегакариоциты.

Клетки класса VI: зрелые клетки

Клетки VI класса — это зрелые клетки, которые из костного мозга выходят в периферическую кровь: эритроциты, тромбоциты, лейкоциты (базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты).

2. Клетки крови

Кровь (haema) – это сложная биологическая среда, состоящая из жидкой части (плазмы) и форменных элементов. Клетки крови синтезируются в костном мозге, созревшие кровяные элементы выходят в кровеносные сосуды и циркулируя пребывает в постоянном движении. Кровь переносит важные компоненты для функционирования органов и тканей и выводит конечные продукты метаболизма. Физико-химические свойства и состав внутренней среды нашего организма постоянна и называется гомеостаз. Регуляция гомеостаза осуществляется эндокринной и нервной системами. Прекращение циркуляции крови по сосудам приводит к гибели организма.

Общее количество крови у новорожденных составляет 14% массы тела, у взрослых – 7% массы тела.

Функции крови:

1. Транспортная – перенос различных веществ (газы, питательные вещества, гормоны и др.);
2. Гомеостатическая – обеспечение постоянства внутренней среды (кисотно-щелочное, осмотическое равновесие, водный баланс тканевых жидкостей);
3. Защитная – нейтрализация антигенов специфическими и неспецифическими механизмами;
4. Терморегулирующая.

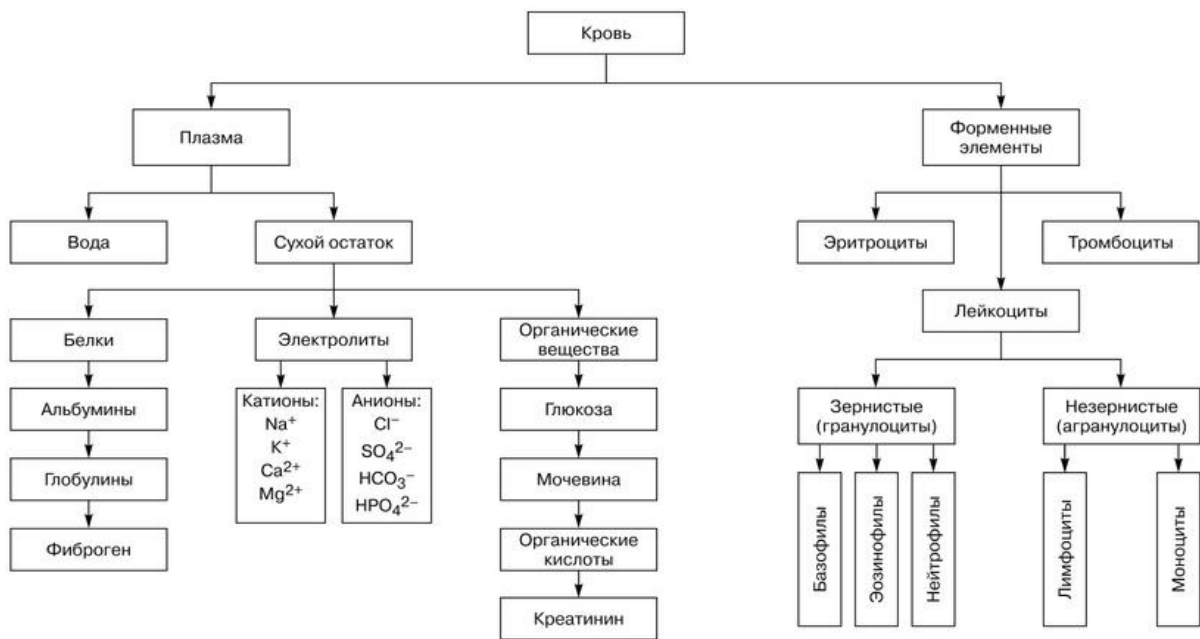
Кровь состоит из плазмы 52-60% и форменных элементов 40-48% (рисунок 2). Плазма состоит 90% из воды и 10% из сухого остатка (белки, жиры, углеводы, витамины, гормоны, ферменты, продукты обмена). К форменным элементам относятся эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Они в организме человека выполняют жизненно важные функции.

Эритроциты

Эритроциты – это красные кровяные тельца, высокоспециализированные безъядерные клетки. У них нет ядер, так как исчезают при процессе созревания.

Форма эритроцитов в виде двояковогнутого диска и поддерживается стабилизирующим белком мембраны спектрином.

Рисунок 2 - Состав крови*



Нормальный размер эритроцита составляет 7,5–8,3 мкм, нормоциты = 7-8 мкм, у микроцитов диаметр равен =4-6 мкм, у макроцитов диаметр >8 мкм (рисунок 3).

Рисунок 3 - Дегенеративные формы эритроцитов**



Рисунки взяты из:

* <https://www.grandars.ru/college/medicina/fiziologiya-krovi.html>

** <https://myslide.ru/presentation/skachat-patologiya-krovi#group-8>

Функции эритроцитов:

- Газообмен. Дискообразная форма эритроцитов способствует иметь большую поверхность мембраны для диффузии газов. Главная функция эритроцитов – перенос кислорода и углекислого газа.
- Транспортировка иммуноглобулинов, белков, биологически активных веществ, гормонов и др на своей поверхности.
- Эритроциты благодаря дискообразной форме пластичны, поэтому могут деформироваться и легко проходить по мелким капиллярам. Патологические, измененные и старые эритроциты теряют пластичность, в связи с чем в ретикулоэндотелиальной системе селезенки задерживаются и разрушаются.
- Поддерживают буферного, ионно-водного равновесия.
- Выделяют эритроцитарные факторы коагуляционного гемостаза и участвуют в образовании тромбов.
- На своей мембране транспортируют протеинов. На поверхности эритроцитов могут находиться до 52% белка. А, гликопротеины определяют группы крови и резус принадлежность.
- Участвуют в иммунной защите.
- Основную массу эритроцитов составляет хемопротеин - гемоглобин.
- В эритроцитах содержатся ферменты карбоангидраза, фосфатазы, холинэстераза и другие.

Гемоглобин

Гемоглобин — это хромопротеин. Цитоплазма эритроцита на 96% заполнена гемоглобином. Обеспечивает транспорт O_2 из альвеол легких к тканям, клеткам и CO_2 от клеток к альвеолам легких. Гемоглобин состоит из гема и глобина. Гем это небелковая часть – комплекс железа + протопорфирин IX, глобин — это белковая часть. Нормальные показатели гемоглобина в крови у мужчин составляет 130–160 г/л, у женщин 120–140г/л.

Цветной показатель

Цветной показатель (ЦП) - это содержание гемоглобина в эритроцитах. Цветовой показатель в норме 0,85-1,05. Рассчитывается по формуле: $ЦП = (\text{гемоглобин (г/л)} * 3) / \text{первые 3 цифры эритроцитов}$.

Эритроцитарные индексы

1. Средний объем эритроцита (MCV). MCV (mean corpuscular volume - средний корпускулярный объем) - средняя величина объема эритроцитов, рассчитывается по формуле: $(Ht(\%) \cdot 10) / (RBC(\cdot 10^{12}/л))$.

Показатель MCV помогает определить особенности типов анемии:

- MCV <80ft (микроциты) - микроцитарные анемии (железодифицитная анемия, талассемия);
- MCV 80ft - 100ft (нормоциты) - нормоцитарные анемии (апластическая анемия, гемолитическая анемия, постгеморрагическая анемия);
- MCV > 100ft (макроциты) – мегалобластные (витамина B_{12} дефицитная и фоливодефицитная анемия) анемии.

Норма MCV: мужчины: 80 – 94 мкм³, женщины: 81 – 99 мкм³.

2. Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)

MCH – показатель определения насыщения эритроцитов гемоглобином, рассчитывается по формуле: $(\text{Гемоглобин}(\%)\text{г/л})/(\text{RBC}(\cdot 10^{12}/\text{л}))$. MCH отдельно не рассматривается, оценивается всегда вместе с MCV, MCHC и цветным показателем. На основании значений данных показателей отличают 3 вида анемии: нормохромные анемии, гипохромные анемии и гиперхромные анемии. В норме MCH - 27-31 пг.

3. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)

MCHC - показатель насыщенности эритроцитов гемоглобином, рассчитываемый по формуле: $(\text{Гемоглобин}(\text{g/dl})\cdot 100)/(\text{Ht}(\%))$. Снижение MCHC характерен для гипохромных анемии, такие как железодефицитные анемии, талассемия, повышение MCHC говорит в пользу гиперхромных анемии (витамин В₁₂ и фолиеводефицитные анемии). Норма MCHC: 32-36%, 320-360 г/л.

Ретикулоциты

Это молодые эритроциты. У них в цитоплазме имеются остатки ядер в виде клеточных органелл (рибосомы и митохондрии). Они в костном мозге живут 36-44 часов, в периферической крови 24-29 часов.

Нормальные показатели в крови: 0,2-1,2%.

Тромбоциты

Это «кровяные пластинки», частицы отшнуровавшейся цитоплазмы мегакариоцитов КМ. Размер тромбоцитов составляет 1–2 мкм. Продолжительность жизни 8-10 суток.

Нормальные показатели тромбоцитов в крови: 150–400х10⁹/л.

Функции тромбоцитов:

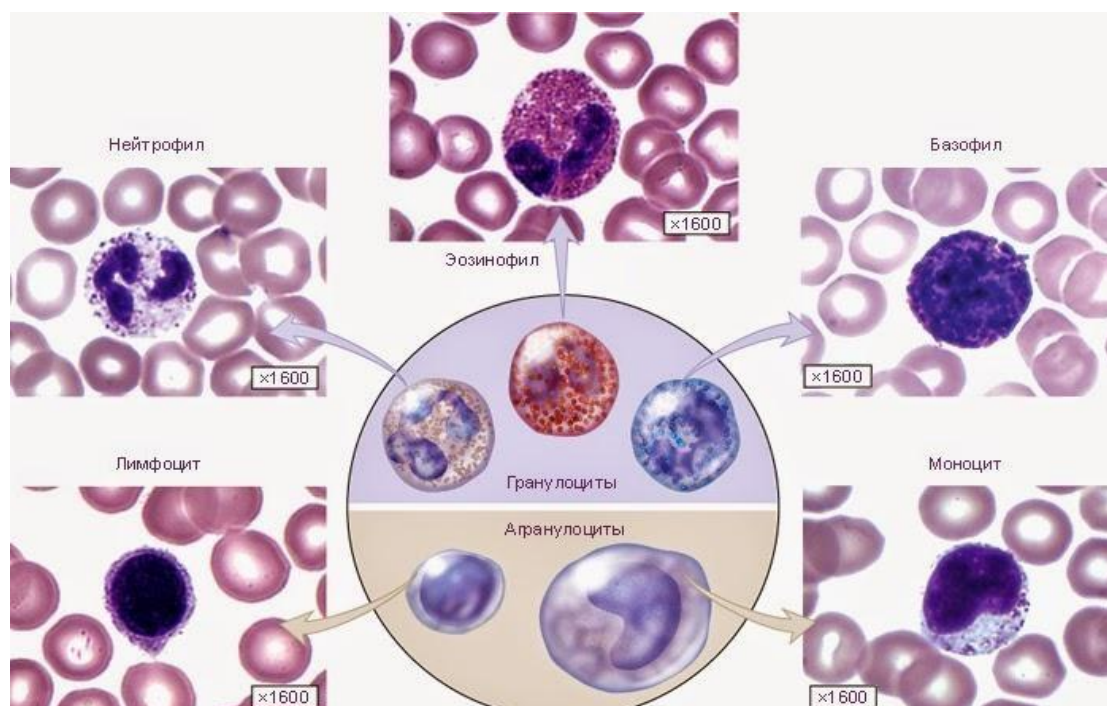
- Ангиотрофическая - тромбоциты передавая свою цитоплазму питают эндотелиальные клетки сосудов, таким образом поддерживают их жизнедеятельность.
- Вазоспазм - вызывают сужение микрососудов выделяя при активации серотонина, адреналина, норадреналина, АДФ, тромбоксана А₂ путем дегрануляции.
- Адгезия тромбоцитов –прилипают к чужеродной поверхности или к месту повреждения эндотелия – коллагену в субэндотелиальном слое с помощью фактора Виллебранда.
- Агрегация - склеивание тромбоцитов между собой с помощью псевдоподии и биологический активных веществ (серотонины, катехоламины, АДФ, тромбоксан А₂) и образование «белого» тромба.
- Коагуляционная - участие в плазменном гемостазе. В процессе агрегации выделяются фосфолипиды, на которых идет процесс активации и образования комплексов факторов свертывания крови, фибриногена.
- Фибринолитическая - участие в регуляции фибринолиза.

- Репаративная - тромбоциты выделяют тромбоцитарный фактор роста, заставляющий мигрировать к месту повреждения сосудистой стенки и делиться фибробластов с образованием участков фиброза.

Лейкоциты

Лейкоциты – это белые клетки крови, защищающие организм от внутренних и внешних факторов разрушения (рисунок 4). В циркулирующей крови находятся около 20% лейкоцитов, остальные в костном мозге, в тканях, в межклеточном пространстве.

Рисунок 4 - **Виды лейкоцитов***



Количество лейкоцитов в крови составляет $4-9 \cdot 10^9/\text{л}$. Снижение лейкоцитов ниже $4 \cdot 10^9/\text{л}$ определяется как лейкоцитопения, что говорит о патологии. Количество лейкоцитов выше $9 \cdot 10^9/\text{л}$ называется лейкоцитоз. Лейкоцитозы бывают физиологические и патологические. Их количество могут в течении дня колеблется, максимальное повышение обычно определяется вечером и это вариант нормы. Размеры лейкоцитов от 6 мкм (малые лимфоциты) до 14 мкм (моноциты, нейтрофилы) и агранулоциты (моноциты, лимфоциты).

Гранулоциты

1. Эозинофилы

Ядро эозинофилов имеет, 2 сегмента, соединенных перемычкой (рисунок 4). В цитоплазме расположены органеллы и гранулы. Специфические эозинофильные гранулы заполняют цитоплазму.

*Рисунок взят из: <https://www.tryphonov.ru/tryphonov2/terms2/leukoc.htm>

Абсолютное количество эозинофилов в норме $0,2-0,3 \times 10^9/\text{л}$ (0,5 до 5 %). Размеры эозинофилов 12—14 мкм. Эозинофилы живут 6-8 дней, из них 3-8 часов находятся в кровеносном русле.

Основные функции эозинофилов:

1. присутствуют при аллергических и анафилактических реакциях;
2. нейтрализуют гистамин и серотонин, таким образом подавляют аллергические реакции. Пути угнетения аллергии:
 - с помощью фагоцитоза гистамина и серотонина, которые выделяются базофилами и тучными клетками;
 - адсорбция гистамина и серотонина;
 - синтезируют гистамин и серотонин расщепляющие ферменты;
 - секретируют вещества блокирующие выделения гистамина и серотонина базофильными и тучными клетками.
3. Иногда участвуют при фагоцитозе бактерии.

2. Базофилы

У базофилов размеры составляют 11-12 мкм. Морфологический характеризуются наличием в цитоплазме крупного ядра и множество гранул (рисунок 4). Абсолютное количество базофилов: $0,0-0,065 \times 10^9/\text{л}$ (0-1%).

Функции базофилов:

- участвуют в иммунных (аллергических) и воспалительных реакциях;
- в гранулах базофилов имеются биологические активные вещества. Они при дегрануляции выделяются в окружающую среду и индуцируют аллергические симптомы, такие как полнокровие, спазм гладкой мускулатуры, отечность, зуд и т.д.;
- В-лимфоциты и плазматические клетки при контакте с аллергенами выделяют иммуноглобулины E, которых всасывают в свою цитоплазму базофилы и тучные клетки;
- происходит острая дегрануляция с выходом гистамина, серотонина и других агентов в кровь из-за образования иммунного комплекса антиген+антитело в случаях повторного контакта с теми же антигенами;
- участвуют в фагоцитозе бактерии.

3. Нейтрофилы

У нейтрофилов морфологические особенности характеризуются тем что, имеют сегментированное ядро, чаще всего 3-4 сегмента и мелкие зернышки в цитоплазме (рисунок 4). Размеры в мазке 10-12 мкм. Абсолютное количество: $2,0-5,5 \times 10^9/\text{л}$ (65-75%). По степени зрелости нейтрофилы делятся на:

- Метамиелоциты или юные нейтрофилы. В цитоплазме содержат бобовидной формы ядро. Составляют 0-1% от всех гранулоцитов.
- Палочкоядерные нейтрофилы имеют ядро в форме палочки или подковы. Составляют 3-5% от всех гранулоцитов.

- Сегментоядерные нейтрофилы – наиболее зрелые формы, в цитоплазме имеют ядро из 2-7 сегментов. Составляют 47-72% от всех гранулоцитов.

Продолжительность жизни нейтрофилов около 8 суток (8 часов циркулируют в крови, затем через стенки капилляров мигрируют в соединительную ткань, где до конца своей жизни выполняют определенные функции). Способны к фагоцитозу и при возникновении инфекции реагируют первыми.

Агранулоциты

1. Лимфоциты

В норме относительное количество лимфоцитов составляет 17-40%. В цитоплазме содержат ядро округлой формы, которое окрашивается насыщенно (рисунок 4). Абсолютное количество: $1,2-3,0 \times 10^9$ /л. Выделяют Т и В лимфоцитов.

Т-лимфоциты:

Т-клетки составляют около 75% лимфоцитов. Клетки предшественницы Т-лимфоцитов зарождаются в КМ, в дальнейшем мигрируют в тимус (вилочковая железа) и созревают там, поэтому называются Т-лимфоцитами (Т означает тимус). Обычно количество Т-лимфоцитов больше у детей, чем у взрослых. Они обеспечивают в организме клеточный иммунитет.

Т-лимфоциты в вилочковой железе созревают с разными специфическими функциями:

- Т-клеточные рецепторы со способностью узнавать, распознавать антигенов.
- Т-хелперы – это клетки контролируют иммунные реакции.
- Т-киллеры – убивают пораженные бактериями, вирусами клетки и опухолевые клетки.
- Т-супрессоры – имеют способность удерживать иммунный ответ и таким образом контролируют чрезвычайные реакции.

В-лимфоциты:

- В-клетки составляют 15% из всех клеток лимфоцитов.
- Зарождаются в костном мозге и селезенке, в дальнейшем переходят в лимфатические узлы для созревания.
- Они отвечают в организме за гуморальный иммунитет.
- В лимфатических узлах В-лимфоциты встречаются антигенами и другими иммунными компонентами.
- Затем синтезируют антитела, которые в свою очередь уничтожают чужеродные вещества и микроорганизмов.
- Некоторые из них сохраняют в «памяти» ответ на чужеродные вещества в течение многих лет. При повторном контакте с инородным фактором готовый организм сможет немедленно реагировать и защищаться.

НК-клетки (Natural Killers):

- НК-клеток составляет около 10% из всех лимфоцитов.

- Их функция схожи с функциями Т-киллеров, но возможности гораздо больше.
- Это настоящие бойцы иммунитета.
- Основная цель – уничтожение опухолевых и пораженных вирусами клеток.
- Так же они уничтожают патологических клеток, недоступных для Т-киллеров.
- В каждой НК-клетке содержатся специальные химические соединения для уничтожения клеток-мишеней.

Функциональные особенности лимфоцитов:

- Лимфоциты образуются в лимфатических узлах, селезенке, вилочковой железе, аппендиксе и костном мозге.
- Они играют основную роль в формировании иммунитета и осуществляют иммунный надзор.
- После костного мозга часть лимфоцитов проходит дифференциацию в тимусе и превращаются в Т-лимфоциты.
- Другие лимфоциты проходят дифференциацию в лимфоидной ткани миндалин, аппендикса, пейеровых бляшках кишечника и обозначаются В-лимфоцитами.
- Часть лимфоидных клеток не дифференцируются в органах иммунной системы. Эти клетки образуют группу нулевых лимфоцитов. При необходимости они могут превращаться в Т- или В-лимфоциты.
- 10-20% лимфоцитов живут от нескольких часов до 7 дней, а 80-90% до 100-200 дней.
- К короткоживущим относятся В-лимфоциты.
- К долгоживущим - Т-лимфоциты

2. Моноциты

Моноциты крупные лейкоциты. Количество моноцитов в норме составляет 2-10%. В цитоплазме содержится бобовидное ядро и мелкие азурофильные зерна (лизосомы) около ядра (рисунок 4). Абсолютное количество составляет $0,06-0,9 \times 10^9/\text{л}$.

Характеристика моноцитов:

- Вырабатываются в красном костном мозге;
- В кровотоке прибывает 72 часа;
- Моноциты из сосудистого русла переходят в ткани и созревают. Зрелых клеток в тканях называют тканевые макрофаги;
- В разных органах и тканях моноцитов обозначают по-разному: в соединительной ткани - гистиоциты, в печени - купферовские клетки, в легких - альвеолярные макрофаги, в селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, глии, плевре - макрофаги.

Функции моноцитов:

- 1) фагоцитоз и эндоцитоз;
- 2) так же вносят свой вклад в иммунитете, потому что, являются антиген представляющими клетками.

Абсолютно все лейкоциты имеют способность проходить в ткани и органы через капиллярную стенку и фагоцитировать чужеродные агенты.

Все форменные элементы крови образуются в красном костном мозге. Нарушение этого процесса происходит при различных патологических состояниях костного мозга. Нарушается образования, дифференциация клеток гемопоэза - эритроидного, мегакариоцитарного, гранулоцитарного, лимфоидного ростков. Это приводит к развитию различных заболеваний костного мозга, в том числе острых лейкозов.

ГЛАВА II. ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1 Определение

Острые лейкозы – это гетерогенная группа клональных опухолевых заболеваний гемопоэза, характеризующаяся неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки и инфильтрацией в КМ, периферической крови (ПК) и органах и тканях бластными клетками. Бластные клетки, постепенно замещают КМ и угнетает нормальный гемопоэз.

1.2 Эпидемиология

В мире. Острый лейкоз – относится к редким заболеваниям и составляет 2-3% злокачественных новообразований. Заболеваемость ОЛ составляет 3-5 случаев на 100 000 населения. За последние 10 лет существенного роста больных ОЛ не отмечается.

ОЛ встречается у взрослых в 75%, у детей в 25% случаев. Среднее соотношение миелобластных и лимфобластных ОЛ равен 6:1. Среди взрослых больных 80% случаев встречается острый миелобластный лейкоз, у детей в 80-90% - острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). ОЛЛ занимает первое место в структуре злокачественных опухолей у детей (30-40%) и составляет не более 5% всех лейкозов у взрослых. Чаще болеют мальчики, девочки реже. Медиана возраста больных ОЛЛ - 10 лет.

ОМЛ ежегодно диагностируется около 20000 случаев в США и 43000 случаев в Европе [17,56,64]. У многих пациентов с ОМЛ наблюдается развитие рецидивов и резистентность к проводимой химиотерапии [41]. Пятилетняя выживаемость составляет около 29,5%. По данным исследователей некоторые мутантные ферменты, особенно IDH1 у 6–10% пациентов приводит к развитию острого лейкоза блокируя созревание гемопоэтических стволовых клеток крови [20,28].

В Республике Казахстан:

- По данным Казахстанского национального института рака (2012г), гемобластомы составляют 4,7% всех онкологических заболеваний [39];
- Заболеваемость гематологическим раком занимает 4-е место среди всех смертей от рака в Казахстане;

- По данным Globocan, в 2020 году в Казахстане зарегистрировано 759 новых случаев лейкемии, что соответствует 14-му месту среди всех онкологических заболеваний, темп роста составил 2% по сравнению с 2019 годом;
- Данных о предполагаемом количестве смертей от ОЛ в Казахстане нет;
- Соотношение мужчин и женщин составляет примерно 5:3;
- В Казахстане мало данных об эпидемиологии ОМЛ, подходах к лечению и клинических исходах.

1.3 Этиология

Этиология острых лейкозов не известна. Есть возможные факторы участвующих в возникновении ОЛ – онкогенные вирусы, ионизирующая радиация, химические вещества и генетическая предрасположенность.

1. *Онкогенные вирусы* делятся на РНК-содержащие и ДНК-содержащие. РНК-содержащие вирусы заселяются и размножаются в цитоплазме клеток, а ДНК-содержащие вирусы и в цитоплазме, и в ядрах клеток.

2. *Ионизирующая радиация*. Ионизирующая радиация влияет на возникновение неопроцессов и гемобластозов, и это подтверждено наукой исследованиями последствия ядерных взрывов в Хиросиме и Нагасаки, на атомных станциях (например, авария на Чернобыльской атомной энергетической станции), в Казахстане испытательные ядерные взрывы в Семипалатинском ядерном полигоне. У местных жителей и ликвидаторов катастроф наблюдается резкое увеличение заболеваемости лейкозами и другими раковыми заболеваниями.

3. *Химические вещества*. Химические канцерогены делятся на органические и неорганические. Органические содержатся в выхлопных газах, в дыме и смоле табака, пережаренном масле, в копченых продуктах, а также в асфальтированных покрытиях дорог. К неорганическим канцерогенным веществам относятся: хром, никель, свинец, кадмий и др.

Лекарственные препараты используемые для лечения патологии крови (лейкеран, азатиоприн, метотрексат, циклофосфан и др.) могут вызывать *de novo* гемобластозы. Есть описание клинических случаев, да и в практике врача встречаются пациенты с острыми лейкозами после лечения цитостатиками, иногда даже левомицетином, бутадиионом.

4. *Генетическая предрасположенность*. Наблюдается у больных с генетическими врожденными хромосомными мутациями (например, синдром Клайнфельтера, синдром Дауна и др.) заболеваемость острыми лейкозами встречается чаще чем у обычной популяции.

Если гемобластозы развиваются в течение первых 3х месяцев после рождения ребенка, то лейкоз считается врожденным. Причинами врожденного лейкоза могут быть онкогенные вирусы, бактерии, химические вещества, которые проникли через плаценту или влияние ионизирующей радиации во время беременности.

Клиническое течение гемобластозов у больных с врожденными хромосомными мутациями протекает неблагоприятно, отмечаются быстрый прогресс заболевания, рецидивы и отсутствие эффективности терапии.

1.4 Патогенез

На фоне влияния этиологических факторов активируется канцерогенез. Канцерогенез – это возникновение мутированной клетки вследствие кумуляции изменений в геноме клеток. Эти клетки становятся не распознаваемыми по морфологическим, функциональным, биохимическим свойствам и приобретают автономный рост. Канцерогенез, независимо от локализаций патологии, проявляются общими закономерностями развития.

В патогенезе острых лейкозов выделяют следующие стадии:

1. Инициация

В этой стадии под воздействием эндогенных и экзогенных факторов, такие как канцерогены, химические вещества, физические и биологические мутагены, клетки начинают меняться. Происходит мутация ДНК, вследствие чего стимулируются протоонкогены, а антионкогены угнетаются.

Из-за воздействия канцерогенов в клетках белки теряют активность, а ростовые факторы (онкогены) наоборот усиливаются. При этом генетический материал еще не затронут. В этот период не развивается опухолевый процесс, но измененные клетки умножаются и готовы к формированию новообразования.

Если мутагенный фактор влияет митозной клетке вовремя алкилирования, делеции, транслокации, амплификации, то генный аппарат в ядре получает прямое токсическое воздействие. Если происходит мутация генов отвечающих за размножение клеток, клетка начинает делиться бесконтрольно в неограниченном количестве. Такое состояние клеток называется «инициация».

Во время стадии инициации под воздействием мутагенного фактора (один и/или несколько) на гемопоэтическую стволовую клетку костного мозга развивается специфическая мутация. Возникает опухолевая трансформация.

Апоптоз ГСК осуществляется семейством белков Bcl-2. К ним относятся антиапоптотические и проапоптотические Bcl-2-белки. Так же, апоптоз регулируют белки-ингибиторы за счет активации рецепторов гибели TNFR1 или DR3, что ведет к запуску двух альтернативных путей, один из которых заканчивается апоптозом, а другой — препятствует индукции апоптоза [12,25]. Также, к регуляторам апоптоза относят белок p53. Нарушение этой системы за счет повышенной экспрессии замедляющего апоптоз протоонкогена BCL-2 приводит к увеличению количества ГСК [18].

2. Промоция

Химические соединения – промоторы длительно действуя на инициированные клетки приводят к развитию второй стадии – промоции, что означает интенсивное размножение мутированных клеток и возникновение злокачественного новообразования.

Измененные клетки костного мозга теряют возможность созревания, но способность к делению сохраняется. Мутированная клетка безгранично делится на новые клетки, т.е. происходит бесконтрольная, клональная *пролиферация* с формированием колонии идентичных лейкозных клеток.

3. Инфильтрация

Основой дифференцировки является процесс упорядоченной генной регуляции, заканчивающейся появлением уникального набора генов. Для клеточной дифференцировки требуются не только гены, кодирующие белки — факторы транскрипции, но и другие белки, участвующие в передаче сигнала: например, рецепторы тирозинкиназы Flk-1, Jak-3.

Под воздействием ростовых факторов гранулоцитарного, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего (ГМ-КСФ), тромбопоэтина, эритропоэтина, лимфопоэтина, сигналов цитокинов, межклеточного взаимодействия, клетки гемопоэза, от стволовых клеток постепенно созревают до зрелых клеток, этот процесс называется – дифференцировка клеток [2].

При острых лейкозах мутированные стволовые или полипотентные, унипотентные клетки предшественницы не способны *дифференцироваться* дальше бластных клеток. В связи с чем, в КМ скапливаются бластные клетки, которые замещают и вытесняют клетки нормального гемопоэза.

Блокирование дифференцировки и неспособность клеток выполнять нормальные функции играют значительно большую роль в злокачественности лейкозов по сравнению с солидными опухолями [29].

4. Прогрессия

Измененные клетки мутируются еще больше на фоне появления новых клонов фенотипического и генотипического характера и прогрессивно усиливают свою злокачественность – то есть, возникает неопластическая прогрессия. Возникает как количественное увеличение, так и необратимые изменения качественных параметров лейкозных СК.

По результатам проведенных исследований установлены свойства малигнизированных клеток: неограниченный пролиферативный потенциал стволовых клеток гемобластоэза, снижение потребности внешним факторам для процессов инициации и клеточного деления.

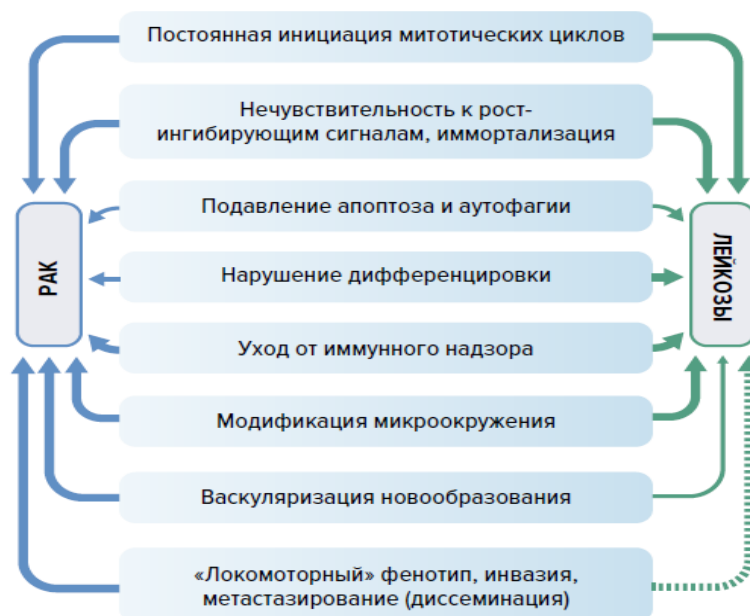
Появляется способность стимулировать собственное деление путем генерирования внутриклеточных митогенных сигналов, а также уменьшения чувствительности к различным рост-ингибирующим сигналам (рисунок 5). Так же, важную роль играет, у неопластических клеток, такие способности, как отсутствие клеточного старения, не чувствительность программируемой клеточной гибели, блокированию дифференцировки. А,

способность изменить микроокружения и тканей отдаленных органов делает возможным уход от иммунного надзора [2].

Для всех разновидностей лейкозов характерны:

1. Разрастание, миграция бластных клеток в лимфатические узлы, селезенку, печень и т.д.;
2. Подавление эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков гемопоэза;
3. Не способность дифференцироваться клеток острого лейкоза;
4. Все бластные клетки являются поколением одной мутированной стволовой клетки предшественницы и имеют такие же свойства (клонирование);
5. На фоне нарушения генетического аппарата все мутированные лейкозные клетки способны размножаться.

Рисунок 5 - Ключевые моменты развитие острых лейкозов*



1.5 Классификация острых лейкозов

Острые лейкозы делятся на 2 большие группы: острый миелобластный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз.

1.6 Клиническая симптоматика

Жалобы

Жалобы больного при ОЛ неспецифичны и определяются опухолевой интоксикацией, инфильтрацией различных органов бластными клетками, инфекционными и геморрагическими осложнениями, анемией.

*Рисунок взят из: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-patogenez-diagnostiku-i-lechenie-otdelnyh-redkih-variantov-ostryh-leykozov>

Часто жалуются на слабость, отсутствие аппетита, повышение температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр, боли в костях, суставах и мышцах, высыпания и «синяки» на коже. Эти жалобы могут быть обусловлены как непосредственными проявлениями ОЛ, так инфекциями.

Анамнез заболевания

Анамнез заболевания обычно короткий: от нескольких дней до нескольких недель, редко до 2-3х месяцев. Больные ОЛ могут какое-то время наблюдаться у терапевта по поводу острого респираторного заболевания, ангины, заболевания печени, почек, анемии; у инфекциониста по поводу гепатита, менингита или кожных высыпаний инфекционного генеза; ревматолога, хирурга, травматолога по поводу болей в костях, суставах, мышцах; у стоматолога по поводу гиперпластического гингивита или стоматита; у дерматолога по поводу кожных образований или высыпаний; у невропатолога по поводу головных болей, нарушения функции нервов, нарушения мозгового кровообращения; у окулиста по поводу падения зрения, диплопии; а также у пульмонолога, кардиолога, нефролога или у любого узкого специалиста.

Клиника

Клиническая картина острых лейкозов разнообразна, обусловлена снижением выделение здоровых клеток крови и инфильтрацией бластными клетками внутренних органов, тканей и периферической крови. Выделяются следующие клинические синдромы: гиперпластический синдром, синдром опухолевой интоксикации, иммунодефицитное состояние, анемический синдром, геморрагические проявления по петехиально-пятнистому типу и признаки поражения внутренних органов.

Гиперпластический синдром проявляется такими симптомами:

- Лимфоаденопатия - увеличение периферических лимфатических узлов встречается в 75% случаев при ОЛЛ и значительно реже при ОМЛ. Так же, могут увеличиваться центральные (внутрибрюшные и внутригрудные) лимфатические узлы.
- Гепатоспленомегалия – увеличение печени и селезенки встречается при ОМЛ в 50% случаев и при ОЛЛ 75% случаев. Увеличение селезенки обычно не выражено при миелоидных лейкозах, но может быть значительным, с болями в левом боку при ОЛЛ.
- Оссалгии – это распространенные боли в трубчатых костях, костях таза, позвоночнике, ребрах, в грудине и встречается у 25% больных. Боли в грудине могут имитировать острые коронарные боли, и больные в этом случае с острым коронарным синдромом могут попадать в кардиологическое отделение. Боли в крупных суставах с их отеком, часто связывают с неспецифическим артритом или ревматоидным артритом. Оссалгии обусловлены эрозиями костей или вовлечением в лейкозный инфильтративный процесс надкостницы.
- При ОМЛ развивается гиперплазия десен и слизистой желудочно-кишечного тракта, обусловленная инфильтрацией бластными клетками.

Больные жалуются на боли в деснах, их повышенную кровоточивость при чистке зубов и иногда длительное время наблюдаются у стоматолога.

- Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при ОЛ называется *нейролейкоз*. Встречается при ОЛЛ в 5-20% случаев, при ОМЛ в 5% случаев, при монобластном лейкозе 3-22%, при миеломонобластном лейкозе (инверсия 16-й хромосомы) в 25-35% случаев. Поражение ЦНС чаще наблюдается у больных с высоким уровнем лактатдегидрогеназы в сыворотке крови [53]. Нейролейкемия у некоторых пациентов обнаруживается только при исследовании клеточного состава жидкости спинного мозга, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), т.е. не выявляется клинический. Нейролейкоз проявляется симптомами менингита или симптомами, обусловленные повышением внутричерепного давления: головная боль, тошнота, рвота, сонливость, поражением черепных нервов.

- Специфическое поражение кожи в виде *лейкемидов* проявляется уплотнениями, узелками, сыпи кожи у больных с острыми монобластными лейкозами, миелоидными саркомами. Встречается в 10% случаев.

- Солитарные опухолевые очаги с поражением кожи, костей, молочных желез, кишечника, печени, органов малого таза могут встречаться при миелоидной саркоме. Появление этих солитарных очагов бластов (хлором) иногда опережает рост бластов в костном мозге на несколько недель.

- У мальчиков, страдающих ОЛЛ в 10-25% случаев может развиваться повреждение яичек. Клинический проявляется болезненностью, отеком, увеличением в размерах.

Интоксикационный синдром:

- Повышение температуры без признаков инфекции (50-70% случаев). Лихорадка обусловлена влиянием эндогенного пирогена, продуцируемого бластными клетками.

- Снижение массы тела встречается у 20-66% пациентов.

Иммуннодефицитное состояние:

- у 10-20% больных развиваются инфекции различного генеза;
- возбудителями инфекции могут быть бактерии, грибки и вирусы;
- поражение ротовой полости, боли в горле могут быть обусловлены кандидозным поражением слизистых или герпесом на фоне нарастающей нейтропении;

- развитие инфекционных осложнений обусловлено за счет иммунодефицитного состояние, на фоне угнетение нормального гемопоэза, в т.ч. гранулоцитарного ряда вследствие бластной инфильтраций костного мозга.

Геморрагический синдром:

- петехиальная сыпь и экхимозы на коже;
- носовые, десневые (особенно при чистке зубов), маточные, желудочно-кишечные, почечные, легочные кровотечения обусловлены тромбоцитопенией (тромбоциты крови меньше $50 \times 10^9/\text{л}$);

- иногда первым проявлением ОЛ может быть острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу (чаще при остром промиелоцитарном лейкозе) или по ишемическому типу (при остром монобластном и миеломоно-бластном лейкозе, ОЛЛ с гиперлейкоцитозом);
- у больных с острым промиелоцитарным лейкозом геморрагический синдром является ведущим и проявляется выраженными кровотечениями, иногда опасными для жизни. Соответственно, при этом виде ОМЛ наблюдается высокая частота встречаемости синдрома острого диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС синдром).

Анемический синдром:

- при ОЛ анемия развивается в 50-80% случаев. Нормохромная анемия имеет смешанный генез: нарушение функции нормального эритроидного ростка и вследствие геморрагического синдрома;
- симптомы анемии проявляются бледностью кожных покровов, утомляемостью, слабостью, недомоганием, головными болями, головокружением, одышкой и тахикардией при незначительной физической нагрузке;
- при тяжелой степени анемии могут развиваться осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии, гипотонии, нарушения ритма и проводящей системы сердца;

Нарушения со стороны внутренних органов:

- Дыхательная система: респираторные расстройства развиваются при гиперлейкоцитозах из-за стаза множество бластных клеток в капиллярах легких, кровоизлияниях в паренхиму легких обусловленные тромбоцитопенией, инфекционных воспалительных процессах. Клинические признаки: одышка, чувство нехватки воздуха, сухой и влажный кашель, гипоксемия, гиперкапния. В тяжелых случаях может иметь место респираторный дистресс-синдром легких с выраженной гипоксемией.
- Сердечно-сосудистая система: нарушения функции сердца у больных ОЛ чаще обусловлены не лейкемической инфильтрацией, а дисметаболическими и электролитными нарушениями. Большую роль играет также анемический синдром. Анемия у лиц с сопутствующей ишемической болезнью сердца носит иногда угрожающий жизни характер и требует немедленного переливания эритроцитарной взвеси.
- Желудочно-кишечного тракт: признаки поражения желудочно-кишечного тракта у больных ОЛ проявляются на фоне химиотерапевтического лечения. Дисфагия, боли при глотании, боли в эпигастральной области, кишечные колики могут быть проявлениями специфической инфильтраций бластными клетками слизистых, регионарным поражением лимфатических узлов и лимфоидной ткани кишечника, лейкостазом и нарушением микроциркуляции. У 5% больных возможно развитие диареи и парапроктита.

- Мочевыводящая система: острая почечная недостаточность до начала терапии развивается редко. Но, у взрослых больных в анализах мочи часто встречаются лейкоцитурия, эритроцитурия и протеинурия, связанные с хронической инфекцией мочевыводящих путей. Так же, могут присутствовать боли в области почек, учащенное мочеиспускание, отечность век.

Нарушение метаболизма:

- Этот синдром развивается вследствие кровотечения, анемии, инфекции и опухолевой интоксикации организма накоплением остаточными продуктами неправильного обмена в тканях, крови и лимфе [56].
- При остром лейкозе увеличиваются показатели мочевой кислоты, особенно при цитозах. Развившаяся гиперурикемия приводит к возникновению подагры, осложняется нефропатией вследствие накопления в почках кристаллов урата.

Особенности у пожилых людей:

В клинической картине ОЛ у пожилых больных в клинике преобладают симптомы сопутствующих хронических заболеваний, течение которых резко ухудшается по мере увеличения бластных клеток и уменьшения нормальных ростков кроветворения.

2. ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

2.1 Определение ОМЛ

Острый миелобластный лейкоз – это клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани, связанное с мутацией в клетке-предшественнице гемопоэза, следствием которой становится блок дифференцировки и бесконтрольная пролиферация незрелых миелоидных клеток [11].

2.2 Классификация ОМЛ

Основная классификация ОМЛ по ФАБ, предложенная в 1976 г. группой французских, американских и британских гематологов [13] и делится на подтипы в зависимости от вида бластных клеток: миелобластов, промиелоцитов, монобластов, эритробластов, мегакариобластов (таблица 1). В основу классификации были положены морфологические, цитохимические и иммунофенотипические особенности лейкозных клеток. Это позволило определять линейную принадлежность лейкозного клона (миелоидная, В- и Т-лимфоидная), выделять их подварианты.

На смену ФАБ-классификации пришла классификация ВОЗ 2001 г. [19], которая в дальнейшем была пересмотрена в 2008, 2016 и 2022 гг. [7,38,40,43,51,66,67].

Классификация острого миелобластного лейкоза по ВОЗ 2022г.

1) Острые миелобластные лейкозы с повторяющимися генетическими аномалиями с увеличением бластных клеток более 10% в костном мозге и/или в периферической крови.

- ОМЛ (промиелоцитарный) с PML-RARA
- ОМЛ с t(8;21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1
- ОМЛ с inv(16) (p13.1q22) или t(16;16) (p13.1; q22); CBFB-MYH11
- ОМЛ с t(9;11) (p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A
- ОМЛ с t(6;9) (p23; q34.1); DEK-NUP214
- ОМЛ с inv(3) (q21.3q26.2) или t(3;3) (q21.3; q26.2); GATA2, MECOM
- ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22) (p13.3; q13.3); RBM15-MKL1
- ОМЛ с t(9;22) (q34.1; q11.2) / BCR-ABL1
- ОМЛ с мутированным NPM1
- ОМЛ с другими редкими повторяющимися транслокациями
- ОМЛ с мутацией внутри bZIP CEBPA.

2) ОМЛ ($\geq 20\%$ бластов в КМ или ПК) или миелодиспластический синдром/ОМЛ (10-19% бластов в КМ или ПК):

- ОМЛ с мутацией TP53;
- ОМЛ с генными мутациями, связанными с миелодисплазией
Они определяются мутациями в ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 и/или ZRSR2
- ОМЛ с цитогенетическими аномалиями, связанными с миелодисплазией
- ОМЛ не классифицированный

3) Миелоидная саркома

4) Миелоидные пролиферации, связанные с синдромом Дауна:

- Преходящий аномальный миелопоэз, ассоциированный с синдромом Дауна;
- Миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна.

5) Новообразование из бластных плазмочитоидных дендритных клеток

6) ОЛ неопределенного линейного происхождения

- Острый недифференцированный лейкоз
- Острый лейкоз с t(9;22) (q34.1;q11.2) BCR-ABL1+
- Острый лейкоз с t(v;11q23.3); с перестройкой KMT2A
- Острый лейкоз со смешанным фенотипом В/миелоидный неуточненный
- Острый лейкоз со смешанным фенотипом Т/миелоидный неуточненный

ОМЛ с мутациями FLT3.

ОМЛ могут относиться к категории «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией», если:

- 1) 20% бластных клеток в костном мозге или периферической крови;
- 2) В анамнезе миелодиспластический синдром или иное миелопролиферативное заболевание;

3) существуют цитогенетические аномалии, ассоциированные с миелодисплазией:

- комплексный кариотип (3 хромосомных аномалии и более)
- несбалансированные перестройки: -7 или del(7q); -5 или del(5q); i(17q) или t(17p); -13 или del(13q); del(11q); del(12p) or t(12p); del(9q); idic(X)(q13);
- сбалансированные перестройки (транслокации): t(11;16)(q23;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3)(p36.3; q21.1); t(2;11)(p21;q23); t(5;12)(q33;p12); t(5;7)(q33;q11.2); t(5;17)(q33;p13); t(5;10)(q33;q21); t(3;5)(q25;q34).

4) мультилинейная дисплазия;

5) отсутствуют «устойчиво выявляемые хромосомные аномалии»;

6) ранее не проводилась химиотерапия (ХТ) по поводу другого заболевания.

ОМЛ, как другие миелоидные опухоли, возникшие вследствие ранее проводимой ХТ по поводу других заболеваний, в отдельную форму ОМЛ не выделяются [7].

В Казахстане из-за не имения рутинного кариотипирования и молекулярных генетических исследований мутации клеток, до сегодняшнего дня не используется цитогенетическая классификация ВОЗ. А, применяется франко-американо-британская (FAB) классификация 1976 года, которая пересмотрена и дополнена в 1991 году.

Таблица 1 - Классификация ОМЛ по FAB

Подтип ОМЛ	Название
M0	с недифференцированными бластными клетками
M1	миелобласты без признаков созревания
M2	миелобласты с признаками созревания
M3	острый промиелоцитарный лейкоз
M4	острый миеломоноцитарный лейкоз
M5	острый моноцитарный (монобластный) лейкоз
M6	острый эритролейкоз
M7	острый мегакариобластный лейкоз

При разборе патогенеза ОМЛ заболевание начинается вследствие конкретной мутации генов клеток гемопоэза и ассоциировано хромосомными аномалиями. Например, при остром промиелоцитарном лейкозе (M3) определяется транслокация – t (15;17). При M3 варианте наличие делеции длинного плеча 5 и 7 хромосом является маркером неблагоприятного течения заболевания. При M0, M1, M2 вариантах ОМЛ

чаще встречается транслокация t (8;21), а хромосомная мутация inv 16 наблюдается при вариантах М4 и М5. При ОМЛ вследствие генетических нарушений изменяется иммунофенотип таким образом:

- при М1, М2, М3, М4, М5, М6, М7 вариантах ОМЛ экспрессия CD13, CD33;
- CD34 экспрессируется при недифференцированном варианте ОМЛ;
- CD11b, CD14 экспрессируются при вариантах М4, М5.

2.3 Группы риска ОМЛ

Критерии низкого риска

1. t (8;21) (q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1;
2. inv (16) (p13.1q22) или t (16; 16) (P13.1; q22); CBFB-MYH11;
3. Мутация NPM1 без FLT3 -ITD или с FLT3 -ITD;
4. Изолированная биаллельная мутация СЕВРА.

Если у больного с ОМЛ обнаруживается только одна генетическая мутация, то он дифференцируется в группу низкого риска.

Критерии высокого риска развития рецидива:

1. При наличии 2х и более хромосомных аномалий;
2. Если не достигнута ремиссия после первого индукционного курса.

2.4 Диагностика ОМЛ

Учитывая неспецифичность клинических проявлений ОЛ, диагностика проводится с помощью лабораторно - инструментальных исследований.

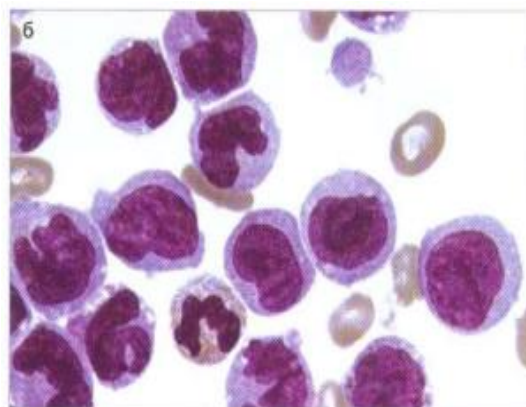
Гемограмма. В общем анализе крови (ОАК) появляются бластные клетки, развиваются нормохромная анемия и тромбоцитопения на фоне угнетение лейкозными клетками нормального эритроидного и мегакариоцитарного ростков в КМ.

Пример гемограммы при ОЛ:

Эритроциты – $1,9 \cdot 10^{12}/л$
Гемоглобин – 60 г/л
Цветовой показатель – 0,94
Ретикулоциты – 0%
Тромбоциты – $72 \cdot 10^9/л$
Лейкоциты - $87 \cdot 10^9/л$
Бластные клетки - 85%
Эозинофилы – 0%
Базофилы – 0%
Нейтрофилы – 12%
Лимфоциты – 3%
Моноциты – 0%
СОЭ – 43 мм/ч

Заключение: бластемия, лейкоцитоз, тяжелая анемия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ.

Рисунок 6 - Мазок крови*



В мазке сплошь морфологически недифференцируемые клетки предшественницы.

*Рисунок взят из: gematologicheskiiy_atlas_Lugovskaya_2011.pdf

По уровню лейкоцитов в гемограмме выделяются формы (W. Dameshek, 1958 г.):

- лейкемические – лейкоциты больше $50 \cdot 10^9/\text{л}$;
- сублейкемические – лейкоциты от $10 \cdot 10^9/\text{л}$ до $50 \cdot 10^9/\text{л}$;
- алейкемические – лейкоциты меньше $5 \cdot 10^9/\text{л}$;
- лейкопенические – количество лейкоцитов менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$.

Алейкемическая форма ОЛ – это когда несмотря на наличие типичных изменений в виде бластога в КМ, в ПК показатели лейкоцитов в пределах нормы или несколько снижены.

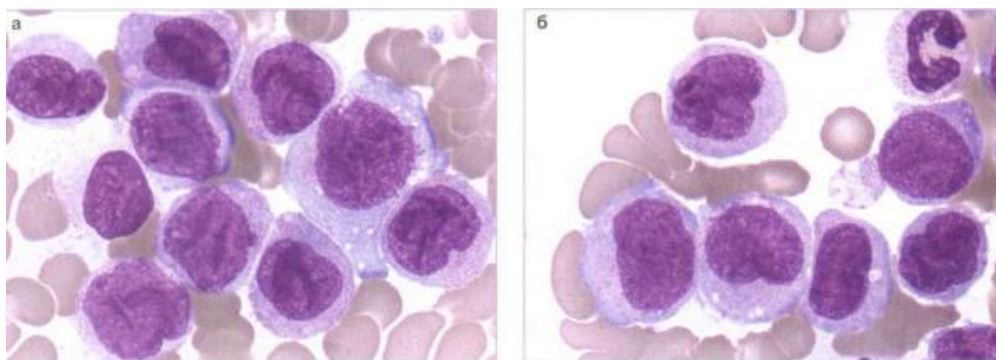
В зависимости от степени увеличения уровня лейкоцитов делятся на:

- умеренный лейкоцитоз – увеличение уровня от нормы и до 15000;
- высокий лейкоцитоз – диапазон уровня от 15000 и до 50000;
- гиперлейкоцитоз – уровень концентрации превышает 50000.

В лейкоцитарной формуле можно наблюдать «лейкемический провал», что означает отсутствие промежуточных клеток (клетки между бластами и зрелыми клетками крови).

Миелограмма (пункция костного мозга). При цитологическом исследовании КМ рекомендуется провести подсчет на не менее 500 ядродержащих клеток в мазке. При остром миелобластном лейкозе бластные клетки составляют 20% и более (рисунок 7).

Рисунок 7 - Бластные клетки в костном мозге*



В мазке доминируют морфологически нераспознаваемые клетки (ранние предшественники). Так же, наблюдается угнетение нормального гемопоэза, т.е. эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. Пункцию костного мозга необходимо выполнять во всех случаях при подозрении на ОЛ.

Трепанобиопсия. Выполнение трепанобиопсии при ОЛ не обязательная процедура. Используется редко, только в случаях «сухого» прокола или скудного мазка КМ.

Электролиты. Гиперурикемия и увеличение мочевой кислоты наблюдаются у больных с ОЛ, особенно при больших опухолевых массах.

*Рисунок взят из: gematologicheskii_atlas_Lugovskaya_2011.pdf

Вследствие отложения уратных кристаллов в канальцах нефронов развивается поражение почек вплоть до развитие острой почечной недостаточности.

Из электролитного нарушения встречаются гиперкальциемия, гипокальциемия и гиперфосфатемия обусловленные повышенным клеточным распадом на фоне цитоза и клинический проявляются судорогами, нарушениями ритма сердца.

Биохимические анализы. У многих пациентов с гиперлейкоцитозом в биохимическом анализе крови выявляется повышение уровня лактатдегидрогеназы. Особенно характерно для острого мегакариобластного лейкоза. При миелобластных лейкозах на фоне гиперлейкоцитоза и признаков лейкостаза может развиваться лактатацидоз. На фоне инфекционных воспалительных процессов повышается уровень С реактивного белка (СРБ).

Цитохимические реакции. При ОМЛ определяют реакции на миелопероксидазу или на липиды (судан чёрный), неспецифическую эстеразу и PAS (Periodic Acid Schiff) (таблица 2). Выявление положительной реакции в бластных клетках на миелопероксидазу 3% и более указывает на миелоидное направление опухолевого процесса. В монобластах и промиелоцитах положительную реакцию дает фермент неспецифическая эстераза. PAS-реакция в миелобластах определяется в диффузном виде, в монобластах и промиелоцитах в диффузно-гранулярном, в эритробластах в виде гранул или блоков. С помощью цитохимических исследований выявляются примерно 90% случаев ОМЛ. В наши дни этот метод исследования используется редко и вытеснен методами иммунофенотипирования бластов ПК и КМ.

Таблица 2 - Показатели цитохимического исследование вариантов ОМЛ по классификации FAB

Вариант	Миелопероксидаза	Судан чёрный	Неспецифическая эстераза
M0	-	-	-
M1	+ в $\geq 3\%$ случаев	+	-
M2	+	+	-
M3	+	+	-
M4	+	+	+
M5	-	-	+
M6	-	-	-
M7	-	-	-

Иммунофенотипирование (ИФТ). Фундаментальные открытия в биологии нормальной системы кроветворения помогли понять патогенез ОЛ и стали возможны благодаря совершенствованию иммунофенотипирования. Применение в диагностике моноклональных

антител позволило охарактеризовать структуру и функцию антигенов, а также антигенов, экспрессия которых обусловлена активацией и пролиферативной активностью клеток. ИФТ с использованием проточной цитометрии является базовым в диагностике ОЛ.

Точная диагностика заболевания проводится путем идентификации маркеров на поверхности и внутри клеток (таблица 3).

Таблица 3 - Экспрессия клеточно-поверхностных и цитоплазматических маркеров для диагностики ОМЛ и лейкоза со смешанным фенотипом по European Leukemia Net (ELN) 2022 [7]

Диагностика ОМЛ	
Маркеры клеток - предшественников	CD34, CD117, HLA-DR
Миелоидные маркеры	Цитоплазматическая МПО, CD33, CD13
Маркеры миелоидного созревания	CD11b, CD15, CD64, CD65
Моноцитарные маркеры	CD14, CD36, CD64, CD4, CD38, CD11c
Мегакариоцитарные маркеры	CD41 (гликопротеин IIb/IIIa), CD61 (гликопротеин IIIa), CD36
Эритроидные маркеры	CD235a (гликофорин А), CD71, CD36
Диагностика ОЛ со смешанным фенотипом	
Миелоидное направление	МПО (проточная цитометрия, иммуногистохимическое исследование или цитохимическая реакция) или моноцитарный ряд (неспецифическая эстераза по данным цитохимии, CD11c, CD14, CD64, лизоцим) или не меньше двух миелоидных маркера, т. е. CD177, CD33, CD13
T-линия	яркий цитоплазматический CD3 (с антителами к ε-цепи CD3) или поверхностный CD3
B-линия	яркий CD19 с по крайней мере одним из следующих, ярко выраженных: цитоплазматический CD79a, cCD22 или CD10, или слабый CD19 с по крайней мере двумя из следующих, ярко выраженных: CD79a, cCD22 или CD10
Основные маркеры МОБ	
	CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7, HLA-DR Если моноцитарные: CD64, CD11b, CD4 (дополнительно)

Из-за гетерогенности ОМЛ ни один маркер не экспрессируется во всех случаях. К задачам иммунофенотипирования относятся:

1. установление варианта ОЛ;
2. уточнение вариант ОЛ при диагностике неопределенной линейности;
3. иммунофенотипические особенности лейкозных клеток до начала химиотерапии с целью дальнейшего мониторинга минимальной резидуальной болезни после лечения.

Оценивают экспрессию антигенов на поверхности бластных клеток миелоидного ряда. Миелопероксидаза – основной маркер миелоидного

ряда. Выявляемые антигены для миелоидного ряда это - CD11b, CD11c, CD13, CD15, CD16, CD33, CD64, CD65, CD66b, лизоцим и другие.

Как видно, из таблицы 4, при различных типах ОМЛ многие миелоидные реакции могут быть как положительными, так и отрицательными. А, антигены CD41a и CD61 определяют именно мегакариобластов. Пороговым значением, которое оценивается положительным при определении экспрессии антигена мембраны бластов, является 20% и более клеток. При определении цитоплазматических маркеров (например, цитоплазматический CD3, миелопероксидаза, лизоцим, ядерная TdT и другие) бластные клетки считаются положительными в количестве 10% и более [5].

Таблица 4 - Характеристика ОМЛ по иммунофенотипу [7]

Вариант ОМЛ	Иммунофенотип	Дополнительные признаки
M0	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD34+, CD117+, CD7-/+ , TdT-/+	Бласты – 90%, бластная популяция с низким значением SS и FS, возможна экспрессия лимфоидных маркеров: CD2, CD4, CD7, CD10
M1	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD34+(слабее, чем при M0), CD117+, CD7-/+ , TdT-/+ , CD15-/+	Бласты – 90%
M2	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD117+, CD34+, TdT-/+ , CD15+, CD65+/-, CD11b+/-	Бласты – 90%, возможна слабая экспрессия CD19
M3	MPO+, HLA-DR-, CD13+, CD33+, CD34-/+ , CD117-/+ , CD15+, CD2-/+	Для бластов характерны высокие значения бокового светорассеяния (кроме формы CD2+HLA-DR-)
M4	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD117-/+ , CD15+, CD14-/+ , CD 34-/+ , CD38+, CD4-/+ , CD11b+/-, CD64+	Экспрессия CD2 коррелирует с вариантом M4E0
M5	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD117-/+ , CD15+, CD14-/+ , CD36+, CD11b+/-, CD11c, CD4-/+	Крупные бласты, возможна экспрессия CD56
M6	CD235a (гликофорин A), CD71, CD36	
M7	CD41 (гликопротеин IIb/IIIa), CD61 (гликопротеин IIIa), CD36	

Вариант со смешанным фенотипом (бифенотипический, билинейный) ОМЛ развивается не часто (всего 2-5% случаев). Данный фенотип определяется с использованием расчета баллов по шкале Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (EGIL), показан в таблице 5 [67].

Цитогенетика. Изучение хромосомных нарушений при злокачественных опухолях началось в начале XX века. Выявления хромосомных мутации позволило установить закономерности

молекулярно-генетических нарушений, необходимые для понимания процессов малигнизации, клональной опухолевой прогрессии, дифференциальной диагностики, прогнозирования и мониторинга лейкоза в процессе лечения.

Таблица 5. Иммунофенотипическая характеристика ОЛ со смешанным фенотипом [7]

Баллы	В-линия	Т-линия	Миелоидная линия
2	CD79a	CD3 (cyt/m)	Anti-MPO
	cytIgM	Anti-TCR α/β	Anti-Lysocyme
	cytCD22	Anti-TCR γ/δ	
1	CD19	CD2	CD13
	CD10	CD5	CD33
	CD20	CD8	CDw65
		CD10	CD117
0,5	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64
При определении двух баллов по двум разным направлениям верифицируется бифенотипический ОЛ			

Современная молекулярная диагностика при лейкозах основана на выявлении конкретных генных мутаций, характерных для того или иного вида опухоли. Основным методом является молекулярно-генетическая диагностика на базе полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом целевых участков генов. Установлено большое количество генных мутаций, наблюдаемых при ОЛ. На основании этих данных уже создана детальная молекулярная классификация ОМЛ и ОЛЛ [2]. Хромосомные нарушения диагностируются у 50-80% больных ОЛ.

Используются стандартное цитогенетическое исследование и FISH, ПЦР исследование костного мозга.

1. *Стандартное цитогенетическое исследование.* Имеется категория с названием «ОМЛ с устойчиво выявляемыми хромосомными аномалиями», где обнаруживаются основные аномалии в виде 7 транслокаций и инверсий, так же их разные варианты. Для определения кариотипа рассматриваются не менее 20 лейкозных клеток в метафазе. При меньшем количестве клеток результат считается недостоверным.

Транслокации t(8;21), t(15;17) и инверсия 16-й хромосомы inv(16) считаются благоприятными мутациями, выявление мутаций генов FLT3, MLL и NRAS оценивается как неблагоприятными поломками [5,21]. Верификация разных хромосомных мутации проводится для выбора тактики ведения пациента с ОМЛ в плане лечения и прогноза заболевания. При обнаружении неблагоприятных поломок, например, FLT3 или моносомного

кариотипа показана трансплантация костного мозга (ТКМ) при первой ремиссии, так как данные мутаций относятся к группе высокого риска развития рецидивов.

2. *FISH* исследование костного мозга (молекулярно-биологический метод) назначается для верификации хромосомных мутации в случаях, когда результат стандартного цитогенетического исследования оказался отрицательным из-за отсутствия митозов или имея выраженные клинических и лабораторных симптомов определен нормальный кариотип. Рекомендуются определить мутаций NPM1, СЕВРА, FLT3, что позволяет отнести пациента к группе высокого, стандартного или благоприятного риска. Кроме мутаций, рекомендуемых ВОЗ, для выделения форм острых лейкозов с рекуррентными хромосомными нарушениями (NPM, СЕВРА, FLT3-ITD) в настоящее время рекомендуется определять изменения генов с-KIT, N-RAS, MLL-PTD, WT1, PTPN11, IDH1/2, TET2, DNMT3A, IKZF1, JAK2, PDGFRB, CRLF2, EPOR, IL7R, SH2B3, LNK, TP53, RUNX1, DNMT3A, ASXL1 [28,67].

Цитогенетические исследования по стандартному методу и по *FISH* необходимо проводить в первой неделе после установки диагноза [58].

Выделяют благоприятные (t(8;21)/RUNX1/AML1; inv(16)/CBFB/MYH11) и неблагоприятные (моносомальный кариотип, t(9;11)/MLL, комплексные хромосомные абберации и др.) мутации. Цитогенетические исследования проводятся всем пациентам до начала программной химиотерапии [48].

Молекулярно-генетическая характеристика ОМЛ

В таблице 6, можно увидеть подразделение больных ОМЛ благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза. Эти группы необходимы для выбора тактики постремиссионного ведения пациентов: продолжение химиотерапии с использованием высоких доз цитарабина или использование аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

Таким образом, необходимо определить следующие генетические маркеры [5]:

1. Скрининг генных мутаций для определения тактики терапии: FLT3, IDH1, IDH2 NPM1 СЕВРА, DDX41, TP53; ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2;
2. Скрининг генных перестроек PML::RARA, CBFB::MYH11, RUNX1::RUNX1T1, KMT2A реанжировки, BCR::ABL1, и др. (если доступны);
3. Дополнительные гены, рекомендуемые для тестирования: ANKRD26, BCORL1, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KIT, KRAS, NRAS, NF1, PHF6, PPM1D, PTPN11, RAD21, SETBP1, TET2, WT1.

Всегда нужно хранить первоначальный диагностический материал (стекло препараты мазка костного мозга, парафиновые блоки трепанобиоптата и т.д.)!

В Республике Казахстан, к сожалению, до сих пор отсутствуют зарегистрированные наборы для молекулярно-генетических исследований при ОЛ, хотя включение генетических маркеров заболевания в клинические рекомендации и классификацию лейкозов уже с 2016 г. обуславливает актуальность их скорейшего появления на рынке медицинских изделий для диагностики.

Таблица 6 - Молекулярно-генетическая классификация ОМЛ, 2017г.
[7]

Генетическая группа	Подгруппы
Благоприятная	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 Мутация NPM1 без FLT3-ITD или с FLT3-ITDlow bZIP с мутацией внутри CEBPA
Промежуточная	Мутация NPM1 и FLT3-ITD Дикий тип NPM1 с FLT3-ITD (без генетических поломок, относящихся к неблагоприятным) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Цитогенетические аномалии, не классифицируемые как благоприятные или неблагоприятные
Неблагоприятная	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A реаранжировка t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 t(8;216)(p11,2;p13.3)/KAT6A::CREBBP

Люмбальная пункция. Всем больным ОЛЛ, всем больным ОМЛ детского и подросткового возраста, а также взрослым больным с ОМЛ с inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22), CBFB-MYH11, острым миеломоноцитарным лейкозом, острым монобластным лейкозом должна выполняться люмбальная пункция с исследованием ликвора для исключения нейролейкоза.

Дополнительные обследования:

- Сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, оценить общее состояние по ECOG (ВОЗ);
- КТ и/или ядерно-магнитнорезонансная томография грудного сегмента, брюшного сегмента, органов малого таза (по показаниям);
- Биохимический анализ крови: глюкоза, натрий, калий, кальций, креатинин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, билирубин, мочевины, общий белок, мочевая кислота, креатинин;
- Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение;

- Общий анализ мочи (гематурия);
- ПЦР на вирусные инфекции: вирусные гепатиты, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барра, вирус Varicella/Zoster, вирус иммунодефицита человека.

2.5 Клинико – морфологические особенности ОМЛ в зависимости от вариантов

М0 вариант: острый миелобластный лейкоз не дифференцированный – при проведении ИФТ и цитохимических реакции данных за миелоидного гемопоэза не выявляются. Чаще встречается у новорожденных или людей старше 60-70 лет. Бластные клетки этого типа ОМЛ в 40% случаев экспрессируют CD34 (антиген гемопоэтической стволовой клетки), CD38 и HLA-DR, которые показывают незрелость бластов, что говорит о плохом исходе болезни. В 60% случаев экспрессируют CD13 и CD33, свидетельствующие миелоидный характер клеток пациента. В клинике проявляются панцитопенией и большой опухолевой массой в периферической крови, в костном мозге и внутренних органах и тканях.

М1 вариант: острый миелобластный лейкоз без признаков созревания характеризуется большим количеством бластных клеток в КМ без проявления гранулоцитарного созревания. Встречается среди ОМЛ в 10% случаев и чаще заболевают взрослые. В гемограмме наблюдаются анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения; в миелограмме тотальный бластоз. Клеточный субстрат представлен миелобластами, похожие на лимфобласты и можно наблюдать в цитоплазме палочки Ауэра менее чем у 3%. В иммунофенотипировании выявляется экспрессия миелоидных антигенов CD13, CD33 и незрелого стволовоклеточного CD34.

М2 вариант: острый миелобластный лейкоз с признаками созревания. Наблюдается в ПК и КМ увеличение бластов $\geq 20\%$ и промежуточных клеток гранулоцитарного ряда $\geq 10\%$, которые являются признаком созревания лейкозных клеток. М2 вариант чаще встречается у пациентов в возрасте 60 лет и старше. Клинически проявляются прогрессирующими анемией, тромбоцитопенией и нейтропенией. Миелобласты похожи на лимфобласты с крупными, правильной округлой формы клетками и палочками Ауэра в цитоплазме. На ИФТ выявляются гиперэкспрессия антигена CD34, нелинейного антигена HLA-DR и миелоидных анти- 19 генов (CD13/CD33 и реже CD15). Прогноз этого варианта ОМЛ, также как М0 и М1, крайне плачевный.

М3 вариант: острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ). В механизме развития болезни лежит мутация в виде транслокации плеч 15 и 17 хромосом - t(15; 17) (q22; q12). В результате слияния гена PML, находящегося на длинном плече хромосомы 15, и гена альфа-рецептора ретиноевой кислоты (RARA), локализованного на длинном плече хромосомы 17, на деривате 17-й хромосомы формируется слитный ген PML-RARA. Он синтезирует патологический белок, накапливающийся в

большом количестве в цитоплазме и ядре миелоидных клеток. Этот белок не позволяет дифференцироваться промиелоцитам на следующие их формы, из-за которого увеличивается клональная пролиферация бластов (атипичных промиелоцитов и миелобластов). Чаще встречается у пациентов среднего возраста. В КМ и ПК выявляются крупные атипичные промиелоциты, в цитоплазме которых имеются палочки Ауэра. В гемограмме - бластемия, ранние анемия и тромбоцитопения. Клиника проявляется выраженным геморрагическим синдромом: носовые, маточные кровотечения, желудочно-кишечные, почечные геморрагии, кровоизлияния в жизненно важные органы.

В основе патогенеза кровотечения лежит наличие избыточного количества тромбопластинов на поверхности мембраны и внутриклеточных гранулах бластных клеток. При распаде бластов тромбопластин и лизосомальные протеазы попадая во внеклеточную среду способствуют развитию ДВС-синдрома. Этот вариант ОМЛ раньше в 100% случаев приводил к летальному исходу. С появлением в терапии трансретиноевой кислоты (препарат АТРА) прогноз резко улучшился. Пятилетняя выживаемость на сегодняшний день составляет до 70-80%.

К осложнениям ОПЛ относятся массивные кровотечения, иногда в жизненно важные органы (острое нарушение кровообращения головного мозга по геморрагическому типу, легочное кровотечение и т.д.) вследствие ДВС-синдрома и часто служит причиной гибели пациентов.

М4 вариант: острый миеломоноцитарный лейкоз характеризуется пролиферацией клеток - предшественниц нейтрофилов и моноцитов. М4 вариант встречается у взрослых в 6,3 %, у детей – в 2,6 % случаев среди всех видов ОМЛ. У пациентов клинически проявляются лихорадкой, слабостью. Может встречаться некротические изменения слизистой оболочки рта и глотки, а также гингивит. В гемограмме: анемия, тромбоцитопения, бластемия, лейкоцитоз, либо лейкоцитопения. В КМ количество бластов (включая промоноцитов) составляют ≥ 20 %. Клеточный субстрат: патологические монобласты, промоноциты, моноциты, миелобласты типа М2. На цитохимии: монобласты, промоноциты и моноциты положительно окрашиваются на неспецифическую эстеразу, миелобласты — на МПО. Прогноз неблагоприятный из-за устойчивости к цитостатической терапии.

М5 вариант: острый миеломонобластный лейкоз – в ПК и КМ преобладают монобласты, промоноциты, моноциты и составляют 80% и более. Монобластный вариант чаще наблюдается у юношей, а моноцитарный вариант — у мужчин среднего возраста. При М5 варианте КМ гиперклеточный с преобладанием популяции крупных недифференцированных бластов. По цитохимической реакции: на МПО - монобласты всегда негативны, а промоноциты могут давать положительную реакцию. ИФТ бластов выявляет aberrантную экспрессию CD7 и CD56 (25–40 % случаев) и стволовыхклеточных антигенов CD34 и CD117 (более 30 % случаев). Наблюдается экстрамедуллярная инфильтрация бластными

клетками (в ЦНС, подкожу, гингивальная), иногда с формированием монобластной саркомы. Локализация экстрамедуллярных очагов определяет тяжесть клинического течения и прогноз заболевания. Продолжительность ремиссии до двух лет. В молодом возрасте прогноз несколько лучше.

М6 вариант: острый эритромиелоз (болезнь Ди Гульельмо). Это редко встречающийся вариант ОМЛ - около 5 % случаев от всех острых миелобластных лейкозов. Чаще развивается у взрослых, у детей практически не встречается. В гемограмме наблюдаются анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Иногда выявляются эритрокарициты и эритробласты, количество ретикулоцитов в норме. В миелограмме: гиперплазия эритроидного ряда более 80 %, проэритробласты - 30 %, часто дифференцировка опухолевых клеток сохранена до стадии оксифильных эритрокарицитов или до эритроцитов. На более поздних стадиях болезни в КМ нарастает процент бластов, вплоть до полного вытеснения нормального гемопоэза.

При цитохимии определяется положительная PAS-реакция в эритробластах. Иммунологический профиль характеризуется высокой экспрессией эритроидного антигена гликофорина А (CD235), а также линейно не ограниченных антигенов HLA-DR, CD38, CD71 [2].

В цитогенетике выявляются нарушения хромосомы 5 (моносомия/делеция del(5q)) и хромосомы 7 (моносомия/ делеция del(7q)). Этот вариант ОЛ имеет неблагоприятный прогноз в связи с особым генетическим профилем бластных клеток и пожилым возрастом пациентов.

М7 вариант: острый мегакариобластный лейкоз: этот вариант ОМЛ встречается очень редко, всего 1% среди всех ОМЛ. Поражается мегакариоцитарный росток на уровне стволовых клеток, полипотентных и унипотентных клеток-предшественниц. В патогенезе: вследствие транслокации t (1; 22) (p13; q13) образуется слитный ген RBM15-MKL1, который способствует преобразованию структуры ядра клетки. Это единственный вариант острого лейкоза, который развивается только у младенцев до 6 месяцев жизни. Болезнь диагностируется у детей с периода новорожденности до 3 лет (возрастная медиана заболеваемости — 4 месяца жизни).

Клиника: выраженный гиперпластический синдром (гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия), угнетение гемопоэза с развитием анемии, тромбоцитопении и агранулоцитоза. Морфологический субстрат – это атипичные мегакариобласты.

В миелограмме наряду с мегакариобластами выявляется выраженный ретикулиновый и коллагеновый фиброз. Иммунофенотипирование бластных клеток выявляет экспрессию тромбоцитарных гликопротеинов: CD41 и/или CD61. Реакция на миелопероксидазу - отрицательная.

Группа ОМЛ с рекуррентными хромосомными мутациями

При ОМЛ с t (9; 11) (p22; q23) вследствие транслокации плеч 9 и 11 хромосомы синтезируется слитный ген MLLT3-MLL. MLL ген входит в состав белкового комплекса, который регулирует транскрипцию генов. Встречается в основном у детей младшего возраста, у взрослых реже и составляет лишь 2%. При цитохимии положительная реакция на неспецифическую эстеразу.

При проведении иммунофенотипирования выявляется экспрессия миелоидных антигенов CD33, CD65, CD13 и антигена стволовой клетки CD34.

Клиническая картина: ДВС-синдром, гиперплазия десен, лейкемиды за счет инфильтрации бластов. Иногда в начале болезни выявляют экстрamedулярную моноцитарную саркому. В миелограмме количество бластных клеток 20% и более. В цитогенетике специфические генетические мутации.

ОМЛ с t (8; 21) (q22; q22) с формированием слитного гена RUNX1-RUNX1T1 — выявляют у детей. В патогенезе этого варианта на фоне образования химерного гена RUNX1-RUNX1T1 изменяются ядерные транскрипционные комплексы.

Болезнь проявляется миелобластной саркомой, костномозговой недостаточностью (панцитопения), интоксикационным синдромом. В цитологическом исследовании в бластах часто обнаруживаются палочки Ауэра, промиелоциты, миелоциты и зрелые нейтрофилы.

На ИФТ бластных клеток обнаруживаются CD34 и HLA-DR; миелобласты CD15, CD65 и бласты CD15. Диагноз устанавливается на основании выявленной хромосомной аномалии без учета процентного содержания бластных клеток в КМ. Прогноз заболевания может быть благоприятный при использовании высокодозной химиотерапии.

2.6 Прогностические факторы

1. Благоприятные прогностические факторы:

- Цитогенетические маркеры: t(15;17), (t(8;21)(q22;q22); inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22);
- Молекулярные маркеры: Мутированный СЕВРА (биаллельная мутация), мутированный NPM1 без FLT3- ITD при нормальном кариотипе;
- Клинические факторы: негативные маркеры МРБ.

2. Неблагоприятные факторы, ухудшающие прогноз больных ОМЛ:

- Цитогенетические маркеры: inv(3)(q21q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2);
- t(9;22) (t(6;9)(p23;q34); t(v;11)(v;q23); -5 или del(5q); -7; аберрации (17p); комплексный кариотип, моносомный кариотип;
- Молекулярные маркеры: увеличена экспрессия Evi1; MLL-реаранжировки; FLT3-ITD-мутация; DNMT3A-мутация; С-KIT-

мутация [для t(8;21); inv(16)] BAALC-экспрессия ERG-экспрессия MN1-экспрессия WT1-полиморфизм BCR-ABL-позитивность;

- Клинические факторы:
 - Долгосрочные результаты лечения больных ОМЛ в возрасте старше 60 лет значительно хуже в сравнении с больными моложе 60 лет;
 - Гиперлейкоцитоз выше 100×10^9 /л для любого варианта, для t(8;21) больше 20×10^9 /л;
 - M0-вариант по ФАВ;
 - Экспрессия CD34 на бластных клетках;
 - Удлинение сроков начала терапии;
 - Неадекватное цитостатическое воздействие в период индукции/консолидации (уменьшение расчетных доз цитостатических препаратов и значительное удлинение интервалов между курсами);
 - Экстрamedуллярные поражения (особенно, кожа);
 - Отсутствие ремиссии после первого курса;
 - Персистенция маркеров минимальной резидуальной болезни (МРБ).

2.7 Лечение ОМЛ

Принципы терапии ОЛ.

В Республике Казахстан для лечения ОМЛ используются протоколы программной полихимиотерапий, которые постоянно модифицируются (последний пересмотр проведен в 2022г) по мировому стандарту. Протокол химиотерапии зависит от варианта ОМЛ и хромосомных аномалий. При группах высокого риска по возможности используется трансплантация костного мозга. Впервые выявленный ОМЛ лечиться в условиях круглосуточного стационара.

Принципы терапии острых лейкозов:

- индукция ремиссии
- консолидация ремиссии
- поддерживающая терапия
- профилактика нейрорлейкемии при M4 и M5 вариантах ОМЛ.

1. Цель *индукции ремиссии* — это достижение ремиссии с помощью курсов химиотерапии (обычно 1-2 курса). После курса ХТ проводится цитологическое исследование костного мозга для определения количества бластных клеток. Если бласты меньше 5% при достаточной клеточности костного мозга (не менее 500 клеток), значит болезнь в ремиссии.

2. Затем переходят на следующий этап - *консолидация ремиссии*, цель которого является закрепление ремиссии. В настоящее время консолидационные курсы наиболее агрессивные и высокодозные. При ОМЛ проводятся курсы полихимиотерапии по протоколам «7+3», HA, IDAC (таблица 7).

Программы индукционной, консолидирующей терапии у пациентов-кандидатов для интенсивной терапии даны в приложении №1.

3. Следующий этап *поддерживающая терапия*. В зависимости от варианта ОЛ используются разные схемы. Цель поддерживающей терапии продолжить угнетение опухолевых клеток малыми дозами цитостатиков.

4. Профилактика и лечение *нейролейкоза*.

- Некоторым пациентам необходимо проведение лучевой терапии с облучением головы в дозе 2400 рад.
- После облучения люмбальные пункции выполняют 1 раз в 2-3 месяца до 2 лет от момента нормализации показателей ликвора.
- При наличии клинической симптоматики нейролейкоза (гемипарез, нарушение зрения, девиация языка, нарушение функции органов малого таза, парез нижних конечностей и т.д.) для лечения используется краниоспинальное облучение наряду с интратекальным введением цитостатиков по схеме.

Таблица 7 - Основные протоколы программной ПХТ при ОМЛ [7]

Индукция		
7+3	Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в сутки каждые 12 часов внутривенно (в/в) 30 минутная инфузия или 100-200 мг/м ² Непрерывная круглосуточная инфузия в 1-7 дни курса
	Даунорубицин или Идарубицин	60 мг/м ² в/в инфузия в течение 10 минут на 50 мл физ.р-ра в 1-3 дни курса, через 2 часа после введения цитарабина 12мг/м ² в/в течение 10 минут 1-3 дни курса
«Двойная индукция»		Два курса 7+3, проводимых по принципу двойной индукции (второй курс начинается на 22 или 29 день от начала первого, то есть, на 14 или 21 день перерыва).
Консолидация		
НА (18-60 лет)	Цитарабин	1500-3000 мг/м ² 2 раза в день каждые 12 часов 3-х часовая в/в инфузия в 1,3,5 дни курса
IDAC (18-60 лет)	Цитарабин	1000-1500 мг/м ² 2 раза в день каждые 12 часов 3-х часовая в/в инфузия в 1,3,5 дни курса

2.7.1 Индукция ремиссии

Курс химиотерапии необходимо начать немедленно после завершения всех диагностических процедур желательно с минимальными задержками. Проведенные ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что отсрочка начала лечения у больных старше 60 лет неблагоприятно сказывается на исходе, особенно более чем на 5 дней [5,7,11].

Схема «7+3» является *стандартным режимом* индукции ремиссии для всех пациентов любого возраста (таблица 7). Назначается первые 3 дня антрациклины (даунорубицин 60 - 90 мг/м² или идарубицин 12 мг/м² или митоксантрон 10 мг/м²) и 7 дня цитарабин 100-200 мг/м². При оценке ответа на индукционный курс полную ремиссию достигают молодые пациенты до 60-80%, пациенты в возрасте 60 лет и старше до 40-60% [7,67].

Альтернативным вариантом является FLAG-IDA (флударабин, цитарабин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и идарубицин).

Стандартом также является включение ингибитор киназы мидостаурин в терапии первой линии для пациентов с FLT3-мутантным ОМЛ. Мидостаурин улучшил 4-летнюю общую выживаемость (ОВ) на 7,1%, при использовании в индукции даунорубицин-цитарабин и высокие дозы цитарабина в консолидации у пациентов в возрасте от 18 до 59 лет показатель улучшился с 44,3 до 51,4%.

У больных моложе 50 лет использование идарубицина в дозе 12мг/м² привело к полной ремиссии в 60-70% случаев. Для сравнения эффективности препаратов идарубицина и даунорубицина проведен метаанализ 29 исследований. Использование высоких доз и даунорубицина и идарубицина привели к 5-летней выживаемости от 40% до 50% [61].

Пациентам пожилого возраста (60 лет и старше) при невозможности проведения интенсивной химиотерапии из-за разных хронических заболеваний, коморбидного статуса, выбор курсов цитостатического лечение незначителен и состоит из паллиативной помощи и терапией низкой интенсивности. Лечение малыми дозами цитарабина Ara-C и/или гипометилирующими средствами называется - *терапия низкой интенсивности*. Общая выживаемость при такой терапии низкая и составляет всего лишь 5-6 месяцев, но, обычно пациенты переносят хорошо. К полной ремиссии приводит в 15 – 25% случаев.

Основной целью индукционной терапии является достижение исходной полной гематологической ремиссии (ПР). Последующее лечение определяется тем, достиг ли пациент полного ответа по сравнению с меньшим ответом (т.е. рефрактерным заболеванием). После начала программной химиотерапии на 14 – 21 день для проверки эффективности лечения осуществляется *оценка ответа*. Миелограмму проводят, когда абсолютное количество нейтрофилов >1000/мкл и количество тромбоцитов >100 000/мкл после индукционной терапии. Если в пунктате КМ определяется бластные клетки менее 5% на подсчете 500 - 1000 клеток при нормальном соотношении всех ростков гемопоэза, так же в гемограмме количество нейтрофилов более $1,0 \times 10^9$ /л, тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л с учетом отсутствия экстрамедуллярных очагов лейкемического роста, тогда констатируется *полная ремиссия*.

При проведении миелограммы на 14-21 день курса химиотерапии определяется количество клеток <10% -20% и остаточных бластов <5% - 10%), то можно повторить второй цикл такого же индукционного режима. При сомнительном результате, необходимо повторить пункцию костного мозга за 5-7 дней до начала следующей терапии. В случае констатирования гипоплазии или значительной циторедукции с низким % остаточных бластов – дождаться восстановления костного мозга – повторить пункцию костного мозга через 7-14 дней.

Отсрочить начало следующего курса используется только при наличии тяжелых, некупирующихся инфекционных процессов (бактериальные: сепсис, септический шок; грибковые: инвазивный аспиргиллез, гепатолиенальный кандидоз; вирусные: гепатиты В и С с печеночной недостаточностью, вирусный энцефалит и т.д.) и выраженных нарушений функции жизненно важных органов.

При нормальных показателях бластов в костном мозге после индукционного курса «7+3», максимальное время удлинения межкурсового интервала составляет 35 дней. Вторая контрольная пункция проводится после восстановления показателей периферической крови. После первого индукционного курса сохраняется агранулоцитоз (лейкоциты меньше $1,0 \times 10^9/\text{л}$) 35 дней и более необходимо для выяснения причины выполнить:

- пункцию костного мозга;
- ИФА и ПЦР на вирусные гепатиты В и С, на цитомегаловирусную и герпетическую инфекцию;
- трепанобиопсию (иммуногистохимическое исследование антигенов вирусов семейства герпеса и вирусов гепатитов в трепанобиоптате).

Таким образом, индукционный курс при всех вариантах ОМЛ, кроме МЗ, состоит из 1 или 2 курсов. Назначение второго курса зависит от достижения полной ремиссии. В случае не достижения полной ремиссии, состояние пациента обозначается как *первичная резистентность*. И назначаются протоколы химиотерапии рефрактерных форм ОМЛ.

Рефрактерные/резистентные формы ОМЛ – это состояние, когда после 2 курсов индукционной терапии не достигается полный ответ. Такое состояние встречается в 10% - 40% случаев. На сегодняшний день нет высокоэффективных и стандартизованных режимов химиотерапии этих форм ОМЛ. И недостижение полной ремиссии после первого индукционного курса является фактором неблагоприятного прогноза ОМЛ, пациенты относятся к группе высокого риска возможного развития рецидива. Данные пациенты сразу после первого курса рассматриваются в качестве потенциальных кандидатов для проведения аллогенной ТГСК.

Пациентам и их потенциальным донорам (сibsы, родные братья и сестры, родители) проводятся HLA-типирования и оцениваются возраст, соматический статус, хронические заболевания, результаты цитогенетического, молекулярно-генетического исследования и предпочтения самого пациента.

Для лечения рефрактерных форм ОМЛ используются режимы FLAG-IDA, HAI, HAM и другие. По литературным данным после режима FLAG-IDA в 30 – 50% случаев достигаются ПР [7,68].

2.7.2 Консолидация ремиссии.

Цель консолидационных курсов - это дальнейшее угнетение лейкозных клеток, не дать им вновь прогрессировать. С этой целью используются интенсивные и высокодозные режимы.

После достижения ПР пациентам проводится консолидация с режимами, которые включают цитарабин. В клинической практике активно используется введение 2-4 курсов высокодозного цитарабина (HiDAC; 2000-3000 мг/м²), особенно у больных моложе 60 лет, протоколы курсов указаны в таблице 7 [22]. Пациентам с высокой группой риска после достижения ремиссии проводят 1 или 2 курса консолидации, затем решается вопрос о трансплантации ГСК, которая является терапией выбора при первой ремиссии. В случаях отсутствия возможности аллогенной трансплантации ГСК выполняется не менее 2х консолидирующих курсов.

У пациентов в возрасте старше 60 лет вопрос консолидации решается индивидуально. Зависит от общего состояния, соматического статуса и лечение, может варьировать от аллогенной ТГСК с кондиционированием пониженной интенсивности до проведения паллиативной терапии или адекватного ухода без специфического лечения.

На фоне консолидационной терапии повторяют миелограмму перед каждым курсом ХТ для контроля количество бластных клеток и состояние гемопоэза.

2.7.3 Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия назначается после консолидирующих курсов и длится 2 года. Режимы и схемы получения препаратов поддерживающей терапии указаны в таблице 8.

Таблица 8. Режимы поддерживающей терапии [7]

Поддерживающая терапия		
5+ЦФ	Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в день каждые 12 часов п/к или в/в 1-5 дни курса
	Циклофосфамид	650 мг/м ² в день в/в инфузия в течение 1 часа на 400 мл физ.раствора в 1-й день курса
5+6-МП	Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в день каждые 12 часов п/к или в/в 1-5 дни курса
	6-меркаптопурин	60 мг/м ² в день внутрь в 1-5 дни
6-меркаптопурин	6-меркаптопурин	50 мг/м ² в день, принимать внутрь под контролем ОАК, до двух лет
С FLT3 мутацией	Мидостаурин	50 мг каждые 12 часов внутрь, 1-28 дней, 4 недели, более 12 циклов
Мутации, не относящиеся к FLT3	Азациитидин	300мг внутрь ежедневно 1-14 дней, каждые 4 недели до прогрессии заболевания
Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза 6-МП
более 2,0x10 ⁹ /л	более 100x10 ⁹ /л	100% дозы
от 1,0x10 ⁹ /л	от 50x10 ⁹ /л	50% от дозы
до 2,0x10 ⁹ /л	до 100x10 ⁹ /л	
менее 1,0x10 ⁹ /л	менее 50x10 ⁹ /л	0%

Основной целью поддерживающей терапии является проведение минимально токсичной терапии, способной снизить риск развития рецидива. Пероральный азацитидин рекомендуется в течение 14 дней в 28-дневных циклах после достижения ремиссии для снижения риска рецидива среди пациентов старше 55 лет не кандидатов на аллогенную ТКМ. Пероральный азацитидин продлевает ОВ независимо от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) [22]. Пероральный азацитидин одобрен для продолжения лечения пациентов с ОМЛ в первой полной ремиссии после интенсивной индукционной химиотерапии, которым невозможно проведение интенсивной терапии, в том числе аллогенной ТКМ. Пациенты, получавшие мидостаурин во время индукции и консолидации, могут продолжать прием этих препаратов [34].

2.7.4 Таргетная терапия

В процессе изучения патогенеза острых лейкозов обнаружено, что под влиянием онкогенных факторов происходит мутации (транслокация, инверсия, делеция и т.д.) белков. У мутированных белков нарушаются функции, которые приводят к развитию гемобластозов. Например, мутации в генах FLT3, KIT, RAS способствуют повышению или угнетению транскрипционной активности PMLRARA, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, SEVPA или нарушается в генах NPM1, NUP98, NUP214 передача сигнала. Выявленные данные патогенетические молекулярные изменения привели к разработке новых «молекулярных» препаратов. Механизм действия их связан с влиянием на вышеуказанные мутированные белки.

Ярким примером таких препаратов является - иматиниб из группы ингибиторов тирозинкиназы. Его используют в лечении Ph позитивных ОЛ, наряду с программной ХТ. А, препараты с группы ингибиторов тирозинкиназы с влиянием на FLT3: мидостаурин (PKC412), лестауртиниб (CEP-701), сунитиниб (SU11248)] не показали достаточного эффекта в монорежиме у больных с рецидивами ОМЛ с мутацией FLT3. На сегодняшний день изучение этих препаратов продолжается с целью сочетанного применения в программной ХТ в будущем. Надо помнить, при наличии мутации FLT3 и транслокации t(9;22) всем пациентам обязательно должны проводить аллогенную ТГСК.

2.7.5 Сопроводительное лечение

Проведение курсов химиотерапии чаще осложняются из-за токсического влияния на внутренние органы цитостатиков, присоединением инфекции бактериального, вирусного, грибкового генеза и т.д. ХТ всегда сопровождается назначением дополнительных препаратов для предупреждения возможных осложнений. Для профилактики осложнения проводятся следующие мероприятия:

- Контроль показателей гемограммы, электролитов крови, показателей функции внутренних органов по биохимическим анализам,

- коагуляционных тестов, особенно при кровотечениях, по показаниям посева крови и биологических жидкостей на гемокультуру, КТ легких.
- Мониторинг состояния гемопоэза на предмет миелотоксического агранулоцитоза (анемии, тромбоцитопении, нейтропении):
 - При тяжелых анемиях трансфузии эритроцитарной взвеси. Целевой уровень гемоглобина 80–100 г/л;
 - С целью купирования геморрагического синдрома трансфузии тромбоконцентрата. Целевой уровень тромбоцитов в пределах $20,0\text{--}50,0 \cdot 10^9/\text{л}$;
 - Для лечения нарушений коагуляционного гемостаза, ДВС-синдрома — свежемороженая плазма 10 мл/кг в сутки.
 - Для предупреждения осложнений агранулоцитоза проводятся изоляция больного, гигиена кожи, слизистых полости рта, промежности, стерилизация пищи (дается только прошедшая термическую обработку пища);
 - в случаях ожидаемого периода нейтропении более 14 дней — профилактическое использование антимикотиков (флюконазол, позконазол);
 - лечение осложнений вследствие агранулоцитоза — фебрильной нейтропении без локальных очагов инфекции (или с их наличием) в соответствии с протоколом эмпирической противомикробной терапии фебрильной нейтропении [26];
 - гидратационная терапия (от 1,5–3,0 до 6,0 л солевых растворов);
 - аллопуринол 0,3 г/сут с целью профилактики синдрома массивного лизиса опухоли;
 - противорвотная терапия: реглан (метоклопрамид) 5–10 мг — 3–4 раза в сутки или 10 мг внутримышечно, внутривенно, максимальная суточная доза — 60 мг; зофран (ондасетрон) 8 мг внутривенно или внутрь перед введением эметогенных (вызывающих тошноту и рвоту) препаратов с последующим введением 8–4 мг каждые 12 ч.

Дальнейшее ведение

После завершения этапов индукции и консолидации по протоколу, пациенты переходят на поддерживающую терапию, которая длится 2 года. После окончания поддерживающей терапии при сохранении полной ремиссии пациенты находятся на динамическом наблюдении у гематолога по месту жительства в течение 5 лет.

2.8 Рецидив заболевания

Если при наблюдении пациента выявляется увеличение бластных клеток костного мозга $\geq 5\%$; или повторно появляются бласты в крови как минимум в 2 образцах ПК с интервалом не менее одной недели; или развивается экстрамедуллярные очаги, тогда, состояние расценивается как рецидив заболевания. К сожалению, рецидив развивается у 60-70% больных

в течение 3 лет. В целом, прогноз пациентов после рецидива неблагоприятен.

3. ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

3.1 Определение ОЛЛ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это гетерогенное злокачественное заболевание системы крови, происходящее из клеток-предшественниц лимфоидного ряда гемопоэза с клональной пролиферацией и нарушением дифференцировки лейкозных клеток, угнетением нормального кроветворения и вовлечением в процесс различных органов и систем организма (ЦНС, яички, лимфатические узлы, селезенка, печень и т.д.) [21,31].

3.2 Эпидемиология ОЛЛ

Пик заболеваемости ОЛЛ наблюдается у детей. 60 % пациентов ОЛЛ моложе 20 лет [21]. Второй пик заболеваемости развивается в возрасте 50–60 лет [8]. Чем старше возраст, тем чаще заболевают. Ежегодно заболеваемость возрастает с 0,39 случая на 13 100 000 населения в возрасте 35–39 лет, до 2,1 случая на 100 000 населения — в возрасте ≥ 85 лет, по статистике регистров. У взрослых пациентов В-ОЛЛ 20–30% случаев выявляется филадельфийская хромосома.

3.3 Классификация ОЛЛ

Для определения конкретных видов ОЛЛ используются иммунофенотип и цитогенетические/молекулярные признаки [65,66,70]. Коды ОЛЛ по международной классификации болезней (МКБ) 10 и МКБ 11 представлены в таблице 9.

Таблица 9. Классификация ОЛЛ по МКБ 10 и МКБ 11 [6]

Код	Название
МКБ-10	
C91.0	Острый лимфобластный лейкоз / лимфома
C83.5	Лимфобластная (диффузная) лимфома
МКБ-11	
2B33.3	Лимфоидный лейкоз, не классифицированный острый лимфобластный лейкоз
XN5J37	Лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников, NOS (недифференцированный) острый лимфобластный лейкоз, NOS (без специфических характеристик)
2A90.5	Т-клеточная лимфома или лейкоз взрослых, ассоциированная с Тклеточным лимфотропным вирусом типа 1 Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз
2A85.6	Лимфома Беркитта, включая лейкоз Беркитта Острый лимфобластный лейкоз типа Беркитта

ХН8F29	Лимфобластный лейкоз/лимфома из ранних предшественников Т клеток (ETP /early T-precursor/ lymphoblastic leukaemia/lymphoma)
ХН8NN2	Беркиттоподобная лимфома с абберацией 11q Острый лимфобластный лейкоз, зрелый В-клеточный тип

Большинство случаев ОЛЛ имеют повторяющиеся цитогенетические и молекулярные аномалии, которые влияют на фенотип, естественное течение и прогноз заболевания. Примечательно, что В-клеточный ОЛЛ (В-ОЛЛ) и Т-клеточный ОЛЛ (Т-ОЛЛ) имеют разные характерные повторяющиеся цитогенетические и молекулярные особенности [6]. С учетом появления новых уточняющих цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей в 2022 году [60] пересмотрен классификации ОЛЛ по ВОЗ (таблица 10).

Таблица 10. Классификация острых лейкозов по ВОЗ 2022г. [16]

Новообразования из предшественников В-клеток	
	В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома
	В-лимфобластный лейкоз/лимфома, БДУ (без дополнительного уточнения)
	В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с гипердиплоидией
	В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с гиподиплоидией
	В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с внутривитрихромосомной амплификацией хромосомы 21 (iAMP21)
	В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием BCR::ABL1
	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с BCR::ABL1- like признаками
	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с реанжировкой KMT2A
	В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием ETV6::RUNX1
	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с ETV6::RUNX1- like признаками
	В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием TCF3::PBX1
	В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием IGH::IL3
	В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием TCF3::HLF
	В-лимфобластный лейкоз/лимфома с другими определенными генетическими аномалиями
Новообразования из предшественников Т-клеток	
	Т- лимфобластный лейкоз / лимфома
	Т-лимфобластный лейкоз/ лимфома, БДУ
	Лимфобластный лейкоз/лимфома из ранних предшественников Т клеток (ETP /early Tprecursor/ lymphoblastic leukaemia/lymphoma)

При наличии мутации t(9;22) - филадельфийская хромосома, характерной для хронического миелолейкоза выставляется Ph позитивный ОЛЛ. Транслокация гена abl из хромосомы 9 в плечо (bcr) 22 хромосомы называется филадельфийской хромосомой, в честь места открытия. Вследствие транслокации образуется химерный ген BCR-ABL, который синтезирует аномальную протеинкиназу p210 или p190. Тип p210 характерен для хронического миелолейкоза, а тип p190 для ОЛЛ. Наличие

этой генетической мутации ухудшает течение заболевание и прогноз у больных ОЛЛ становится неблагоприятным [2,52,65].

У больных с ОЛЛ в 70 % случаев выявляются пре-В-клеточные лимфобласты, которые экспрессируют ранний В-клеточный антиген (CD19). Они синтезируют мутированные иммуноглобулины. У 30% пациентов трансформируются на лейкозные клетки и у них обнаруживаются ранние антигены Т-клеток (CD5, CD8) и аномальные гены Т-клеточного рецептора. Иммунофенотипическая классификация ОЛЛ по Европейская группа по иммунологической характеристике лейкозов (EGIL) представлен в таблице 11, по АIEOP-BFM в таблице 12.

Таблица 11. Иммунофенотипическая классификация ОЛЛ (Европейская группа по иммунологической характеристике лейкозов (EGIL)) [6]

Маркеры ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов CD19+ и CD79a+ и/или сyCD22+	
CD 10-	ОЛЛ из про-В-лимфобластов (В-I)
CD10+ cγlg-	Common- ОЛЛ (В-II)
cγlg+ slg-	ОЛЛ из пре-В-лимфобластов (В-III)
slg+	ОЛЛ из фенотипически зрелых В-лимфобластов (BIV mature)
Ключевые маркеры для ОЛЛ из предшественников Т-лимфоцитов: сyCD3+ и CD7+	
сyCD3+ CD7 только	ОЛЛ из про-Т-лимфобластов (Т-I)
CD2+ и/или CD5+	ОЛЛ из пре-Т-лимфобластов (Т-II)
CD1a+	ОЛЛ из кортикальных Т-лимфобластов (Т-III)
sCD3+ CD1a-	ОЛЛ из фенотипически зрелых Т-лимфобластов (TIV)

Таблица 12. АIEOP-BFM классификация ОЛЛ [16]

Иммунологическая подгруппа	Иммунофенотипические особенности	Комментарий
В-I (pro-B)	CD10-	В-ОЛЛ линейные маркеры
В-II (common B)	CD10+	-
В-III (pre-B)	iIgM+	CD10-/+
В-IV (mature B)	κ+ или λ+	Возможно с FAB L1/L2 морфологией
Т-I (pro-T)	iCD3+ и CD7+	Т-ОЛЛ линейные маркеры
Т-II (pre-T)	CD2+, CD5+, CD8+	sCD3 +
Т-III (cortical T)	CD1a+	sCD3 + возможно
Т-IV (mature T)	CD1a- и sCD3+	sCD3strong, или sCD3возможно + с TCR+
ЕТР (дополнение к Т-I или ТII)	CD1a -, CD8 - обычно CD5 +/- и ≥1+ из HLA-DR, CD11b, 13, 33, 34, 65, 117	если CD5 strong +: ≥2+ из HLA-DR, CD11b, 13, 33, 34, 65, 117; sCD3 + может встречаться

Морфологические варианты ОЛЛ по ФАБ классификаций (1976):

- L1-вариант (пре В-клеточный тип) – ОЛЛ с микроформами бластов;
- L2-вариант (Т-клеточный тип) – ОЛЛ с гетерогенными бластами;
- L3-вариант (В-клеточный тип) – ОЛЛ с беркитоподобными бластами.

Данная классификация клинического значения не имеет и врачами гематологами в практике не используется.

3.4 Стратификация групп риска ОЛЛ

Стратификация групп риска при ОЛЛ включает факторы, связанные с пациентом, заболеванием (иммунофенотип, генетические аномалии) и ответом на терапию. В Казахстане используется система стратификации рисков, представленная ниже.

Критерии высокого риска при ОЛЛ у взрослых [32]:

- Пожилой возраст – >60 лет – высокий риск, от 30 до 59 лет – промежуточный риск;
- Количество лейкоцитов в дебюте $>30 \cdot 10^9/\text{л}$ при В-ОЛЛ и $>100 \cdot 10^9/\text{л}$ при Т-ОЛЛ;
- Иммунофенотип: Pro-B-ОЛЛ, ранний Т-ОЛЛ (по классификации AIEOP-BFM), зрелый Т-ОЛЛ Т-IV тип;
- Клональные цитогенетические аномалии – t(4;11)/MLL, t(1;19), t(9;22) / BCR-ABL1 и другие неблагоприятные мутации;
- Гиподиплоидия (менее 46 хромосом);
- Нейролейкоз;
- Отсутствие полной ремиссии после 1 индукционного курса;
- МОБ – уровень МОБ костного мозга после достижения ремиссии $\geq 10^{-3}$ с использованием специфической для пациента реаранжировки гена Ig/TCR.

Группа высокого риска выставляется при обнаружении хотя бы одного признака у больного. При отсутствии данных показателей пациента относят к *группе стандартного риска*. Если к 21-му дню программной ПХТ у пациента не достигается ремиссия, то пациента относят к *группе высокого риска* [52].

3.5 Диагностика ОЛЛ

Гемограмма. Количество лейкоцитов может меняться от агранулоцитоза $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ до гиперлейкоцитоза $700 \cdot 10^9/\text{л}$; увеличение числа лейкоцитов выше $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечается у 60% больных, выше $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$ – у 10%; тромбоцитопения менее $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ определяется у 60% больных, так же может наблюдаться нормохромная анемия [21].

Миелограмма. При пункции КМ обнаруживается увеличение бластных клеток 20% и более, вытеснение лимфобластами нормального гемопоэза с угнетением эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков.

Цитохимические реакции. Лимфобласты дают позитивную реакцию к гликогену, негативную реакцию на миелопероксидазу и липидам.

Иммунофенотипирование. Это исследование проводится для определения варианта ОЛЛ, на исследование возьмут бластных клеток как из КМ, так из периферической крови. С учетом наличия и выраженности экспрессии определенных антигенов верифицируется подтип ОЛЛ:

- Антигены, специфичные для В-лимфобластов – CD10+, CD19+, CD79a+, cCD22+, sCD22+, CD24+, PAX+, TdT+, возможна экспрессия CD34+, CD20+;
- Антигены, специфичные для Т-лимфобластов – CD1a+, CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8+, CD34+ [59].

Иммунофенотипические варианты ОЛЛ представлены в таблице 10.

Цитогенетика ОЛЛ.

Хромосомные аномалии при ОЛЛ разделяются на количественные или структурные. Гиперплоидия — это увеличение количества хромосом больше 46 и встречается в 5-15% случаев ОЛЛ у взрослых. Гипоплоидия — это снижение количества хромосом меньше 46 и выявляется в 2-8 % случаев ОЛЛ. Прогноз при изменениях количества хромосом - неблагоприятный. Стандартное цитогенетическое исследование бластов является единственным методом, при котором анализируется весь хромосомный набор человека. Но, этот метод готовится долго, иногда даже из-за отсутствия делящихся клеток (митозов) выполнить невозможно. В таких случаях выполняется FISH (флуоресцентная гибридизация in situ) исследование на разные мутации. Например, t(9;22) (q34; q11) - BCR-ABL и t(4;11) – MLL-AF4 при В-ОЛЛ [33,42,45].

Преимуществом метода FISH является возможность исследовать не только клеток в фазе митоза, но и тех, что находится в интерфазе, так же количество исследуемых клеток не ограничено, возможно до сотни. Но, по методу FISH анализируются только те участки хромосом, где имеются молекулярные зонды. К сожалению, невозможно рассмотреть весь хромосомный набор целиком.

Цитогенетические особенности. Обычное кариотипирование и FISH метод выявляют повторяющиеся цитогенетические и/или молекулярные аномалии примерно в 80% случаев В-ОЛЛ и в 50-70% случаев Т-ОЛЛ [67]. В отдельных случаях могут проявляться количественные аномалии (например, гипердиплоидия, гиподиплоидия), структурные изменения (например, транслокации, инверсии, делеции) или и то и другое [33,45,59].

Люмбальная пункция. Всем больным ОЛЛ должна выполняться люмбальная пункция с микроскопией осадка ликвора для исключения нейролейкоза.

Дополнительные обследования:

- Первичный осмотр со сбором жалоб, анамнеза заболевания и жизни. Оценка общего состояния по ECOG (ВОЗ).

- Для характеристики размеров, структуры инфильтрированных органов, наличие образований и свободной жидкости КТ и/или ядерно-магнитнорезонансная томография грудного сегмента, брюшного сегмента, головы, малого таза (по показаниям).
- КТ/МРТ головы с контрастом при неврологических симптомах.
- При получении «сухих» пунктатов проведение трепанобиопсии.
- Биохимический анализ крови (глюкоза, натрий, калий, кальций, креатинин, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, билирубин, мочевины, общий белок, мочевины, креатинин).
- Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген.
- Общий анализ мочи (для исключения макро- и микрогематурии, лейкоцитурии, бактериурии).
- ПЦР на вирусные инфекции (вирусные гепатиты, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, вирус Varicella, вирус Zoster), ВИЧ.
- ПЭТ/КТ при большой опухолевой массе в средостении, лимфобластных лимфомах для оценки ответа на терапию.
- УЗИ органов брюшной полости для исключения гепатоспленомегалии, лимфоаденопатии абдоминальных лимфатических узлов.
- УЗИ мошонки по показаниям.
- УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов.
- ЭКГ - нарушение ритма и проводящей системы сердца.
- ЭхоКГ - признаки сердечной недостаточности (фракция выброса меньше 60%), снижение сократимости, диастолическая дисфункция, легочная гипертензия, пороки и регургитации клапанов.
- ФГДС - признаки эзофагита, гастрита, дуоденита, язвенные дефекты слизистых желудка и 12 перстной кишки.

3.6 Лечение острого лимфобластного лейкоза

Лечение пациентов с ОЛЛ проводится программной полихимиотерапией, которая состоит из курсов индукции, консолидации и поддерживающей терапии с профилактикой и лечением нейрорлейкоза. Так же, у пациентов с высоким риском рецидива рассматривается аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В общей сложности лечение длится около двух лет.

Перед началом химиотерапии необходимо стабилизировать состояние пациента и контролировать сопутствующие заболевания, такие как инфекции, кровотечение, гиперурикемия, обезвоживание, нарушение функции почек, анемия и тромбоцитопения и т.д. Назначение гидроксимочевины или глюкокортикоидов могут использоваться для

циторедукции. Комбинированная химиотерапия является основным методом лечения больных ОЛЛ.

3.6.1 Лечение Ph негативного острого лимфобластного лейкоза у взрослых в возрасте 18-65 лет ALL-2022 Kz (Hoelzer et al.)

В Казахстане используется модифицированный для нашей республики клинический протокол лечения ОЛЛ, пересмотренный в 2022 году (таблица 13) [6], который состоит из *предфазы, индукции ремиссии, консолидации ремиссии и поддерживающей терапии*. Программная ПХТ по протоколу ALL-2022 Kz (Hoelzer et al.) пересмотрен группой врачей-гематологов РК с участием специалиста по острым лейкозам мирового уровня, немецким гематологом D.Hoelzer.

Таблица 13. Протокол ALL-2022 Kz (Hoelzer et al.) [6]

Препарат	Доза	Время	Дни
Предфаза (1-6 дни) 1 неделя			
Профилактика нейрорлейкоза	Инtrateкально: метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг		1, 6 дни
Дексаметазон	10 мг/м ²	в/в	1 – 6 дни
Циклофосфамид	200 мг/м ²	в/в за (1 ч.)	4 – 6 дни
*Ритуксимаб	375 мг/м ²	в/в	6 день
Индукция I (7-21 дни) 2-3 неделя			
Дексаметазон	10 мг/м ²	в/в или внутрь	7 – 11 дни
Даунорубицин	90 мг/ м ² (45 мг/ м ² ≥55 лет)	в/в (за 15 минут)	7 – 8дни
Винкристин	2 мг	в/в болюс	7, 14, 21 дни
L-аспарагиназа	10000 Ед, если масса тела ≤50кг 5000Ед/м ² ;	в/в (1 ч.)	14, 16, 18 дни
Профилактика нейрорлейкоза	Инtrateкально: метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг		20 день
Пункция костного мозга			21 день
Индукция II (24-49 дни) 4-6 неделя			
Циклофосфамид	1000 мг/м ²	в/в (1ч.)	24, 44 дни
*Ритуксимаб	375 мг/м ²	в/в	24, 44 дни
Цитарабин	75 мг/м ²	в.в (1ч.)	26-29, 33-36, 40-43 дни
6-Меркаптопурин	60 мг/м ²	внутри	31-44 дни
<i>Профилактика нейрорлейкоза</i>	Инtrateкально: метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг		34 день
Пункция костного мозга + МРБ			44 день
Консолидация I (60 – 65 дни) 8-9 неделя			
Ритуксимаб	375 мг/м ²	в/в	60
Дексаметазон	10 мг/м ²	в/в или внутрь	60-65 дни
Винкристин	2 мг	в/в болюс	61 день
Метотрексат	18-35 лет: 3 г/м ² 35 – 55 лет: 1,5 г/м ² ≥ 55 лет: 1 г/м ²	в/в (в течение 24ч.)	61 день

Препарат	Доза	Время	Дни
Кальция или натрия фолинат по схеме	Начальная доза 50 мг/м ² При концентрации: 3 – 2 мкмоль/л – 45мг/м ² , 2– 1 мкмоль/л – 30мг/м ² , 1 – 0,25 мкмоль/л- 15 мг/м ² , ниже 0,25 отмена		62-63 день
Этопозид	250 мг/м ²	в/в (1ч.)	64, 65 дни
Цитарабин	1,5 г/ м ² x 2 раза в сутки	в/в (3ч.)	65 день
Пункция костного мозга			65 день
Консолидация II HDMTX / ASP (75 – 84 дни) 11-12 неделя			
Профилактика нейролейкоза	Инtrateкально: метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг		75 день
Метотрексат	18-35 лет: 3 г/м ² 35 – 55 лет: 1,5 г/м ² ≥ 55 лет: 1 г/м ²	в/в (в течение 24ч.)	76 день
Кальция или натрия фолинат по схеме	Начальная доза 50 мг/м ² При концентрации: 3 – 2 мкмоль/л – 45мг/м ² , 2– 1 мкмоль/л – 30мг/м ² , 1 – 0,25 мкмоль/л- 15 мг/м ² , ниже 0,25 отмена		77 день
L-аспарагиназа	10000 Ед, если масса тела ≤50кг 5000Ед/м ² ;	в/в (1 ч.)	78, 80, 82 дни
или ПЭГ- Аспаргаза	2000 Ед	в/в (2 ч.)	78 день
Консолидация III HDMTX / ASP (92 – 98 дни) 13-14 неделя			
Метотрексат	18-35 лет: 3 г/м ² 35 – 55 лет: 1,5 г/м ² ≥ 55 лет: 1 г/м ²	в/в (в течение 24ч)	92 день
Кальция или натрия фолинат по схеме	Начальная доза 50 мг/м ² При концентрации: 3 – 2 мкмоль/л – 45мг/м ² , 2– 1 мкмоль/л – 30мг/м ² , 1 – 0,25 мкмоль/л- 15 мг/м ² , ниже 0,25 отмена		93 день
L-аспарагиназа	10000 Ед, если масса тела ≤50кг 5000Ед/м ² ;	в/в (1 ч.)	94, 96, 98 дни
или ПЭГ- Аспарагиназа	2000 Ед	в/в (2 ч.)	94 день
Консолидация IV (99 – 105 дни) 14-15 неделя			
*Ритуксимаб	375 мг/м ²	в/в	99 день
Цитарабин	1 г/м ²	в/в (3 ч.)	100, 103, 105 дни
или Неларабин (для Т-ОЛЛ)	1,5 г/м ²	в/в (2 ч.)	100, 103, 105 дни
или Кладрибин (для Т-ОЛЛ)	0,2 мг/кг	в/в (2 ч.)	100-105 дни
или Циклофосфамид	250 мг/м ²	в/в (1 ч.)	100, 103, 105 дни
Консолидация V HDMTX / ASP (120 – 126 дни) 17-18 неделя			
Метотрексат	18-35 лет: 3 г/м ² 35 – 55 лет: 1,5 г/м ² ≥ 55 лет: 1 г/м ²	в/в (в течение 24ч.)	120 день

Препарат	Доза	Время	Дни
Кальция или натрия фолинат по схеме	Начальная доза 50 мг/м ² При концентрации: 3 – 2 мкмоль/л – 45мг/м ² , 2– 1 мкмоль/л – 30мг/м ² , 1 – 0,25 мкмоль/л- 15 мг/м ² , ниже 0,25 отмена		121 день
L-аспарагиназа	10000 Ед, если масса тела ≤50кг 5000Ед/м ² ;	в/в (1 ч.)	122, 124, 126 дни
ИЛИ ПЭГ- Аспарагиназа	2000 Ед	в/в (2 ч.)	122 день
Пункция костного мозга			126 день
Консолидация VI HDMTX / ASP (135 – 143 дни) 19-20 неделя			
Профилактика нейрорлейкоза	Инtrateкально: метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг		135 день
Метотрексат	18-35 лет: 3 г/м ² 35 – 55 лет: 1,5 г/м ² ≥ 55 лет: 1 г/м ²	в/в (в течение 24ч.)	136 день
Кальция или натрия фолинат по схеме	Начальная доза 50 мг/м ² При концентрации: 3 – 2 мкмоль/л – 45мг/м ² , 2– 1 мкмоль/л – 30мг/м ² , 1 – 0,25 мкмоль/л- 15 мг/м ² , ниже 0,25 отмена		137 день
L-аспарагиназа	10000 Ед, если масса тела ≤50кг 5000Ед/м ²	в/в (1 ч.)	139, 141, 143 дни
ИЛИ ПЭГ- Аспарагиназа	2000 Ед	в/в (2 ч.)	139 день
Консолидация VII: Реиндукция (156 – 175 дни) 22-25 неделя			
Профилактика нейрорлейкоза	Инtrateкально: метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг		156 день
Ритуксимаб	375 мг/м ²	в/в	157 день
Преднизолон	60 мг/м ²	в/в или внутрь	157-172 дни
Даунорубицин	30 мг/м ²	в/в (15 мин)	158, 165 дни
Винкристин	1 мг/м ²	в/в болюс	158, 165 дни
L-аспарагиназа	10000 Ед, если масса тела ≤50кг 5000Ед/м ²	в/в (1 ч.)	171, 173, 175 дни
ИЛИ ПЭГ- Аспарагиназа	2000 Ед	в/в (2 ч.)	171 день
Консолидация VIII HDMTX / ASP (190 – 196 дни) 27-28 неделя			
Метотрексат	18-35 лет: 3 г/м ² 35 – 55 лет: 1,5 г/м ² ≥ 55 лет: 1 г/м ²	в/в (в течение 24ч.)	190 день
Кальция или натрия фолинат по схеме	Начальная доза 50 мг/м ² При концентрации: 3 – 2 мкмоль/л – 45мг/м ² , 2– 1 мкмоль/л – 30мг/м ² , 1 – 0,25 мкмоль/л- 15 мг\м ² , ниже 0,25 отмена		191-192 день
L-аспарагиназа	10000 Ед, если масса тела ≤50кг 5000Ед/м ² ;	в/в (1 ч.)	192, 194, 196 дни
ИЛИ ПЭГ- Аспарагиназа	2000 МІ	в/в (2 ч.)	192 день
Консолидация IX HDMTX / ASP (210 –216 дни) 30-31 неделя			
Метотрексат	18-35 лет: 3 г/м ² 35 – 55 лет: 1,5 г/м ² ≥ 55 лет: 1 г/м ²	в/в (в течение 24ч.)	210 день

Препарат	Доза	Время	Дни
Кальция или натрия фолинат по схеме	Начальная доза 50 мг/м ² При концентрации: 3 – 2 мкмоль/л – 45мг/м ² , 2– 1 мкмоль/л – 30мг/м ² , 1 – 0,25 мкмоль/л- 15 мг/м ² , ниже 0,25 отмена		211 день
L-аспарагиназа	10000 Ед, если масса тела ≤50кг 5000Ед/м ²	в/в (1 ч.)	212, 214, 216 дни
ИЛИ ПЭГ- Аспарагиназа	2000 Ед	в/в (2 ч.)	212 день
Консолидация X (230 –236 дни) 32- 33 неделя			
Профилактика нейролейкоза	Инtrateкально: метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг		230 день
Ритуксимаб	375 мг/м ²	в/в	230 день
Цитарабин	1 г/м ²	в/в (3ч.)	231, 234, 236
ИЛИ Неларабин (для Т-ОЛЛ)	1,5 г/м ²	в/в (2ч.)	231, 234, 236 дни
ИЛИ Кладрибин (для Т-ОЛЛ)	0,2 мг/кг	в/в (2 ч.)	231-236 дни
ИЛИ Циклофосфамид	250 мг/ м ²	в/в(1 ч.)	231, 234, 236 дни
Консолидация XI HDMTX / ASP (252-259 дни) 36-37 неделя			
Профилактика нейролейкоза	Инtrateкально: метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4мг		252 день
Метотрексат	18-35 лет: 3 г/м ² 35 – 55 лет: 1,5 г/м ² ≥ 55 лет: 1 г/м ²	в/в (24 ч.)	253 день
Кальция или натрия фолинат по схеме	Начальная доза 50 мг/м ² При концентрации: 3 – 2 мкмоль/л – 45мг/м ² , 2– 1 мкмоль/л – 30мг/м ² , 1 – 0,25 мкмоль/л- 15 мг/м ² , ниже 0,25 отмена		254-255 день
L-аспарагиназа	10000 Ед, если масса тела ≤50кг 5000Ед/м ² ;	в/в (1 ч.)	255, 257, 259 дни
ИЛИ ПЭГ- Аспарагиназа	2000 Ед	в/в (2 ч.)	255 день
Консолидация XII HDMTX / ASP (270 –280 дни) 38-40 недели			
Метотрексат	18-35 лет: 3 г/м ² 35 – 55 лет: 1,5 г/м ² ≥ 55 лет: 1 г/м ²	в/в (24 ч.)	270 день
Кальция или натрия фолинат по схеме	Начальная доза 50 мг/м ² При концентрации: 3 – 2 мкмоль/л – 45 мг/м ² , 2– 1 мкмоль/л – 30мг/м ² , 1 – 0,25 мкмоль/л- 15 мг/м ² , ниже 0,25 отмена		271 день
L-аспарагиназа	10000 Ед, если масса тела ≤50кг 5000Ед/м ² ;	в/в (1 ч.)	272, 274, 276 дни
ИЛИ ПЭГ- Аспаргаза	2000 Ед	в/в (2 ч.)	272 день
Профилактика нейролейкоза	Инtrateкально: метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг		280 день
Пункция костного мозга + МРБ			280 день (40 недель от начала терапии)

Препарат	Доза	Время	Дни
Дни профилактики нейрорлейкоза (с 1 по 40 неделю протокола) – 10 интратекальных введений триплетов	Интратекально: метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг		Дни 1, 6, 20, 34, 75, 135, 156, 230, 252, 280
Поддерживающая терапия с 41 до 130 недели включительно т.е. до общей продолжительности лечения от его начала 2.5 года			
Метотрексат	20 мг/м ² в/в или внутрь		1 раз в неделю
Меркаптопурин	60 мг/м ² внутрь		Коррекция дозы в зависимости и от уровня лейкоцитов и тромбоцитов
Препарат	Доза	Дни	
Профилактика нейрорлейкоза	Интратекально: метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг		1 раз в 3 месяца до общего количества 4
* при CD20 ОЛЛ			

Предфаза

При установлении диагноза лечение следует начинать немедленно, желательно в специализированном стационаре с доступом в отделение интенсивной терапии. Предварительный этап терапии кортикостероидами (дексаметазон) в комбинации с другим препаратом (циклофосфамидом) назначают вместе с аллопуринолом 300 мг/м² и гидратацией в течение 5–7 дней. Объем инфузии у пациентов с гиперлейкоцитозом и при отсутствии сердечной и острой почечной недостаточности составляет 3000 мл/м², что превышает физиологическую потребность (40 мл/кг). 50% расчетного объема может быть введено перорально. Предфазовая терапия позволяет избежать в большинстве случаев синдром лизиса опухоли (СЛО).

Индукция ремиссии

Индукция ремиссии разделена на две фазы и длится 38 дней (с 7 по 44 дни курса). Целью индукционной терапии является достижение полной ремиссии, которая оценивается к 21 дню курса. Критерий полной ремиссии:

- когда в миелограмме бластные клетки составляют менее 5%, достаточная клеточность миелопоэза;
- отсутствие цитоза в ликворе;
- отсутствие МРБ (определяется на 44 день от начала терапии при отсутствии перерывов в лечении).

Если после завершения I фазы индукции ремиссия не достигнута (21й день курса), тогда пациента относят к группе высокого риска.

Консолидация ремиссии

Консолидация проводится с 60 по 280 дни и занимает более 7 месяцев. Протокол состоит из 12 курсов консолидации:

- Консолидация I включает 5 препаратов – высокие дозы метотрексата, промежуточные дозы цитарабина, этопозид, винкристин и дексаметазон и опционально ритуксимаб. Пациенты из группы высокого риска после консолидации I могут быть направлены в трансплантационный центр при наличии доноров для рассмотрения возможности проведения аллогенной трансплантации ГСК.
- Консолидации II-III, V-VI, VIII-IX, XI-XII построены по единому плану и включают высокие дозы метотрексата и аспарагиназу.
- Консолидации IV, X включают промежуточные дозы цитарабина (1 г/м^2) и зависят от иммунологического варианта ОЛЛ. При В-ОЛЛ вводят ритуксимаб и циклофосфамид, при Т-ОЛЛ неларабин или кладрибин (возможно так же введение при отсутствии кладрибина флударабина).
- Консолидация VII единственный курс реиндукции, аналогична 1 фазе индукции ремиссии, но с заменой дексаметазона на преднизолон и снижением дозы даунорубицина (с курсовой дозы 180 мг/м^2 до 60 мг/м^2).

Поддерживающая химиотерапия

Поддерживающая терапия осуществляется амбулаторно с 41 по 130 неделю лечения. Поддерживающая терапия проводится при:

- статус заболевания - ремиссия (по протоколу проводится на 179 день пункция костного мозгань);
- отсутствие инфекционных осложнений;
- лейкоциты более $2,5 \times 10^9/\text{л}$;
- гранулоциты более $0,75 \times 10^9/\text{л}$;
- тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$.

Поддерживающая терапия не используется после аллогенной ТГСК. Большинство стандартных поддерживающих схем состоят из ежедневного приема 6-меркаптопурина, еженедельного приема метотрексата внутривенно и ежемесячных импульсных доз винкристина и преднизолона (таблица 13).

3.6.2 Профилактика и лечение нейролейкоза

Всем пациентам проводится люмбальная пункция в первый день предфазы с интратекальным введением триплета – метотрексата 15 мг, цитарабина 40 мг и дексаметазона 4 мг. За период индукции и консолидации проводятся 10 люмбальных пункций: в дни 1, 6, 20, 34, 75, 135, 156, 230, 252, 280. На этапе поддерживающей терапии – 1 раз в 3 месяца до 4 пункций. Итого за время проведения протокола выполняется 14 диагностических пункций с интратекальным введением цитостатиков.

Критериями нейролейкоза является выявление более 5 клеток с морфологией бластов или лимфоцитов в ликворе и ИФТ. Повышение количества лейкоцитов в спинномозговой жидкости более 5 клеток в мкл

необходимо дифференцировать с менингитом. При нейролейкозе обычно менингеальный синдром и лихорадка отсутствуют.

Больным проводится краниоспинальное облучение в дозе от 18 до 24Гр при невозможности выполнить весь режим программы введение цитостатиков путем люмбальной пункции вследствие осложнений или технических трудностей.

При наличии неврологической симптоматики требуется выполнить следующее:

- КТ и/или МРТ головного мозга.
- Люмбальная пункция, включая подсчет клеток, биохимический анализ и цитологию для пациентов с неврологическими нарушениями.

Критерии ответа при нейролейкозе:

- Ремиссия: достижение отсутствия бластов в спинномозговой жидкости.
- Рецидив ЦНС: определение лейкоцитов ≥ 5 /мкл в спинномозговой жидкости с наличием бластов или клиники в виде паралича лицевого нерва, поражение мозга без других причин.

3.6.3 Лечение Ph позитивного острого лимфобластного лейкоза

Если у пациента обнаруживается мутация t (9; 22) /BCR-ABL к программной ПХТ добавляются ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) [6,37,38,39,42]. Используется протокол лечения Ph позитивного ОЛЛ у взрослых в возрасте 18-65 лет Ph+All-2022 Kz (Hoelzer et al.) (таблица 14).

Таблица 14. Протокол Ph+ALL – 2022 KZ (Hoelzer et al.) [6]

Препарат	Доза	Время	Дни
<i>Предфаза (1-6 дни) 1 неделя</i>			
Дексаметазон	10 мг/м ²	в/в.	1 – 6 дни
Циклофосфамид	200 мг/м ²	в/в (1 ч)	3 – 6 дни
*Ритуксимаб	375 мг/м ²	в/в	6 день
<i>Индукция I (7-27 дни) 2-3 неделя</i>			
Дексаметазон	6 мг/м ²	в/в или внутрь	7 – 28 дни
Иматиниб	400-600мг/сут	внутри	7 – 36 дни
ИЛИ Дазатиниб	140 мг	внутри	7-36 дни
Люмбальные пункции	метотрексат 15 мг цитарабин 40 мг дексаметазон 4 мг	Интрастекально	1,7,14,21,28,35
Пункция костного мозга			36 день
<i>Индукция II (28-49 дни) 4-7неделя</i>			
*Ритуксимаб	375 мг/м ²	в/в	37 день
Иматиниб	400-600мг/сут	внутри	37-70 дни
ИЛИ Дазатиниб	140 мг	внутри	37-70 дни
L-аспарагиназа	5000 Ед/м ²	в/в	37, 44, 51, 58, 65 дни
Пункция костного мозга (+МРБ)			70 день
<i>Консолидация I (71 – 105 дни)</i>			
Метотрексат	500 мг/м ²	в/в -в течение 2 ч	77, 91 день

Препарат	Доза	Время	Дни
Кальция или натрия фолинат по схеме	Начальная доза 50 мг/м ² При концентрации: 3 – 2 мкмоль/л - 45 мг/м ² , 2– 1 мкмоль/л – 30мг/м ² , 1 – 0,25 мкмоль/л- 15 мг\м ² , ниже 0,25 отмена		
Иматиниб	600 мг	внутри	71-105 дни
ИЛИ Дазатиниб	140мг	внутри	71-105 дни
Меркаптопурин	25 мг/м ²	внутри	71-105 дни
Аспарагиназа	10000Ед/м ²	в/в	78, 92 дни
Пункция костного мозга			75 день
Для получения максимального ответа рекомендуется блинатумумаб. Если он не доступен, и индукция была с иматинибом, то перевод на дазатиниб или нилотиниб.			
<i>Консолидация II (106 – 133 дни)</i>			
Иматиниб	600 мг	внутри	106–133 дни
ИЛИ Дазатиниб	140 мг	внутри	106–133 дни
Дексаметазон	6 мг/м ²	в/в	106–120 дни
Идарубицин	6 мг/м ²	в/в	106, 120 дни
Винкрестин	2 мг	в/в	106, 120 дни
<i>Консолидация III (133–161 дни)</i>			
Иматиниб	600 мг	внутри	133-161 дни
ИЛИ Дазатиниб	140 мг	Внутри	133-161 дни
Меркаптопурин	25 мг/м ²	внутри	133-161 дни
Цитарабин	50 мг/м ²	в/в	135–138 дни 149–152 дни
Аспарагиназа	10 000 ЕД/м ²	в/в	141, 155 дни
Пункция костного мозга +МОБ 161 день			

Для пациентов с Ph+ОЛЛ рекомендуется аллогенная ТГСК (родственная, неродственная, аллогенная, гаплоидентичная), а не аутологическая ТГСК и химиотерапия.

Поддерживающая терапия для Ph+ ОЛЛ относится к длительному лечению ИТК с низкоинтенсивной химиотерапией или без нее. Назначается тот же ИТК. Поддерживающую терапию следует начинать сразу же после консолидирующей терапии (или после индукции ремиссии для пациентов, которым консолидация не проводилась). Для пациентов, перенесших ТГСК, ИТК следует возобновить как можно скорее после восстановления показателей крови. Продолжительность терапии зависит от ситуации и глубины ответа. При > MR4 (т. е. VCR-ABL1 меньше 10-4) лечение проводится не менее двух лет.

Для пациентов с обнаруживаемой МОБ (т.е. 10 -4,5) рекомендуется для улучшения молекулярного ответа блинатумумаб, замена ИТК или высокие дозы метотрексата. При неопределяемой МОБ т. е. ≥MR4,5; VCR/ABL1 ≤10–4,5 можно сразу переходить к аллоТГСК. У пациентов, не являющихся кандидатами на аллоТГСК подход, зависит от уровня МОБ. Для пациентов с выявляемой МОБ (т. е. 10-4,5) рекомендуется лечение блинатумумабом. Или же ИТК и комбинированная химиотерапия. АутоТГСК не

рекомендуется т.к. ее токсичность превосходит в данной ситуации эффективность. Для пациентов с неопределяемой МОБ ($\geq MR4,5$; $BCR/ABL1 \leq 10^{-4,5}$), которые не являются кандидатами на трансплантацию, рекомендуется проведение поддерживающей терапии до рецидива.

3.6.4 Лечение рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ

Пациентам с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ показана трансплантация ГСК при условии достижения ремиссии заболевания. Поэтому, всем пациентам и их сибсам проводится HLA-типирование для определения совместимости по генотипу. ТГСК рассматривается после первого курса консолидации при наличии совместимого родственного или неродственного донора [37,52,65].

При отсутствии полной ремиссии после индукционного курса, проводят лечение по программам для резистентных форм (FLAG±Ida, HyperCVAD, ALL-Rez BFM 2002 – таблица 15) и иммунотерапию (например, блинатумомаб, инотузумаб озогамин, терапия Т-клетками с химерными антигенными рецепторами). При достижении ремиссии на фоне данных курсов и наличии совместимого донора по HLA проводится аллогенная ТГСК [46,50].

Таблица 15. Протокол HyperCVAD/HD-Mtx-Ara-C[6]

Курс/Препарат	Доза	Дни
HyperCVAD	Курсы 1, 3, 5 и 7	
Циклофосфан	2 x 300 мг/м ² в/в (3 ч)	1-3
Винкристин	2 мг в/в	4, 11
Доксорубин	50 мг/м ² (2 ч или 24 ч)	4
Дексаметазон	40 мг	1-4, 11-14
HD-Mtx-Ara-C	(Курсы 2, 4, 6 и 8)	
Метотрексат	1 г/м ² в/в (24 ч)	1
Цитозар >60 лет	2 x 3 г/м ² в/в (2 ч) 1 г/м ²	2, 3
Метилпреднизолон	2 x 50 мг	1-3
Профилактика нейтролейкоза	Каждый курс до 16, 4 или 8 пунктов в зависимости от группы риска	
Метотрексат	12 мг интратекально	2
Цитозар	100 мг интратекально	8
РОМР (поддерживающая терапия)	Проводится в течение 2-х лет	
6-Меркаптопурин	3 x 50 мг внутрь	Ежедневно
Метотрексат	20 мг/м ² внутрь	Еженедельно
Винкристин	2 мг/м ² в/в	Ежемесячно
Преднизолон	5 x 200 мг/сут внутрь	Ежемесячно

Для продолжение следующего курса необходимые условия: количество лейкоцитов выше $1 \cdot 10^9$ /л и тромбоцитов выше $50 \cdot 10^9$ /л. Курсы повторяются каждые 21 день от начала предыдущего.

3.7 Минимальная остаточная (резидуальная) болезнь (МОБ/МРБ)

Несмотря на успехи современных технологий терапии ОЛ, их рецидив возникает примерно у 20% детей и более чем у 50% взрослых. Поэтому чрезвычайно важно своевременно оценить прогностические критерии классификации риска и осуществлять во время лечения мониторинг остаточной (резидуальной) болезни [47].

Минимальной остаточной болезнью, или минимальной резидуальной болезнью называют присутствие в костном мозге небольшого количества лейкозных клеток, которые не могут быть обнаружены при световой микроскопии, но определяются более чувствительными методами исследования. Основные методы выявления МРБ – это проточная цитометрия и ПЦР. Чувствительность данных методов составляет не менее 10⁻⁴ степени, которое означает возможность определить одну лейкозную клетку среди 10000 нормальных клеток крови. Для оценки МОБ не используются стандартное цитогенетическое и FISH исследования из-за низкой чувствительности.

После завершения ХТ в определенные дни проводится исследование на определение наличие минимальной остаточной болезни. Обнаружение МОБ говорит о недостаточно эффективности проводимого цитостатического лечения, в виду чего, необходимо изменить терапевтическую тактику. Так же, применяется в программе лечения трансплантация КМ.

Методы оценки МРБ

Наиболее часто используемые методы оценки МОБ включают 8-цветную проточную цитометрию, специально разработанную для выявления аномальных иммунофенотипов МОБ, количественную полимеразную цепную реакцию (RQ-PCR) в режиме реального времени для обнаружения слитых генов (например, BCR-ABL1) и/или анализы на основе секвенирования следующего поколения NGS для обнаружения клональных реаранжировок в генах.

- Оценка МОБ осуществляется только у больных с полной клинико-гематологической ремиссией.
- Мониторинг МОБ позволяют оценивать эффективность проводимого лечения на молекулярном уровне.
- Обнаружение МОБ позволяет прогнозировать выживаемость, оценить эффект от ХТ.
- Количественная оценка МОБ является основным фактором для определения группы риска заболевания.
- На проточной цитометрии, если МОБ составил менее 10⁻³ считается хорошим ответом.
- Для анализа МОБ используется костный мозг.

Точки оценки МОБ:

- в конце первого индукционного курса - 6 недель от начала терапии;
- консолидационном курсе - 12-16 недель от начала терапии.

Наличие МРБ после цитостатического воздействия всегда ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и высокой частотой рецидивов, несмотря на продолжение химиотерапии, даже высокодозной.

Следующее понятие усложняющее течение заболевания это потеря ответа от предыдущих лечебных мероприятий и называется «*молекулярным рецидивом*». С момента обнаружения МРБ до развития гематологического рецидива с увеличением бластов выше 5% в миелограмме и активными клиническими проявлениями проходит около 2-4 месяцев.

Обнаружение МОБ после ТКМ показывает неблагоприятный прогноз. При несоблюдении протоколов химиотерапии не рекомендуется выполнять мониторинг МРБ.

ГЛАВА III. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

1.1 Понятие о ТГСК

ТГСК — это введение гемопоэтических стволовых клеток донора реципиенту с целью частичного или полного замещения кроветворения после назначения предварительной подготовки пациента с использованием химиопрепаратов или лучевой терапии обеспечивающих иммунологическую толерантность и приживление. С помощью пересадки обеспечивается восстановление кроветворения за счет здорового ГСК от донора в организм пациента [28]. ГСК находится у человека в костном мозге.

С момента выполнения в 1968 г. в США группой R. Good первой успешной аллогенной ТГСК ребенку с тяжелой формой врожденного иммунодефицитного состояния, она стала применяться в практике всё шире. По данным Европейского сообщества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) к 2012 году в мире проведено больше 1 миллиона ТГСК и ежегодно растет количество выполненных трансплантаций. Аллогенные ТГСК в основном растут за счет неродственных трансплантаций при ОМЛ.

В Республике Казахстан 29.12.2010г впервые проведена ТГСК пациентке с множественной миеломой. Процедура осуществлялась в отделении онкогематологии и ТКМ Республиканского научного центра неотложной медицинской помощи г.Астана. С этого периода в отделении проводятся все виды трансплантации ГСК у онкогематологических больных и с 2010 года по 2023 год реализовано 610 трансплантации костного мозга. Из них аллогенная ТГСК – 168, гаплоидентичная ТГСК – 166, аутологичная ТГСК – 276.

1.2 Регистры

Регистр — это организация, которая осуществляет поиск стволовых клеток от неродственных доноров и координирует связь медицинских

учреждений с донором и реципиентом. Каждый год производится сбор ГСК от более 20 тысяч доноров и доставляются пациентам, нуждающимся в ТГСК (Международные стандарты WMDA, 2023 (<https://www.giftoflife.org/posts/post/world-marrow-donor-day-2023-celebrates-41-million-donors-worldwide>)). В 2023 г. в глобальной Службе поиска WMDA числились более 41 млн потенциальных доноров ГСК. Количество доноров костного мозга с каждым годом растет.

Вероятность найти совместимого по HLA донора во многом зависит от этнической принадлежности реципиента. Из-за высокого генетического разнообразия гаплотипов HLA найти доноров для африканского и азиатского населения сложнее по сравнению с европейцами, так как количества доноров – добровольцев из этих стран совсем мало в всемирном регистре [4].

Эта проблема касается и нашу страну и в основном донорами для пациентов отделения онкогематологии и ТКМ Национального Научного онкологического центра г.Астана являются родственники (сibsы, родители). За более 10 летней практике трансплантации в центре неродственными донорами стали только 2 человека. В нашей стране в Национальном регистре доноров костного мозга на базе Республиканского Научно-производственного центра трансфузиологии РК г.Астана количество доноров КМ составляет около 11000 человек. При таком количестве доноров шанса найти совместимого донора казах очень мало. Работа над увеличением количества потенциальных доноров ГСК является первостепенным. Следующая база, где проводится поиск донора костного мозга — это единая информационная платформа Россия-Казахстан-Белорусь, далее поиск идет по международным регистрам (Европейские, Американская и т.д.).

Смертность, связанная с ТГСК, в среднем высока (примерно 20%), но варьирует у отдельных лиц в зависимости от факторов риска трансплантации, связанных с пациентом (например, возраста, сопутствующих заболеваний и т.д.). Кроме того, аллогенная ТГСК может привести хроническим патологическим состояниям – хроническая РТПХ, хроническая цитопения, вторичный злокачественный опухоль, бесплодие.

Для молодых пациентов из группы высокого риска в первой полной ремиссии рекомендуется аллоТГСК, и вместе с миелоаблативной ХТ приводит к более высокой выживаемости, примерно 45% через 10 лет. Для пациентов старше 45 лет, можно использовать кондиционирование пониженной интенсивности.

1.3 Виды трансплантаций

Делятся по источникам ГСК:

- *Аутологичная ТГСК* (ауто-ТГСК) – стволовые клетки забираются от самого больного при ремиссии заболевания в межкурсовом периоде. После

высокодозного курса ХТ назначается для восстановления гемопоэза у больных с множественной миеломой, лимфомами и т.д.

- *Аллогенная ТГСК* – источниками стволовых клеток становятся доноры, 100% совместимые по HLA системе, затем ГСК переливаются реципиенту. Доноры делятся на родственный (сиблинг) или не родственный. Сиблинги – это родные братья и сестры от одного отца и одной матери.

- *Гаплоидентичная ТГСК* – трансплантация ГСК проводится от частично совместимого донора по HLA системе, который составляет от 50 до 99%. Чаще частично совместимыми донорами становятся родные братья, сестры, родители.

- *Сингенная ТГСК* – донором гемопоэтических СК становится однойцовый (монозиготный) близнец.

1.4 Показания и противопоказания к ТГСК

Показания к ТГСК:

- Острые лейкозы с группы высокого риска.

Противопоказания к ТГСК:

1. Тяжелое нарушение функции внутренних органов:

- почечная недостаточность (уровень креатинина крови более 0,25 ммоль/л);
- печеночная недостаточность (уровень общего билирубина более 40 мкмоль/л);
- дыхательная недостаточность (PaO₂ менее 70 мм рт. ст.);
- сердечная недостаточность (фракция изгнания левого желудочка менее 40-45%).

2. Неконтролируемые бактериальные, вирусные, грибковые инфекции на фоне их адекватной терапии.

3. Некоторым пациентам с гепатитами В и С после противовирусной терапии есть возможность проведения ТКМ.

4. Так же пациенты с хорошо контролируемой ВИЧ - инфекцией могут получать данный вид лечения.

5. Коморбидное состояние пациента (индекс Карновского менее 70%).

6. Рецидив острого лейкоза.

7. Рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов.

8. Отсутствие подписанного пациентом и родственниками информированного согласия на проведение ТКМ;

9. Отсутствие подписанного донором информированного согласия на забор ГСК.

1.5 Выбор донора

1. До начала первого индукционного курса начинается поиск потенциальных доноров. В первую очередь проводится HLA-типирование родных братьев и сестер (сиблингов) для выявления аллогенного родственного донора.

2. При отсутствии родственного аллодонора проводится поиск аллогенного неродственного донора в Национальном регистре доноров костного мозга на базе Республиканского Научно-производственного центра трансфузиологии РК г.Астана. При отрицательном результате поиск продолжается на платформе Россия-Казахстан-Белорусь и по мировым международным регистрам.

3. Затем, при отсутствии аллогенного неродственного донора могут использовать ГСК родственного гаплоидентичного донора (братья, сестры, родители), где совместимость составляет 50-99%.

Донорами могут стать дееспособный человек в возрасте от 18 до 55 лет, без серьезного заболевания внутренних органов.

2. Гемопоэтические стволовые клетки (трансплантат)

Источниками стволовых гемопоэтических клеток являются:

- Стволовые клетки костного мозга. Получение клеток из костного мозга называется миелоэкспфузия.
- Периферические гемопоэтические стволовые клетки (ПГСК).
- ГСК из пуповинной крови.

Миелоэкспфузия

Стволовые клетки костного мозга получают из задних верхних гребней подвздошной кости. Экспфузия производится под общим наркозом в операционном блоке (рисунок 8).

Рисунок 8. Заготовка ГСК костного мозга*



Костный мозг аспирируется специальными иглами и собирается в гемиконовые мешки. В мешках содержится раствор антикоагулянта, а шприцы промываются гепарином 5000 Ед/мл. У донора на месте получения ГСК могут сохраняться болевые ощущения в течении 4-5 дней. Кровотворение донора полностью восстановиться в районе 2х недель.

*Рисунок взят из <https://ppt-online.org/517086>

Заготовка ПГСК.

Используются препараты, стимулирующие выход стволовых клеток костного мозга в периферическую кровь, затем выполняется забор ГСК из периферической крови. Для донора процедура изъятия ГСК проходит стандартно. Через сосуды забирается кровь, затем из крови выделяются стволовые клетки. Затем ГСК очищаются и обрабатываются в специальных аппаратах, на клетки наносятся магнитные метки. В последующем помещают в агрегат, где при помощи магнитного фильтра ненужные клетки удаляют, а полезные собирают в специальный пакет (рисунок 9). А, кровь донора переливается ему же.

Пуповинная стволовая клетка

Беременным женщинам врач предоставляет информацию про забор ГСК из пуповины сразу после родов. Только после получения согласия женщины определяются дальнейшие мероприятия: забор клеток, обработка и подсчет. Необходимо получить достаточное количество чистых ядросодержащих клеток и готовить соответствующую документацию. В РК пуповинная кровь в качестве источника ГСК не используется.

Рисунок 9. ГСК в гемиконовых мешках*



Оценка ГСК

Для получения положительного результата от ТГСК количество присутствующих CD34+ клеток играет основную роль [1,4]. Измерение CD34+клетки проводится с помощью проточной цитометрии. По данным различных исследований считается, что эффективная клеточная доза составляет $2.5-6 \times 10^6$ CD34+ клетки/кг массы тела. Для алло-ТГСК клеточная доза составляет $\geq 4,0 \times 10^6$ CD34+ клетки/кг массы тела.

3. Манипуляции гемопоэтическими стволовыми клетками

С целью удаления эритроцитов и уменьшения объема ГСК крутят в центрифуге.

*Рисунок взят из: <https://ppt-online.org/394508>

При необходимости криоконсервации ГСК добавляются криопротекторы (диметилсульфоксид). Т-клеток при необходимости по показаниям добавляют к ГСК или вводят после ТКМ. Цель данной мероприятия обеспечить Т-клеточного иммунитета. Специалистами рекомендуется криоконсервировать несколько мешков с Т-клетками (CD3) для лечения дисфункции или отторжении трансплантата.

4. Кондиционирование

Кондиционирование – это высокодозная ХТ, целью которой является создать кондиций, т.е. условий, к введению трансплантата реципиенту. Для некоторых пациентов может стать причиной ранней смертности из-за токсичности высоких доз цитостатиков на внутренние органы. Но, благодаря кондиционированию есть возможность контролировать и исцелять от острых лейкозов.

В кондиционировании есть три основных момента:

1. «Подготовка пространства» - собственные ГСК пациента уничтожаются, чтобы стволовые клетки донора прижились в костном мозге.
2. Иммуносупрессия. Она проводится для предупреждения отторжения трансплантата лимфоцитами реципиента.
3. Эрадикация болезни. Основной целью кондиционирования является установить длительный контроль острого лейкоза.

Для кондиционирования используются тотальное облучение тела (TOT, total body irradiation) и/или высокодозная химиотерапия.

Режимы кондиционирования в зависимости от дозировки препаратов делятся на:

- миелоаблативные (MAC) – рецидивы встречается редко, но высокая токсичность;
- пониженной интенсивности (RIC);
- немиелоаблативные (NMA) – пациентами переносится хорошо, минимальная токсичность, но процент рецидивов выше (таблица 16).

Схема режимов кондиционирования по интенсивности представлена в приложении №2.

5. Переливание гемопоэтических стволовых клеток

В день 0, после подготовки реципиента проводится инфузия ГСК.

С мешком со стволовыми клетками надо обращаться с осторожностью, не использовать острые металлические инструменты. Выбирается мешок с максимальной клеточностью. Перед введением данные с мешка проверяются на соответствие с паспортными данными пациента.

Перед переливанием ГСК проводится премедикация:

- Преднизолон (или метилпреднизолон) 1 мг/кг внутривенно или дексаметазон 4 мг внутривенно;

- Ондансетрон 8-16 мг внутривенно;
- При эмоциональной лабильности – диазепам 10 мг в/в, медленно.

Таблица 16. **Виды режимов кондиционирования в зависимости от интенсивности [4]**

Режим кондиционирования	Определение
MAC	Классический миелоаблативный режим (MAC) - Bu/Cy (BU 16 mg/m ² + Cy 120 mg/kg)– PeterJ. Tutschka. На фоне высокодозной ХТ или ТОТ токсичной для кроветворения, через 7-21 дней наступает фаза миелотоксического агранулоцитоза, глубокая панцитопения. Костный мозг полностью опустошается вместе с гибелем лейкозных клеток. Панцитопения длительная, необратимая. В случае не приживления трансплантата наступает летальный исход.
NMA - Немиелоаблативный режим кондиционирования	После немиелоаблативного кондиционирования цитопения не глубокая и короткое. Гемопоз может восстановиться самостоятельно.
RIC - Режим кондиционирования пониженной интенсивности	Классический режим пониженной токсичности был предложен Shimon Slavin – Flu/Bu (Flu 150 mg/m ² + Bu 8 mg/kg). Режим, который не относится ни к MAC, ни к NMA. В РК в основном используется именно этот режим.

Начальная скорость введения ГСК составляет 3–5 мл/мин (4-5 мин), после чего скорость можно увеличить до максимально возможной. ГСК капается внутривенно в течении 50-60 минут (рисунок 10).

Рисунок 10. **Инфузия ГСК пациенту***



*Рисунок взят из: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=7846

Один из осложнений встречающихся в процессе – это гемолиз, в таких случаях инфузия прекращается. Инфузии ГСК из следующих мешков возобновляют после купирования гемолиза.

Во время переливания ГСК за пациентом наблюдает реаниматолог, контролирует артериальное давление, диурез, ЭКГ, парциальное давление O₂, температуру. После введение ГСК, первая порция мочи сдается на анализ для выявления симптомов гемолиза.

6. Сопроводительная терапия

Цель сопроводительной терапии – это предупреждение, контроль и уменьшение симптомов осложнений, которые могут возникнуть при ТГСК.

На фоне иммунодефицитного состояния обусловленное агранулоцитозом вследствие режима кондиционирования и цитостатического повреждения слизистых оболочек у реципиента трансплантации ГСК развиваются тяжелые инфекционные осложнения различного генеза.

Для профилактики инфекции экзогенных и эндогенных возбудителей назначаются антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты.

Защитные мероприятия:

- Пациенты содержатся отдельно в специальной «чистой» помещений, оборудованном НЕРА-фильтрами;
- доступ к пациенту имеет только медицинский персонал;
- диагностические процедуры проводятся по возможности в палате пациента для избегания контакта с источниками инфекции;
- в палатах не должны быть комнатные растения и цветы.

Защитные мероприятия медицинского персонала:

- частое мытье рук по инструкции с обработкой антисептиками, особенно при манипуляциях;
- желателен ношение стерильных халатов и масок.

Защитные меры от инфекционных осложнений:

- стерилизация принимаемой пищи и посуды;
- ежедневная смена постельного и нижнего белья;
- обработка антисептиками палатной мебели и аппаратуры.

Для профилактики стоматита (мукозит полости рта) рекомендуются:

- При подготовке к трансплантации обязательная санация полости рта у стоматолога (лечение кариеса, удаление зуба и т.д.).
- Обрабатывается полость рта охлажденными растворами антисептиков (раствор хлоргексидина) 5-6 раз в день;
- Рекомендуется использование мягкой зубной щетки;
- При стоматите адекватная антибактериальная и противогрибковая терапия.

Профилактика тошноты и рвоты. Назначается противорвотная терапия высокоэметогенными препаратами.

7. Посттрансплантационные осложнения

После проведения ТГСК каждый пациент переносит осложнения разной тяжести и разного генеза.

7.1 Ранние осложнения

Высокодозные цитостатические препараты вызывают осложнения, которые делятся на ранние (до 100 дней после ТКМ) и поздние (100 дней и позже после ТКМ).

Повреждение эндотелиального слоя сосудов и слизистой оболочки ЖКТ вследствие воздействия химиопрепаратов развиваются в течение 30 – 60 дней.

Геморрагический цистит

Развивается вследствие применения циклофосфида в высоких дозах. Клинически проявляется гематурией, иногда образованием сгустков крови в мочевом пузыре, задержки мочи, вследствие обтурации мочевыводящих путей сгустками.

Для профилактики геморрагического цистита используется урометексан. Препарат вводится за 1 час до инфузии циклофосфида и продолжается 24 часа.

Лечение геморрагического цистита: гидратация – 3 л/м²/сут, трансфузия концентрата тромбоцитов, непрерывное орошение мочевого пузыря физиологическим раствором через катетер [37];

Синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзионная болезнь печени).

Возникает вследствие гепатотоксического действия цитостатиков, проявляется желтухой, задержки жидкости, увеличением печени, проявляется в первые 35-40 дней после ТКМ.

Лечение:

Симптоматическая терапия включает ограничение приема жидкости и диуретиков, поддержка почечной перфузии введением альбумина, свежезамороженная плазма, трансфузии компонентов крови.

Специфическая:

- Дефибротид: 6,25 мг/кг, в/в, 2х-часовая инфузия, каждые 6 часов, в течение 14 дней;
- Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена: 0,05 мг/кг/час, в течение 4х часов, 2 – 4 дня. Можно вместе с гепарином 20 ЕД/кг, болюсно (не более 1000 ЕД), далее 150 ЕД/кг/сут в виде продленной инфузии, в течении 10 дней.

Синдром раннего прижизнения – выставляется при наличии 3х основных критериев или 2х основных критериев и 1 или нескольких малых критериев.

К большим диагностическим критериям относятся [4]:

- лихорадка $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ неинфекционной этиологии;

- эритематозная сыпь, покрывающая >25% поверхности тела, неаллергической этиологии;
- некардиогенный отек легких.

Малые диагностические критерии:

- нарушение функции печени (повышение общего билирубина ≥ 2 мг/дл, печеночных трансаминаз ≥ 2 норм);
- почечная недостаточность (увеличение креатинина ≥ 2 раза от исходного уровня);
- увеличение веса $\geq 2,5\%$ от исходного;

Наблюдается раннее приживание в течение 96 часов, в гемограмме нейтрофилы более $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ в течение 2 дней подряд.

Лечение: ГКС 1мг/кг х2 р/сут.

Синдром идиопатической пневмонии.

Клинические симптомы: лихорадка, сухой кашель, тахипноэ, гипоксемия, при КТ легких признаки диффузных альвеолярных или интерстициальных инфильтратов. Период возникновения: с 18 по 21 день после ТКМ.

Факторы риска: режим кондиционирования МАС или тотальное облучение тела, аллогенная ТКМ, пожилой возраст пациента, острый лейкоз, наличие реакции трансплантат против хозяина (РТПХ).

Лечение:

1. искусственная вентиляция легких, гемофильтрация;
2. антибактериальные препараты широкого спектра действия;
3. ГКС терапия;

Исход. 60-80% пациентов с синдромом идиопатической пневмонии погибают вследствие дыхательной недостаточности.

Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с ТКМ. Это редкое, но серьезное осложнение ТКМ, встречается 20-30%. Вследствие распространенной дисфункции эндотелия развивается гемолитическая анемия с активацией сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, который в свою очередь приводит к тромбообразованию. Они в свою очередь вызывают повреждение внутренних органов с их нарушением функции. Выраженность ТМА разная: умеренная, иногда молниеносное течение с летальным исходом. Проявляется легочной гипертензией, полисерозитом, повреждением желудочно-кишечного тракта, повреждением центральной нервной системы, почек, повышением лактатдегидрогеназы, тромбоцитопенией $< 50 \times 10^9/\text{л}$, анемией, повышением уровня шизоцитов $> 4\%$ в крови, отрицательными пробами Кумбса, снижением уровня гаптоглобина в крови;

Различают 2 формы ТМА:

- Развивается после назначения ингибиторов кальциневрина. После отмены препарата симптомы полностью исчезают.

- ТМА, несвязанная с токсичностью ингибиторов кальциневрина, а связана с РТПХ, вирусными или грибковыми инфекциями. В основном имеет неблагоприятный прогноз.

Лечение: отменить ингибитор кальциневрина и заменить на ГКС для профилактики РТПХ. Назначается ингибитор комплемента Экулизумаб.

Неприжизвление трансплантата – это на 21 день после ТКМ количество лейкоцитов в крови составить всего 200 кл/мкл и меньше!!! [4]. Неприжизвление трансплантата является причиной летального исхода (от инфекционных осложнений, полиорганной недостаточности и другие) через некоторое время у всех реципиентов, у кого развилось это осложнение. Частота составляет от 2 до 20%.

Отторжение трансплантата – это вновь снижение показателей крови (донорских клеток) после успешного приживления с повышением лейкоцитов более $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилов более $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\cdot 10^9/\text{л}$ не менее 3х анализах крови. Отторжение является жизнеугрожаемым состоянием с возможным развитием летального исхода. Встречается менее 5% случаев [1].

Дисфункция трансплантата – это при развитии 2х или 3х-ростковой цитопении (гемоглобин <100 г/л, нейтрофилы $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<30 \cdot 10^9/\text{л}$) на 30-й день после ТКМ, трансфузионная зависимость на фоне аплазии костного мозга. При этом имеется полный донорский химеризм, отсутствуют тяжелая РТПХ и рецидив.

Лечение:

- Гранулоцитарные колоние стимулирующие факторы (Г-КСФ): 5 мкг/кг/сут $\times 10$ дней или до повышения уровня нейтрофилов $\geq 3 \times 10^9/\text{л}$, +2 суток [57].
- Иммуносупрессивная терапия: циклофосфамид 60 мг/кг/сут $\times 2$ дня + антитимацитарный глобулин 30 мг/кг, всего 2 введения.
- Boost-инфузия.
- Вторая трансплантация.

7.2 Профилактика и лечение инфекционных осложнений

Профилактика инфекционных осложнений.

а. Профилактика бактериальных инфекций.

Для профилактики бактериальных инфекции применяются фторхинолоны. Начинается со дня инфузии ГСК и продолжают до восстановления нейтрофилов [4,14].

Рекомендуемые препараты:

- 1) Ципрофлоксацин 500 мг $\times 2$ р/сут;
- 2) Левофлоксацин 500 мг/сут;
- 3) Азитромицин 250 мг/сут.

б. Профилактика вирусных инфекций.

Рекомендуемые препараты:

- Ганцикловир: начинается с момента приживления по 5 мг/кг х2 р/сут, в/в, 5-7 дней; затем 5 мг/кг/сут, в/в, до Д+100 [55].
- Ацикловир 500 мг/м² х3 р/сут, в/в или 800 мг х4р/сут, внутрь.
- Валацикловир от 500мг до 2 гр х3-4 р/сут, внутрь в зависимости от вируса (ЦМВ, вирус Эпштейн –Барра или герпес)

Профилактика гриппа проводится с помощью вакцинации.

Профилактика вирусного гепатита В.

Если у донора выявлен гепатит В, то рекомендуется:

- Проведение противовирусного лечения донору, в течение месяца, или до выздоровления от гепатита.
- Если вирусный гепатит В выявлен при сборе ГСК, с дня трансплантации пациент начинает получать предварительное лечение ламивудином 100 мг/сут 6 месяцев и более.

Профилактика вирусного гепатита С. По статистике инфицированные гепатитом С и неинфицированные реципиенты имеют одинаковые результаты. В плане лечения хронического гепатита С, пациентам с ОЛ применяются следующие правила:

- полная ремиссия ОЛ;
- отсутствие РТПХ;
- лечение из полных доз пегинтерферона и рибавирина начинается после окончания прографа через полгода;
- показатели почечной функции в норме;
- длительность лечения 24-48 недель (зависит от ответа).

в. Профилактика микозов

Профилактика дрожжевых микозов.

Для профилактики кандидоза после аллогенной ТКМ назначается флуконазол. Прием препарата начинают с первого дня в дозе 200 мг [37].

Эффективность микафунгина сопоставима с флуконазолом, но, этот препарат не удобен из-за необходимости инфузии и дороговизне.

Итраконазол переносится пациентами плохо и имеет высокую токсичность.

Препараты амфотерицина В, нистатин, клотримазол предотвращают локальный кандидоз слизистых оболочек и колонизацию на поверхности, но не действуют на инвазивный кандидоз.

Профилактика плесневых микозов.

Применяется раствор циклодекстрин внутрь и итраконазол внутривенно. Но, имеют побочные эффекты со стороны желудочнокишечного тракта.

Препараты, применяемые для профилактики инвазивных микозов:

- Флуконазол 400 мг/сут, внутрь или внутривенно;
- Итраконазол 200 мг х2 р/сут, внутрь (пероральный раствор);
- Микафунгин 50 мг/сут, в/в;
- Вориконазол 4 мг/кг х2 р/сут, внутривенно или 200 мг х2 р/сут, внутрь;
- Позаконазол 200 мг х3 р/сут, внутрь (пероральный раствор).

г. Профилактика пневмоцистной пневмонии

Назначается триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 960 мг/сут, от 2 до 7 раз в неделю до 6 месяцев после ТКМ.

Диагностика и лечение инфекционных осложнений

Развитие инфекции в посттрансплантационном периоде значительно ухудшает прогноз заболевания, так как является основной причиной смертности. Иммунная система после ТГСК возобновляется в течение от нескольких месяцев до многих лет.

Нейтропения – снижение нейтрофилов возникает из-за воздействия цитостатических препаратов. Нейтропения по количеству нейтрофилов делится на:

- Нейтропения – снижение абсолютного количества нейтрофилов <1500-1000 клеток/мкл.
- Тяжелая нейтропения <500 клеток/мкл или ожидаемое снижение до <500 клеток/мкл в течение следующих 48 часов.
- Глубокая нейтропения <100 клеток / мкл [26].

Риск клинически значимой инфекции возрастает, когда количество нейтрофилов падает ниже 500 клеток/мкл у лиц с длительной продолжительностью нейтропении (более 7 дней).

Профилактика - один из главных мероприятий после ТГСК:

- обработка рук медицинского персонала;
- санация и гигиена полости рта;
- деконтаминация кишечника с помощью пероральных антибиотиков: фторхинолоны ико-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм);
- обязательное ношение маски медперсонала и родственников;
- вся пища должна проходить через термическую обработку.

Хронология развития вероятных инфекций у пациентов после ТГСК представлена в рисунке 11.

а. Бактериальные инфекции

Фебрильная нейтропения. Это состояние, когда, у реципиентов после трансплантации на фоне нейтропении менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или ожидаемым снижением в течение ближайших 48 часов развивается лихорадка более 38°C [15,52]. Фебрильная нейтропения это и есть нейтропенический сепсис.

При выявлении очага инфекции с повышением уровней СРБ $\geq 40-50$ мг/л и прокальцитонина $\geq 0,7$ нг/мл начинается антибактериальная терапия при нормальной температуре [53].

Терапия

Эмпирическая терапия - фебрильная температура у пациентов с нейтропенией должна рассматриваться как неотложная медицинская помощь. Антибактериальные средства широкого спектра действия назначаются как можно скорее (в течение 60 минут после появления лихорадки).

Рисунок 11. Хронология инфекционных осложнений после ТГСК [4]

ФАЗА	I: до приживления (от 0 до Д+30)	II: после приживления (от Д+30 до Д+100)	III: поздняя (от Д+100 до >365)
Факторы риска	Нейтропения, повреждение барьеров, ↓Т- /↓В-лимфоцитов Функциональная аспления	↓Т- /↓В-лимфоцитов Функциональная аспления Лечение острой РТПХ	↓Т- /↓В-лимфоцитов Функциональная аспления Лечение хронической РТПХ
Бактериальные	Грамотрицательные палочки Грамположительные кокки		Инкапсулированные бактерии
Грибы		Aspergillus spp. Candida spp.	Pneumocystis jiroveci
Вирусы	Herpes simplex virus	Cytomegalovirus Epstein Barr PTLD	Varicella zoster virus HHV-6, RSV и др.

До начала антибактериальной терапии, необходимо взять кровь и материал с очага инфекции (при наличии) на стерильность для определения возбудителя и на чувствительность к антибиотикам.

Целью эмпирической терапии является охват наиболее вероятных и наиболее вирулентных микроорганизмов, способствующих развитию серьезных или опасную для жизни инфекций у пациентов с нейтропенией [5].

Применяются следующие общие принципы:

- антибиотики назначаются эмпирически;
- антибиотики вводятся внутривенно (в/в);
- первоначальный выбор антибиотиков должен руководствоваться анамнезом жизни и болезни пациента, аллергией, симптомами, клиникой, недавним использованием антибиотиков, а также данными антибиотикорезистентности возбудителей [14,44];
- желательно назначать бактерицидные антибиотики;
- клинический ответ и результаты антибиотикорезистентности и чувствительности должны тщательно контролироваться, а терапия должна своевременно корректироваться [54].

Стартовая терапия - рекомендуется монотерапия антипсевдомональными бета-лактамами антимикробными препаратами, например: цефепим, меропенем, имипенем-циластатин, пиперациллин-тазобактам, цефтазидим.

Рекомендуются продленные инфузии бета-лактамов (в течение трех или четырех часов, либо непрерывная инфузия) и напротив, аминогликозиды и фторхинолоны рекомендуются назначать однократно, так как они имеют дозозависимый эффект [14,15,26].

Ванкомицин (и другие антибактериальные препараты, действующие на грамположительные кокки) не рекомендуется в качестве стартовой терапии, но может быть назначен при подозрении или наличии грамположительной инфекции (катетер-ассоциированная инфекция, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония и др.).

Рекомендуется назначать антибиотики с анаэробной активностью, если есть признаки некротического мукозита, синусита, периодонтального целлюлита, перианального целлюлита, внутрибрюшной инфекции. Режимы антибактериальной терапии представлены в таблице 17.

Таблица 17. Стартовые режимы эмпирической антибактериальной терапии [1]

Клинические ситуации	Эскалация	Дезэскалация
Стандартная ситуация	Пиперациллин/тазобактам Антипсевдомонадные цефалоспорины (цефтазидим) Тикарциллин/клавулат Цефалеперзон/сульбактам	монотерапия антипсевдомонадными карбапенемами комбинация антипсевдомонадного β-лактама и аминогликозида или другого препарата в зависимости от клинической ситуации (см. ниже)
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с беталактамазопродуцирующими штаммами	-	антипсевдомонадные карбапенемы
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с карбапенемазопродуцирующими штаммами	-	колистиметат + β-лактамы ± тайгециклин или аминогликозид
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с β-лактама резистентной <i>Ps.aeruginosa</i>	-	колистиметат + β-лактамы
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с β-лактама резистентной <i>Actinetobacter</i>	-	колистиметат + β-лактамы ± тигециклин (только в комбинации!)
<i>S. maltophilia</i>	-	ко-тримоксазол + β-лактамы (цефтазидим) ± тикарциллин/клавулат

Клинические ситуации	Эскалация	Дезэскалация
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA)	-	+ ванкомицин или линезолид или даптомицин или тигециклин
Предшествующая колонизация или ванкомицин-резистентные энтерококки (VRE)	-	+ линезолид или даптомицин или тигециклин
Септический шок	-	антипсевдомонадный карбапенем + ванкомицин или линезолид или даптомицин или тигециклин
Катетер-ассоциированная инфекция (озноб после инфузии в катетер или воспаление тканей в месте установки)	-	+ ванкомицин или линезолид или даптомицин или тигециклин
Инфекция кожи или мягких тканей	-	+ ванкомицин или линезолид или даптомицин или тигециклин
Тяжелый мукозит	-	+ ванкомицин или линезолид или даптомицин или тигециклин
Пневмония на фоне индукции ремиссии острого миелобластного лейкоза с гиперлейкоцитозом	Только дэскалационная стратегия	антипсевдомонадный карбапенем

Пересмотр стартовой терапии возможен при следующих ситуациях:

- по получению результатов микробиологических исследований;
- если появился очаг инфекции;
- если в качестве стартовой терапии был назначен ванкомицин или другой антимикробный препарат с граммположительным действием, то при отсутствии признаков граммположительной инфекции, через 2-3 дня его необходимо отменить во избежании развития резистентности и побочных действий;
- если у пациентов с высоким риском продолжается фебрильная нейтропения в течении 4-7 дней от начала стартовой антибактериальной терапии и не выявлен источник лихорадки, то следует рассмотреть добавление противогрибковой терапии;
- при наличии язв полости рта возможно добавление ацикловира и/или флуконазола, так как этиологическим фактором могут быть вирусы простого герпеса или *Candida spp*;

При наличии источника инфекции, антимикробную терапию следует продолжать в течении стандартной продолжительности для данной инфекции или до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет ≥ 500 клеток/мкл при стойкой нормотермии в течении 3-4 дней, в среднем 7-14 дней [55].

б. Сепсис и септический шок

Основные определения, используемые при сепсисе:

1. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS):
 - Лихорадка более $38,3^{\circ}\text{C}$ или гипотермия;
 - Тахикардия более 90 в минуту;
 - Тахипное более 20 в минуту;
 - Острое изменение психического фона;
 - Снижение лейкоцитов;
 - Повышение СРБ, прокальцитонина более чем на два раза нормы.
2. Нейтропенический сепсис: SIRS + инфекция (документированная или подозрение)
3. Тяжелый нейтропенический сепсис: Сепсис + недостаточность одного или более органов.
4. Септический шок: тяжелый сепсис + артериальная гипотензия (САД < 90 мм рт.ст.) + лактат более 4 ммоль/л.

Диагностические критерии нейтропенического сепсиса [23].

Выявленная инфекция + 1 или более из следующих показателей:

- Лихорадка выше $38,3^{\circ}\text{C}$;
- Гипотермия ниже 36°C ;
- Тахикардия ЧСС > 90 в мин;
- Тахипноэ;
- Изменение психического состояние;
- Отеки или положительный баланс жидкости (> 20 мл/кг в течение 24 ч);
- Гипергликемия (сахар крови выше $7,7$ ммоль/л) при отсутствии сахарного диабета;
- Уровень СРБ и прокальцитонина в крови более чем в два раза выше нормы;
- Снижение PaO_2 ;
- Снижение диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 2 часов наблюдения;
- Увеличение креатинина > 117 ммоль/л;
- Изменения в коагулограмме: международное нормализованное отношение (МНО) $> 1,5$ и/или активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ) > 60 секунд;
- Парез кишечника – аускультативно не выслушивается шум кишечника;
- Повышение общего билирубина 70 мкмоль/л;
- Гиперлактацидемия (> 1 ммоль/л);
- «Мраморность» кожных покровов из-за нарушения микроциркуляции.

Диагностические критерии тяжелого нейтропенического сепсиса.

Подтвержденный диагноз сепсис + 1 или несколько признаков указанных ниже:

- Гипотензия;
- Гиперлактацидемия;
- Снижение диуреза $<0,5$ мл/кг/ч в течение более чем 2 часов;
- Острое повреждение легких с $PaO_2/FiO_2 < 250$;
- Гиперкреатининемия $>176,8$ мкмоль/л;
- Билирубин $>34,2$ мкмоль/л;
- Коагулопатия (МНО более 1,5).

Диагностические критерии септического шока

Тяжелый нейтропенический сепсис + персистирующая снижение АД: САД <80 мм рт.ст., САД меньше исходного на 40 мм рт.ст. и более.

Пациентам каждый день проводится лабораторный контроль: СРБ, креатинина, трансаминаз, общего и прямого билирубина, АЧТВ, МНО, фибриногена, прокальцитонина, лактата и газового состава крови и т.д.

Лечение тяжелого сепсиса, септического шока.

С момента установки диагноза назначаются системные противомикробные препараты широкого спектра действия.

- Стабилизация центрального венозного давления на уровне 8 – 12 мм.рт.ст.;
- Раннее начало проведения интенсивной терапии;
- Инфузионная терапия начинается с кристаллоидов 30 мл/кг;
- Для поддержания гемодинамики (АД ≥ 65 мм рт.ст.) - норадреналин (норэпинефрин);
- ГКС нельзя вводить с целью лечения сепсиса в отсутствие шока;
- Поддержание диуреза на уровне ≥ 0.5 л/кг/ч;
- Поддержание уровня sO_2 не менее 70%;
- Целевое значение уровня гемоглобина 70-90 г/л;
- Трансфузии тромбоконцентрата с профилактической целью при уровне тромбоцитов $<10-20 \times 10^9$ /л и при уровне тромбоцитов $\geq 20-30 \times 10^9$ /л рекомендован если пациент имеет значительный риск кровотечения, активное кровотечение, предстоящие оперативные вмешательства или инвазивные манипуляции.

в. Грибковые инфекции

На фоне глубокого иммунодефицита могут развиваться грибковые инфекции:

- Кандидозы полости рта и глотки, кандидоз пищевода, инвазивные кандидозы, хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз, кандидоз ЦНС—менингит, кандидозный эндофтальмит, эндокардит, перикардит, миокардит, тромбофлебит, мочевыводящих путей, пиелонефрит.
- Аспергиллезы: инвазивный аспергиллез легких, аспергиллезный риносинусит, инвазивный аспергиллез ЦНС и т.д.

Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, посева возбудителя, галактаманового теста, характерных признаков на КТ, МРТ, УЗИ и т.д.

Лечение: препараты выбора при лечении *кандидемии* (инвазивного кандидоза) – это каспофунгин и микафунгин. Препаратам выбора при *аспергиллезах* являются вориконазол, каспофунгин, амфотерицин В.

г. Вирусные инфекции

Посттрансплантационном периоде на фоне глубокого иммунодефицитного состояния могут развиваться:

- Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ). Реактивация ЦМВ развивается на фоне иммунодефицита, так как около 40-80% людей инфицированы ЦМВ еще с детства. В крови ЦМВ определяется по методу ПЦР. Поражаются легкие, желудочно-кишечный тракт, головной мозг, глаза и часто является причиной летального исхода. Необходимо проводить мониторинг ЦМВ инфекцию дважды в неделю до +100го дня после ТГСК. Для лечения назначаются ганцикловир и внутривенное введение иммуноглобулинов. Летальность от ЦМВ пневмонии у реципиентов составляет 50- 70%.
- Вирус Эпштейна-Барра. Чаще развивается при гаплогТКМ и терапии антилимфоцитарным иммуноглобулином. Лечение: ритуксимаб, снижение или отмена иммуносупрессии. Противовирусная терапия обычно не назначается.

7.3 Диагностика и лечение реакции трансплантат против хозяина (РТПХ)

РТПХ в зависимости от срока возникновения делиться на:

- Острый - до 100 дней после ТКМ;
- Хронический – позже 100 дней.

Критерии диагностики и классификации РТПХ по Национальному институту здоровья США (НИН) 2014 г представлены в таблице 18 [4].

Таблица 18. Классификация РТПХ (НИН Consensus Conference, 2014; EBMT, 2012) [1]

Категория	Время появления симптомов	Признаки острой РТПХ	Признаки хронической РТПХ
Острая РТПХ			
Классическая острая	≤100 дней	+	-
Персистирующая, рекуррентная или поздняя острая	>100 дней	+	-
Хроническая РТПХ			
Классическая хроническая	Без ограничений по времени	-	+
Overlap синдром	Без ограничений по времени	+	+

7.3.1 Острая РТПХ

В патогенезе острой РТПХ лежит атака донорских Т-лимфоцитов клетки реципиента, так как распознают их как чужеродные. На фоне, которого, происходит активация иммунного ответа с включением цитокинов, цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток. Чаще всего поражаются кожа, печень и желудочно-кишечный тракт.

При острой РТПХ кожи пациенты жалуются на красные зудящие высыпания по всему телу, ощущения «горения» ладоней и подошв. Диагноз подтверждается с помощью биопсии [37].

Острая РТПХ желудочно-кишечного тракта проявляется диффузной диарей, тошнотой, рвотой, отсутствием аппетита, потерей веса, болями в животе. В тяжелых случаях в стуле появляется кровь, связанная с изъязвлением слизистой кишки. Биопсия слизистой кишечника ограничена технический, несмотря что, это единственный метод диагностики данного осложнения.

Признаки РТПХ печени: желтуха, гепатомегалия, потемнение мочи, посветление стула, гипербилирубинемия за счет прямой фракций, цитоллиз, повышение гаммаглутамилтранспептидазы.

В таблице 19 представлены 4 степени поражения органов при острой РТПХ.

Таблица 19. Степени поражения органа при острой РТПХ (Glucksberg et al., 1974; Przepiorka et al., 1994) [27,61]

Степень / stage	Кожа	Печень	Кишечник
	макулопапулезная сыпь	Билирубин ммоль/л	Диарея (мл в сутки)
+	<25%	34-50	500-1000 или тошнота, рвота, биопсия
++	25-50%	51-102	1000-1500
+++	Генерализованная эритродерма	103-255	>1500
++++	Буллезный эпидермолиз	>255	Сильная боль

Лечение острой РТПХ.

Лечение 1 степени острой РТПХ.

Пациентам с 1 степени острой РТПХ кожи назначается местная терапия (таблица 20): топические стероиды и такролимуса в виде мази.

Лечение II-IV стадии острой РТПХ.

1) Первая линия терапии.

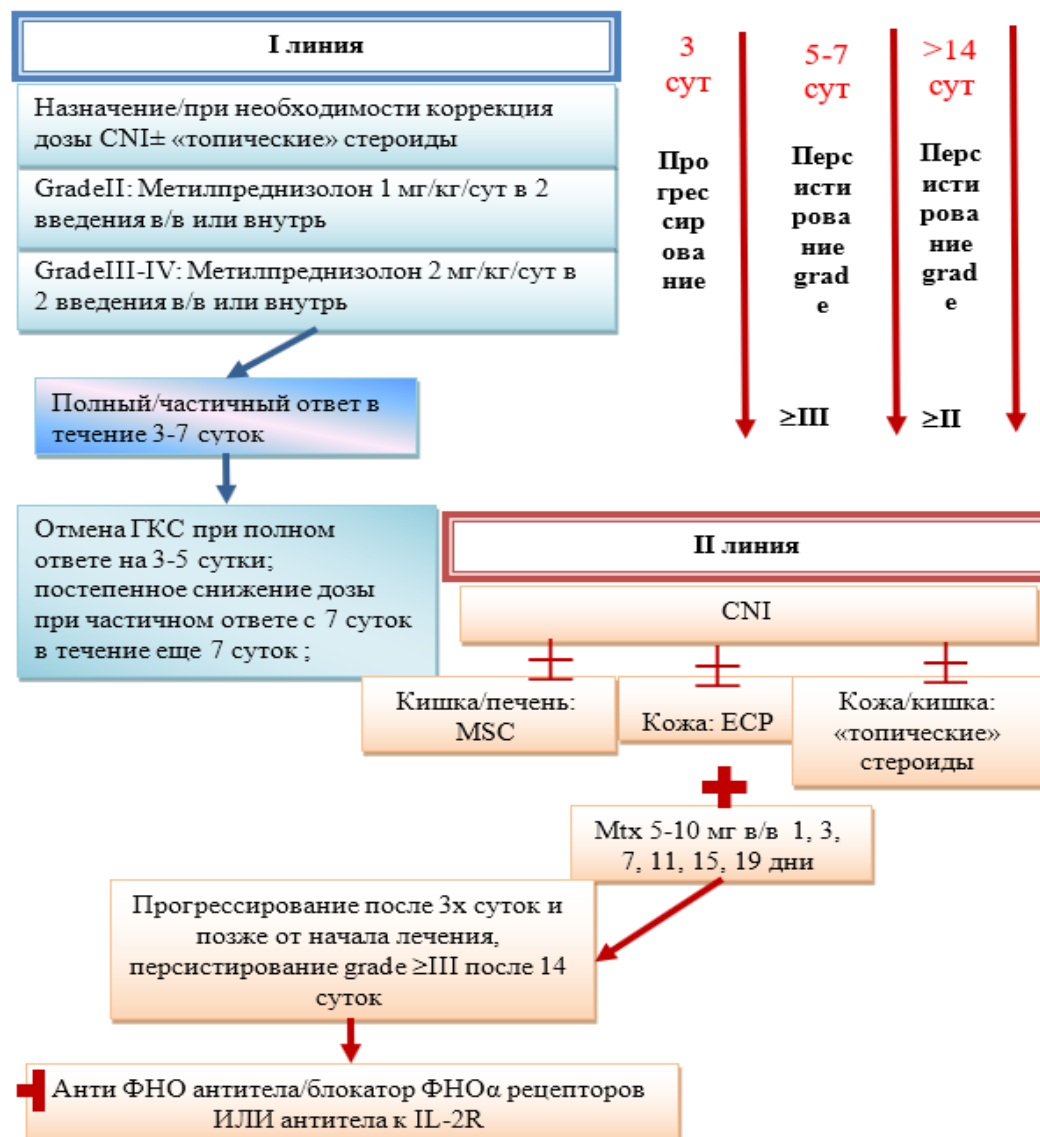
При развитии 2 и более стадии острой РТПХ требуется системная терапия. Первая линия терапии: ГКС – метилпреднизолон 1-2 мг/кг/сут или преднизолон 1-2-2,5 мг/кг/сут (рисунок 12).

Таблица 20. Схемы лечения кожной РТПХ [4]

Степень выраженности и локализация	Препараты			
	Гидрокортизон	Флуметазона пивалат	Бетаметазон	Клобетазола пропионат
Степень выраженности	Минимальная	Умерено	Выраженная	Сильно выраженная
Локализация				
Лицо	2 раза в день длительно	2 раза в день 6-12 месяцев	2 раза в день 4-12 недель	Следует избегать
Тело			2 раза в день, Длительно	2 раза в день 4-12 недель
Ладони и стопы			2 раза в день, Длительно	2 раза в день. Длительно

Примечание. Такролимус местно используется как дополнение к топическим стероидам.

Рисунок 12. Алгоритм лечения острой РТПХ grade II – IV [4]



Пациентам, получающим с целью предупреждения РТПХ ингибитора кальциневрина требуется коррекция дозы циклоспорина А или такролимуса (Тх). При положительном эффекте от ГКС терапии через 14 дня препарат постепенно снижая дозу отменяется [1].

7.3.2 Хроническая РТПХ

Развития осложнений после +100-го дня в посттрансплантационном периоде называется – хроническая РТПХ.

Поражение кожи и придатков кожи: сухость и зуд кожных покровов, затем присоединяются атрофические изменения, участки гиперпигментации (рисунок 13). Изменяются ногти (появляются их продольная исчерченность, повышенная ломкость) и волосы (кудрявые, редкие, тусклые). При поражении сухожилий, мышечных фасций суставы деформируются, нарушаются их функций.

Поражение слизистой полости рта: жалобы на сухость во рту (ксеростомия), снижение осязания вкуса, частые стоматиты, парадонтозы. Поражение глаз: проявляются сухостью, ощущением чувство «песка», болезненностью, светобоязнью. Встречаются ириты, иридоциклиты, хориоиридиты.

Желудочно-кишечный тракт: чаще поражается пищевод вследствие отслаивания слизистой и проявляется загрудинными болями, затруднением при глотании, стриктурой. Диагноз устанавливается с помощью ФГДС с биопсией слизистой пищевода, где обнаруживают отек, эритема, эрозии, апоптотические изменения эпителиоцитов.

РТПХ печени: проявляется гипербилирубинемией за счет прямой фракции, повышением щелочной фосфатазы, цитолизом. При гистологическом исследовании печеночного биоптата обнаруживается локальное поражение портальных трактов, облитерация желчных протоков. Такие изменения характерны и для острой РТПХ печени.

Рисунок 13. РТПХ кожи и придатков кожи



РТПХ легких проявляется в виде синдрома облитерирующего бронхиолита. Клинические симптомы - одышка, кашель, хрипы. На рентгенологическом исследовании похоже на интерстициальную пневмонию. Так же, в диагностике используется биопсия легких.

Степень тяжести хронического поражения внутренних органов вследствие РТПХ представлен в таблице 21.

Таблица 21. Степень тяжести хронической РТПХ (NIH Consensus Conference, 2014) [4]

Степень тяжести	Количество вовлеченных органов	Баллы	Вовлечение легких, баллы
Легкая	1 или 2	Не более 1	0
Умеренная	3 или более	Не менее 1	0
	По крайней мере 1	2	0
	0	0	1
Тяжелая	По крайней мере 1	3	2 или 3

Лечение хронической РТПХ.

В лечении хронической РТПХ участвуют не только гематологи, но и другие специалисты в зависимости от вовлечения различных органов и систем: дерматологи, окулисты, гинекологи, ревматологи, гастроэнтерологи, пульмонологи и др. Используются в дебюте препараты первой линии, при неэффективности их назначаются лечение препаратами второй линии.

1) Лечение препаратами I линии терапии

При РТПХ кожи первой стадии используются мази с ГКС и другие иммуносупрессивные препараты местно. При 2 и более стадиях комбинируются с системной терапией.

У больных с хронической РТПХ легких используются ингаляционные ГКС (беклометазон, флутиказон), и β 2-адреномиметики.

РТПХ слизистой оболочки ротовой полости лечится препаратами местно (таблица 22).

Назначается преднизолон 1 мг/кг/сут вместе с ингибитором кальциневрина.

2) Лечение препаратами II линии терапии

II линия терапии хронической РТПХ используется при отсутствии ответа на I линию терапии:

- Прогрессия на фоне терапии преднизолоном 1 мг/кг более 14 дней;
- Стабилизация на фоне терапии преднизолоном 0,5 мг/кг более 1 – 1,5 месяца;
- При попытке снизить дозу преднизолона ниже 0,5 мг/кг/сут прогрессия симптомов.

Таблица 22. Локальная терапия РТПХ слизистой ротовой полости [4]

Фармакологическая группа	Форма	Название препаратов и дозы	Инструкция
Кортикостероиды	Раствор	Дексаметазон 0,1 мг/мл Будесонид 0,3-0,6 мг/мл (10 мл) Преднизолон 3 мг/мл (5 мл) Триамсинолон 1% (5 мл)	Наносить раствор на слизистую рта на 4-6 минут 4-6 раз в день. Ждать 10-15 минут до приема пищи, воды.
	Гель, крем, мазь	флуоцинолона ацетонид 0,025 % Флуоцинонид 0,05% Клобетазол 0,05% Триамцинолон 0,1-0,5%	Наносить на очаги поражения 2-4 раза в день (продолжительность курса 14 дней)
СНИ - ингибиторы кальциневрина	Раствор	Такролимус 0,1 мг/мл (5 мл) Циклоспорин	Наносить раствор на слизистую рта на 4-6 минут 4-6 раз в день. Ждать 10-15 минут до приема пищи, воды.
	Мазь	Такролимус 0,1%	Наносить на очаги поражения 2-4 раза в день (продолжительность курса 14 дней)
Антиметаболиты	Раствор	Азатиоприн 5 мг/см ³	-
	Гель	Азатиоприн 5 мг/см ³	-
Антиангиогенные препараты	Раствор	Талидомид	-
	Гель	Талидомид	-

Для I линии терапии в основном используются эффективные, безопасные препараты (таблица 23). Эффект от терапии оценивается через 8-12 недель. При прогрессировании симптомов через 1 месяц от начала лечения и/или при отсутствии эффекта от первого этапа, назначаются препараты II линии, которые имеют большое количество побочных эффектов.

Таблица 23. Лечение хронической РТПХ [1]

Терапия	Рекомендуемые дозы	Особенности
Экстракорпоральный фотоферез	1 сеанс в две недели. Продолжительность до 3х месяцев	Наиболее эффективно при кожной РТПХ. Эффективнее с ГКС.
ММФ/ мофетила натриевая соль (MPS)/ микофеноловая кислота (MPA)	1 г два раза в день внутрь или внутривенно	Эффективнее с ГКС. Из-за энтеротоксичности может симулировать РТПХ кишечника.

Терапия	Рекомендуемые дозы	Особенности
Ритуксимаб	375 мг/м ² 1 раз в неделю в течение 4х недель	Эффективнее при РТПХ кожи, мышц, суставов.
Сиролимус	1–4 мг/сут внутрь (целевой концентрации в крови 4–12 нг/мл)	Необходимо мониторинг концентрации. Вызывает миелосупрессию, нарушения функции почек и судорог.
Пентостатин	4 мг/м ² каждые 2 нед в/в	Цитопения, инфекции
Талидомид	100–800 мг/сут внутрь (суточная доза может быть разделена на несколько приемов)	Дозы более 200 мг плохо переносятся. Побочные эффекты: нейротоксичность, запор, тромбозы в связи с чем антикоагулянты или антиагреганты), сонливость, нарушения ритма сердца
Иматиниб	100–200 мг в сутки	рефрактерная склеротическая хроническая РТПХ, РТПХ легких. Побочные эффекты – задержка жидкости, одышка, миелосупрессия.
Мезенхимальные стволовые клетки	1-2 × 10 ⁶ клеток/кг 2 раза в неделю в течение 4х недель	Фебрильные трансфузионные реакции
Анти-ФНО антитела и блокатор ФНОα рецепторов	Инфликсимаб: в/в 10 мг/кг/нед №4 Этанерцепт: подкожно 0,4 мг/кг 2 раза в неделю в течение 2 месяцев; в/в в 1, 4, 8, 15, 22 дни курса	Высокий риск реактивации вирусных инфекций

Анализ работы отделения онкогематологии и ТКМ Национального научного онкологического центра по диагностике и лечению больных с острыми лейкозами ведется регулярно и активно публикуется. Результаты ведения больных с ОМЛ глубиной в 10 лет с 2010г. по 2020г. опубликован в статье «First report from a single center retrospective study in Kazakhstan on acute myeloid leukemia treatment outcomes», 2021 год [35]. Так же, при ОЛ на фоне программной химиотерапии и трансплантации костного мозга поражаются внутренние органы, в том числе почки. Анализ поражений почек у больных с ОЛЛ после трансплантации ГСК представлен в работах «Evaluation of Kidneys' Functional State in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation», 2022 год, Македония [24] и Association of β 2 microglobulin level and glomerular filtration rate in patients with acute leukemia after hematopoietic stem cell transplantation, 2023 год, Италия [71].

7.4 Прогноз

В среднем 5-летняя общая выживаемость больных в возрасте до 60 лет составляет 35-50% и это несмотря на улучшение диагностических и

лечебных возможностей в онкогематологии в последние годы. В прогнозе особенную роль играет молекулярно-генетические варианты острых лейкозов. В лечении больных 60 лет и старше, долгосрочные результаты не изменились и 5-летняя выживаемость не превышает 10-12% [6]. У пациентов с ОМЛ со временем развивается рецидив и соответственно течение заболевания приобретает неблагоприятный характер. У таких пациентов 5-летняя выживаемость составляет около 29,5% [24].

В Европе 5-летняя общая выживаемость улучшилась с 29,8% в 1997–1999 годах до 41,1% в 2006–2008 годах (ремиссия 50%). Общая выживаемость была меньше 30% в возрастной группе 55–64 лет (отношение рисков 2,05) и меньше 20 % в возрастной группе, старше 65 лет (отношения рисков 2,71 и 3,75) [55,56].

У больных с ОЛЛ пре-В вариантом прогноз считается самым лучшим и составляет 80–90 %. При T-клеточной ОЛЛ стойкая ремиссия наблюдается у 50 % пациентов. У больных ОЛЛ с филадельфийской хромосомы прогноз неблагоприятный.

Лечение подростков и молодежи по детским протоколам привело к более высокой выживаемости [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый миелобластный лейкоз. Наряду с морфологическими, цитохимическими и иммунологическими исследованиями в диагностике острых лейкозов большую актуальность приобретают методы выявления генетических нарушений в клетках крови. Современное развитие молекулярно-генетических технологий позволяет предложить более широкое использование в клинической практике дополнительных маркеров прогноза течения заболевания и мониторинга эффективности терапии.

В пособии представлены хромосомные аномалии, которые выявляются примерно у половины пациентов с ОМЛ. Семь транслокаций и инверсий (и их варианты) относятся ВОЗ в категорию «ОМЛ с устойчиво выявляемыми хромосомными аномалиями». Поэтому, без молекулярно-генетических исследований, выполненных в дебюте заболевания, современное лечение ОМЛ невозможно. Рекомендуется всем пациентам при первичной диагностике и рецидиве ОМЛ, выполнить молекулярно-генетические исследования мутаций в гене RUNX1-RUNX1T1 методом ПЦР, мутаций в гене CBFB-MYH11 методом ПЦР и мутаций в гене FLT3-TKI методом секвенирования в аспирате костного мозга для стратификации пациентов по группам риска и определения тактики лечения, а также в целях выявления маркера для мониторинга динамики опухолевого клона на фоне терапии. Этот цитогенетический метод диагностики подробно освещен в данном пособии. Некоторые хромосомные мутации (например, FLT 3) ухудшают прогноз ОМЛ, так же прогноз ухудшают возраст старше 60 лет,

наличие сопутствующих заболеваний (чаще у пожилых больных), большой объем опухолевой массы, чувствительность бластных клеток к противоопухолевым препаратам, скорость элиминации лейкемических клеток и МОБ.

В учебном пособии предоставлены ключевые моменты в лечении ОМЛ и протоколы программной химиотерапии: основой для всех режимов индукционной химиотерапии является схема терапии «7+3» с применением даунорубицина или идарубицина; новые препараты дополняют схему терапии «7+3», а не заменяют ее; у пациентов пожилого возраста и у пациентов молодого возраста с наличием тяжелой сопутствующей патологии, которым невозможно проведение ХТ по схеме «7+3», возможно использование модифицированных режимов сниженной интенсивности при этом с максимально возможным сохранением эффективности; у отдельных пациентов с определенными мутациями, для повышения эффективности химиотерапии применяется терапия таргетными препаратами. Несмотря на стремительное развитие химиотерапии и молекулярных методов диагностики острые лейкозы продолжают оставаться одной из наиболее актуальных проблем в плане лечения.

Так же, в пособии освещены проблемные вопросы лечения ОЛ в Казахстане, о существующем факторе неблагоприятного прогноза, в виде неадекватного цитостатического воздействия в период индукции/консолидации в виде уменьшения расчетных доз цитостатиков и не соблюдение временных сроков курсов, или неадекватная предлеченность. Поэтому, несмотря на то что, ОМЛ относят к орфанным заболеваниям, социальная значимость диагностики и лечения определяет необходимость организации адекватной специализированной помощи, обученность практических врачей, преимущество стационарной и амбулаторной помощи.

При описании острых лимфобластных лейкозов освещены вопросы Ph⁺ формы ОЛЛ, которая определяется у 20–30 % взрослых пациентов. У детей составляет менее 5 %. 5-летняя общая выживаемость составляет примерно 35–50%. Рецидивы являются обычным явлением и часто обусловлены развитием мутаций T315I, которые могут присутствовать в до 75% случаев в момент рецидива [55].

Большинство случаев ОЛЛ имеют повторяющиеся цитогенетические и молекулярные аномалии, которые влияют на фенотип, естественное течение и прогноз заболевания. В-клеточный ОЛЛ и Т-клеточный ОЛЛ имеют разные цитогенетические и молекулярные особенности [6]. С учетом появления новых уточняющих цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей в 2022 году пересмотрен классификации ОЛЛ по ВОЗ [6,56] и подробно предоставлен в данном учебном пособий.

Стандартное цитогенетическое исследование является единственным методом, позволяющим анализировать весь хромосомный набор клетки целиком. Однако, его выполнение требует достаточно длительного

времени; кроме того, в ряде случаев констатируется отсутствие делящихся клеток (митозов). В этих случаях целесообразно выполнять исследование методом FISH на ключевые перестройки t(9;22) (q34;q11) – BCR-ABL и t(4;11) – MLL-AF4 при В-ОЛЛ [65,70].

При всех вариантах ОЛЛ высока вероятность вовлечения оболочек головного мозга. Рекомендуются всем пациентам при диагностике нейролейкемии увеличить частоту спинномозговых пункций и выполнять их в среднем 1 раз в 3 дня до получения трех люмбальных пункций без бластных клеток в ликворе, затем частоту пункций можно снизить до 1 пункции в неделю во время индукции (во время дальнейших этапов терапии люмбальные пункции выполняются в соответствии с протоколом) [42,45].

В лечении ОЛЛ существует несколько основных этапов терапии – индукция ремиссии, консолидация ремиссии, поддерживающая терапия и профилактика (лечение) нейролейкемии. В настоящее время базисом всей программной терапии ОЛЛ является дифференцированное воздействие: 1) для иммунологически зрелых В-ОЛЛ доказана эффективность мощного импульсного короткого воздействия в сочетании с анти-CD20-моноклональными антителами (90 % 5-летняя безрецидивная выживаемость) [55]; 2) для Ph-позитивных ОЛЛ ключевым фактором эффективности является использование ингибиторов abl-тирозинкиназы (80 % 3-летняя выживаемость) [57]; 3) для пациентов, у которых определяется персистенция минимальной остаточной популяции опухолевых клеток, – алло-ТГСК [15].

Для контроля динамики заболевания на терапии стандартизованные временные точки взятия КМ необходимы при мониторинге МОБ. Мониторинг МОБ является ключевым исследованием во всех современных протоколах лечения ОЛЛ [46,69]. Обнаружение МОБ после цитостатического воздействия является самым мощным прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ, свидетельствующим о необходимости изменения терапевтической тактики и применения в программе лечения алло-ТГСК.

Использование трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на сегодняшний день является одним из основных методов лечения острых лейкозов, особенно рецидивирующих/резистентных форм. В мире проводятся множество научных исследований по анализу результатов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от вида источника стволовых клеток, от режима кондиционирования, от методов профилактики РТПХ.

В связи с чем, знания о современных методах клеточной терапии, о возможностях трансплантации костного мозга у онкогематологических больных важны и для резидентов, и для практикующих врачей.

В учебном пособии даны новейшие методы диагностики и современные протоколы лечения острых лейкозов, рекомендации по

выполнению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых больных с острыми лейкозами.

Своевременная и правильная диагностика острых лейкозов и использование курсов программной химиотерапии и ТГСК дает шанс продлевать жизнь и выздороветь многим больным с острыми лейкозами нашей Республики. Поэтому, данное учебное пособие является помощником врачам-резидентам гематологам при получении знаний по острым лейкозам.

Тестовые задания и ситуационные задачи

Тесты

1. Основные цитогенетические критерий острого промиелоцитарного лейкоза:
 - A. $t(15;17)(q22;q12)RARA$ с геном PML
 - B. $t(9;11)(p22.3;q23.3) MLLT3-KMT2A$
 - C. $t(1;22)(p13.3;q13.1) RBM15-MKL1$
 - D. $t(6;9)(p23;q34.1) DEK-NUP214$
 - E. $inv(3)(q21.3q26.2)$
2. Стандартным режимом индукции ремиссии у пациентов с диагнозом ОМЛ в возрасте 18-60 лет является:
 - A. 2 курса «7+3DNR 45»
 - B. 2 курса «7+3Mito»
 - C. 2 курса «7+3DNR 60»
 - D. 2 курса «HA 2 мг/кг»
 - E. 2 курса «AIDA»
3. Для лечения рефрактерных/резидентных форм ОМЛ используется:
 - A. HAI
 - B. 7+3 Ida
 - C. FLAG
 - D. 2 курса «7+3DNR 60»
 - E. малые дозы AraC
4. По какому критерию пациент с В-клеточным ОЛЛ относится к группе высокого риска:
 - A. лейкоцитоз 10 тыс кл/мкл
 - B. нет патологического кариотипа
 - C. достижение ремиссии на 21 день ХТ
 - D. наличие гена $t(4;11)$
 - E. минимальная резидуальная болезнь «-»
5. При каком из нижеперечисленных причинах немедленно начать лечение по протоколу у больного с ОМЛ:
 - A. острый ДВС синдром, 3 тсадия
 - B. острый инфаркт миокарда
 - C. острое нарушение мозгового кровообращения

- D. язвенная болезнь
 - E. сепсис
6. Маркеры благоприятного прогноза при молекулярно-генетических исследованиях, это:
- A. моносомальный кариотип
 - B. (t(8;21)/RUNX1/AML1
 - C. t(9;11)/MLL
 - D. комплексные хромосомные абберации
 - E. при ОМЛ маркеров для благоприятного прогноза нет
7. Для индукции какого острого лейкоза назначается схема: IdA* 12 мг/м² или DNR 60 мг/м² + Трансретиноевая кислота (АТРА)* 45 мг/м²/сут с 1 дня до достижения ремиссии+Дексаметазон 2,5 мг/м² каждые 12 часов – 1-15 дни (при лейкоцитах более 5x10⁹/л):
- A. ОЛЛ, ВП вариант
 - B. ОМЛ, М2 вариант
 - C. ОЛЛ, Т1 вариант
 - D. ОМЛ, М3 вариант
 - E. ОМЛ, М4 вариант
8. Показания для назначения второй линии терапии хронической РТПХ:
- A. полный ответ на первую линию терапии ГКС
 - B. ухудшение на фоне терапии преднизолоном 1 мг/кг продолжительностью ≥ 2 недели
 - C. исчезновения симптомов на фоне терапии преднизолоном 1 мг/кг продолжительностью < 2 недель
 - D. развитие осложнения в виде гипергликемии
 - E. постепенное снижение дозы преднизолона ниже 0,5 мг/кг/сут.
9. У пациента 23 лет, диагностирован про В-вариант острого лимфобластного лейкоза. При цитогенетическом исследовании выявлена транслокация t(4;11)/MLL. На фоне индукционного курса по протоколу ALL 2022 достигнута ремиссия. Выберите дальнейшую тактику:
- A. продолжить консолидацию ремиссии по схеме
 - B. аллогенная ТКМ
 - C. аутологичная ТКМ
 - D. переходить на высокодозную терапию
 - E. продолжить поддерживающую терапию
10. При наличии лихорадки 38⁰ С и выше более 1 часа у больного с нейтрофилами 0,3x10⁹/л состояние оценивается, как:
- A. лихорадка не ясного генеза
 - B. агранулоцитоз
 - C. аплазия костного мозга
 - D. цитопенический синдром
 - E. фебрильная нейтропения

11. Какой вид трансплантации ГСК статистически значимо увеличивает бессобытийную и общую выживаемость при острых лейкозах:
- A. гаплоидентичная
 - B. аллогенная родственная
 - C. аутологичная
 - D. сингенная неродственная
 - E. трансплантация костного мозга не используется
12. При ОМЛ трансплантация стволовых гемопоэтических клеток от родственного донора показана всем пациентам:
- A. после проведения 1 курса индукции ремиссии
 - B. через 1 год после получения ремиссии
 - C. сразу после типирования сибсов
 - D. в первой полной ремиссии в группе высокого риска
 - E. из группы низкого риска, имеющих HLA-идентичного сиблинга
13. Основным критерием острых лейкозов является:
- A. наличие гена t(9;22)
 - B. бластоз более 30% в костном мозге
 - C. положительная реакция на миелопреоксидазу
 - D. бластемия более 20% в крови
 - E. бластоз более 20% бластов в костном мозге
14. К осложнениям трансплантации костного мозга не относится:
- A. сепсис
 - B. приживление
 - C. отторжение
 - D. реакция трансплантат против хозяина
 - E. агранулоцитоз
15. К функциям тромбоцитов не относятся:
- A. ангиотрофическая
 - B. вазоспазм
 - C. адгезивная
 - D. репаративная
 - E. антигистаминная
16. Агрегация тромбоцитов, это:
- A. прилипание к чужеродной поверхности или к месту повреждения эндотелия
 - B. склеивание тромбоцитов между собой
 - C. выделяют тромбоцитарный фактор роста, заставляющий мигрировать к месту повреждения сосудистой стенки
 - D. выделяют серотонин, адреналин, норадреналин, АДФ
 - E. своей цитоплазмой питают эндотелиальные клетки сосудов
17. К основным функциям эозинофилов относятся:
- A. адсорбция гистамина и серотонина
 - B. индуцируют аллергические симптомы

- C. способны к фагоцитозу бактерии
 - D. убивают пораженные бактериями, вирусами клетки и опухолевые клетки
 - E. формируют иммунитет и осуществляют иммунный надзор
18. Положительная реакция на миелопероксидазу при цитохимическом исследовании характерна для:
- A. острого В-лимфобластного лейкоза
 - B. острого Т-лимфобластного лейкоза
 - C. хронического миелолейкоза
 - D. острого миелобластного лейкоза
 - E. хронического лимфолейкоза
19. Иммунофенотипическое обозначение гемопоэтических стволовых клеток:
- A. CD13+
 - B. CD56+
 - C. CD34+
 - D. CD117+
 - E. CD7+
20. Выявление на ИФТ CD235a (гликофорин А), CD71, CD36 показателей характерен для какого варианта ОМЛ?
- A. M1
 - B. M3
 - C. M9
 - D. M6
 - E. M0
21. Благоприятные прогностические факторы при ОМЛ:
- A. inv(16)(p13.1q22)
 - B. inv(3)(q21q26.2)
 - C. моносомный кариотип
 - D. FLT3-ITD-мутация
 - E. BCR-ABL-позитивность
22. Иммунофенотип CD10+ характерен для:
- A. В-I (pro-B)
 - B. В-II (common B)
 - C. В-III (pre-B)
 - D. В-IV (mature B)
 - E. В-V (pre-B)
23. При каком количестве бластных клеток в костном мозге устанавливается ремиссия ОЛ после индукционного курса?
- A. 5%
 - B. 7%
 - C. 9%
 - D. 11%
 - E. 13%

24. Критерий полной ремиссии:
- А. в миелограмме бластные клетки составляют 9%
 - В. костный мозг малоклеточный
 - С. цитоз в ликворе меньше 10 клеток
 - Д. отсутствие МРБ
 - Е. на КТ образование на яичнике слева
25. Для лечения Ph (Филадельфийская хромосома) позитивного острого лимфобластного лейкоза назначается:
- А. экулизимаб
 - В. руксолитиниб
 - С. иматиниб
 - Д. эмицизумаб
 - Е. ритуксимаб
26. Минимальная резидуальная болезнь – это:
- А. присутствие в костном мозге небольшого количества лейкозных клеток на проточной цитометрии и ПЦР
 - В. присутствие в костном мозге небольшого количества лейкозных клеток на FISH исследования
 - С. бластоз более 5% в миелограмме
 - Д. отсутствие в костном мозге лейкозных клеток на проточной цитометрии и ПЦР
 - Е. отсутствие бластных клеток в ликворе.
27. Девушка, 20 лет. После переохлаждения развилась ангина, слабость, лихорадка до 38,4С, сердцебиение, носовые кровотечения. Объективно: кожа бледная, петехиально-пятнистые высыпания на груди, животе, бедрах, пальпируются подчелюстные лимфоузлы. В крови: эр-2,3х10¹²/л., Нв-69 г/л, ЦП-0,9, лейкоц-26,5х10⁹/л, бласты-57%, тромб-17х 10⁹/л, СОЭ-52 мм/ч. Какое обследование с наибольшей вероятностью позволит верифицировать диагноз?
- А. исследование пунктата лимфоузла
 - В. иммуногистохимическое исследование костного мозга
 - С. цитохимическое исследование костного мозга
 - Д. иммуногистохимическое исследование пунктата лимфоузла
 - Е. иммунофенотипирование клеток костного мозга
28. Наиболее важными прогностическими факторами для относительно благоприятного ответа на терапию острых миелоидных лейкозов являются:
- А. вариант М3 (острый промиелоцитарный миелолейкоз) в возрасте до 60 лет
 - В. исходный уровень лейкоцитов менее 50 тыс.
 - С. высокий индекс метки, наличие в бластах палочек Ауэра
 - Д. инверсия 16 хромосомы
 - Е. хромосомная аномалия t(9;22)
29. Терапия острых лейкозов включает в себя:

- А. индукцию и консолидацию ремиссии без поддерживающей терапии, но с пересадкой стволовых клеток
 - В. прерывистую поддерживающую терапию у пожилых больных
 - С. монотерапию с переливанием донорских лимфоцитов
 - Д. индукцию ремиссии, консолидацию и поддержание достигнутой ремиссии
 - Е. полихимиотерапия до достижения ремиссии
30. Гиперпластический гингивит характерен для следующего варианта острого лейкоза:
- А. промиелоцитарного
 - В. малоцентного
 - С. плазмобластного
 - Д. мегакариобластного
 - Е. миеломонобластного

Правильные ответы: 1-А, 2 – С, 3 –С, 4 - D, 5 – D, 6 – В, 7 - D, 8 – В, 9 - В, 10 – Е, 11 – В, 12 –D, 13 –Е, 14 – В, 15 –Е, 16 – В, 17 – А, 18 – D, 19- С, 20 –D, 21 – А, 22 – В, 23 – А, 24 – D, 25 – С, 26 – D, 27 – Е, 28 – А, 29 –D, 30 – Е.

Клинические задачи

Задача №1

Больной 26 лет. Наблюдается в гематологическом отделении по поводу ОЛЛ, VII вариант, группа стандартного риска в течение 2,5 лет после достигнутой полной ремиссии. При обследовании состояние больного удовлетворительное. Жалоб на боли в горле. При осмотре: умеренная бледность кожных покровов, слизистые обычной окраски. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы, мягкие, до 1 см в диаметре. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, умеренная тахикардия. Печень и селезёнка не увеличены. Анализ крови: Нв 110 г/л, эр $3,6 \cdot 10^{12}/л$, цв. показатель 0,9, лейко $4,5 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $160 \cdot 10^9/л$, лейкоцитарная формула в пределах нормы. В пунктате костного мозга: бласты 3,8%, сумма лимфоидных клеток 14%.

1. Оцените фазу заболевания.
2. Нужны ли дополнительные исследования?
3. Нуждается ли больной в лечении?

Задача №2

Больная 20 лет жалуется на боли в горле при глотании, повышение температуры до 38° , слабость. Больна в течение недели, когда после охлаждения появились вышеперечисленные жалобы. На фоне повышения температуры до 39° С однократно носовое кровотечение. Самостоятельно принимала ампициллин, полоскала горло раствором фурацилина, самочувствие не улучшалось, в связи с чем обратилась к врачу.

При осмотре: состояние больной средней степени тяжести. Бледная. На слизистой щёк в месте соприкосновения с зубами – участки мелкоочечных кровоизлияний, зев гиперемирован, миндалины увеличены, гиперемированы, в лакунах гной. Увеличены подчелюстные и шейные лимфоузлы, чувствительные при пальпации. Десны разрыхлены, кровоточат. В легких дыхание жестковатое, хрипов нет. Тоны сердца звучные, тахикардия до 96 ударов/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезёнка не пальпируются, перкуторные размеры в пределах нормы. Анализ крови:

Нв 46 г/л, эр $1,4 \cdot 10^{12}$ /л, цв. показатель 0,98, лейкоц $2,2 \cdot 10^9$ /л, эоз 1%, п/я 1%, сегм 48%, лимф 35%, мон 15%, тромбоциты $90 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 42 мм/час.

1. Какие синдромы определяются у больной?
2. Предварительный диагноз?
3. Составьте программу обследования для уточнения диагноза.

Задача №3

Больная 15 лет поступила в отделение с жалобами на головную боль, общую слабость, шум в ушах, повышенную температуру. Вышеуказанные жалобы появились и стали нарастать примерно два месяца назад.

Объективно: кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, зев без особенностей. Лимфатические узлы не пальпируются. Сердце и лёгкие без патологии. Печень у края рёберной дуги, слегка болезненная при пальпации. Селезёнка не пальпируется. Температура $37,5 - 38^{\circ}\text{C}$.

Анализ крови: гемоглобин 75 г/л, эритроц $2,8 \cdot 10^{12}$ /л, цв. показатель 0,8, лейкоц $20,0 \cdot 10^9$ /л, эоз 0%, сегм 8%, лимф 19%, мон 2%, бласты 68%. Тромбоциты $120 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 52 мм/час.

Миелограмма: костный мозг богат клеточными элементами, преобладают бласты 89%. Гранулоцитарный росток составляет 2,6%, лимф 5%, мон 0,2%, плазматические клетки 0,5%, эритронормобласты 1,8%, мегакариоциты – единичные. Цитохимические данные: отсутствует активность миелопероксидазы, активность кислой фосфатазы и неспецифической эстеразы невысокая, интенсивная положительная ШИК-реакция (в виде гранул).

1. Поставьте диагноз.
2. Принципы лечения.

Ответы клинических задач:

Задача №1.

1. ОЛЛ, ремиссия
2. Консультация лор врача
3. Антибактериальная терапия, полоскание горла

Задача №2.

1. Интоксикационный, иммунодефицитное состояние, геморрагический, лимфоаденопатия.
2. Диагноз: острый лейкоз?

3.Миелограмма, ИФТ панель острых лейкозов, цитогенетика бластных клеток

Задача №3.

1.Острый лимфобластный лейкоз

2.Программная химиотерапия по протоколу «ALL 2022kz»

Библиографический список

1. Аллогенная родственная трансплантация костного мозга. Клинический протокол МЗ РК от 09.07.2015г. –С. 129
2. Баранова О.Ю., Ширин А.Д. Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение отдельных редких вариантов острых лейкозов. //Клиническая онкогематология. 2022;15(4):307–26
3. Воробьев А.И., Дризе Н.И., Чертков И.Л. Схема кроветворения: 2005. Терапевтический архив. 2006;78(7):5–12.
4. Кемайкин В.М. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: учебное пособие; ТОО «Национальный научный онкологический центр». - Нур - Султан, 2022. – 196 с.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых/ под руководством академика В.Г.Савченко, 2018 год.
6. Клинический протокол диагностики и лечения. Острый лимфобластный лейкоз у взрослых//МЗРК от «18» августа 2023год.
7. Клинический протокол диагностики и лечения. Острый миелобластный лейкоз у взрослых// МЗРК от «09» февраль 2023, протокол №179
8. Клинические рекомендации «Острые лимфобластные лейкозы»/ МЗ РФ. Протокол от 20.12.2019г. №10/2-3-4. 2020год
9. Клодзинский А.А., Пивоварова И.А., Л.Г.Тургунова, А.Ж.Анафина, А.В.Зинченко. Современные возможности диагностики и лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых в Республике Казахстан/ Клиническая онкогематология. 2022. №15. С. 69-75
10. Колеснев А.В., Клодзинский А.А., Гайнутдинова О.В. и др. Острый миелобластный лейкоз у взрослых: первые результаты лечения по протоколу AML 2012/2013KZ/VII. Международный симпозиум, посвященный памяти Раисы Максимовны Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых», 19–21 сентября 2013г. Астана, Республика Казахстан.
11. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов. Клиническая онкогематология. 2012;5(3):165–83
12. Руковицын О.А. Гематология Национальное руководство РФ/ Москва. ГЕОТАР-Медиа. – 2017. – С. 784.

13. Савченко В. Г. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. М.: Практика, 2012. — 1056 с.
14. Фьоредда, Франческа; Скокова Ю.; Тамари Х.; Спанудакис М. и др. Европейские рекомендации по диагностике и лечению нейтропении у взрослых и детей: консенсус между Европейской гематологической ассоциацией и проектом EuNet-INNOCHRON COST. *HemaSphere* 7(4):p e872, апрель 2023 г. | DOI: 10.1097/HS9.0000000000000872.
15. Худайбергенова М.С., Кемайкин В.М., Айнабай А.М. Профилактика и лечение инфекционных осложнений в онкогематологии: Методические рекомендации / Нур - Султан: Национальный научный онкологический центр, 2021, 43с.
16. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022).
17. American Cancer Society. Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8674.00.pdf>. 2022.
18. Ashkenazi A, Dixit VM. Death Receptors: Signaling and Modulation. *Science*. 1998;281(5381):1305–8. doi: 10.1126/science.281.5381.1305.
19. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x.
20. Boscaro E., Urbino I., Catania F.M. and at. FModern Risk Stratification of Acute Myeloid Leukemia in 2023: Integrating Established and Emerging Prognostic Factors/ *Cancers* 2023, 15(13), 3512;
21. Brown P.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. 2019. 115 p.
22. Cahill KE, Karimi YH, Karrison TG, Jain N, Green M, Weiner H, Fulton N, Kadri S, Godley LA, Artz AS, Liu H, Thirman MJ, Le Beau MM, McNerney ME, Segal J, Larson RA, Stock W, Odenike O. A phase 1 study of azacitidine with high-dose cytarabine and mitoxantrone in high-risk acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2020 Feb 25;4(4):599-606. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000795. PMID: 32074275; PMCID: PMC7042987.
23. Carreras E., Dufour C., Mohty M. The 2019 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_1
24. Murzakhmetova A, Kemaykin V, Kuttymuratov A, Ainabay A, Meiramova A, Tursynbet Y, Ainabekova B. Evaluation of Kidneys' Functional State in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2022 Apr. 14 [cited 2024 May 27];10(B):937-43. Available from:

<https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/8847>

25. Chao DT, Korsmeyer SJ. BCL-2 family: regulators of cell death. *Annu Rev Immunol.* 1998;16(1):395–419. doi: 10.1146/annurev.immunol.16.1.395.
26. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus guidelines for the detection and treatment of donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:521–34.
27. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Hartmut Döhner, Elihu Estey and. *Blood.* 2017 Jan 26; 129(4): 424–447.
28. DiNardo C. Durable Remissions from Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *New England Journal of Medicine.* 2018; 378:2386-98. Дата обращения: январь 2022.
29. Domen J, Weissman I. Hematopoietic Stem Cells Need Two Signals to Prevent Apoptosis; Bcl-2 Can Provide One of These, Kitl/C-KIT Signaling the Other. *J Exp Med.* 2000;192(12):1707–18. doi: 10.1084/jem.192.12.1707
30. Dong Y, Shi O, Zeng Q, et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol.* 2020;9:14. doi: 10.1186/s40164-020-00170-6.
31. Dumas PY, Bertoli S, Bérard E, et al. Delivering HDAC over 3 or 5 days as consolidation in AML impacts health care resource consumption but not outcome. *Blood Adv.* 2020;4(16):3840-3849.
32. Dworzak MN, Buldini B, Gaipa G; International-BFM-FLOW-network. AIEOPBFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018 Jan;94(1):82-93.
33. El Chaer F, Keng M, Ballen KK. MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020;15(2):83-9. <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00582-5> PMID:32350732
34. Estey EH. Epigenetics in clinical practice: the examples of azacitidine and decitabine in myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2013;27(9):1803-1812
35. First report from a single center retrospective study in Kazakhstan on acute myeloid leukemia treatment outcomes// G. U. Kulkayeva, V. M. Kemaykin, A. M. Kuttymuratov, Z. I. Burlaka, J. Z. Saparbay, G. T. Zhakhina, A. A. Adusheva, S. D. Dosayeva// *Scientific Reports* volume 11, Article number:24001 (2021).
36. Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, Moore I, Zhou X, Nakitandwe J and avt. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2019 Feb;51(2):296-307
37. Hoelzer D., R. Bassan, H. Dombret, A. Fielding, J.M. Ribera, C. Buske. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for

- diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology*, 2016
38. Fang H, Yabe M, Zhang X, et al. Myelodysplastic syndrome with t(6;9)(p22;q34.1)/DEK-NUP214 better classified as acute myeloid leukemia? A multicenter study of 107 cases. *Mod Pathol*. 2021;34(6):1143-1152.
 39. Igissinov N, Kulmirzayeva D, Moore MA, et al. Epidemiological Assessment of Leukemia in Kazakhstan, 2003–2012. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(16):6969–72. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.16.6969.
 40. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al, eds. *Pathology and Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (WHO Classification of Tumours)*. Lyon: IARC Press; 2001.
 41. Jason H. Kurzer, Olga K. Weinberg, Updates in molecular genetics of acute myeloid leukemia. / *Seminars in Diagnostic Pathology*, Volume 40, Issue 3, 2023, Pages 140-151, ISSN 0740-2570
 42. Kaito S, Kurosawa S, Najima Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia in second complete remission. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(6):326.e1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.03.017> PMID:35306218
 43. Kayser S, Hills RK, Langova R, et al. Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukaemia and t(8;16)(p11;p13): results from an International Collaborative Study. *Br J Haematol*. 2021; 192 (5):832-842.
 44. Le Clech L, Talarmin JP, Couturier MA, et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infect Dis (Lond)* 2018; 50:539.
 45. Li B, Brady SW, Ma X, et al. Therapy-induced mutations drive the genomic landscape of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2020;135(1):41-55. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002220> PMID:31697823 PMCID:PMC6940198
 46. Marks DI, Clifton-Hadley L, Copland M, et al. In-vivo T-cell depleted reduced-intensity conditioned allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukaemia in first remission: results from the prospective, single-arm evaluation of the UKALL14 trial. *Lancet Haematol* 2022; 9: e276–88.
 47. Meillon-Garcia LA, Demichelis-Gomez R. Access to Therapy for Acute Myeloid Leukemia in the Developing World: Barriers and Solutions. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(12):125. doi: 10.1007/s11912-020-00987-8.
 48. Meyer, C., Larghero, P., Almeida Lopes, B. et al. The KMT2A recombino me of acute leukemias in 2023. *Leukemia*, 988–1005 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01877-1>.
 49. Miranda-Filho A, Pineros M, Ferlay J, et al. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol*. 2018;5(1):e14–e24. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30232-6.

- <http://bloodjournal.ru/> 2. The global burden of haematological diseases. *Lancet Haematol.* 2020;7(12):e851. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30370-7.
50. Molina O, Bataller A, Thampi N, et al. Near-haploidy and low-hypodiploidy in B-cell acute lymphoblastic leukemia: When less is too much. *Cancer.* 2021;14(1):32. <https://doi.org/10.3390/cancers14010032> PMID:35008193 PMCID:PMC8750410
 51. Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K, et al. NPM1 mutations define a specific subgroup of MDS and MDS/MPN patients with favorable outcomes with intensive chemotherapy. *Blood Adv.* 2019;3(6):922-933.
 52. Mullighan CG. How advanced are we in targeting novel subtypes of ALL? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2019 Dec;32(4):101095. doi: 10.1016/j.beha.2019.
 53. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia (AML).* 2020.
 54. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2018. <http://www.nccn.org> (Accessed on August 01, 2018).
 55. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-related Infections. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (Accessed on July 29, 2020).
 56. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia (AML).* <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>. 2022.
 57. Nusrat S, Davis H, MacDougall K, George JN, Nakamura R, Borogovac A. Thrombotic Microangiopathy After Hematopoietic Stem Cell and Solid Organ Transplantation: A Review for Intensive Care Physicians. *J Intensive Care Med.* 2023 Nov 21:8850666231200193. doi: 10.1177/08850666231200193. Epub ahead of print. PMID: 37990516.
 58. Patel SS, Ho C, Ptashkin RN, et al. Clinicopathologic and genetic characterization of nonacute NPM1-mutated myeloid neoplasms. *Blood Adv.* 2019;3(9):1540-1545.
 59. Pina Kansal. Diagnosis and Molecular Pathology of Lymphoblastic Leukemias and Lymphomas in the Era of Genomics and Precision Medicine: Historical Evolution and Current Concepts—Part 2: B-/T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemias/ Lymphatics 2023,1(2), p. 118-154; <https://doi.org/10.3390/lymphatics1020011>.
 60. Ponatinib and blinatumomab combination safe and effective in patients with newly diagnosed, Ph- positive ALL// By Chase Doyle <https://ascopost.com/issues/march-10-2023>.
 61. Premnath N, Madanat YF. Paradigm Shift in the Management of Acute Myeloid Leukemia-Approved Options in 2023. *Cancers (Basel).* 2023 May

- 31;15(11):3002. doi: 10.3390/cancers15113002. PMID: 37296964; PMCID: PMC10251983.
62. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
63. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet.* 2018;392(10147):593–606. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31041-9.
64. Study of AG-120 (Ivosidenib) vs. Placebo in Combination with Azacitidine in Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation (AGILE). Доступно по ссылке: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03173248>. 2022.
65. Sultan Ayesh Mohammed Saghir. A new insight updates in diagnosis and management of acute lymphoblastic leukemia, cytogenetics, immunophenotyping, and proteomic profile//*Electronic Journal of General Medicine* 2023, 20(5), em519 e-ISSN: 2516-3507
66. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: WHO Press; 2008.
67. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon: iarc press; 2017
68. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, et al. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta- analysis. *Br J Haematol* 2013;161:192-203
69. Verbeek MWC, Rodríguez BS, Sedek L, Laqua A, Buracchi C, Buysse M, Reiterová M, Oliveira E, Morf D, Oude Alink SR, Barrena S, Kohlscheen S, Nierkens S, Hofmans M, Fernandez P, de Costa ES, Mejstrikova E, Szczepanski T, Slota L, Brüggemann M, Gaipa G, Grigore G, van Dongen JJM, Orfao A, van der Velden VHJ. Minimal residual disease assessment in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia by semi-automated identification of normal hematopoietic cells: A EuroFlow study. *Cytometry B Clin Cytom.* 2023 Sep 22. doi: 10.1002/cyto.b.22143. Epub ahead of print. PMID: 37740440.
70. William C. Temple, Stephanie Mueller, Michelle L. Hermiston, Birgit Burkhardt // Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, Volume 36, Issue 1, 2023, 101449, ISSN 1521-6926.
71. Murzakhmetova, A. O., Kamkhen, V. B., Ainabay, A. M., Meiramova, A. M., Kemaykin, V. M., & Ainabekova, B. A. (2023). Association of β_2 microglobulin level and glomerular filtration rate in patients with acute leukemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Italian Journal of Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.4081/itjm.2023.1563>

Программы индукционной, консолидирующей терапии у пациентов-кандидатов для интенсивной терапии [22]

Критерии	Индукция	Консолидация	Поддерживающа я ХТ
ОМЛ с FLT3 мутацией	DNR 60 мг/м ² в/в 1-3 дня; или Ida 12 мг/м ² в/в 1-3 дня; и цитарабин 100-200 мг/м ² /сут в/в 1-7 дней; плюс мидостаурин 50 мг каждые 12 ч внутрь 8-21 дней Реиндукция: 2-ой цикл «7+3» или режим высокие дозы цитарабина, плюс мидостаурин, предпочтительнее для пациентов без ответа на 1-ый цикл	3-4 цикла IDAC 1000-1500 мг/м ² в/в (500-1000 мг/м ² ≥60 лет) в течении 3ч каждые 12 часов, 1-3 дня; плюс мидостаурин 50 мг каждые 12 час. во внутрь 8-21 дней (во всех циклах)	Мидостаурин 50 мг каждые 12 час внутрь, 1-28 дней, 4 недели, более 12 циклов
Мутации не относящиеся к FLT3	DNR 60 мг/м ² в/в 1-3 дня, Ida 12 мг/м ² в/в 1-3 дня, или Mito 12 мг/м ² в/в 1-3 дня; и цитарабин 100-200 мг/м ² /сут в/в 1-7 дней Реиндукция: 2-ой цикл «7+3» или режим высокие дозы цитарабина, предпочтительнее последнее для пациентов без ответа	3-4 цикла IDAC 1000-1500 мг/м ² в/в (500-1000 мг/м ² ≥60 лет) в течении 3ч каждые 12 ч, 1-3 дня	Данные, подтверждающие эффективность поддерживающей терапии в том числе гипометилирующи х препаратов у пациентов моложе 55 лет и у пациентов с мутацией CBFB отсутствуют
Другие варианты терапии			
Гемтузумаб озогамицин (GO) для CD33-положительного ОМЛ, благоприятный (или промежуточный) цитогенетический риск	Даунорубицин 60 мг/м ² в/ в d1-3 и цитарабин 100-200 мг/м ² /d CIV d1-7; плюс ГО 3 мг/м ² (максимальная доза 5 мг) в/в, 1, 4, 7 день. ГО также широко вводят только в 1-й день индукции. Повторная индукция	2-4 цикла IDAC 1000-1500 мг/м ² в/в (500-1000 мг/м ² для лиц старше 60 лет) в течение 3 ч каждые 12 ч d1-3. GO 3 мг/м ² можно добавить в d1 (до 2 циклов). Рассмотрите возможность отказа	

	(если не в CR/CRh/CRi) может быть даунорубицином 60 мг/м ² в/ в d1-2 и цитарабином 1000 мг/м ² в/в (500-1000 мг/м ² в возрасте ≥60 лет) в течение 3 часов q12h d1-3 без ГС	от ГО, если планируется аллогенная ТГСК для снижения риска веноокклюзионной болезни.	
CPX-351	CPX-351 100 ЕД/м ² (даунорубицин 44 мг/цитарабин 100 мг) в/в d1, 3, 5 Реиндукция (если не в CR/CRh/CRi): только CPX-351 100 ед/м ² в/в 1, 3 дня	1-2 цикла CPX-351 65 ЕД/м ² (даунорубицин 29 мг/ цитарабин 65 мг) в/в d1, 3	
Режимы терапии «спасения» пациентов, не ответивших на первоначальную индукцию или с рецидивом заболевания, которые являются кандидатами на интенсивную терапию.			
Гилтеритиниб (ОМЛ с мутацией FLT3)	Гилтеритиниб 120 мг перорально 1 раз в день 1–28 дней, каждые 4 недели, до прогрессирования заболевания		
Средние дозы Ага-С (с или без антрациклинов)	Цитарабин 1000–1500 мг/м ² в/в в течение 3 ч каждые 12 ч д 1–3 (500–1000 мг/м ² у пациентов старше 60 лет); с или без даунорубицин 60 мг/м ² в/в 1-3 дня; или идарубицин 8-10 мг/м ² в/в 3-5 дней; или митоксантрон 8-10 мг/м ² в/в 1-3		
FLAG-Ida	Флударабин 30 мг/м ² в/в в течение 30 мин 1-5 дни курса Цитарабин 1500-2000 мг/м ² в/в в течение 3х часов в 1-5 дни курса через 3,5 часа после флударабина G-CSF Филграстим 300 мкг п/к 1 раз в сутки за 12 часов до первого введения цитостатиков Идарубицин 10 мг/м ² в/в в течение 10 минут 1,3,5 дни курса		
MEC	Митоксантрон 8 мг/м ² в/в 1-5 дней; этопозид 100 мг/м ² в/в 1-5 дней; цитарабин 1000 мг/м ² в/в d1-5		
CLAG-M	Кладрибин 5 мг/м ² в/в 1–5 дней; цитарабин 2000 мг/м ² в/в 1-5 дней (начиная через 2 часа после инфузии кладрибина); митоксантрон 10 мг/м ² в/в 1-3 дня; Гранулоцитарные колоние стимулирующие факторы 300 мг подкожно 0–5 дней		
аллоТКМ	Рассмотрите трансплантацию для пациентов с первично рефрактерным заболеванием, для пациентов со вторым CR (или CRi) или со значительной циторедукцией, но все еще активным заболеванием после терапии спасения. Рассмотрите повторную трансплантацию при определенных условиях. Выполните своевременно HLA-типирование.		