

Главный внештатный специалист детский
гематолог Минздрава России
Президент Национального общества детских
гематологов онкологов России
академик РАН, д.м.н., профессор



А.Г. Румянцев

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по диагностике и лечению острого миелоидного лейкоза у детей

Издание официальное

Москва
2015

Настоящие Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва, Стандартинформ, 2014.

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А.

Оглавление

1. Область применения	4
2. Нормативные ссылки.....	4
3. Общие положения	5
4. Требования протокола	6
4.1. Модель пациента	6
4.2. Критерии и признаки, определяющие модель пациента	7
4.3. Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента.....	8
4.4. Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг	11
4.5. Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительно ассортимента	23
4.6. Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств .	23
4.7. Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации	24
4.8. Требования к диетическим назначением и ограничениям	24
4.9. Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола и дополнительную информацию для пациента и членов его семьи	25
4.10. Возможные исходы для данной модели пациента.....	25
5. Мониторинг протокола.....	26
Литература	28

1. Область применения

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) диагностики и лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей (далее – протокол), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при риске развития анемического синдрома у пациентов с данным заболеванием.

Настоящий стандарт предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи

2. Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ Р 56034 – 2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения).

Общие положения.

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учётом всех внесённых в данную версию изменений. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учёта данного изменения. Если ссылочный стандарт отменён без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3. Общие положения

Острый миелоидный лейкоз

Нозологическая группа: острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) (acute myeloid leukemia, англ.)

Код по МКБ: C92.0

Нозологические единицы: M0 – острый миелоидный лейкоз с минимальной дифференцировкой; M1 – острый миелоидный лейкоз без созревания; M2 – острый миелоидный лейкоз ОМЛ с созреванием; M3 – острый промиелоцитарный лейкоз; M4 – острый миеломоноцитарный лейкоз; M5 – острый монобластный и острый моноцитарный лейкоз; M6 – острый эритроидный лейкоз; M7 – острый мегакариоцитарный лейкоз

Определение

ОМЛ– это гетерогенная группа злокачественных заболеваний гемопоэтической ткани, при котором происходит клональная экспансия аномальных предшественников миелопоэза в костном мозге, крови, печени, селезенке и, реже в некроветворных органах

Основная информация

ОМЛ составляет около 20% острых лейкозов у детей, ежегодно заболевают 0,5 – 0,7/100.000 детей в год. В абсолютном большинстве случаев ОМЛ является спорадическим заболеванием, причиной которого являются многоэтапные кооперирующие мутации (точечные, аномалии числа копий, транслокации) в гемопоэтических клетках-предшественниках, результатом которых является прекращение линейной гематологической дифференцировки и неконтролируемая пролиферация злокачественных аналогов миелоидных предшественников. У небольшой части пациентов ОМЛ является результатом эволюции предлейкемических врожденных и наследственных синдромов (транзиторный миелопролиферативный синдром

у пациентов с синдромом Дауна, анемия Фанкони, нейрофиброматоз типа II, тяжелая врожденная нейтропения, врожденная тромбоцитопения/тромбоцитопатия со склонностью к развитию ОМЛ), приобретенной апластической анемии и некоторых других синдромов. Программы лечения ОМЛ у детей с de novo основаны на применении интенсивной полихимиотерапии (ПХТ), которая для больных с неблагоприятным прогнозом должна быть увенчана трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Подход к проведению аллогенной трансплантации у пациентов промежуточного риска окончательно не решен. Для пациентов с ОМЛ и синдромом Дауна разработаны высокоэффективные режимы со сниженной токсичностью.

4. Требования протокола

4.1. Модель пациента

Модель пациента	
Категория возрастная:	дети
Пол:	любой
Фаза:	вне зависимости от фазы
Стадия:	вне зависимости от стадии
Осложнение:	вне зависимости от осложнений
Вид медицинской помощи:	специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
Условие оказания:	стационарно
Форма оказания медицинской помощи:	Экстренная
Технология:	химиотерапевтическое лечение
Конкретизация технологии:	радикальное
Набор диагнозов по МКБ-X*	

<u>Код по МКБ X*</u>	Процент от числа всех больных с указанным кодом МКБ-10, описываемых данной моделью пациента
C92.0	100,0%

4.2. Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Клиническая картина и дифференциальный диагноз

Клиника ОМЛ неспецифична. Чаще всего болезнь проявляется с анемического и умеренного кожного геморрагического синдрома, возможны интоксикация и лихорадка, связанные со вторичными инфекциями. Увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов регистрируется у 30% – 50% пациентов. Окультное лейкемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) отмечается у 5 – 10% детей; клинические проявления со стороны ЦНС встречаются редко, в основном в виде нарушения функции черепно-мозговых нервов или общемозговой симптоматики при опухолевой форме ЦНС-поражения. Для детей первого года жизни характерно быстрое развитие органомегалии и лимфаденопатии. Возможны симптомы, обусловленные экстрамедуллярным поражением различной локализации – боли в костях и суставах, инфильтрация кожи и слизистых, наиболее характерны хлоромы ротовой полости, мягких тканей орбит, головы. В дебюте болезни могут быть как лейкопения, так и повышенный лейкоцитоз, вплоть до экстремально высоких цифр, циркуляция лейкемических клеток в крови не является облигатной. Тромбоцитопения встречается часто, но ее отсутствие не отвергает диагноза ОМЛ.

Дифференцировать ОМЛ необходимо со следующими заболеваниями:

- Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)
- Острый лейкоз неопределенной линии дифференцировки

- Миелодиспластический синдром (МДС)
- Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
- Хронический миелоидный лейкоз
- Лейкемоидные реакции миелоидного типа при генерализованных инфекциях
- Апластическая анемия

Злокачественные новообразования негемопоэтической природы (нейробластома, рабдомиосаркома), особенно при наличии экстрамедуллярных поражений.

4.3. Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

Код услуги	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Наименование услуги (справочно)
V01.009.001	0,500	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача - детского онколога первичный
V01.001.001	0,400	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача- акушера-гинеколога первичный
V01.003.001	0,900	1,000	Осмотр (консультация) врачом- анестезиологом-реаниматологом первичный
V01.004.001	0,100	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача- гастроэнтеролога первичный
V01.005.001	0,900	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача- гематолога первичный
V01.010.001	0,100	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача - детского хирурга первичный
V01.013.001	0,900	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача- диетолога
V01.014.001	0,050	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача- инфекциониста первичный
V01.015.003	0,200	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача - детского кардиолога первичный
V01.006.001	0,050	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача- генетика первичный
V01.023.001	0,300	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача- невролога первичный
V01.028.001	0,100	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-

			оториноларинголога первичный
B01.029.001	0,300	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный
B01.031.001	0,900	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный
B01.032.001	0,050	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-неонатолога первичный
B01.055.001	0,010	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный
B01.064.003	0,050	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный
B02.069.001	0,100	1,000	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный
B01.004.002	0,300	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога повторный
B01.006.002	0,050	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-генетика повторный
B01.014.002	1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста повторный
B01.032.002	0,100	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-неонатолога повторный
B01.003.002	1,000	4,000	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный
B01.015.004	0,200	2,000	Прием (осмотр, консультация) врача - детского кардиолога повторный
B01.009.002	1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача - детского онколога повторный
B01.029.002	0,300	4,000	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный
B01.023.002	0,300	4,000	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный
B02.069.002	0,100	4,000	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный
B01.001.002	0,400	3,000	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный
B01.010.002	0,100	3,000	Прием (осмотр, консультация) врача - детского хирурга повторный
B01.064.004	0,050	2,000	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского повторный
B01.028.002	0,100	2,000	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный
B01.055.002	0,010	2,000	Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра повторный
B01.013.002	0,900	2,000	Прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный
B01.005.003	1,000	179,000	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара

B03.016.003	0,900	1,000	Общий (клинический) анализ крови развернутый
A08.05.001	0,900	1,000	Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)
A08.05.012	0,900	1,000	Цитохимическое исследование препарата костного мозга
A12.30.012	0,900	1,000	Исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии
A09.05.050	0,900	1,000	Исследование уровня фибриногена в крови
A08.23.007	0,900	1,000	Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости
A09.23.003	0,900	1,000	Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости
A09.23.004	0,900	1,000	Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости
A12.23.004	0,900	1,000	Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)
A12.05.005	0,900	1,000	Определение основных групп по системе АВ0
A12.05.006	0,900	1,000	Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)
A12.05.013	0,900	1,000	Цитогенетическое исследование (кариотип)
A12.05.027	0,900	1,000	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме
A26.06.036	0,900	1,000	Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови
A26.06.041	0,900	1,000	Определение антител к вирусу гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови
A26.06.048	0,900	1,000	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови
A26.06.082.001	0,900	1,000	Определение антител к бледной трепонеме (Treponema Pallidum) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови
A26.06.082.002	0,900	1,000	Определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) иммуноферментным методом (ИФА) в крови
B03.016.004	0,900	1,000	Анализ крови биохимический общетерапевтический
B03.016.006	0,900	1,000	Общий (клинический) анализ мочи

A04.06.001	0,900	1,000	Ультразвуковое исследование селезенки
A01.05.001	0,900	1,000	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови
A01.05.002	0,900	3,000	Визуальное исследование при заболеваниях органов кроветворения и крови
A01.05.003	0,900	3,000	Пальпация при заболеваниях органов кроветворения и крови
A01.05.004	0,900	1,000	Перкуссия при заболеваниях органов кроветворения и крови
A04.10.002	0,900	1,000	Эхокардиография
A04.16.001	0,900	1,000	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)
A05.10.006	0,900	1,000	Регистрация электрокардиограммы
A05.23.009	0,200	1,000	Магнитно-резонансная томография головного мозга
A06.09.005	0,500	1,000	Компьютерная томография органов грудной полости
A06.09.007	0,900	1,000	Рентгенография легких
A04.10.002	1,000	7,000	Эхокардиография
A03.16.001	0,300	1,000	Эзофагогастродуоденоскопия
A03.09.001	0,050	2,000	Бронхоскопия
A03.16.001	0,050	2,000	Эзофагогастродуоденоскопия
A04.23.002	0,030	2,000	Эхоэнцефалография
A11.05.002	0,800	5,000	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции
A11.23.001	0,800	5,000	Спинномозговая пункция
B01.003.004	1,000	4,000	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)
A11.12.001	0,800	1,000	Катетеризация подключичной и других центральных вен
B03.003.005	0,050	10,000	Суточное наблюдение реанимационного пациента
A13.29.007.001	1,000	180,000	Индивидуальная клинико-психологическая коррекция

4.4. Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг

Диагностика

Диагноз ОМЛ базируется на морфологических, иммунологических, хромосомных и молекулярно-генетических характеристиках лейкоэмических

клеток.

Анамнез. учитывается давность заболевания, предшествовавшие ему гематологические расстройства, анамнез химиотерапии или облучения по поводу других опухолей, а также семейный анамнез. Предшествующие диагнозу в течение более 3 месяцев геморрагический синдром, анемия, рекуррентные инфекции без морфологического подтверждения миелодисплазии не являются основанием для диагноза вторичного ОМЛ.

Физикальное обследование. Необходима оценка тяжести состояния и прогноз на ближайшее время; следует выявить признаки самого лейкоза и возможных инфекционных и геморрагических осложнений. Необходимо оценить: общее состояние больного; наличие лихорадки; клинические признаки анемии; геморрагический синдром на коже и слизистых; лейкемическую инфильтрацию кожи, слизистых, лимфоузлов, печени, селезёнки; признаки внутреннего кровотечения; неврологический статус – общую и очаговую симптоматику.

Лабораторные исследования. Исследование аспирата костного мозга является необходимым для диагностики ОМЛ. Трепанобиопсия кости не входит в число необходимых обязательных исследований, поскольку не несет дополнительной прогностической или диагностической информации, и может выполняться только в тех случаях, когда аспирация затруднена (так называемая «сухая пункция»), либо полученный аспират малоклеточный или разведён периферической кровью.

Общий клинический анализ крови. Необходимо исследовать уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, лейкоцитарную формулу. Лейкоцитарная формула обязательно должна быть подсчитана цитологом вручную; данные автоматического подсчёта не являются достаточными.

Аспирация костного мозга.

Аспирация костного мозга должна проводиться под общей анестезией - это исключительно важно, как для комфорта ребенка, так и

для гарантии получения качественного диагностического материала. Пункция костного мозга должна быть произведена специальными костномозговыми иглами достаточного диаметра как минимум из двух различных анатомических точек (верхние задние или передние гребни подвздошных костей, у детей до года могут пунктироваться бугристая большеберцовая кость и пяточная кость). Из каждой точки необходимо получить не менее 6-7 мл костного мозга. Материал, полученный из каждой точки распределяется следующим образом:

Приготавливается не менее 10 препаратов на предметных стёклах

- 2-2,5 мл помещается в пробирку с ЭДТА для кариотипирования
- 1,5 мл помещается в пробирку с ЭДТА для проведения молекулярно-генетического исследования
- 2 мл помещается в пробирку с ЭДТА для проведения иммунофенотипирования

Необходимо полностью отказаться от практики пунктирования грудины, так как на фоне тромбоцитопении и коагулопатии это может привести к тяжелым осложнениям – таким как проникающее ранение средостения и обширная поднадкостничная гематома со сдавлением органов переднего средостения.

Морфологическое исследование клеток костного мозга. Один-два препарата окрашиваются азур-эозином по методу Giemsa, на них проводится морфологическое исследование с подсчётом количества форменных элементов.

Цитохимическое исследование клеток костного мозга. Необходимо исследовать цитохимические реакции клеток костного мозга на миелопероксидазу, судан, α -нафтилацетатэстеразу с добавлением фторида натрия и без. К дополнительным реакциям относится реакция на хлорацетатэстеразу.

Миелопероксидаза: Положительная реакция на миелопероксидазу в 3% лейкоэмических клеток является обязательным признаком для диагностики

ОМЛ, кроме ОМЛ с минимальной дифференцировкой и острого мегакариоцитарного лейкоза. Выраженность реакции и характер распределения МПО(+) – материала зависят от варианта ОМЛ.

Чёрный судан: клетки миелоидного роста позитивны; моноциты и часть монобластов слабоположительны; палочки Ауэра положительны.

Хлорацетатэстераза (специфическая эстераза): положительна в нейтрофильном ростке; палочки Ауэра положительны; иногда положительная реакция может наблюдаться при монобластном лейкозе;

Альфа-нафтилацетатэстераза (неспецифическая эстераза): положительное диффузно-гранулярное окрашивание моноцитов, монобластов, гистиоцитов, мегакариоцитов, тромбоцитов; фторид натрия ингибирует реакцию в моноцитах, и не ингибирует в миелоидных, лимфоидных и гистиоцитарных клетках, а также в мегакариоцитах и тромбоцитах.

Имунофенотипирование методом проточной цитометрии. Для исследования необходимы клетки нативного костного мозга в растворе антикоагулянта ЭДТА. Реакция прямой иммунофлюоресценции и анализ на проточном цитофлюориметре должны быть проведены не позднее, чем через сутки после взятия материала. Исследуемая панель должна включать следующие маркеры: CD34, CD13, CD33, CD19, CD41, CD61, CD7, CD14, CD15, CD4, CD56, CD11b, HLA-DR, внутриклеточная МПО. Дополнительно должны исследоваться лимфоидные маркеры CD7, CD2, CD3 (в цитоплазме), CD79a, CD22.

Хромосомный анализ клеток костного мозга. Необходимо исследовать не менее 25 метафаз, в которых производится посчёт хромосом и оценка их структуры.

Молекулярно-генетическое исследование клеток костного мозга. Исследование проводится методом мультиплексной ПЦР. Минимальный набор маркёров содержит *AML/ETO*, *CBF β -MYH11*, *PML-RAR α* , *MLL/AF4*, *MLL/AF9*, *MLL/ELL*, *MLL/AF1q*, *MLL/AF6*, *MLL/MLL*. Также методом прямого секвенирования рекомендуется исследовать активирующие

мутации генов *Flt-3* и *C-kit*.

Исследование цереброспинальной жидкости. При инициальном лейкоцитозе в крови $100 \times 10^9/\text{л}$ и более проведение пункции откладывается до редукции лейкоцитов до уровня $50 \times 10^9/\text{л}$ – во избежание получения ложного диагноза нейрорлейкоза из-за контаминации ликвора бластами периферической крови. Анализ ликвора включает: подсчет количества клеток в одном микролитре; приготовление цитопрепарата, исследование морфологических свойства клеток; биохимическое исследование с определением уровня белка и глюкозы.

Коагулограмма. Должна включать уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, МНО и D-димеры.

HLA-типирование больного и членов его семьи с целью поиска донора для ТГСК проводится после восстановления гемопоэза после I блока химиотерапии.

Диагностические критерии

Диагноз ОМЛ ставится на основании обнаружения в пунктате костного мозга или в периферической крови не менее 20% бластных клеток, либо независимо от процентного содержания бластных клеток при наличии патогномоничных для ОМЛ хромосомных $t(8;21) (q22; q22)$ AML/ETO, $t(15;17) (q12; q11-12)$ PML/RAR- α , $inv(16)$ или $t(16;16) (p12; q23)$ CBF/MYH11, $t(1;22)$. Диагноз *de novo* ОМЛ правомочен, если в анамнезе нет указаний на предшествующие конституциональные расстройства, миелодиспластические и миелопролиферативные заболевания, а также на экспозицию потенциально лейкемогенных факторов – облучения и химиотерапии.

Нейрорлейкоз: более 5 клеток в 1 мкл цереброспинальной жидкости при наличии любого количества бластов и/или симптомы поражения черепно-

мозговых нервов являются диагностическими критериями инициального нейрорлейкоза.

Хлорома: (гранулоцитарная саркома, экстрамедуллярная миелоидная опухоль, миелодная саркома): опухолевое образование, в котором присутствуют миелоидные бласты с созреванием или без него, расположенное в любом органе или ткани вне костного мозга, печени, селезенки и лимфатических узлов. Хлорома может присутствовать как изолированное образование *de novo*, её обнаружение должно расцениваться как эквивалент диагноза ОМЛ и лечение должно проводиться по протоколу лечения ОМЛ соответствующей цитогенетической группы. Наиболее часто изолированные хлоромы выявляются при CBF (core binding factor) - лейкемиях t(8;21) (q22; q22) AML/ETO и inv(16) CBF/МУН11. Практически всегда при отсутствии цитологического поражения костного мозга (т.е. невозможности выявить лейкемическое поражение при световой микроскопии) молекулярно-биологическими методами выявляется т.н. минимальное диссеминирование поражение.

Морфологическая классификация ОМЛ предложенная франко-американско-британской группой FAB (French-American-British cooperative group) продолжает достаточно широко использоваться в практике, несмотря на ее низкую ценность в отношении выделения групп пациентов, требующих риск-адаптированной терапии. Современный вариант FAB-классификации представлен в таблице 1.

FAB-классификация ОМЛ

AML-M0	Отсутствие созревания, МРО<3%, но есть иммунологические маркеры миелоидной дифференцировки
AML-M1	Бласты >90% от незэритроидных клеток, МРО>3%
AML-M2	> 10% миелоидных клеток имеют черты созревания от промиелоцитов до более зрелых форм, моноциты <20%
AML-M3	Доминирующие клетки – промиелоциты с выраженной атипией

AML-M3v	Доминирующие клетки – крупные моноцитоподобные промиелоциты с мелкими или отсутствующими азурофильными гранулами, но подобно классическому ОПЛ с резко положительной реакцией на МРО и судан
AML-M4	Миеломоноцитарные бластные клетки с моноцитарным компонентом >20%, но <80%, или костный мозг характерный для М2, но с моноцитозом периферической крови $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$
AML-M4Ео	Вариант М4 с атипичными эозинофилами (>5%)
AML-M5a	>80% монобластов в костном мозге
AML-M5b	>80% монобластов, промоноцитов и моноцитов в костном мозге
AML-M6	>50% ядродержащих клеток в костном мозге – эритробласты и более 30% от незритроидных клеток – бласты. Бласты, как правило, миелоидной линии дифференцировки.
AML-M7	Бластные клетки недифференцированные, не экспрессирующие миелоидных и лимфоидных маркеров, экспрессирующие CD41+, CD61+. Иногда бласты имеют морфологические черты аномальных мегакариобластов с резидуальной «отшнуровкой» тромбоцитов.
Примечание: МРО - миелопероксидаза	

Фенотипические характеристики миелоидных лейкемических клеток согласно экспрессии кластеров дифференцировки (cluster of differentiation, CD), используемые в диагностике ОМЛ, приведены в таблице .

Наиболее существенные кластеры дифференцировки (CD) антигенов, используемые при диагностике ОМЛ

Антиген	Клетки	Диагностическое значение
CD13	Ранние общие предшественники гранулоцитов и моноцитов и созревающих клеток этой линии	Экспрессия в большинстве случаев ОМЛ
CD14	Зрелые моноциты (выраженная экспрессия), макрофаги, гранулоциты (умеренная экспрессия)	Экспрессия преимущественно при «зрелых» миеломоно- цитарных вариантах (М4, М5b)
CD15	Зрелые гранулоциты и моноциты, миелоидные и моноцитарные клетки, клетки Лангерганса	Экспрессия в 50% ОМЛ, может быть в 5% - 10% ОЛЛ, особенно при пре-В варианте с t(4;11)
CD33	Миелоидные и моноцитарные клетки, ранние эритробласты,	Экспрессия в большинстве случаев ОМЛ,

	мегакариобласты	коэкспрессия в 20 – 30% ОЛЛ
CD36	Мегакариоциты, тромбоциты, зрелые моноциты и макрофаги, эритроидные предшественники	Экспрессия преимущественно при М5, М6, М7
CD41	Мегакариоциты и тромбоциты	Экспрессия при М7
CD42	Мегакариоциты и тромбоциты	Экспрессия при М7
CD61	Мегакариоциты и тромбоциты	Экспрессия при М7
CD64	Моноциты и макрофаги, незрелые грануломоноцитарные предшественники, дендритические клетки	Экспрессия преимущественно при М5
CD65	Зрелые гранулоциты, миелоидные клетки, моноциты	Экспрессия в большинстве случаев ОМЛ, может быть в 5% - 10% ОЛЛ, особенно при пре-В варианте с t(4;11)
CD2	Тимические и зрелые Т-клетки, большинство НК-клеток	Экспрессия в 70 – 80% ОЛЛ (предшественники Т-клеток) и в 10% ОМЛ (особенно при М3 и М4Ео)
CD4	Тимоциты и зрелые Т-клетки (хелперы/индукторы), моноциты, макрофаги	Вариабельная экспрессия у пре-Т и зрелых предшественниках Т-клеток при ОЛЛ, при ОМЛ – в случае моноцитарных вариантах
CD7	Н-клетки, НК-клетки, гемопоэтические стволовые клетки	Экспрессия практически на всех предшественниках Т-клеток при ОЛЛ и в 15% ОМЛ
CD19	Все стадии В-линейной дифференцировки – от минимальной до зрелых В-клеток; фолликулярные дендритические клетки	Экспрессия практически на всех предшественниках В-клеток при ОЛЛ и в некоторых случаях ОМЛ (особенно при М2 с t(8;21))
CD24	Предшественники и зрелые В-клетки, нейтрофильные гранулоциты	Экспрессия более, чем на 90% предшественниках В-клеток при ОЛЛ и в некоторых случаях ОМЛ
CD79a	Предшественники и зрелые В-клетки, плазматические клетки	Экспрессия практически на всех предшественниках В-клеток при ОЛЛ и в некоторых случаях ОМЛ
CD56	НК-клетки	Экспрессия в некоторых случаях ОМЛ с t(8;21) и t(15;17)
CD34	Стволовые гемопоэтические клетки	Экспрессия на 60 - 70% предшественниках В-клеток при ОЛЛ, менее 10% Т-клеточных предшественников при ОЛЛ и в 40 – 50% ОМЛ

CD45	Практически все гемопоэтические клетки	Экспрессия на предшественников В-клеток (90%) при ОЛЛ и почти при всех ОМЛ
------	--	--

Критерии диагностики бифенотипического лейкоза (biphenotypic acute leukemia, BAL), согласно критериям Европейской группы по иммунофенотипированию лейкозов (EGIL) приведены в таблице. Основанием диагноза острого бифенотипического лейкоза является сумма баллов миелоидной линии дифференцировки на бластных клетках, равная или превышающая 2, в сочетании с не менее, чем 2 баллами одного из лимфоидных маркёров.

Система оценки иммунологических маркеров для дифференциальной диагностики острого бифенотипического лейкоза

Кол-во баллов	В-линейные маркеры	Т-линейные маркеры	Миелоидные маркеры
2	CytCD79a CytIgM CytCD22	CD3(Cyt/m) TCR α/β TCR γ/δ	MPO
1	CD19 CD20 CD10	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD65 CD117
0,5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

Сокращения: Cyt – цитоплазматический, m – мембранный; TCR – T-клеточный рецептор; MPO – миелопероксидаза; TdT – терминальная дезоксирибонуклеотидил-трансфераза

Следует подчеркнуть, что в последние годы термин “бифенотипический лейкоз” используется все реже и рекомендуемым термином является “лейкоз с двунаправленной дифференцировкой”. Единого подхода к терапии таких

лейкозов нет и стратегии терапии должна выбираться на основании анализа всего комплекса морфологических, цитохимических, иммунофенотипических, хромосомных и молекулярно-генетических маркеров.

Генетические характеристики используются для верификации диагноза и стратификации по группам риска. При ОМЛ описано более 100 аномалий, наиболее существенные из которых представлены в таблице.

Цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики различных морфологических вариантов ОМЛ у детей и взрослых (Ch.–H. Pui, 2006).

Аномалии генотипа	Частота у детей, %	Частота у взрослых, %	Наиболее частые варианты FAB	Аномальные транскрипты
t(8;21)(q22;q22)	12	6	M2, M1	<i>CBFA2(AML1ET O, RUNX1)</i>
inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)	6	8	M4Eo	<i>CBFB-MYH11</i>
t(15;17)(q22;q12-21)	9	10	M3	<i>PML-RARα</i>
t(5;17)(q32;q12)	<1	<1	вариант M3	<i>NPM-RARα</i>
t(11;17)(q23;q21)	<1	<1	вариант M3	<i>PLZF-RARα</i>
t(11;17)(q13;q21)	<1	<1	вариант M3	<i>NUMA-RARα</i>
dup(17)(q21.3-q23)	<1	<1	вариант M3	<i>STAT5b-RARα</i>
-7/del(7q)	5	8	M2, M4	неизвестен
-5/del(5q)	3	7	различные	неизвестен
t(1;22)(p13;q13)	1	0	M7	<i>RBM15-MLK</i>
t(3;5)(q25.1;q34)	1	1	различные	<i>NPM-MLF1</i>
inv(3)(q21;q26)/t(3;3)	1	1	различные	<i>RPN1-EV11</i>
t(11q23;V)	18	5	M4, M5	варианты <i>MLL</i>
t(9;11)(p22;q23)	7	2	M4, M5	<i>MLLT3(AF9)</i>

t(6;9)(p23;q34)	1	<1	M2, M4	<i>DEK-NUP214</i>
<i>MLL</i> парциальная тандемная дупликация	<1	6 - 11	различные	<i>MLL</i>
<i>Flt3</i> внутренняя тандемная дупликация	10 - 15	20 - 30	различные	<i>Flt3</i>
<i>Flt3</i> точечная мутация	различная	5 - 10	различные	<i>Flt3</i>
<i>NPM1</i> мутация	2 - 8	27 - 35	различные	<i>NPM1</i>
<i>CEBPA</i> мутация	различная	11	различные	<i>CEBPA</i>
<i>RAS</i> мутация	3	30	различные	<i>RAS</i>
<i>KIT</i> мутация, делеция, вставка	различная	<10	различные	<i>KIT</i>

Современная классификация ОМЛ Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2008 года подразделяет ОМЛ на 6 основных категорий, которые представлены в таблице.

Классификация ОМЛ 2008 года согласно рекомендациям ВОЗ [Swerdlow S. H., 2008].

ОМЛ с характерными цитогенетическими аномалиями

- ОМЛ с t(8;21) (q22; q22); *RUNX1 – RUNX1T1*
- ОМЛ с аномальной эозинофилией костного мозга, inv(16)/(16;16)(p13;q22); *CBF/MYH11*
- ОПЛ* с t(15;17)(q22;q12); *PML/RAR α* и его варианты
- ОМЛ с t(9;11)(p2;q23); *MLLT3-MLL*
- ОМЛ с t(6;9); *DEK-NUP214*
- ОМЛ с inv(3)(q21;26.2) или t(3;3)(q21;26.2); *RPN-EVI*
- ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKLI*
- ОМЛ с мутацией *NPM1*
- ОМЛ с мутацией *CEBPA*

ОМЛ с мультилинейной дисплазией

- ОМЛ, развившийся на фоне МДС или миелопролиферативного заболевания
- ОМЛ, развившийся без предшествовавшего МДС

ОМЛ, обусловленный предшествовавшей химиотерапией

- ОМЛ, обусловленный экспозицией алкилирующих агентов
- ОМЛ, обусловленный экспозицией ингибиторов топоизомераз II типа
- ОМЛ, обусловленный экспозицией других препаратов

ОМЛ, не относящийся к вышеперечисленным категориям

- ОМЛ с минимальной дифференцировкой
- ОМЛ без созревания ОМЛ с созреванием
- Острый миеломоноцитарный лейкоз
- Острый монобластный и острый моноцитарный лейкоз
- Острый эрироидный лейкоз
- Острый мегакариоцитарный лейкоз
- Острый базофильный лейкоз
- Острый панмиелоз с миелофиброзом

* ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз

Современные представления о прогнозе ОМЛ у детей практически полностью базируются на цитогенетических, молекулярных характеристиках ОМЛ, также ответе на индукционную химиотерапию (таб. 6).

Самый благоприятный прогноз при адекватном лечении отличает пациентов с промиелоцитарным лейкозом с $t(15;17)(p21;q11)$ и транскриптом PML-RAR α . Риск рецидива у этих пациентов составляет менее 10%. Группу благоприятного прогноза, с риском рецидива менее 30% формируют пациенты с ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$ и транскриптом AML/ETO, $inv(16)(p13;q22)$ или $t(16;16)(p13;q22)$ с транскриптом CBF β -MYH11. Параметры так называемого «промежуточного прогноза»: +8; нормальный кариотип; M5 лейкозы с $t(9;11)(q22;q23)$ и другие aberrации, не являющиеся «благоприятными» и «неблагоприятными». К неблагоприятным прогностическим признакам относятся: $inv(3)$; $-5/5q-$; $-7/7q-$ и $11q23$ (кроме $9;11$). Необходимо отметить, что негативное влияние на прогноз, в том числе у больных с благоприятными цитогенетическими аномалиями, оказывают активирующие мутации III класса тирозин-киназ c-kit и Flt-3. Напротив,

мутация в 12 экзоне гена нуклеофосмина NPM1 оказывает положительное влияние на прогноз, в том числе и у больных с мутацией Flt-3.

4.5. Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительно ассортимента

Код АТХ	МНН	Усредненная частота предоставления	Единицы измерения	СДД	СКД
L01BC	Цитарабин	1,000	мг	14800	45400
L01DB	Идарубицин	1,000	мг	19	57
L01CB	Этопозид	1,000	мг	275	950
L01DB	Митоксантрон	1,000	мг	20	40
A04AA	Ондансетрон	1,000	мг	15	525
A04AA	Гранисетрон	1,000	мг	1,5	75
A11HA	Пиридоксин	1,000	мг	300	4500
M04AA	Аллопуринол	1,000	мг	300	2100
J02AC	Флуконазол	1,000	мг	150	10000
J01DH	Меропенем	0,500	мг	1800	54000
J01XA	Ванкомицин	1,000	мг	1200	36000
J01GB	Амикацин	1,000	мг	500	15000
J01DE	Цефепим	1,000	мг	4500	135000
J02AX	Каспофунгин	0,500	мг	50	1500
J02AC	Вориконазол	0,500	мг	500	15000
J05AB	Валацикловир	0,300	мг	750	22500
J05AB	Ацикловир	0,300	мг	750	22500
J01DD	Цефоперазон+[Сульбактам]	0,300	мг	2400+2400	72000+72000
J01EE	Ко-тримоксазол	0,300	мг	150	4500
D06BX	Метронидазол	0,400	мг	650	19500
B02AA	Транексамовая кислота	0,300	мг	450	13500
J01FF	Клиндамицин	0,300	мг	900	27000
J01CR	Пиперациллин+[Тазобактам]	0,400	мг	7200+1800	216000+54000

4.6. Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств

В ЛПУ, проводящего лечение, должно быть отделение или палата интенсивной терапии, оснащенные необходимыми препаратами и оборудованием для ведения больного с тяжелой дыхательной и

сердечно-сосудистой недостаточностью, септическим и другими видами шока, геморрагическим синдромом,

4.7. Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Режим определяется индивидуально с учетом текущего состояния пациента и наличия осложнений. Должны соблюдаться стандартные рекомендации по профилактике инфекционных осложнений: избегать потенциальных источников инфекции; тщательное соблюдение правил личной гигиены. В период тромбоцитопении избегать травмоопасных ситуаций.

4.8. Требования к диетическим назначением и ограничениям

Наименование вида лечебного питания	Усредненная частота предоставления
Вариант диеты с механическим и химическим щажением	0,050
Диетическая терапия при заболеваниях кишечника (стол 3, 4, 4а, 4б, 4в, 4п)	0,050
Диетическая терапия при заболеваниях печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы (стол 5а, 5щ, 5л/ж, 5п)	0,050
Диетическая терапия при заболеваниях пищевода, желудка, 12-перстной кишки (стол 1, 1а, 1б, 2а, 2, 5р)	0,050
Диетическая терапия при нормальном состоянии органов пищеварения и отсутствии показаний для назначения специализированной диеты (стол 15)	0,600
Сухая адаптированная молочная смесь для вскармливания детей с рождения	0,050
Основная лечебная диета (ОЛД)	0,150

4.9. Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола и дополнительную информацию для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент (родители/законные представители пациента) дают в письменном виде.

Пациенту (родителям/законным представителям) следует объяснить:

- Необходимость проведения химиотерапии, прогноз без соответствующей терапии
- Прогноз при проведении адекватной терапии, возможность развития рефрактерного заболевания
- Действие химиотерапии (уничтожение лейкозных клеток, восстановление нарушенной функции костного мозга, необходимость в комбинации определенных фаз химиотерапии)
- Возможные побочные эффекты химиотерапии, осложнения терапии
- Необходимость и правила режима, диеты
- Необходимость катетеризации центральной вены
- Необходимость трансфузий препаратов крови, возможных осложнениях трансфузий

4.10. Возможные исходы для данной модели пациента

Наименование исхода	Частота развития исхода, %	Критерии и признаки исхода при данной модели пациента	Ориентировочное время достижения исхода, дней	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи при данном исходе
Достижение/сохранение клинико-гематологической ремиссии	80	≤5% бластных клеток в регенерирующем костном мозге; отсутствие	45	Пациент продолжает терапию по выбранному протоколу (модель пациента 3)

		экстрамедуллярных проявлений лейкемии		
Отсутствие эффекта/прогрессирование	20	>5% бластов в костном мозге; сохранение/появление экстрамедуллярных проявлений лейкемии	45	Пациент получает экспериментальную/паллиативную терапию
Летальный исход	30	Наступление смерти	В течении всего заболевания	—
ТГСК	70	Выполнение ТГСК	90 - 120	Пациент ведется по протоколу для ТГСК

5. Мониторинг протокола

Мониторинг проводится в медицинских организациях, оказывающих стационарную специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь.

Учреждение, ответственное за мониторинг настоящего протокола, назначают в установленном порядке. Перечень медицинских учреждений, в которых проводят мониторинг настоящего протокола, определяет ежегодно учреждение, ответственное за мониторинг. Медицинские организации информируют о включении в перечень по мониторингу протокола письменно.

Мониторинг протокола включает в себя:

- сбор информации о ведении пациентов;
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Федеральный орган исполнительной власти.

Исходными материалами при мониторинге являются:

- медицинская документация;
- тарифы на медицинские услуги;
- цены на лекарственные препараты.

При необходимости при мониторинге стандарта могут быть использованы и иные медицинские и немедицинские документы.

Литература.

1. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. Авторы :Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., Володин Н.Н., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Евдокимова М.А., Жарков П.А., Журина, О.Н., Зозуля Н.И., Инякова Н.В., Карачунский А.И., Клипинина Н.В., Копылов К.Г., Кузминова Ж.А., Кумирова Э.В., Кумскова М.А., Лазарев В.В., Луговская С.А., Лукина Е.А., Лунякова Е.А., Масчан М.А., Морщакова Е.Ф., Мякова Н.В., Новичкова Г.А., Орлов А.Б., Панкратьева Л.Л., Полевиченко Е.В., Птушкин В.В., Румянцева Ю.В., Самочатова Е.В., Свирич П.В., Сигарева И.А., Скворцова Ю.В., Скобин В.Б., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Стефаненко Е.А., Тарасова И.С., Хаин А.Е., Хамин И.Г., Харькин А.В., Хачатрян Л.А., Цветаева Н.В., Цыпин Л.Е., Чернов В.М., Щербина А.Ю., Щукин В.В.// Москва. Издательская группа « ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656.
2. Arber D.A., Brunning R.D., LeBeau M.M. et al. Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities // WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. / Eds S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. — Lyon: IARC Press, 2008. — P. 110-123.
3. Arber D.A., Brunning R.D., Orazi A. et al. Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes // WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. / Eds S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. — Lyon: IARC Press, 2008. — P. 124-129.
4. Arber D.A., Brunning R.D., Orazi A. et al. Acute myeloid leukemia, not otherwise specified // WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. / Eds S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. — Lyon: IARC Press, 2008. — P. 130-139. Google Scholar

5. Baumann I., Niemeyer C.M., Brunning R.D. et al. Myeloid proliferations related to Down syndrome // WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. / Eds S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. - Lyon: IARC Press, 2008. - P. 142-144.
6. Vardiman J.W., Arber D.A., Brunning R.D. et al. Therapy-related myeloid neoplasms // WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. / Eds S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. — Lyon: IARC Press, 2008,- P. 127-129.
7. Heerema-McKenney A. Arber D.A. Acute myeloid leukemia // Hematol. Oncol. Clin. North Am. - 2009. - Vol. 23. - P. 633-654.
8. Szczepanski T., Harrison C.J., van Dongen J.J. Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implications for management of patients // Lancet Oncol. - 2010, Sep. - Vol. 11, N 9. - P. 880-889.
9. Ross M.E., Mahfouz R., Onciu M. et al. Gene expression profiling of pediatric acute myelogenous leukemia // Blood. — 2004, Dec 1. — Vol. 104, N 12. — P. 3679-3687.
10. Creutzig U., Zimmermann M., Dworzak M.N. et al. The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of the international study Relapsed AML 2001/01 // Haematologica. — 2014, Sep. — Vol. 99, N 9. - P. 1472-1478. doi: 10.3324/haematol.2014.104182. Epub 2014 Apr 24.
11. Kaspers G.J., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group // J. Clin. Oncol. — 2013 Feb 10. - Vol. 31, N 5. - P. 599-607.
12. Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B. et al. AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel // Blood. — 2012,

Oct 18,— Vol. 120, N 16. — P. 3187— 3205. doi: 10.1182/blood-2012-03-362608.

13. Klusmann J.H., Reinhardt D., Zimmermann M. et al. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study // *Haematologica*. — 2012, Jan.-Vol. 97, N 1,-P. 21-29.
14. Von Neuhoff C., Reinhardt D., Sander A. et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98 // *J. Clin. Oncol.* — 2010 Jun I.-Vol. 28, N 16. - P. 2682-2689.
15. Ehlers S., Herbst C., Zimmermann M. et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment of childhood acute myeloid leukemias that overexpress the differentiation-defective G-CSF receptor isoform IV is associated with a higher incidence of relapse // *J. Clin. Oncol.* — 2010, May 20. — Vol. 28, N 15. - P. 2591-2597. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9010.
16. Lehrnbecher T., Kaiser J., Varwig D. et al. Antifungal usage in children undergoing intensive treatment for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trial AML-BFM 93 // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2007, Oct. - Vol. 26, N 10. - P. 735-738.
17. Creutzig U., Zimmermann M., Lehrnbecher T. et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML- BFM 98 // *J. Clin. Oncol.* - 2006, Sep 20. - Vol. 24, N 27. - P. 4499-4506.
18. Creutzig U., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM

93 and AML-BFM 98 // J. Clin. Oncol. - 2004, Nov 1. - Vol. 22, N 21. - P. 4384-4393.

19. Oberoi S., Lehrnbecher T., Phillips B. et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis // *Lcuk. Res.* — 2014, Apr. - Vol. 38, N 4. - P. 460-468.
20. Haase R., Merkel N., Diwan O. et al. Leukapheresis and exchange transfusion in children with acute leukemia and hyperleukocytosis. A single center experience // *Klin. Padiatr.* — 2009, Nov-Dec. — Vol. 221, N 6. — P. 374-378.
21. Creutzig U., Ritter J., Budde M. et al. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia // *Cancer.* — 1987, Dec 15. — Vol. 60, N 12. — P. 3071-3079.
22. Perel Y., Auvrignon A., Leblanc T. et al. French LAME (Leucémie Aigue Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit—multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aigue Myéloblastique Enfant) Cooperative Group // *Leukemia.* — 2005, Dec. — Vol. 19, N 12.—P. 2082-2089.
23. Dreyer Z.E., Dinndorf P.A., Camitta B. et al. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* — 2011, Jan 10. — Vol. 29, N 2. — P. 214-222.
24. Ravindranath Y., Chang M., Steuber C.P. et al. Pediatric Oncology Group. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials

conducted between 1981 and 2000// Leukemia. - 2005, Dec. - Vol. 19, N 12. - P. 2101-2116.

25. Nesbit M.E. Jr., Buckley J.D., Feig S.A. et al. Chemotherapy for induction of remission of childhood acute myeloid leukemia followed by marrow transplantation or multiagent chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Group // J. Clin. Oncol. - 1994, Jan. - Vol. 12, N 1. - P. 127-135.

26. Soares F.A., Landell G.A., Cardoso M.C. Pulmonary leukostasis without hyperleukocytosis: a clinicopathologic study of 16 cases // Am. J. Hematol. — 1992, May. - Vol. 40. N 1. - P. 28-32.