

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

Ганеева Е.Р., Кетов Н.А.

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь,
e-mail: ganeevaperm@mail.ru, ketov.nikit@yandex.ru

Острый промиелоцитарный лейкоз – ОПЛ (по классификации ВОЗ 2008 – острый миелолейкоз с t(15;17) (q22;q12); (PML-RAR α) и вариантами; по FAB-классификации – M3, M3v – нетипичный ОПЛ) относят к редкой, особой форме острого миелоидного лейкоза (5-15% всех случаев ОМЛ). Он характеризуется аномальным накоплением ($\geq 20\%$) в костном мозге одного из видов миелоидных клеток – промиелоцитов в сочетании с хромосомными транслокациями, затрагивающими ген альфа-рецептора ретиноевой кислоты (RAR α), расположенного на 17 хромосоме. ОПЛ встречается в абсолютно любом возрасте, в том числе и в детском. Острый промиелоцитарный лейкоз диагностируется на основании морфологического, цитохимического, цитогенетического, молекулярно-генетического анализа, иммунофенотипирования образца костного мозга. Новейшие методы программного лечения ОПЛ (применение ATRA и ATO) позволяют достичь высоких показателей выживаемости пациентов без применения цитостатических препаратов в 80-95% случаев. Для сравнения мировых практик лечения ОПЛ рассмотрены следующие протоколы: «7 + 3 + ATRA» – Россия; AIDA, PETHEMA – Испания, Россия; Европейский режим APL. Современные протоколы более эффективны, чем ранее применяемые агрессивные химиотерапевтические протоколы и менее токсичны для пациентов, у которых впервые выявлен ОПЛ. Все протоколы имеют очень высокий лечебный эффект, с незначительными различиями в процентном соотношении выживаемости, сохранении полной ремиссии, летальности.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, костный мозг, хромосомные аномалии, промиелоциты, гранулоциты, цитарабин, идарубицин, даунорубицин, полностью трансретиноевая кислота, триоксид мышьяка

CONTEMPORARY PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA

Ganeeva E.R., Ketov N.A.

«Academican Ye.A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: ganeevaperm@mail.ru, ketov.nikit@yandex.ru

Acute promyelocytic leukemia – APL (according to WHO classification 2008 – acute myeloleucosis with t(15;17) (q22; q12); (PML-RAR α) and options, by FAB classification – M3, M3v – atypical APL) is a rare, special form of acute myeloid leukemia (5-15% of all cases of AML). It is characterized by abnormal accumulation ($\geq 20\%$) in the bone marrow of one of the types of myeloid cells – promyelocytes in combination with chromosomal translocations affecting the retinoic acid receptor alpha gene (RAR α) located on chromosome 17. APL occurs at absolutely any age, including in children. Acute promyelocytic leukemia is diagnosed on the basis of morphological, cytochemical, cytogenetic, molecular genetic, immunophenotyping analysis of a bone marrow sample. The newest methods of programmatic treatment of APL (using ATRA and ATO) allow achieving high survival rates of patients without the use of cytostatic drugs in 80-95% of cases. To compare world practices for the treatment of acute obstructive pulmonary disease, the following protocols are considered: «7 + 3 + ATRA» – Russia; AIDA, PETHEMA – Spain, Russia; European APL mode. Modern protocols are more effective than previously used aggressive chemotherapy protocols and are less toxic to patients who are first identified with APL. All protocols have a very high therapeutic effect, with slight differences in percentage ratio of survival, maintaining complete remission, mortality.

Keywords: acute promyelocytic leukemia, bone marrow, chromosomal abnormalities, promyelocytes, granulocytes, cytarabine, idarubicin, daunorubicin, all-trans retinoic acid, arsenic trioxide

Кровь – связующая ткань организма человека, выполняющая множество различных и важных функций. Она состоит из плазмы (жидкости) и клеток крови (взвешенных в плазме частиц). В норме все клетки крови: эритроциты, лейкоциты и тромбоциты – последние классы (этапы) дифференцировки гистогенетических рядов гемопоэза (кроветворения). Они имеют ограниченную продолжительность жизни и не способны к делению.

Гемопоэз происходит в структуре красного костного мозга, распределенного по организму человека в следующих пропорциях: 40% – в костях таза, 28% – в позвоночнике, 13% – в черепе, а так же в ребрах, груди и трубчатых костях – 18%.

Продуктивность кроветворения огромна – это 300 миллионов клеток крови в минуту определенного вида, в нужное время и в нужном месте. При увеличении потребности организма в каком-либо виде клеток периферической крови происходит ускорение их производства в несколько раз [1].

Из-за различной патологии и дегенерации костного мозга происходит редуцирование (угнетение) образования, развития и созревания клеток крови всех ростков, то есть нарушается один из жизненно важных процессов организма – процесс кроветворения [2, 3].

В структуре онкопатологии первое место (52,8%) занимают гемобластозы – зло-

качественные новообразования, субстратом которых являются клетки кроветворной ткани. Ведущее место среди гемобластозов принадлежит лейкозу [3, 4].

Лейкоз – быстротекущее заболевание системы кроветворения, исходящее из клеток костного мозга. В его основе лежит пролиферация – неконтролируемый рост клеточной массы путем деления, начавшийся с одной мутировавшей клетки костного мозга и приводящий к возникновению злокачественной опухоли. При этом процесс дифференцировки, превращение стволовых (первично одинаковых) клеток или уже частично детерминированных клеток-предшественников в специализированные клетки крови, останавливается на разных стадиях кроветворения. Так же при лейкозе образуются очаги патологического кроветворения в органах и тканях, которые в норме не участвуют в гемопоэзе. При этом костный мозг поражается морфологически незрелыми бластными клетками, которые вытесняют нормальный гемопоэз [5, 6].

По способности кроветворных клеток к дифференцировке и опухолевой прогрессии, лейкозы разделяются на острые и хронические. Хронический лейкоз диагностируют при способности опухолевой клетки к дифференцировке. Острый лейкоз – при не способности первично мутировавшей гемопоэтической клетки к дифференцировке. Зрелость ее минимальна, она способна лишь клонировать саму себя. Острый лейкоз не может перейти в хроническую стадию, а хронический лейкоз не может стать острым. В худшем случае хронический лейкоз вступает в финальную стадию заболевания – бластный криз (быстрое размножение бластных клеток по всему организму, приводящее к смерти пациента) [2].

Исходя из того какие клетки крови и костного мозга поражены – лимфоциты (клетки иммунной системы) или миелоциты (молодые клетки кроветворной ткани, будущие гранулоциты) лейкоз классифицируют на четыре вида:

1. Острый миелоидный. Подвержены заболеванию, как взрослые, так и дети.
2. Острый лимфобластный. Болеют в основном дети, хотя встречается и у взрослых.
3. Хронический миелоидный. Основная часть – взрослые пациенты.
4. Хронический лимфоцитарный. Диагностируется у людей в возрасте от 55 лет.

Одним из редких и смертельно опасных заболеваний является острый промиелоцитарный лейкоз. ОПЛ, как отдельный вариант острого миелоидного лейкоза, был выделен Л.К. Хильштадом в 1957 году и до недавнего времени считался неизлечимым [7].

Цель исследования: провести обзор литературы по проблеме диагностики и лечения острого промиелоцитарного лейкоза. Сравнить эффективность протоколов лечения и возможную токсичность применяемых химиотерапевтических препаратов.

Материалы и методы исследования

Для сравнения мировых практик лечения ОПЛ было изучено и проанализировано более 30 научно-практических статей, посвященных данной проблеме и опубликованных в различных медицинских журналах в период 1997–2019 годов.

Современные протоколы лечения ОПЛ как российских, так и зарубежных онкологов в основном схожи и включают в себя схемы сочетанного применения препаратов АТРА и/или АТО и антрациклиновых антибиотиков с цитарабином или же без него.

Были проанализированы следующие протоколы: «7 + 3 + АТРА» – Россия; AIDA, PETHEMA – Испания, Россия; Европейский режим APL.

Результаты исследования и их обсуждение

Острый промиелоцитарный лейкоз – ОПЛ (по классификации ВОЗ 2008 – острый миелолейкоз с t(15;17)(q22;q12); (PML-RAR α) и вариантами; по FAB-классификации – M3, M3v – нетипичный ОПЛ) относят к редкой, особой форме острого миелоидного лейкоза (5-15% всех случаев ОМЛ). Он характеризуется аномальным накоплением ($\geq 20\%$) в костном мозге одного из видов миелоидных клеток – промиелоцитов в сочетании с хромосомными транслокациями, затрагивающими ген альфа рецептора ретиноевой кислоты (RAR α), расположенного на 17 хромосоме. В свою очередь, промиелоциты – это клетки-предшественники гранулоцитов (разновидность лейкоцитов), возникающие на одной из стадий их созревания (миелобласты – промиелоциты – миелоциты – гранулоциты) [8-10].

Основной хромосомной аномалией ОПЛ (95%) является реципрокная транслокация t(15;17)(q22;q21) – PML/RAR α в опухолевых промиелоцитах, вследствие чего ген промиелоцитарного лейкоза (PML-ген), расположенный на 15 хромосоме, переносится на длинное плечо 17 хромосомы в область, где находится ген альфа-рецептора ретиноевой кислоты (RAR α). В результате t(15;17) появляется пара сливных аномальных генов: PML/RAR α на деривате (der) 15 хромосомы и RAR/PML на деривате 17 хромосомы.

Аномальный ген PML/RAR α криптирует появление протеина, который останавливает

ливают дифференцировку предшественников зрелых миелоидных клеток крови в костном мозгу на промежуточной стадии промиелоцита.

Остальные стабильно выявляемые транслокации при ОПЛ:

t(11;17)(q23;q21) – PLZF/RAR α , (<3 % случаев ОПЛ);

t(11;17)(q13;q21) – NuMA/RAR α , (<1 % случаев ОПЛ);

t(5;17)(q35;q21) – NPM/RAR α , (<1 % случаев ОПЛ);

t(17;17) или dup17(q11;q21) – Stat5b/RAR α , (<0,5 % случаев ОПЛ) [11].

Факторы, провоцирующие в организме мутацию клеток кроветворной ткани, приводящей к ОПЛ: наследственная предрасположенность к онкологическим заболеваниям, иммунодефицитные состояния, некоторые виды вирусов, медикаменты, ионизирующая радиация, химические канцерогенные вещества, механические повреждения тканей, ожирение и пр. [2, 12-13].

ОПЛ встречается в абсолютно любом возрасте, даже в детском (5-12 лет), который согласно исследованиям является неблагоприятным как в плане получения полной ремиссии, так и риска развития рецидивов. Однако большинство пациентов в момент диагноза заболевания имеют возраст около 40 лет, что является отличительной чертой ОПЛ от других видов острого миелолейкоза, где в основном больные – люди пожилого возраста [14].

Обычно ОПЛ, как и другие виды острого лейкоза, характеризуется такими проявлениями, как анемия (одышка, утомляемость, слабость), тромбоцитопения (кровоточивость, появление синяков и кровоподтеков), а так же лейкопения (снижение защитных сил организма, инфекционные болезни). Кроме этого, при ОПЛ наблюдается кровоточивость, связанная с ДВС (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания). Кровоизлияния в мозг, легочные и другие кровотечения являются основной причиной смерти пациентов еще до констатации заболевания и начала лечения ОПЛ. По статистике не менее 3,0% больных погибают до начала терапии, вследствие различных геморрагий и 26,0% в индукционный период лечения [15].

Диагностику и лечение ОПЛ в России и за рубежом осуществляют согласно национальным клиническим рекомендациям по программам-протоколам [7, 16-17].

ОПЛ диагностируется на основании морфологического, цитохимического, цитогенетического, молекулярно-генетического, иммунофенотипирования анализа образца костного мозга [18].

По инициальным анализам периферической крови, всех пациентов стратифицируют по шкале M. Sanz:

1. Группа низкого риска: лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 40 \times 10^9/\text{л}$;

2. Группа промежуточного риска: лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 40 \times 10^9/\text{л}$;

3. Группа высокого риска: лейкоциты $> 10 \times 10^9/\text{л}$ [19].

По обобщенным данным научно-практических монографий в среднем пациенты группы низкого риска составляют 26%, промежуточного – 52% и высокого – 22% от общего числа больных ОПЛ.

Ранее ОПЛ относился к категории лейкозов с очень неблагоприятным прогнозом. Но современные методы программного лечения ОПЛ – применение специфических препаратов – полностью трансретиноевой кислоты (АТРА) и/или триоксид мышьяка (АТО) в сочетании с полихимиотерапией, позволяют повысить скорость излечения и достичь высоких показателей выживаемости пациентов без применения цитостатических препаратов в 80-95 % случаев. Эти замечательные достижения были результатом совместных биологических и клинических исследований и обеспечили парадигму таргетной (направленной) терапии во всей области онкологии [7, 20, 21].

Во время приема препарата АТРА происходит «перепрограммирование» лейкоэмических промиелоцитов на дальнейшее превращение их в зрелые гранулоциты. Однако стоит отметить, что на фоне приема АТРА, даже если вводятся цитостатические препараты, всегда есть вероятность развития ретиноидного синдрома (РС) или же синдрома дифференцировки опухолевых клеток (фебрильная лихорадка, одышка, признаки острой почечной и/или печеночной недостаточности, артериальная гипотензия, задержка жидкости с увеличением массы тела более 5 кг) [4].

РС, еще его называют АТРА-синдром, разделяют: на средней степени тяжести – 2-3 симптома и тяжелый – 4 и более симптомов. В среднем по 50% пациентов на каждый. Также отмечают ранний РС (до 7 дней, примерно у 54%) и поздний (8–14-й день – 5%, 15–30-й день – 36%, 31–46-й день – 5%), летальность: 36 и 9% соответственно.

Вероятность развития РС средней тяжести статистически значимо выше у больных с количеством лейкоцитов в дебюте заболевания больше $10 \times 10^9/\text{л}$, а тяжелого у больных с количеством лейкоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ [22].

При малейших признаках, даже при малейшем подозрении на развитие РС больному назначают дексаметазон $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 раза

в день. Обычно признаки ретиноидного синдрома очень быстро купируются, поэтому длительная терапия дексаметазоном не показана. Отмены АТРА обычно не требуется, однако в случае развития тяжелого РС, препарат может быть отменен до купирования РС. Его прием может быть возобновлен в половинных дозах [16].

В случаях недостаточной эффективности или непереносимости препарата АТРА, рецидива болезни и как самостоятельный препарат для лечения ОПЛ применяется АТО (триоксид мышьяка), который характеризуется высокой эффективностью при умеренной токсичности. По данным научных источников частота достижения полной ремиссии при лечении триоксидом мышьяка составляет 86% [23, 24].

Среди возможных побочных действий АТО нужно отметить дифференцировочный синдром, аналогичный упомянутому выше синдрому ретиноевой кислоты; реже встречается нарушение сердечного ритма. Следует отметить, что из-за высокой эмбриотоксичности триоксида мышьяка, применение его для лечения ОПЛ у беременных женщин категорически запрещено на любом сроке беременности [25, 26].

Частота осложнений при полихимиотерапии гемобластозов составляет от 80% и более случаев, а летальные исходы достигают до 10% [11].

Для исключения осложнений от применения специфических препаратов АТРА и/или АТО международной группой ученых из Институтов биомедицинских исследований компании Novartis разрабатывается новый метод программного лечения ОПЛ. В основе этого метода лежит замена препарата АТРА (полностью трансретиноевая кислота) на РТВ (фенилтиазолил-бензойная кислота). Как заявляют разработчики – препарат РТВ является новым двойным агонистом RXR α и RAR α и работает как индуктор дифференцировки, так и как ингибитор пролиферации лейкозных клеток, при этом не вызывает нежелательных осложнений, как АТРА и/или АТО [27].

ОПЛ – смертельно опасное заболевание и если не проводить лечение, то больные погибают в течение нескольких недель, иногда даже считанных дней.

Ранняя смерть до госпитализации или в первые дни терапии остаются главным препятствием для успешного излечения ОПЛ. Усилия в этой области должны быть сосредоточены как на просвещении в целях улучшения оперативной диагностики и раннего обнаружения ОПЛ, так и на клинических и лабораторных исследованиях

для выявления прогностических факторов тяжелого кровотечения [7].

Во всех случаях подозрения на ОПЛ (наличие у больного характерной морфологической картины бластных клеток, тяжелой коагулопатии, геморрагического синдрома, лейкопении) следует незамедлительно назначать препарат АТРА и продолжать его прием до момента утверждения или исключения диагноза ОПЛ на основе молекулярно-генетического исследования. Данное исследование обязательно, поскольку эффективность таргетного лечения на основе ретиноидов строго зависит от наличия аномального гена PML/RAR α [16, 22].

При лечении ОПЛ выделяют четыре основных этапа лечения.

1 этап – индукционный (достижение ремиссии). Пациенту проводится интенсивная терапия химиопрепаратами для наибольшего снижения количества злокачественных клеток (5-8 недель). Этап индукционной терапии является сложным и требует адекватной массивной сопроводительной терапии (антимикробной, гемотрансфузионной, антипротозойной, противовирусной, противогрибковой и т.п.), а также проведения профилактики и лечения ретиноидного синдрома. В период индукции выполняется контрольно-диагностическая пункция для гематологического контроля ремиссии.

2 этап – консолидирующий (закрепление ремиссии). Консолидирующая терапия основана на потенциальном риске рецидива у пациентов, которые прошли индукционную терапию. Его первостепенная цель – преобразование морфологической и цитогенетической ремиссии в длительную молекулярную ремиссию, путем уничтожения оставшихся после индукции ремиссии лейкозных клеток новой комбинацией химиопрепаратов, в течение 2-4 месяцев.

3 этап – поддерживающий. Продолжение воздействия химиопрепаратов на сохранившийся опухолевый клон. Прием поддерживающей терапии назначается, согласно разным протоколам лечения ОПЛ, с 150 по 180 дни лечения и длится 2-3 года. При грубых нарушениях режима поддерживающей терапии очень велика вероятность развития рецидива.

4 этап – профилактика нейрорлейкемии. Этот этап распределяется на все периоды лечения ОПЛ [16, 17, 19].

Индукционное лечение ОПЛ требует массивной трансфузионной терапии тромбоконтратами (необходимо поддерживать тромбоциты на показателях – $50 \times 10^9/\text{л}$ и выше) и свежзамороженной плазмой либо криопреципитатом (уровень фибри-

ногена более 2 г/л, протромбинового индекса – более 80%). Использование ATRA не отменило агрессивной заместительной терапии компонентами крови, а лишь несколько уменьшило объемы используемых трансфузионных средств. Так же следует избегать проведения инвазивных процедур, таких как установка центрального венозного катетера (ЦВК) или люмбальная пункция, чтобы избежать тромбгеморрагических осложнений [7, 28].

При гиперлейкоцитозе (особенно более $50 \times 10^9/\text{л}$) на фоне проведения программы химиотерапии целесообразно выполнение плазмаферезов (плазмаобменов) до 1,5–2 л. Выполнение плазмаферезов показано не только в качестве процедуры,

направленной на профилактику и лечение синдрома распада опухоли, но также и на коррекцию коагуляционных осложнений (ДВС-синдром) [7, 16].

Хотя ОПЛ находится в группе так называемых миелоидных лейкозов, он лечится по несколько иным принципам, чем другие миелоидные лейкозы. У пациентов с впервые выявленным заболеванием, трансплантация костного мозга не рассматривается как основной элемент лечения, но при рецидиве болезни становится главным компонентом лечения.

Таким образом, при анализе программ протоколов лечения, которые используются в России и за рубежом, врачи придерживаются этапного принципа терапии (табл. 1).

Таблица 1

Программы–протоколы: «7 + 3 + ATRA» – Россия; «AIDA», «PETHEMA» – Испания, Россия; «Европейский режим APL»

Индукционный этап	
Протокол	Полихимиотерапия
7 + 3 + ATRA	1 курс – цитарабин по 200 мг/м ² – 1-7 дни, даунорубин по 60 мг/м ² – 1-3 дни, на фоне приема ATRA по 45 мг/м ² – 1-30 дни.
AIDA	1 курс – идарубин по 12 мг/м ² или даунорубин по 60 мг/м ² в 2, 4, 6, 8 дни (пациент старше 60 лет только во 2, 4, 6 дни) ATRA по 45 мг/м ² с 1 дня до достижения ремиссии. Дексаметазон по 2,5 мг/м ² каждые 12 часов – 1-15 дни (при лейкоцитах более $5 \times 10^9/\text{л}$).
PETHEMA	1 курс – аналогично протоколу «AIDA».
Европейский режим APL	1 курс – аналогично протоколу «AIDA». Для пациентов моложе 20 лет ATRA по 25 мг/м ² 2 раза/сутки, с 1 дня до достижения ремиссии. Для пациентов группы высокого риска включен цитарабин по 200 мг/м ² – 1-7 дни.
Консолидирующий этап	
Консолидация ремиссии начинается после ее констатации. При наличии осложнений начало консолидации может быть отложено, но не более чем 7 дней. Интервал между курсами 30 дней, максимально до 45 дней.	
Протокол	Полихимиотерапия
7 + 3 + ATRA	1 курс – цитарабин по 200 мг/м ² – 1-7 дни, даунорубин по 60 мг/м ² – 1-3 дни, 2 курс консолидации – идентично 1 курсу. ATRA назначают одновременно с курсами выше – по 45 мг/м ² – 1-15 дни.
AIDA	1 курс – идарубин по 5 мг/м ² – 1-4 дни, 2 курс митоксантрон по 12 мг/м ² – 1-5 дни, 3 курс – идарубин по 12 мг/м ² – 1 день. ATRA назначают одновременно с курсами выше – по 45 мг/м ² – 1-15 дни.
PETHEMA	1 курс – идарубин по 5 мг/м ² внутривенно, болюсно – 1-4 дни, 2 курс – митоксантрон по 10 мг/м ² внутривенно, болюсно – 1-3 дни, 3 курс – идарубин по 12 мг/м ² внутривенно, болюсно 1 день. ATRA назначают одновременно с курсами выше – по 45 мг/м ² , для пациентов моложе 20 лет – по 25 мг/м ² 2 раза/сутки.
Европейский режим APL	1 курс – даунорубин по 60 мг/м ² – 1-3 дни, цитарабин по 200 мг/м ² – 1-7 дни, 2 курс – даунорубин по 45 мг/м ² внутривенно в виде инфузии 15-30 мин в 1-3 дни, цитарабин по 1 г/м ² каждые 12 ч в 1-4 дни, ATRA назначают одновременно с курсами выше – по 45 мг/м ² , для пациентов моложе 20 лет – по 25 мг/м ² 2 раза/сутки.
Поддерживающий этап	
Протокол	Полихимиотерапия
7 + 3 + ATRA	В течение 2 лет – 6-меркаптопурин по 50 мг/м ² – 1 раз/день, метотрексат по 15 мг/м ² – 1 раз/неделя, ATRA по 45 мг/м ² – 15 дней 1 раз/3 мес.
AIDA	Аналогично протоколу «7 + 3 + ATRA».
PETHEMA	В течение 2,5 лет – 6-меркаптопурин по 50 мг/м ² – 1 раз/день, метотрексат по 15 мг/м ² – 1 раз/неделя, ATRA по 45 мг/м ² – 15 дней 1 раз/3 мес.
Европейский режим APL	В течение 2 лет – 6-меркаптопурин по 60 мг/м ² – 1 раз/день, метотрексат по 20 мг/м ² – 1 раз/неделя, ATRA по 45 мг/м ² – 15 дней 1 раз/3 мес.

Таблица 2

Сравнение выживаемости, длительности ремиссии и летальности пациентов.

ЭЛЕМЕНТЫ \ ПРОТОКОЛЫ	7 + 3 + ATRA	AIDA	РЕТНЕМА	Еврорежим APL
Годы наблюдений	1997-2016	2006-2017	2009-2013	2007-2019
Количество пациентов	131 чел.	66 чел.	33 чел.	79 чел.
Общая выживаемость	86,0%	94,0%	86,7%	98,7%
Безрецидивная выживаемость	94,0%	85,0%	75,8%	85,0%
Сохранение полной ремиссии	86,8%	90,3%	нет данных	нет данных
Рецидив ОПЛ	12,0%	10,7%	5,5%	8,9%
Летальность до начала лечения	9,1%	9,7%	9,2%	нет данных
Летальность в период индукции	11,5%	5,3%	нет данных	нет данных
Летальность в период консолидации	10,5%	4,7%	нет данных	1,3%

Все выше представленные протоколы имеют очень высокий лечебный эффект, с незначительными различиями в процентном соотношении выживаемости, сохранении полной ремиссии, летальности (табл. 2).

Выводы

1) ОПЛ смертельно опасное заболевание, при диагнозе которого незамедлительно назначается ATRA в комплексе с полихимиотерапией и сопроводительным лечением;

2) Выживаемость пациента зависит от своевременного обращения, срока постановки диагноза и отсутствия гиперлейкоцитоза в начале заболевания;

3) Индукционный этап лечения, ввиду своей токсичности, проводится в тандеме сопроводительной терапии, этап консолидации ремиссии менее токсичен и может проводиться в амбулаторном режиме;

4) В случаях недостаточной эффективности или непереносимости препарата ATRA, рецидива болезни, для лечения ОПЛ используется АТО;

5) При грубых нарушениях режима поддерживающей терапии очень велик риск развития рецидива;

6) Трансплантация костного мозга редко рассматривается как компонент лечения пациентов с впервые выявленным ОПЛ, но может быть важным компонентом лечения рецидивов ОПЛ.

7) Современные протоколы более эффективны, чем ранее применяемые протоколы агрессивной химиотерапии и менее токсичны для пациентов, у которых ОПЛ выявлен впервые;

8) Представленные протоколы имеют очень высокий лечебный эффект, с незначительными различиями в процентном соотношении выживаемости и летальности, а также сохранении полной ремиссии.

9) Новые познания биологии опухоли в гематологии наряду с разработками и вне-

дрением новых лекарственных препаратов, будут продолжать улучшать результаты лечения лейкозов в будущем.

Список литературы

1. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии. 2013. 400 с.

2. Гуляева И.Л., Веселкова М.С., Завьялова О.Р. Этиология, патогенез, принципы патогенетической терапии лейкозов // Научное обозрение. Педагогические науки. 2019. № 5. С. 47–50.

3. Стременкова И.А. Острые лейкозы у детей. Апластические анемии. Ставрополь: Издательство Ставропольского государственного медицинского университета. 2017. 15 с.

4. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы. // Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина. 2001. С. 156–207.

5. Петерсон С.Б. Онкология: учебник / Под общей ред. С.Б. Петерсона. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 288 с.

6. Черешнев В.А. Патология: учебник в 2 т. / Под ред. В.А. Черешнева и В.В. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. Т. 2. 640 с.

7. L. Cicconi, F. Lo-Coco. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Annals of Oncology*. Vol. 27. Issue 8. August 2016. P. 1474–1481.

8. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острый промиелоцитарный лейкоз (Практическое руководство). М.: Литтерра, 2010. 208 с.

9. Скольская О.Ю., Тарасова Л.Н., Владимирова С.Г., Черепанова В. В. Прогностические показатели развития ATRA-синдрома при лечении острого промиелоцитарного лейкоза // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 10. С. 44–47.

10. Fey M.F., Buske C. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Vol. 24. Supplement 6. October 2013. P. 138–143.

11. Никитин Е.Н., Кузьяев М.В., Грязева Е.М., Ходырев К.Л. Инфекционные осложнения у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2019. № 2. С. 43–46.

12. Yamakawa T. High triglyceride is a major risk factor of DIC and differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia. *Annals of Oncology*. October 2019. Vol. 30. Issue Supplement 5. P. 446.

13. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л.

Экспериментальные модели в патологии: учебник. Пермь: Издательство Пермского государственного национального исследовательского университета. 2014. 324 с.

14. Гладыш В.В., Корчмару И.Ф., Робу М.В., Келя Ю.А. Результаты лечения острого промиелоцитарного лейкоза у больных различных возрастных групп // Гематология и трансфузиология. 2014. Т. 59. № 1. С. 86.

15. Никитин Е.Н., Ахкиямов Р.Р. Клинический случай острого промиелоцитарного лейкоза с кровоизлиянием в головной мозг и благоприятным исходом // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2018. № 1. С. 73–75.

16. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Афанасьев Б.В., Бондаренко С.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А., Грицаев С.В., Семочкин С.В., Лапин В.А., Константинова Т.С., Самойлова О.С., Капорская Т.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого промиелоцитарного лейкоза взрослых // IV Конгрессе гематологов России (Москва, апрель, 2018 г.). М., 2018. 70 с.

17. Sandy D Kotiah, Mercy Medical Center (USA). Acute Promyelocytic Leukemia Treatment Protocols. Medscape. Jul 02. 2019. – <https://emedicine.medscape.com/article/2005126-overview> (дата обращения: 22.01.2020).

18. Любченко М.А., Коробкин А.В., Захарова М.Н., Киселева М.О., Маркова Ю.А., Губина Ю.В., Коробицына О.В., Ударцева А.А., Шмунк И.В., Новгородцева Е.П., Фоминых Т.Л., Симонова Н.А., Султанова И.И. Результаты лечения взрослых больных острым промиелоцитарным лейкозом за период 2015–2017 г. // Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2019. № 1 (43). С. 35–40.

19. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Клясова Г.А., Галстян Г.М., Кузьмина Л.А., Домрачева Е.В., Двирнык В.Н., Савченко В.Г. Лечение взрослых больных острым промиелоцитарным лейкозом по протоколу AIDA // Терапевтический архив. 2013. № 7. С. 10–17.

20. Кобзев Ю.Н., Флейшман Е.В. Хромосомные изменения при гемобластозах // Клиническая онкогематология:

Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина. 2001. С. 92–115.

21. Kazuo Tamura. Recent advances in treatment for hematological malignancies. *Annals of Oncology*. Vol. 28. Issue 19. October 2017. P. 573.

22. Любченко М.А., Коробкин А.В., Захарова М.Н., Киселева М.О., Маркова Ю.А., Губина Ю.В., Коробицына О.В., Ударцева А.А., Шмунк И.В., Новгородцева Е.П., Фоминых Т.Л., Симонова Н.А. Результаты лечения взрослых больных острым промиелоцитарным лейкозом // Вестник Челябинской областной клинической больницы. Апрель 2017. № 1 (35). С. 24–28.

23. Tapan M. Kadia, Farhad Ravandi, Jorge Cortes, Hagop Kantarjian. Toward Individualized Therapy in Acute Myeloid Leukemia A Contemporary Review. *JAMA Oncol*. Vol. 1(6). 2015. P. 820–828.

24. F. Lo-Coco. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. Vol. 369. № 2. 2013. P. 111–121.

25. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Кохно А.В., Махиня С.А., Галстян Г.М., Константинова Т.С., Мазурок Л.А., Горячок И.Г., Коробкин А.В., Любченко М.А., Латышкевич О.А., Зверева А.В., Курцер М.А., Савченко В.Г. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза у беременных // Терапевтический архив. 2013. № 10. С. 56–63.

26. Никитин Е.Н., Миклин Д.Н., Корняева Е.П. Успешное лечение впервые выявленного острого промиелоцитарного лейкоза у беременной женщины // Гематология и трансфузиология. 2017. № 62(2). С. 105–108.

27. Chie Koshiishi, Takanori Kanazawa, Eric Vangrevelinghe, Toshiyuki Honda, Shinji Hatakeyama. Identification and characterization of a phenyl-thiazolyl-benzoic acid derivative as a novel RAR/RXR agonist. *Heliyon*. Vol. 5. Issue 11. November 2019. P. 1–6.

28. Никитин Е.Н., Мясникова О.И., Ахкиямов Р.Р. Клиническая характеристика и опыт лечения острого промиелоцитарного лейкоза // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2016. № 3. С. 101–103.