Острый промиелоцитарный лейкоз

Клинические рекомендации Минздрава России · дети · редакция 2025 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: C92.4 · Российское общество детских онкологов и гематологов

Острый промиелоцитарный лейкоз — особый вариант острого миелоидного лейкоза, часто сопровождающийся тяжелой коагулопатией и риском фатального кровотечения. Рекомендация посвящена прежде всего детям и определяет неотложную диагностику, раннее начало ATRA и коррекцию гемостаза, последующую риск-адаптированную терапию и мониторинг минимальной остаточной болезни.

Главное

- При подозрении на ОПЛ ситуацию считают неотложной: ATRA и коррекцию коагулопатии начинают сразу, не дожидаясь генетического подтверждения; ATRA продолжают до подтверждения или исключения диагноза. УУР B, УДД 3.
- Главная ранняя угроза — церебральное, легочное или другое кровотечение на фоне ДВС-синдрома и гиперфибринолиза; геморрагический синдром при манифестации отмечается примерно у 90% пациентов.
- Ключевой маркер заболевания — химерный ген PML-RARA. Диагноз необходимо быстро подтвердить методом ПЦР или FISH на материале костного мозга; ОТ-ПЦР названа «золотым стандартом» подтверждения.
- Группу риска определяют по лейкоцитам при манифестации: низкий риск — менее 10×10^9/л, высокий — более 10×10^9/л. Окончательную оценку уточняют по МОБ после двух курсов консолидации или перед поддерживающей терапией.
- ОПЛ следует лечить в специализированной клинике; возможны стандартный подход ATRA плюс антрациклины с цитарабином или без него и альтернативный подход ATRA плюс ATO. Участие в клинических исследованиях предпочтительно при наличии такой возможности. УУР C, УДД 4.
- После консолидации МОБ исследуют методом RT-ПЦР или RQ-ПЦР с чувствительностью не менее 1 на 10^4; при положительном результате анализ повторяют через 2 недели. МОБ после индукции оценивают ограниченно из-за поздней дифференцировки клеток.
- При лечении ATO контролируют ЭКГ перед каждым курсом и еженедельно во время инфузий; при QTc более 500 мс ATO прерывают. Калий поддерживают выше 4 ммоль/л, магний — выше 1,8 мг/дл.

Диагностика

1. Рекомендуется собрать анамнез заболевания с уточнением ранее проводившейся терапии, семейного анамнеза и наличия сиблингов, а также подробно описать жалобы пациента. УУР C, УДД 5.
2. Рекомендуется провести физикальное обследование с измерением роста и массы тела и температуры тела, оценкой кожных покровов, костно-суставной системы, признаков геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии и признаков дисфункции органов. УУР C, УДД 5.
3. Выполнить общий анализ крови с лейкоформулой и тромбоцитами, биохимический анализ, коагулограмму и общий анализ мочи. В дебюте ОАК и показатели коагуляции контролируют ежедневно, при необходимости чаще; до исчезновения коагулопатии ежедневно контролируют также фибриноген, продукты его распада, протромбиновое время и АЧТВ.
4. Провести пункцию костного мозга с цитологическим и цитохимическим исследованием; оценить не менее 500 ядросодержащих клеток. Типичны промиелоциты с выраженной зернистостью и палочками Ауэра, а также сильная реакция на миелопероксидазу.
5. Выполнить иммунофенотипирование клеток костного мозга. Для мембранных антигенов позитивность определяют при экспрессии на 20% и более бластов, для цитоплазматических маркеров используют порог 10%; исследование не заменяет морфологический подсчет.
6. До лечения выполнить кариотипирование костного мозга и исследование PML-RARA количественным методом и ПЦР; при подозрении на редкий вариант использовать также FISH. Все морфологически и цитохимически предполагаемые случаи подтверждают ПЦР или FISH, включая случаи без классической t(15;17). УУР C, УДД 5.

7. Определить группу риска по исходному числу лейкоцитов и спланировать контроль МОБ после консолидации. Пациентам высокого риска показана диагностическая люмбальная пункция после нормализации гемостаза; желательно иметь тромбоциты не менее 50×10^9/л, а если их не удается повысить до 30×10^9/л и выше при отсутствии признаков поражения ЦНС, пункцию откладывают.
8. До начала специфической терапии выполнить ЭКГ, эхокардиографию, КТ головного мозга без контраста в первые дни диагностики, визуализацию органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости; при неврологических симптомах КТ выполняют обязательно до спинномозговой пункции.

Лечение

- Немедленно начать коррекцию коагулопатии свежезамороженной плазмой, криопреципитатом и/или концентратом фибриногена, а также тромбоконцентратом: целевые уровни — фибриноген более 1,0–1,5 г/л и тромбоциты более 50×10^9/л. При кровоизлиянии в ЦНС тромбоциты поддерживают выше 100×10^9/л до стабилизации, нормализации коагулопатии и минимум 7 дней от установления кровотечения. УУР В, УДД 3.
- При стандартном подходе индукция включает ATRA 25 мг/м²/сут внутрь; в схеме с цитарабином и даунорубицином цитарабин назначают по 100 мг/м² каждые 12 часов с 4-го по 10-й день, даунорубицин — 60 мг/м² внутривенно с 4-го по 6-й день. Химиотерапию начинают не позднее 3-го дня ATRA, а при лейкоцитах более 10×10^9/л — одновременно с ATRA.
- В стандартной программе после индукции проводят 2–3 курса консолидации с антрациклинами и затем поддерживающую терапию с короткими курсами ATRA; общая продолжительность приведенного протокола составляет 24 месяца. Поддерживающая схема включает ATRA 25 мг/м² 15 дней каждые 3 месяца в течение первого года, меркаптопурин 50 мг/м² ежедневно и метотрексат 20 мг/м² 1 раз в неделю.
- При альтернативном подходе у пациентов низкого риска применяют ATRA 25 мг/м²/сут и АТО 0,15 мг/кг/сут внутривенно; у пациентов высокого риска к индукции добавляют идарубицин 12 мг/м² в 1-й, 3-й и 5-й дни. Каждая из трех консолидаций длится 42 дня, ATRA вводят в 1–14-й и 29–42-й дни, АТО — в 1–5-й, 8–12-й, 15–19-й и 22–26-й дни. Поддерживающая терапия не проводится. УУР А, УДД 2.
- Для профилактики синдрома дифференцировки назначают дексаметазон 2,5 мг/м² 2 раза в сутки в течение 15 дней; при малейшем подозрении на синдром — 10 мг/м² 2 раза в сутки внутривенно до его купирования. При лейкоцитах более 10×10^9/л после начала ATRA/АТО применяют гидроксикарбамид 30 мг/кг за прием внутрь 4 раза в сутки, максимум 1000 мг за прием.
- При терапии без исходного поражения ЦНС проводят три эндолюмбальных введения цитарабина в возрастной дозе: 20 мг до 1 года, 26 мг в 1–2 года, 34 мг в 2–3 года и 40 мг старше 3 лет. Первое введение выполняют перед консолидацией, второе — перед интенсификацией, третье — после выхода из аплазии.
- При молекулярном рецидиве, подтвержденном двумя последовательными ПЦР-положительными анализами с устойчивым ростом транскрипта PML-RARA, незамедлительно начинают ATRA с АТО. При достижении второй молекулярной ремиссии рассматривают аутологичную ТКМ, а при ее недостижении — аллогенную ТКМ.
- В период нейтропении проводят профилактику инвазивных микозов системным противогрибковым препаратом; азолы используют с учетом возраста, а профилактику продолжают до повышения гранулоцитов выше $0,5\times10^9$/л. При фебрильной нейтропении внутривенную эмпирическую антибактериальную терапию начинают не позднее 60 минут от выявления лихорадки.

Когда направить и как наблюдать

- Терапия пациентов с ОПЛ должна проводиться в специализированных клиниках с методическим руководством федеральных центров.
- Плановая госпитализация показана для диагностики ОПЛ, диагностики рецидива, проведения очередного курса химиотерапии, запланированной ТГСК и заместительной гемокомпонентной терапии.
- Экстренная госпитализация нужна при лейкоцитозе более 100×10^9/л, геморрагическом синдроме, тромботических осложнениях, фебрильной лихорадке и инфекциях на фоне нейтропении, необходимости срочной гемокомпонентной терапии или других системных нарушениях.
- Выписка после курса возможна при восстановлении крови: лейкоциты более 1×10^9/л, гранулоциты более $0,5\times10^9$/л, тромбоциты более 50×10^9/л, гемоглобин более 80 г/л; также необходимы нормотермия 3–5 суток и купирование геморрагических, тромботических и иных системных осложнений.

Частые вопросы

Можно ли начать лечение ОПЛ до получения ПЦР?

Да. При минимальном подозрении одновременно начинают ATRA и коррекцию коагулопатии, не ожидая генетического ответа. ATRA продолжают до подтверждения или исключения диагноза.

Как подтверждают диагноз ОПЛ?

Нужны цитология и цитохимия костного мозга, а также быстрое выявление PML-RARA методом ПЦР или FISH. ОТ-ПЦР на PML-RARA указана как «золотой стандарт» подтверждения.

Как определить низкий и высокий риск?

Низкий риск соответствует числу лейкоцитов менее 10×10^9/л при манифестации, высокий — более 10×10^9/л.

Требует ли рост лейкоцитов после начала ATRA/АТО повторной стратификации?

Нет. Увеличение уровня лейкоцитов более 10×10^9/л на фоне начала лечения ATRA/АТО не должно приводить к рестратификации группы риска.

Когда контролировать МОБ?

Основной контроль проводят после завершения консолидации методом RT-ПЦР или RQ-ПЦР с чувствительностью не менее 1 на 10^4. При положительном результате исследование повторяют через 2 недели; контроль сразу после индукции может быть ложно положительным.

Что делать при удлинении QT во время терапии АТО?

ЭКГ выполняют перед каждым курсом АТО и еженедельно во время инфузии. При QTc более 500 мс АТО временно прекращают; калий поддерживают выше 4 ммоль/л, магний — выше 1,8 мг/дл.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/915-ostryj-promielocitarnyj-lejkoz. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/915_1