https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191

CC BY 4.0

РИСК-АДАПТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ТРИОКСИДОМ МЫШЬЯКА В СОЧЕТАНИИ С ПОЛНОСТЬЮ ТРАНС-РЕТИНОЕВОЙ КИСЛОТОЙ БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Троицкая В. В.*, Паровичникова Е. Н., Семенова А. А., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Галстян Г. М., Спирин М. В., Грибанова Е. О., Сысоева Е. П., Двирнык В. Н., Наумова И. Н., Обухова Т. Н., Глинщикова О. А., Клясова Г. А., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Савченко В. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России, 125167, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Нехимиотерапевтическое лечение больных острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) с использованием сочетания полностью транс-ретиноевой кислоты (ATRA) и триоксида мышьяка (ATO) позволяет достичь более высоких показателей эффективности и выживаемости при меньшей токсичности, чем при использовании стандартных химиотерапевтических программ.

Цель — анализ результатов лечения больных впервые выявленным ОПЛ по протоколу риск-адаптированного воздействия с использованием ATO и ATRA.

Материалы и методы. В проспективное исследование был включен 51 больной впервые диагностированным ОПЛ в возрасте 18–76 лет. Программа терапии включала индукцию ремиссии (ATO 0,15 мг/кг в/в, ATRA 45 мг/м^2 внутрь), длительность: 30–60 дней — для больных из группы низкого риска (до момента достижения ремиссии), для группы высокого риска — 60 дней с введением во 2-й и 4-й дни курса идарубицина. Консолидацию ремиссии проводили 4 курсами для группы низкого риска или 5 курсами для группы высокого риска. На всех этапах терапии выполняли мониторинг минимальной остаточной болезни методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. К группе высокого риска были отнесены 15 (29,4%) больных, к группе низкого риска — 36 (70,6%) больных. Индукционная терапия до достижения морфологической ремиссии ОПЛ выполнена у 48 (94%) больных. Молекулярная ремиссия ОПЛ достигнута у 47 (92%) больных: в группе низкого риска — у 100%, в группе высокого риска — у 80%. Ранняя летальность составила 6% (n = 3), смерть в ремиссии — 2% (n = 1). Дифференцировочный синдром (ДС) возник у 16 (31,7%) больных, ДС возникал чаще в группе высокого, чем низкого риска (соответственно 53,3 и 22,2%, p = 0,05), (отношение шансов: 4,0; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,1–14,4). ДС развивался на 1–20-е сут (медиана — 3-и сут) от начала терапии. Факторы риска развития ДС: группа высокого риска, наличие геморрагического синдрома и инфекции в дебюте заболевания. Медиана времени наблюдения для живых составила 12,9 мес. (от 2,5 до 34,3 мес.), общая выживаемость за 6 мес. составила — 92% (95% ДИ: 85–100%). Общая выживаемость больных из группы низкого риска за 6 мес. составила 100%, из группы высокого риска — 73% (95% ДИ: 54–100%), p = 0,001. Рецидивы ОПЛ не зарегистрированы, 47 (92%) больных живы, у них сохраняется первая молекулярная ремиссия ОПЛ.

Заключение. Терапия больных ОПЛ, основанная на дифференцированном подходе в зависимости от группы риска, с добавлением цитостатических препаратов лишь больным из группы высокого риска, позволила достичь в 100% случаев молекулярную ремиссию и безрецидивную выживаемость. Неудачи терапии (ранняя летальность и смерть в ремиссии) были у больных из группы высокого риска и обусловлены тяжелым состоянием больных на момент диагностики ОПЛ.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, триоксид мышьяка, ATRA, нехимиотерапевтическое лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарность: авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам и волонтерам Фонда борьбы с лейкемией за содействия в проведении исследования.

Для цитирования: Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Семенова А.А., Фидарова З.Т., Соколов А.Н., Галстян Г.М., Спирин М.В., Грибанова Е.О., Сысоева Е.П., Двирнык В.Н., Наумова И.Н., Обухова Т.Н., Глинщикова О.А., Клясова Г.А., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Савченко В.Г. Риск-адаптированная терапия триоксидом мышьяка в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой больных впервые выявленным острым промиелоцитарным лейкозом. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(2): 168–191. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191

RISK-ADAPTED COMBINED THERAPY WITH ARSENIC TRIOXIDE AND ALL-TRANS-RETINOIC ACID FOR *DE NOVO* ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKAEMIA

Troitskaya V. V.*, Parovichnikova E. N., Semenova A. A., Fidarova Z. T., Sokolov A. N., Galstyan G. M., Spirin M. V., Gribanova E. O., Sysoeva E. P., Dvirnyk V. N., Naumova I. N., Obukhova T. N., Glinshchikova O. A., Klyasova G. A., Chabaeva Yu. A., Kulikov S. M., Savchenko V. G.

National Research Center for Hematology, 1125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Non-chemotherapy for acute promyelocytic leukaemia (APL) with a combination of all-trans-retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (ATO) provides for a high patient survival rate at lesser toxicity as effectively or superior to standard chemotherapy programmes.

Aim — assessment of the ATO–ATRA risk-adapted exposure protocol in management of de novo acute promyelocytic leucaemia.

Materials and methods. A prospective study included 51 primary APL patients aged 18–76 years. The program included remission induction (ATO 0.15 mg/kg intravenously, ATRA 45 mg/m^2 orally) for 30–60 days in a low-risk (until remission) and 60 days — in a high-risk cohort that had idarubicin therapy added on days 2 and 4. Remission consolidation was attained with four (low-risk) or five (high-risk) courses. Minimal residual disease was monitored with real-time PCR at all phases.

Results. The high-risk cohort was assigned 15 (29.4 %), the low-risk cohort — 36 (70.6 %) patients. Therapy induction till APL morphological remission was performed in 48/51 (94 %) patients. Molecular APL remission was achieved in 47 (92 %) patients, 100 % in the low-risk and 80 % in high-risk cohort. Early mortality was 6 % (n = 3), death in remission — 2 % (n = 1). Differentiation syndrome (DS) occurred in 16 (31.7 %) patients, more frequently in the high-risk vs. low-risk cohort (53.3 % and 22.2 %, respectively, p = 0.05; odds ratio 4.0 [1.1–14.4]). DS developed on days 1–20 (3 days median) of therapy. DS risk factors: a high-risk status, haemorrhagic syndrome and infection at the disease onset. A median follow-up time in survivors was 12.9 months (2.5–34.3), a six-month overall survival — 92 % (95 % CI: 85–100 %). A six-month overall survival was 100 and 73 % in the low- and high-risk cohorts, respectively (95 % CI: 54–100 %, p = 0.001). APL relapse not registered, 47 (92 %) patients survived and achieved the first molecular remission.

Conclusion. A differentiated risk-adapted approach to APL therapy with cytostatic treatment added in high-risk patients only provided for a 100 % molecular remission and relapse-free survival. Therapy failures (early mortality and death in remission) affected high-risk patients due to a severe individual condition at the time of APL diagnosis.

Keywords: acute promyelocytic leucaemia, arsenic trioxide, ATRA, non-chemotherapy treatment
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure: the study had no sponsorship.
Acknowledgments: the authors would like to express their deep gratitude to the Leukemia Foundation staff and volunteers for their assistance with the research.
For citation: Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Semenova A.A., Fidarova Z.T., Sokolov A.N., Galstyan G.M., Spirin M.V., Gribanova E.O., Sysoeva E.P., Dvirnyk V.N., Naumova I.N., Obukhova T.N., Glinshchikova O.A., Klyasova G.A., Chabaeva Yu.A., Kulikov S.M., Savchenko V.G. Risk-adapted combined therapy with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid for *de novo* acute promyelocytic leukaemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 66(2): 168–191 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191

Введение

Интеграция полностью транс-ретиноевой кислоты (all-trans retinoic acid — ATRA) или третиноина в программы химиотерапии (ХТ) острых промиелоцитарных лейкозов (ОПЛ) в середине 1990-х годов стала возможной благодаря работе китайских исследователей, которые показали эффективность нехимиотерапевтического дифференцирующего воздействия ATRA на опухолевые клетки ОПЛ [1]. Дальнейшие исследования подтвердили, что ХТ в сочетании с ATRA позволяет достичь долгосрочной общей выживаемости более 85 % [2–6]. Однако проведение ХТ неизбежно осложняется токсичностью, поэтому на протяжении последующих десятилетий предпринимались попытки усовершенствования протоколов лечения и сопроводительной терапии, направленные на снижение ранней летальности, вероятности развития рецидивов, минимизацию токсичности и улучшение качества жизни больных [7], а также минимизацию вероятности развития вторичных миелоидных опухолей, встречающихся после ХТ в 2 % случаев [8]. Итогом этих работ стало создание программы лечения ОПЛ, в которой полностью отсутствовали цитостатические препараты. Сочетание ATRA и триоксида мышьяка (ATO — от англ. Arsenic TriOxide) способствовало улучшению результатов лечения ОПЛ, позволяя достичь даже более высокой эффективности и выживаемости за счет меньшей токсичности [9–11]. Эффективность ATRA в сочетании ATO (ATRA + ATO), впервые доказанная на экспериментальных моделях [12], подтверждена в больших независимых рандомизированных исследованиях, в которых было продемонстрировано значимое преимущество нехимиотерапевтического подхода в сравнении ATRA в сочетании с ХТ (протокол AIDA) [2]. Первое из них, выполненное европейской кооперированной группой (GIMEMA, AMLSG, SAL) [9], показало, что в группе больных, получавших ATRA + ATO, по сравнению с больными, которым проводилась терапия по программе AIDA, были достигнуты лучшие показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) (2-летняя БСВ — 97 % против 86 %, p = 0,02; 2-летняя ОВ — 99 % против 91 %, p = 0,02), при значительно меньшей гематологической токсичности и частоте инфекционных осложнений. Позднее эффективность этого сочетания у больных из группы низкого риска была подтверждена итальянско-немецкой группой исследователей (APL0406) [11]. На основании этих данных группы экспертов из США и Европы отдали предпочтение схеме ATRA + ATO в качестве варианта «первой линии» терапии больных ОПЛ из группы низкого риска (лейкоциты < 10 × 10^9/л), что отражено в рекомендациях European LeukemiaNet (ELN) и National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [13, 14].

Преимущество сочетания ATRA + ATO у больных из группы не только низкого, но и высокого риска продемонстрировала английская группа исследователей (AML-17) [10]. Однако возможность нехимиотерапевтического лечения больных ОПЛ из группы высокого риска остается спорной. Не столь впечатляющие результаты терапии больных из группы высокого риска (ОВ — 87 %, в сравнении с 97 % у больных из группы низкого риска) [15] обусловлены как большей частотой ранней и сверхранней летальности [16], так и большей вероятностью развития рецидивов, в том числе с вовлечением ЦНС [17]. Некоторые исследовательские группы отмечают отсутствие преимуществ терапии ATO в сравнении с классическими программами ХТ у больных из группы высокого риска [18, 19]. Однако предпринятые в последние 10–15 лет попытки использовать риск-адаптированные протоколы лечения с добавлением в схемы терапии на основе ATO + ATRA цитостатических препаратов, используемых с целью циторедукции имеющегося исходного лейкоцитоза и профилактики развития экстремального гиперлейкоцитоза на первых этапах лечения [20], позволяют достигать результатов терапии, сходных с таковыми у больных из группы низкого риска [15, 21]. Результаты исследования группы ALLG APML4 [15] явились основанием для одобрения в Австралии использования ATO для лечения больных ОПЛ всех групп риска [13]. Инициированное в настоящее время европейское рандомизированное исследование (APOLLO Study, NCT02688140) по сравнению эффективности ATRA + ATO с добавлением двух введений идарубицина при проведении индукции ремиссии в сравнении с ХТ при лечении ОПЛ высокого риска, возможно в ближайшее время снимет разногласия в этом вопросе.

В большинстве случаев минимальное цитостатическое воздействие заключается в использовании антрациклиновых антибиотиков в первые дни индукционной терапии ATRA + ATO (2–3 введения идарубицина или гентузумаба озогамицина или цитарабина) [10, 13–15, 17, 21, 22]. Цитостатические препараты во время индукционной терапии ATO + ATRA используют также для редукции экстремального лейкоцитоза (нарастание лейкоцитоза в 10 и более раз от исходных значений). Лейкоцитоз ≥ 10 × 10^9/л развивается у 50–70 % больных между 2-й и 3-й неделями от начала индукционной терапии [9, 18, 23]. В большинстве случаев при отсутствии признаков дифференцировочного синдрома (ДС), острого респираторного дистресс-синдрома, тяжелого геморрагического и оссалгического синдромов, лейкоцитоз разрешается самостоятельно и не требует циторедукции, а также приостановки терапии. Появление клинических признаков ДС, вне зависимости от наличия или отсутствия нарастания лейкоцитоза, является показанием для назначения дексаметазона [24, 25]. Но феномен повышения количества лейкоцитов до 100 × 10^9/л и выше при проведении индукционного курса ATO + ATRA может и не сопровождаться характерными симптомами ДС, но быть причиной тяжелого оссалгического синдрома, а также интракраниальных кровоизлияний, в том числе с летальным исходом [20]. Это свидетельствует о том, что в ряде случаев быстрое нарастание лейкоцитоза на фоне дифференцировочной терапии ATO + ATRA требует проведения циторедукции [26]. Поскольку использование лейкоцитафереза и применение гидроксикарбамида при ОПЛ является нежелательным [16], в этих случаях также прибегают к использованию антрациклиновых антибиотиков, цитарабина или гентузумаба озогамицина [13]. Но роль и необходимость цитостатического воздействия для купирования лейкоцитоза, развивающегося во время терапии ATO + ATRA, также до конца не определена. Таким образом, в настоящее время нехимиотерапевтическое лечение ATO + ATRA является рекомендуемой ELN [13] и NCCN [14] и одобренной Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration — FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicine Agency — EMA) терапией выбора больных впервые диагностированным ОПЛ из группы низкого риска. Для больных ОПЛ из группы высокого риска перспективным подходом, наряду с ХТ по программе AIDA, является ATRA + ATO с добавлением цитостатических препаратов при проведении индукционной терапии [13, 14, 27]. Однако этот подход не одобрен до настоящего времени ни FDA, ни EMA [13].

Неотъемлемым условием проведения современной терапии ОПЛ является детекция и мониторинг химерного транскрипта *PML/RARA* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для оценки эффективности проводимого лечения и своевременной диагностики молекулярного рецидива [28].

С учетом данных литературы, а также собственного опыта применения ATRA и ATO, была разработана риск-адаптированная программа терапии больных как с впервые диагностированным ОПЛ различных групп риска, так и при развитии молекулярного, костномозгового или экстрамедуллярного рецидивов после предшествующей химиотерапии с молекулярным мониторингом минимальной остаточной болезни (МОБ) [29].

Цель настоящей работы — анализ результатов лечения больных впервые выявленным ОПЛ по протоколу риск-адаптированного воздействия с использованием ATO и ATRA.

Материалы и методы

В исследование по оценке эффективности и переносимости терапии ATO + ATRA после подписания информированного согласия были включены все больные впервые диагностированным ОПЛ старше 18 лет, которые были госпитализированы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Диагноз ОПЛ устанавливали на основании морфологического, цитохимического, иммунофенотипического (проточная цитофлуориметрия), цитогенетического (стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) и/или флуоресцентная *in situ* гибридизация (fluorescence *in situ* hybridization — FISH)) и/или молекулярно-генетического исследований аспирата костного мозга с определением типа транскрипта *PML/RARA* и его количественной оценкой с помощью ПЦР в реальном времени.

Всем больным выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и головного мозга и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с целью выявления возможных тромботических, геморрагических, а также инфекционных осложнений. Беременным женщинам до родоразрешения выполняли только МРТ и ультразвуковое исследование (УЗИ) легких [30].

Больным выполняли лабораторное обследование, в том числе тромбоэластографию (ТЭГ) (TEG-5000, Haemoscope Corporation, США) с использованием цельной цитратной крови, а также тест на функциональный фибриноген, ротационную тромбоэластометрию (РОТЭМ) (ROTEM delta, Pentapharm GmbH, Германия). При выполнении РОТЭМ исследовали 4 теста: EXTEM, отражающий внешний путь свертывания; INTEM, отражающий внутренний путь свертывания; FIBTEM, оценивающий функцию фибриногена; и APTEM, оценивающий фибринолиз [31].

Дизайн исследования. Исследование носило проспективный характер. Терапию ATRA начинали «по подо-

зрению» на ОПЛ, на основании клинико-лабораторной картины. Введение АТО начинали после получения подтверждающих диагноз результатов цитогенетического и/или молекулярного исследований на маркерную транслокацию (15;17) и/или экспрессию химерного гена *PML/RARA*.

Программа терапии предусматривала для больных из группы низкого риска (лейкоциты в дебюте < 10 × 10^9/л) нехимиотерапевтическое лечение АТО в сочетании с ATRA, а для больных из группы высокого риска (лейкоциты в дебюте ≥ 10 × 10^9/л) — с целью достижения быстрой циторедукции добавление цитостатических препаратов в первые дни терапии (два внутривенных введения идарубицина во 2-й и 4-й дни курса: 18–60 лет — 12 мг/м^2, старше 60 лет — 8 мг/м^2). При критическом лейкоцитозе (более 50 × 10^9/л) допускалось введение идарубицина в первый день терапии через несколько часов после первого приема ATRA. При развитии клинически значимого гиперлейкоцитоза (лейкостазы, выраженный оссалгический синдром) при проведении индукционной терапии АТО было предусмотрено 1–3 введения цитарабина (100 мг/м^2 в/в).

Длительность курса индукции (АТО 0,15 мг/кг в/в, ATRA 45 мг/м^2 внутрь) определялась группой риска по ELN [13] и скоростью достижения ремиссии ОПЛ от 30 до 60 дней, исследование миелограммы выполняли на 30-й, 45-й и 60-й дни лечения. Для больных из группы низкого риска длительность индукционной терапии определялась временем достижения ремиссии, начиная с 30-го дня курса, из группы высокого риска — у всех составляла 60 дней.

Программа консолидации ремиссии состояла из 4 (для низкого риска) или 5 (для высокого риска) курсов АТО (0,15 мг/кг в/в, 5 дней в неделю, 4 недели) и 8 (для низкого риска) и 10 (для высокого риска) курсов ATRA (45 мг/м^2 внутрь, 15 дней) (рис. 1).

Всем больным после купирования геморрагических осложнений и коагулогических нарушений выполняли люмбальную пункцию с интратекальным введением метотрексата 15 мг, цитарабина 30 мг и дексаметазона 4 мг. Больным из группы высокого риска с целью нейропрофилактики выполняли еще 4 пункции (всего — 5) при проведении консолидации ремиссии. После окончания консолидации программа лечения считалась выполненной.

На территории Российской Федерации АТО зарегистрирован в 2017 г., однако он до настоящего времени недоступен для лечебных учреждений. Поэтому обеспечение и доставка АТО осуществляется при содейст-

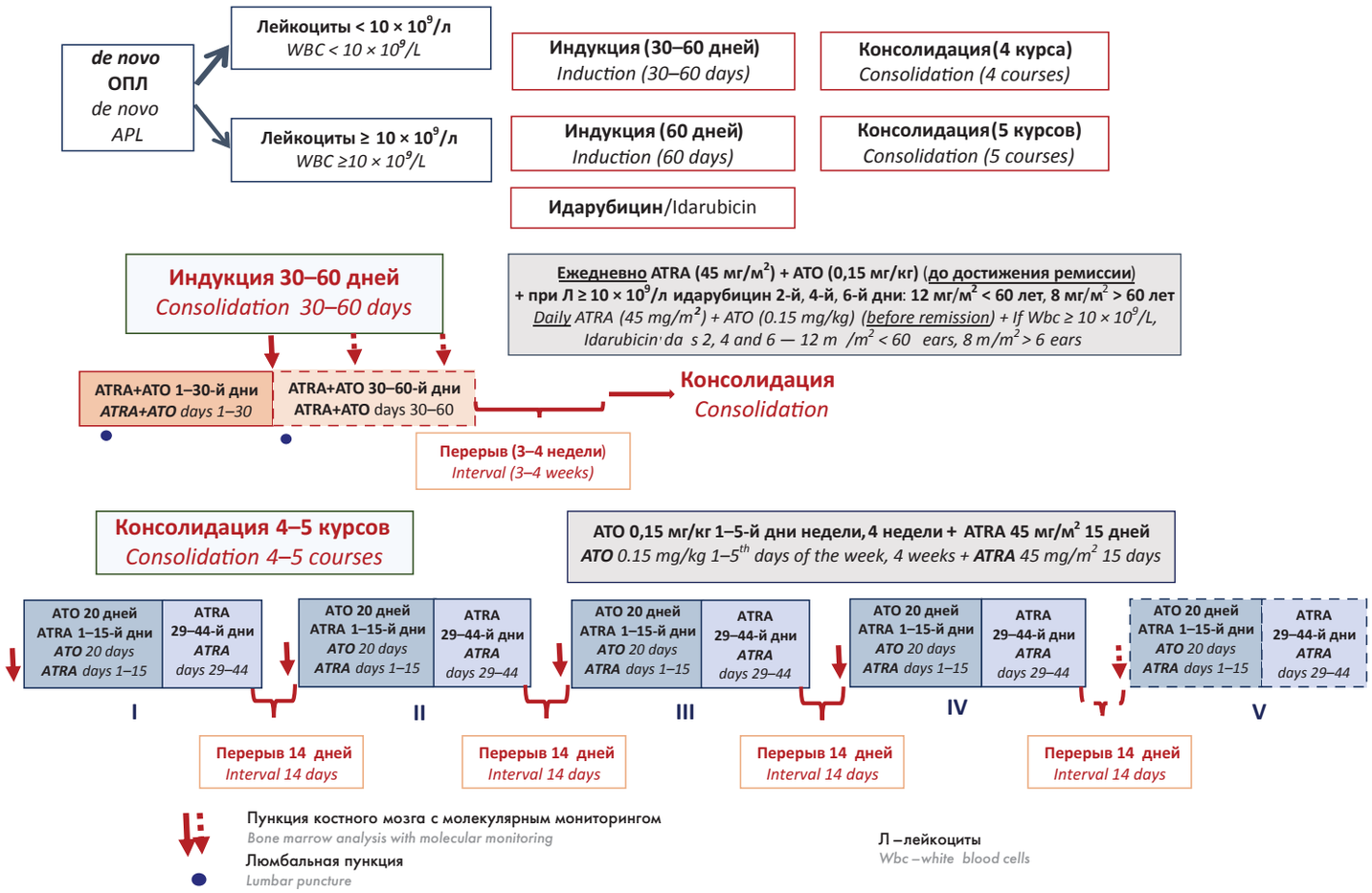


Рисунок 1. Схема протокола
Figure 1. *. Protocol structure*

вии благотворительной организации — Фонда борьбы с лейкемией, после оформления всей необходимой документации, включая информированное согласие, и получения разрешения Минздрава России на ввоз препарата.

Критерии оценки эффективности терапии. Эффективность терапии оценивали на основании исследований аспирата костного мозга. Первое исследование выполняли на 30-й день индукционного курса. При выявлении в контрольной миелограмме менее 5 % бластных клеток констатировали достижение морфологической ремиссии ОПЛ, а молекулярную ремиссию заболевания устанавливали при негативном результате ПЦР в реальном времени при анализе на исходный тип транскрипта *PML/RARA*. При недостижении ремиссии на 30-й день курса, индукционная терапия была продолжена до достижения морфологической ремиссии (с оценкой на 45-й или 60-й день).

В цели исследования входили оценки: эффективности лечения, частоты инфекционных и токсических осложнений терапии, выполняемости протокола и долгосрочных результатов, а также частоты и рисков развития ДС и гиперлейкоцитоза при проведении индукционной терапии. Эффективность лечения оценивали по частоте и скорости достижения морфологической и молекулярной ремиссии ОПЛ. При анализе долгосрочных результатов оценивали ОВ и БРВ для всех больных. При расчете ОВ время жизни отсчитывали от первого дня терапии до дня смерти от любых причин; использовали данные всех больных, включенных в исследование. БРВ оценивали только для больных, у которых получена полная ремиссия; время жизни рассчитывали от дня достижения ремиссии до рецидива или смерти от любых причин. Точкой цензурирования считали дату последнего контакта с больным, или дату проведения любого лабораторного анализа для больных, находившихся под наблюдением в стационаре на этот момент.

Мониторинг минимальной остаточной болезни. На всех этапах терапии, начиная с 30-го дня индукции, а также перед каждым курсом консолидации и после окончания лечения (в 1-й год — 1 раз в 3 мес., 2-й и 3-й годы — 1 раз в 6 мес., далее — 1 раз в год в течение 3 лет) выполняли мониторинг МОБ методом ПЦР в реальном времени (в соответствии с типом транскрипта *PML/RARA*, определенным в дебюте заболевания).

Профилактика и терапия осложнений. С целью лечения нарушений гемостаза проводили терапию концентратами тромбоцитов, свежезамороженной плазмой, криопреципитатом и антифибринолитиками. С целью профилактики ДС больным с лейкоцитозом $\geq 10 \times 10^9$/л в первые дни терапии выполняли введение дексаметазона 4 мг/м^2/сут, при появлении признаков ДС назначали дексаметазон в дозах 10 мг/м^2 в/в 2 раза в сутки в течение 3–7 дней, с последующей быстрой отменой. В случае развития тяжелого ДС введение ATO и прием ATRA могли быть приостановлены, а после купирования ДС — возобновлены.

Коррекция доз ATO и ATRA или временное прерывание терапии было допустимо на любом этапе лечения в случае развития тяжелого ДС, некупируемого терапией дексаметазоном, неконтролируемого введением цитостатических препаратов гиперлейкоцитоза $> 100 \times 10^9$/л, а также при появлении признаков прогрессирующей гепатотоксичности, диареи или острого панкреатита. Показанием к приостановке введения ATO являлось появление нарушений ритма, не поддающихся медикаментозной коррекции, или удлинение интервала QTc > 500 мс, терапию возобновляли после нормализации этого показателя. Также отменяли все другие препараты, удлиняющие интервал QT, и выполняли коррекцию электролитных нарушений (K^+, Mg^{2+}) в сыворотке крови.

Статистический анализ. Для статистической обработки использовали стандартные методы описательной статистики, частотный, регрессионный анализ повторных наблюдений, событийный анализ. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовали анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий Фишера (для таблиц 2*2) и критерий χ^2 для таблиц большей размерности, в качестве меры связи — отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ). Для проверки гипотез о наличии различий в распределениях числовых показателей в группах сравнения использовали непараметрический ранговый критерий Манна — Уитни. В событийном анализе для оценки распределений использовали оценки Каплана — Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах использовали лог-ранговый тест. Для оценки влияния факторов на распределение целевого признака применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса с указанием в качестве меры связи значения относительного риска с соответствующим 95% ДИ. Статистический анализ проводили с помощью процедур пакета SAS 9.4.

Результаты

С 11.2016 г. по 08.2020 г. в проспективное исследование был включен 51 больной (20 мужчин, 31 женщина) впервые диагностированным ОПЛ в возрасте 18–76 лет (медиана — 45 лет), включая 10 больных (19,6 %) старше 60 лет.

К группе высокого риска по ELN [13] были отнесены 15 (29,4 %) больных, к группе низкого риска — 36 (70,6 %) больных. У 50 из 51 больного диагноз ОПЛ подвержен на основании выявления маркерной транс-

локации t(15;17) методом СЦИ и/или FISH, у 1 больной — на основании обнаружения химерного транскрипта *PML/RARA*. У 3 (6 %) больных были выявлены дополнительные хромосомные поломки (der(11), +8 и делеция длинного плеча хромосомы 9). У больных из группы низкого риска в сравнении с больными из группы высокого риска значимо чаще выявляли *bcr1*-тип транскрипта *PML/RARA* (66,7 и 35,7 % соответственно) и, наоборот, для *bcr3* — 25 и 64,3 % соответственно (p = 0,048). Мутация гена *FLT3*-ITD была выявлена у 18,4 % больных, статистически значимо чаще у больных из группы высокого риска, чем у больных из группы низкого риска (53,3 и 3 % соответственно) (p = 0,0003). Статистически значимо чаще у больных из группы высокого риска в сравнении с больными из группы низкого был микрогранулярный вариант ОПЛ (11,8 и 60 % соответственно) (p = 0,002). У 4 больных (7,7 %), включенных в исследование, ранее была проведена химиотерапия и/или лучевая терапия по поводу другого онкологического заболевания.

Срок от момента появления первых симптомов заболевания до установления диагноза ОПЛ и начала терапии составил 5–90 дней (медиана — 25 дней). Не было значимой взаимосвязи тяжести состояния больных на момент верификации диагноза и группы риска по ELN [13] от длительности течения заболевания. Среди больных с длительностью анамнеза заболевания более 30 дней (n = 23) число больных из группы высокого риска составило 4 (17,4 %), а длительностью анамнеза менее 30 дней (n = 28) — 11 (39,3 %) (p = 0,087).

На момент госпитализации у 24 (47 %) больных были инфекционные осложнения, в том числе у 2 (4 %) был сепсис и у 13 (25,5 %) — пневмония. У больных из группы высокого риска поражение легких на момент диагностики ОПЛ выявлялось чаще, чем у больных из группы низкого риска (53 и 14 % соответственно) (p = 0,006). Нейролейкемии не было ни у одного больного.

Тяжелые проявления коагулопатии в виде острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу наблюдались на момент диагностики ОПЛ у 8 (15,7 %) больных, по ишемическому типу — у 1 (2 %), 6 из этих 9 больных были отнесены к группе высокого риска ОПЛ. В связи с тяжелыми геморрагическими и инфекционными осложнениями перевод в отделение реанимации на индукционном этапе потребовался 10 (19,6 %) больным. При выраженном геморрагическом синдроме на первых этапах терапии сосудистый доступ обеспечивали путем катетеризации базиллярной вены с помощью высокопоточных периферически имплантируемых центральных венозных катетеров (ПИЦВК) или катетеров средней длины. При отсутствии геморрагического синдрома устанавливали нетуннелирумые центральные венозные катетеры в одну из вен бассейна верхней полой вены. После достижения ремиссии для проведения терапии АТО в амбулаторных условиях больным имплантировали порт-системы, либо продолжали использовать ПИЦВК. Всего 47 больным было установлено 86 венозных катетеров. Исходные клинико-лабораторные данные больных представлены в таблице 1.

Заместительная терапия компонентами крови в период индукции ремиссии проводилась у 94 % больных. Целевыми показателями при проведении заместительной гемокомпонентной терапии считали количество тромбоцитов крови ≥ 50 × 10^9/л и концентрация фибриногена плазмы ≥ 1,5 г/л. Потребность в трансфузиях компонентов крови была больше у больных из группы высокого риска (табл. 2). При катетеризации центральных вен не у всех больных удавалось достичь целевых показателей. При тромбоцитопении < 50 × 10^9/л был установлен 31 (36 %) центральный венозный катетер, а при гипофибриногенемии < 1,5 г/л — 24 (27,9 %) катетера. У 14 (29,8 %) больных имелось сочетание гипофибриногенемии и тромбоцитопении, в связи с чем 9 (75 %) больным были установлены ПИЦВК. После достижения ремиссии ОПЛ при проведении консолидации потребности в трансфузионной терапии не было.

Больным в первые сутки госпитализации при подозрении на ОПЛ была начата терапия ATRA и на 2–3-е сутки — АТО. Больным из группы высокого риска (n = 12) было выполнено 1–2 (медиана — 2) введения идарубицина (во 2-й и 4-й дни индукционного курса), одному из них, с экстремальным инициальным лейкоцитозом 174 × 10^9/л и интракраниальным кровоизлиянием, — 3 введения (1-й, 3-й и 5-й дни).

У 4 из 5 больных с гиперлейкоцитозом 44 × 10^9/л и более, которым была начата одномоментно терапия ATRA и АТО, было отмечено развитие тяжелых осложнений (массивный цитолиз, некупируемый ДС, полиорганная недостаточность), приведших к летальному исходу. С целью предотвращения этих осложнений одному больному с лейкоцитозом 163 × 10^9/л, учитывая предшествующий опыт, была изменена тактика терапии: введение АТО было начато на 5-е сутки после начала терапии ATRA и идарубицином, после снижения лейкоцитоза до 7 × 10^9/л. Этот подход позволил выполнить программу индукционной терапии и достичь молекулярной ремиссии заболевания.

Три женщины на момент диагностики ОПЛ были беременны, срок гестации составлял, соответственно, 30, 36 и 37 недель. Поскольку терапия АТО противопоказана при беременности [32], им сразу после госпитализации «по подозрению» была начата монотерапия ATRA. У одной из них в первые сутки от момента поступления в стационар на 30-й неделе беременности произошла антенатальная гибель плода, вторая поступила из перинатального центра на сроке гестации 37 недель в состоянии преэклампсии. Им обеим было выполнено кесарево сечение по срочным показаниям

Таблица 1. Исходные клинико-лабораторные характеристики больных, включенных в исследование
Table 1. *Baseline clinical and laboratory patient profile*

Показатели *Characteristics*		Все больные *All patients* *(n = 51) 100 %*	Группа низкого риска *Low-risk group* *(n = 36) 70,6 %*	Группа высокого риска *High-risk group* *(n = 15) 29,4 %*	*p*
Мужчины/женщины, *n* (%) *Male/Female, n (%)*		20/31 (39/61)	16/20 (44/56)	4/11 (27/73)	0,34 [2]
Возраст *Age*	**Все больные (годы), медиана (диапазон)** *All patients (years), median (range)*	45 (18–76)	43 (19–76)	38 (18-74)	0,69 [3]
	18–29 лет *18–29 years* *n (%)*	10 (19,6)	5 (13,8)	5 (33,3)	0,43 [1]
	30–39 лет *30–39 years* *n (%)*	10 (19,6)	8 (22,2)	2 (13,3)	
	40–59 лет *40–59 years* *n (%)*	21 (41,2)	16 (44,4)	5 (33,3)	
	≥ 60 лет *≥ 60 years* *n (%)*	10 (19,6)	7 (19,4)	3 (20)	
Гемограмма, медиана (диапазон) *Hemogram median (range)*	**Лейкоциты (×10⁹/л)** *WBC (×10⁹/L)*	2,2 (0,42–174)	1,2 (0,42–9,5)	23,9 (10–174)	
	Тромбоциты (×10⁹/л) *Platelets (×10⁹/L)*	40 (2–167)	41 (2–167)	34 (8–129)	0,67 [3]
	Гемоглобин (г/л) *Hemoglobin (g/L)*	91 (54–132)	95 (56–132)	84 (54–116)	0,28 [3]
Бластные клетки в костном мозге (%), медиана (диапазон) *Blast cells in bone marrow (%), median (range)*		77,2 (16–94,8)	71,8 (16–94,8)	86 (43–94,4)	
Морфологический вариант (*n* = 47) *Morphological variant (n = 47)*	**гипергранулярный, *n* (%)** *hypergranular, n (%)*	34/49 (69,4)	28/34 (82,4)	6 (40)	0,002 [1]
	микрогранулярный, *n* (%) *microgranular, n (%)*	13/49 (26,5)	4/34 (11,8)	9 (60)	
	не определен, *n* *indeterminate, n*	2	2	–	
t(15;17) (СЦИ и/или FISH) *t(15;17) (SCA and/or FISH)*	**выявлена, *n* (%)** *detected, n (%)*	50 (98)	35 (97)	15 (100)	
	не выявлена, *n* *undetected, n*	1	1	–	
Дополнительные хромосомные поломки, *n* (%) *Additional chromosomal abnormalities, **n** (%)*		3 (6)	2 (5,5)	1 (6,6)	0,89 [1]
Мутация гена *FLT3* ITD, *n* (%) *FLT3 ITD mutation, **n** (%)*		9/49 (18,4)	1/34 (3)	8/15 (53,3)	0,0003 [1]
Мутация гена *CEBPA*, *n* (%) *CEBPA mutation, n (%)*		3/49 (6,1)	3/34 (8,8)	0	
Мутация генов *FLT3* ITD+*CEBPA*, *n* (%) *FLT3 ITD+CEBPA mutations, **n** (%)*		2/49 (4,1)	1/3 (3)	1/15 (6,7)	
Тип химерного транскрипта *PML/RARA* (*n* = 50) *PML/RARA fusion transcript isoforms (n = 50)*	*bcr 1, n (%)*	29/49 (59,2)	24/36 (66,7)	5/13 (38,5)	0,05[1]
	bcr 2, n (%)	3/49 (6,1)	3/36 (8,3)	–	
	bcr 3, n (%)	17/49 (34,7)	9/36 (25)	8/13 (61,5)	

Продолжение табл. 1
Table 1 (continued)

Показатели *Characteristics*		Все больные *All patients (n = 51) 100 %*	Группа низкого риска *Low-risk group (n = 36) 70,6 %*	Группа высокого риска *High-risk group (n = 15) 29,4 %*	*p*
Тромботические/ геморрагические осложнения в дебюте ОПЛ *Thrombotic-hemorrhagic complications at the onset of APL*	**отсутствие, *n* (%)** *absence, n (%)*	4 (7,8)	4 (11)	–	0,24 [2]
	наличие, *n* (%) *presence, n (%)*	47 (92,2)	32 (88,8)	15 (100)	
	кожа/слизистые, *n* (%) *skin/mucosa, n (%)*	47 (92,2)	32 (89)	15 (100)	0,24[2]
	метроррагии, *n* (%) *metrorrhagia, n (%)*	9/31 (29)	5/20 (25)	4/11 (36)	0,39 [2]
	ОНМК по геморрагическому типу, *n* (%) *intracranial hemorrhage, n (%)*	9 (17,6)	4 (11)	5 (33)	0,07 [2]
	желудочно-кишечное кровотечение, *n* (%) *gastrointestinal bleeding, n (%)*	4 (7,8)	1 (2,7)	3 (20)	0,07 [2]
	гематурия, *n* (%) *hematuria, n (%)*	5 (9,8)	4 (11)	1 (7)	0,83 [2]
	кровоизлияния в склеры, n (%) *hemorrhage in the sclera, n (%)*	2 (3,9)	1 (2,7)	1 (7)	0,50 [2]
	ОНМК по ишемическому типу, *n* (%) *stroke, n (%)*	1 (1,9)	–	1 (7)	0,29 [2]
Инфекционные осложнения в дебюте ОПЛ *Infectious complications at the onset of APL*	**отсутствие, *n* (%)** *absence, n (%)*	23 (45)	19 (53)	4 (26,7)	0,08 [2]
	наличие, *n* (%) *presence n (%)*	28 (55)	17 (47)	11 (73,3)	
	локальные очаги инфекции, синусит, *n* (%) *local foci of infection, sinusitis, n (%)*	12 (23,5)	9 (25)	2 (13)	0,3 [2]
	пневмония, *n* (%) *pneumonia, n (%)*	13 (25,5)	5 (14)	8 (53)	0,006 [2]
	сепсис, *n* (%) *sepsis, n (%)*	2 (3,9)	1 (2,7)	1 (6,7)	0,51 [2]
	герпесвирусные инфекции, *n* (%) *herpesvirus infections, n (%)*	4 (7,8)	4 (11)	0	0,31 [2]
	системные микозы, *n* (%) *fungal infections, n (%)*	2 (3,9)	1 (2,7)	1 (6,7)	0,51 [2]
	гипертермия без видимых очагов инфекции, *n* (%) *hyperthermia without visible foci of infection, n (%)*	7 (13,7)	7 (19,4)	0	0,83 [2]

Примечания: Группа риска (ELN) [13]: низкий риск (лейкоциты < 10 × 10⁹/л), высокий риск (лейкоциты ≥ 10 × 10⁹/л); ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения. [1] — критерий χ^2, [2] — точный критерий Фишера, [3] — критерий Манна — Уитни.
Note. ELN risk group [13]: low risk (WBC < 10 x10⁹/L), high risk (WBC ≥ 10 x10⁹/L). [1] — χ^2 test, [2] — Fisher's exact test, [3] — Mann — Whitney test

Таблица 2. Сопроводительная терапия компонентами крови при проведении индукции ремиссии
Table 2. *Accompanying blood-transfusion therapy in APL remission induction*

Трансфузии *Transfusions*	Все больные *All patients* *(n = 51)*	Группа низкого риска *Low-risk group* *(n = 36)*	Группа высокого риска *High-risk group* *(n = 15)*	*p*
Концентрат тромбоцитов *Platelet concentrate*				
трансфузия не потребовалась, *n* (%) *no transfusion required, n (%)*	6 (12)	6 (17)	0	0,009 [1]
трансфузия потребовалась, *n* (%) *transfusion required, n (%)*	45 (88)	30 (83)	15 (100)	0,07 [3]
дозы, медиана (диапазон) *doses, median (range)*	38,9 (4,40–154,9)	33,25 (4,40–146,0)	55,7 (10–154)	
Свежезамороженная плазма *Fresh frozen plasma*				
трансфузия не потребовалась, *n* (%) *no transfusion required, n (%)*	19 (37)	16 (44,5)	3 (20)	0,10 [1]
трансфузия потребовалась, *n* (%) *transfusion required, n (%)*	32 (63)	20 (55,5)	12 (80)	0,12 [3]
объем (мл), медиана (диапазон) *volume (ml), median (range)*	1570 (295–5180)	1332,5 (295–5180)	1645 (790–5055)	
Криопреципитат *Cryoprecipitate*				
трансфузия не потребовалась, *n* (%) *no transfusion required, n (%)*	14 (27)	9 (25)	5 (33)	0,58 [1]
трансфузия потребовалась, *n* (%) *transfusion required, n (%)*	37 (72)	27 (75)	10 (66)	0,15 [3]
дозы, медиана (диапазон) *doses, median (range)*	30 (8–165)	30 (8–73)	40 (15–165)	
Эритроцитсодержащие компоненты крови *RBC concentrates*				
трансфузия не потребовалась, *n* (%) *no transfusion required, n (%)*	8 (16)	7 (19)	1 (7)	0,25 [1]
трансфузия потребовалась, *n* (%) *transfusion required, n (%)*	43 (84)	29 (81)	14 (93)	0,31 [3]
дозы, медиана (диапазон) *doses, median (range)*	4 (1–10)	3 (1–10)	4 (1–10)	

Примечание: [1] — значение критерия χ^2, [2] — значение точного критерия Фишера, [3] — значение критерия Манна — Уитни.
Note. [1] — χ^2 test, [2]— Fisher's exact test, [3] — Mann — Whitney test.

в первые сутки от момента поступления, после чего начато проведение индукционной терапии АТО. Третьей больной было выполнено родоразрешение в перинатальном центре по месту жительства до верификации варианта острого лейкоза, после чего она была переведена в гематологический стационар.

Индукционная терапия до достижения морфологической ремиссии ОПЛ была выполнена у 94 % больных (3 больных умерли при проведении индукции). Длительность индукционной терапии составила 1–60 дней (медиана — 30 дней).

У 34 больных полностью закончена программа консолидации (4 курса — для группы низкого риска и 5 курсов — для группы высокого риска) и завершено лечение. У 13 больных продолжается проведение консолидации.

Осложнения терапии. Частота развития и длительность нейтропении < 1 × 10^9/л в обеих группах риска были идентичны: в группе низкого риска — у 55,5 % больных, медиана продолжительности — 8 дней, в группе высокого риска, соответственно — у 40 %, 12 дней. Во время индукционной терапии инфекционные осложнения диагностированы у 11 (73,3 %) из 15 больных группы высокого риска, у 17 (47 %) из 36 больных группы низкого риска (p < 0,09, ОШ = 3,0; 95% ДИ: 0,8–11,5).

Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) понадобился 10 (19,6 %) больным, причем 6 из них были из группы высокого риска. Причинами перевода были сепсис (n = 2), родоразрешение (n = 1), кровоизлияния в вещество головного мозга (n = 2), инфаркты головного мозга (n = 2), на-

рушения сердечного ритма (n = 1). Острая дыхательная недостаточность послужила поводом для перевода в ОРИТ у 2 из 10 больных, еще у 4 больных она была сопутствующим синдромом, отягчающим состояние. В связи с острой почечной недостаточностью проведение заместительной почечной терапии потребовалось 5 из 10 больных, переведенных в ОРИТ, у одной из них сформировалась хроническая почечная недостаточность, потребовавшая лечения программным гемодиализом. Искусственная вентиляция легких проводилась 5 больным, у одной больной проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация. Из 10 больных, переведенных в ОРИТ, 4 умерли, а 6 были переведены в гематологическое отделение для продолжения лечения.

При проведении консолидации нейтропении у больных не было, вся терапия проводилась в условиях дневного стационара. У 12 (25 %) из 47 больных консолидация осложнилась 21 инфекционным эпизодом, в 13 случаях они возникли при проведении первых двух курсов. Преобладала вирусная инфекция (у 9 больных), инфекция мягких тканей — у 5 больных, пневмонии — у 4 больных, в том числе инвазивный аспергиллез легких — у 2 и у 1 — сепсис. Больные были госпитализированы в круглосуточный стационар только при необходимости проведения антимикробной терапии.

Среди проявлений негематологической токсичности терапии АТО в сочетании ATRA наиболее частым была гепатотоксичность (у 82 % больных), проявлявшаяся транзиторным увеличением показателей трансаминаз, III–IV степени тяжести (5,1 нормы и более) — у 13 (25,5 %) больных. Среди них временное уменьшение дозы АТО до 0,1 мг/кг потребовалось 9 (69 %) больным, прекращение терапии на 3–6 дней — у 4 (30,8 %) больных. При проведении консолидации признаки гепатотоксичности I–II степени наблюдались у 25 (53 %) из 47 больных, что потребовало у 3 больных редуцировать дозу АТО на срок 9–13 дней. Проявлений гепатотоксичности терапии III–IV степени на этапе консолидации отмечено не было.

Удлинение интервала QT как проявления кардиотоксичности АТО было у 14 (27,4 %) больных, вне зависимости от группы риска. У 2 больных 68 и 74 лет потребовалось временное уменьшение дозы АТО до 0,1 мг/кг и одному больному 76 лет — прерывание терапии на 3 дня. При проведении консолидации удлинение интервала QT наблюдалось у 5 (10,6 %) из 47 больных.

У 5 (9,8 %) больных было отмечено развитие острого панкреатита, причем 4 из них были из группы высокого риска. Таким образом, частота развития острого панкреатита в группе высокого риска была в 10 раз выше, чем в группе низкого риска (26,6 и 2,7 % соответственно, p = 0,003) (ОШ = 7,5; 95% ДИ: 1,8–30,5). У 2 больных из группы высокого риска потребовалась модификация доз препаратов и у 1 — временное прекращение терапии.

Развитие лейкоцитоза более 10 × 10^9/л при проведении индукционной терапии наблюдали у 22 (71 %) из 31 больного из группы низкого риска на 4–19-й дни (медиана — 13 дней) курса. Кратность увеличения количества лейкоцитов относительно их исходного количества составила во всей группе больных от 1,1 до 60 (медиана — 5), в группе низкого риска — 1–60 (медиана — 10), высокого риска — 1—2,8 (медиана — 1,3). У 3 больных (2 — из группы низкого риска, 1 — высокого риска) появление тяжелого оссалгического синдрома, требующего обезболивания наркотическими анальгетиками, потребовало введения с целью циторедукции цитарабина (1–2 введения в дозе 100 мг/м^2), а также у 2 из них — прерывания терапии АТО на 5 дней. После регресса оссалгического синдрома и уменьшения выраженности лейкоцитоза всем больным была продолжена терапия.

При проведении индукционной терапии развитие ДС было у 16 (31,7 %) больных, причем в группе высокого риска более чем в 2 раза чаще по сравнению с группой низкого риска (53,3 и 22,2 %, p = 0,05), (ОШ =4,0; 95% ДИ: 1,1–14,4). Сроки развития ДС — на 1–20-й (медиана — 3) день от начала терапии. У 2 больных из группы высокого риска ДС в сочетании с пневмонией послужил причиной смерти. Длительность терапии дексаметазоном составила 1–10 дней (медиана — 4 дня). Прерывание терапии ATRA и АТО потребовалось 6 (12 %) больным: 3 (8 %) — из группы низкого риска и 3 (20 %) — из группы высокого риска (p = 0,78).

Учитывая, что 2 больных из группы высокого риска умерли от тромбогеморрагических осложнений в ЦНС, возникших в дебюте заболевания до госпитализации в стационар, а 2 больных умерли вследствие тяжелого ДС в сочетании с инфекционными осложнениями при проведении двухкомпонентной дифференцировочной терапии, была предпринята корректировка протокола у больного с критическим лейкоцитозом 168 × 10^9/л, которому введение АТО было отложено на 5 дней (до снижения лейкоцитоза до 7,2 × 10^9/л) от момента начала терапии ATRA и идарубицином, что позволило предотвратить у него данные осложнения.

При анализе значений исходного лейкоцитоза до начала индукционной терапии и значения относительного его изменения при проведении индукции (разница максимального и начального количества лейкоцитов на курсе по отношению к начальному) не обнаружено связи риска развития ДС от значений лейкоцитов в дебюте и относительного изменения лейкоцитов в ходе индукции (табл. 3).

Для больных, у которых имелись данные о мониторинге показателей лейкоцитов (22 больных, 525 изме-

Таблица 3. Значения начального количества лейкоцитов до начала индукционной терапии и значения относительного их изменения в ходе индукционного курса
Table 3. *Baseline WBC counts and their relative change in induction*

Показатель *Index*	Медиана (диапазон) *Median (range)*	*p*
Количество лейкоцитов в дебюте ОПЛ *WBC at the onset of APL*		0,18
с развитием ДС (*n* = 16) *with DS (n = 16)*	8,0 (0,45–102,0)	
без ДС (*n* = 35) *without DS (n = 35)*	1,80 (0,42–174,0)	
Относительное изменение количества лейкоцитов в ходе индукции *The relative change in WBC during induction*		0,67
с развитием ДС (*n* = 16) *with DS (n = 16)*	282,8 % (21,42–352,4 %)	
без ДС (*n* = 35) *without DS (n = 35)*	592,3 % (8,0–5900 %)	

Примечание: ДС — дифференцировочный синдром.

Note. DS — differentiation syndrome.

рений) в течение индукции, были построены регрессионные зависимости количества лейкоцитов от дня курса (рис. 2).

В обеих группах происходило нарастание лейкоцитоза к 10–15-му дню курса, при этом на всем протяжении индукции средние значения количества лейкоцитов были существенно выше в группе больных, у которых индукционная терапия осложнилась развитием ДС.

Для оценки риска развития ДС в зависимости от количества лейкоцитов проведен событийный ландмарк-анализ в контрольных точках (1-й, 5-й, 10-й и 15-й дни курса). В ходе этого анализа изучалась прогностическая значимость влияния количества лейкоцитов в данный момент на риск ДС в ближайшем временном интервале. Пороговым значением повышенного количества лейкоцитов в контрольных точках было выбрано 10×10^9/л. На рисунке 3 представлены графические изображения оценок вероятности развития ДС после контрольной точки в зависимости от количества лейкоцитов в контрольной точке. Полученные результаты свидетельствуют, что лейкоцитоз более 10×10^9/л в любой день курса для больных, у которых до контрольной точки не был диагностирован ДС, свидетельствует о высоком риске развития ДС в ближайшее время от даты измерения.

Для оценки влияния различных факторов в дебюте ОПЛ на вероятность развития ДС проведен частотный однофакторный анализ взаимосвязи факторов риска и статуса больного по ДС к моменту окончания индукции (развился/не развился) (табл. 4).

По результатам анализа группа высокого риска по ELN [13], наличие геморрагического синдрома определенных локализаций и инфекционные осложнения в дебюте ОПЛ явились статистически значимыми факторами риска развития ДС. Для дальнейшего анализа был сформирован показатель — принадлежность к неблагоприятной группе риска по геморрагическому синдрому и инфекциям. В неблагоприятную группу по новому показателю были отнесены больные, у которых на момент начала лечения имелся геморрагический синдром любой локализации, кроме кожи и слизистых, и/или любое инфекционное осложнение. При проведении анализа временем до события считали время от начала индукционной терапии до развития ДС. Больные, у которых на протяжении индукционной терапии ДС не развился, были цензурированы на момент окончания курса.

При проведении многофакторного анализа с использованием модели Кокса (пропорциональных рисков)

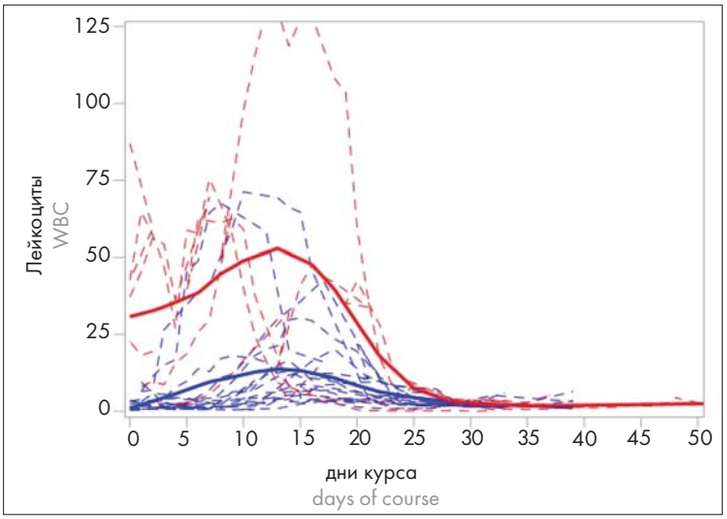
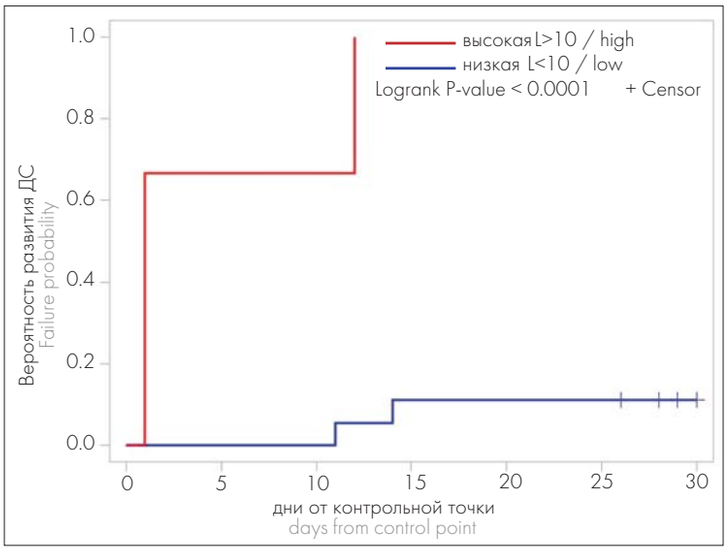
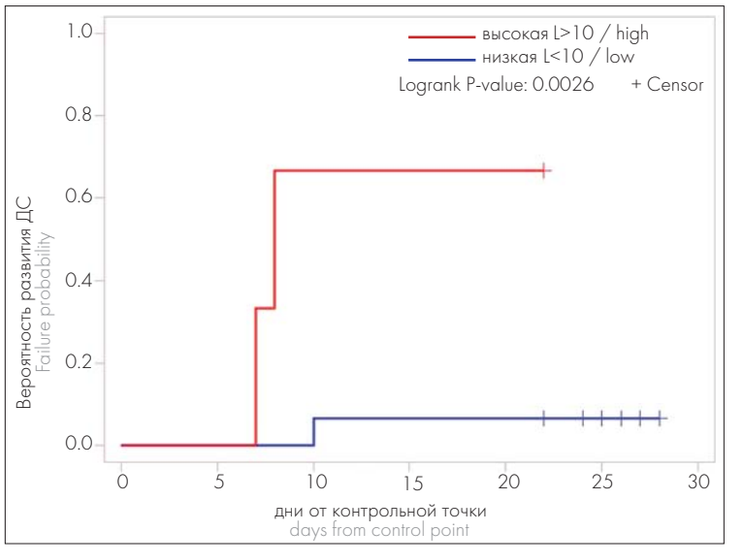


Рисунок 2. Индивидуальные графики динамики изменения количества лейкоцитов (пунктирные кривые) и усредненные регрессии по времени (сплошные кривые) количества лейкоцитов. Красные линии — группа, у которой в течение индукции развивался ДС, синие — ДС не развивался

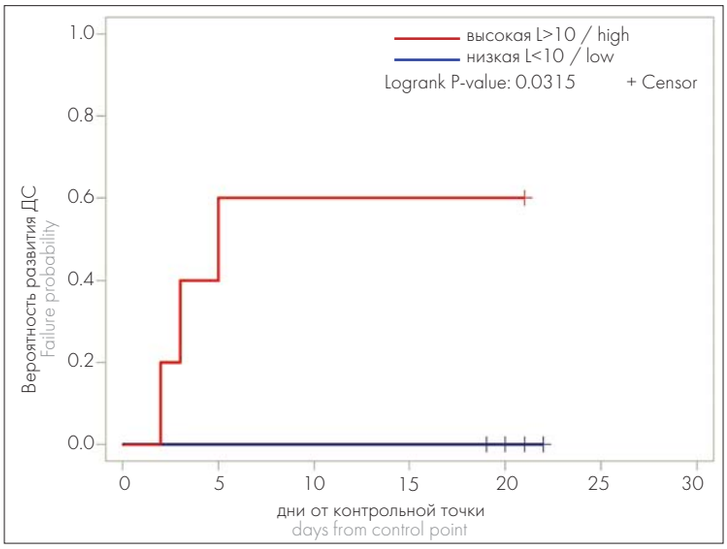
Figure 2. *Individual time curves of WBC counts (dashed) and their averaged regression (solid). In red — cohort with DS in induction, in blue — cohort with no DS*



Примечание: 0-й день курса, *p* < 0,0001; отношение рисков (ОР) = 14,57 (95% ДИ : 2,30–92,15).
Note. Course day 0, p < 0.0001, hazard ratio (HR) = 14.57 (95% CI: 2.30–92.15).



Примечание: 5-й день курса, *p* < 0,0026; ОР = 17,06 (95% ДИ 1,46–199,01).
Note. Course day 5, p < 0.0026, HR = 17.06 (95% CI: 1.46–199.01).



Примечание: 10-й день курса, *p* < 0,0315; ОР > 13.
Note. Course day 10, p < 0.0315, HR >13.

Рисунок 3. Вероятность развития ДС в интервале времени, начиная с контрольной точки, в зависимости от количества лейкоцитов в контрольной точке
Figure 3. *Probability of DS from checkpoint onwards as function of checkpoint WBC count*

с входными факторами: стандартная группа риска и неблагоприятной группа риска по геморрагическим и инфекционным осложнениям, в качестве выходного фактора в модель была выбрана группа риска по геморрагическим и инфекционным осложнениям (ОР = 3,19, 95% ДИ: 1,1–8,7, *p* < 0,0274), т. е. при наличии геморрагического синдрома (кроме кожи и слизистых) и/или инфекционных осложнений в дебюте заболевания риск развития ДС на этапе индукции в 3 раза выше (рис. 4). Спектр осложнений терапии представлен в таблице 5.

Использование венозных катетеров осложнялось катетерассоциированной инфекцией и тромбозами, дисфункцией катетеров. Дисфункция возникала одинаково часто при эксплуатации катетеров средней длины (в 27,3 % случаев) и ПИЦВК (в 31,6 %), но инцидентность была выше в 8 раз при использовании катетеров средней длины, чем ПИЦВК (14,7/1000 и 1,8/1000 катетеро-дней соответственно). Тромботические и инфекционные осложнения чаще возникали при установке катетеров в вены плеча (табл. 6).

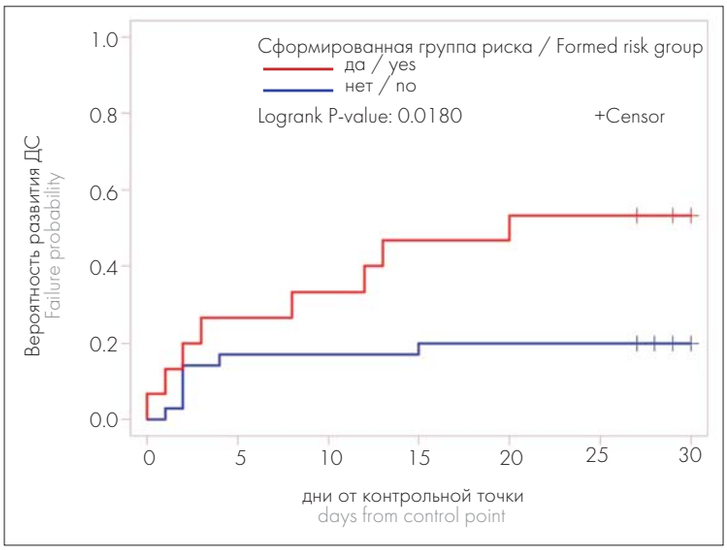
Оценка эффективности терапии. Морфологическая ремиссия к 30-му дню лечения была достигнута у 46 больных, к 45-му — еще у 1 (из группы низкого риска) и к 60-му дню индукции — у 1 больного

Таблица 4. Результаты однофакторного анализа оценки вероятности развития ДС в зависимости от различных факторов в дебюте ОПЛ
Table 4. *Single-factor analysis probability of DS with different factors at APL onset*

Фактор риска, число больных *Risk factors, number of patients*		Число больных с ДС, *n* (%) *Number of patients with DS, n (%)*	*p*
Группа риска *Risk group*	**высокая** *high* *(n = 36)*	8 (22,2)	0,05 ОШ/ *OR* =4,0 (95% ДИ/*CI*: 1,1–14,4)
	Низкая *low* *(n = 15)*	8 (53,3)	
Пол *Sex*	**мужской** *male* *(n = 20)*	3 (15)	0,07 ОШ/*OR* = 4,09 (95% ДИ/*CI*: 0,99–16,93)
	женский *female* *(n = 31)*	13 (41,9)	
Геморрагический синдром в дебюте ОПЛ *Hemorrhagic syndrome at the onset of APL*			
Желудочно-кишечные кровотечения *Gastrointestinal bleedings*	**Да** *Yes* *(n = 4)*	3 (75)	0,09 ОШ/*OR* = 7,8 (95% ДИ/*CI*: 0,74–82,4)
	Нет *No* *(n = 47)*	13 (27,6)	
Метроррагии *Metrorrhagia*	**Да** *Yes* *(n = 9)*	4 (44,4 %)	0,68
	Нет *No* *(n = 22)*	7 (31,8 %)	
ОНМК по геморрагическому типу *Intracranial hemorrhage*	**Да** *Yes* *(n = 9)*	4 (44,4 %)	0,43
	Нет *No* *(n = 42)*	12 (28,6 %)	
Гематурия *Hematuria*	**Да** *Yes* *(n = 46)*	15 (32,6)	1,0
	Нет *No* *(n = 5)*	1 (20,0)	
Кожа/слизистые *Skin/mucosa*	**Да** *Yes* *(n = 47)*	16 (34,4)	0,3
	Нет *No* *(n = 4)*	0	
Инфекционные осложнения в дебюте ОПЛ *Infectious complications at the onset of APL*			
Пневмония *Pneumonia*	**Да** *Yes* *(n = 13)*	7 (53,85)	0,08 ОШ/*OR* = 3,75 (95% ДИ/*CI*: 1,0–14,1)
	Нет *No* *(n = 38)*	9 (23,68)	

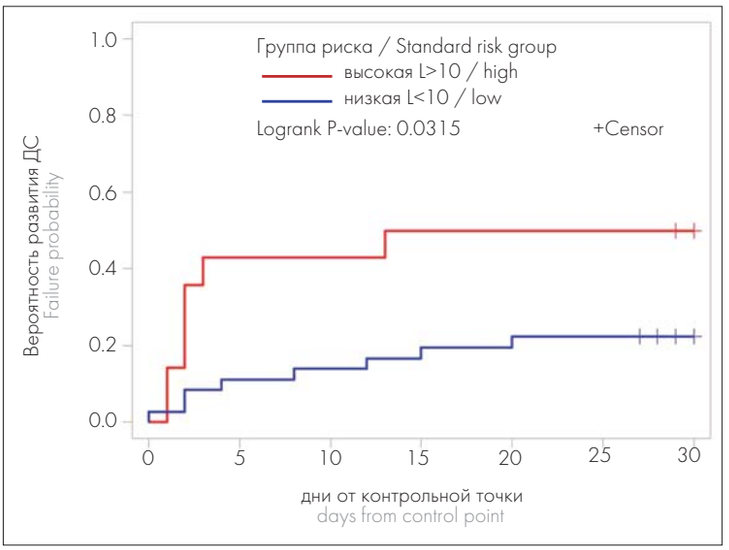
Продолжение табл. 4
Table 4 (continued)

Фактор риска, число больных *Risk factors, number of patients*		Число больных с ДС, *n* (%) *Number of patients with DS, n (%)*	*p*
Сепсис *Sepsis*	**Да** *Yes* *(n = 2)*	2 (50)	0,53
	Нет *No* *(n = 49)*	15 (30,6)	
Вирусная инфекция *Viral infections*	**Да** *Yes* *(n = 4)*	2 (50)	0,58
	Нет *No* *(n = 47)*	14 (29,79)	
Локальные очаги инфекции *Local foci of infection*	**Да** *Yes* *(n = 11)*	3 (27,3)	1,0
	Нет *No* *(n = 40)*	13 (32,5 %)	
Гипертермия без видимых очагов инфекции *Hyperthermia without visible foci of infection*	**Да** *Yes* *(n = 20)*	10 (50)	0,03 ОШ/*OR* = 4,16 (95% ДИ/*CI:* 1,19–14,54)
	Нет *No* *(n = 31)*	6 (19,3)	
Грибковая инфекция *Fungal infections*	**Да** *Yes* *(n = 2)*	2 (100)	0,09
	Нет *No* *(n = 49)*	14 (28,6)	



А. Оценка вероятности развития ДС от сформированной группы риска по геморрагическим и инфекционным осложнениям (ОР = 3,14; 95% ДИ: 1,14–8,67; p < 0,0180)

A. Probability of DS in haemorrhagic and infectious complication risk cohort (OR = 3.14; 95% CI: 1.14–8,67; p <0.0180)



Б. Оценка вероятности развития ДС от стандартной группы риска (ОР = 2,86; 95% ДИ: 1,03–7,92; p < 0,0315)

Б. Probability of DS in standard risk cohort (OR = 2.86; 95% CI: 1.03–7.92; p < 0.0315)

Рисунок 4. Оценка вероятности развития ДС в сформированной группе риска по инфекциям и геморрагическому синдрому (А) и в стандартной группе риска (Б)
Figure 4. *Estimated probability of DS in infections and haemorrhagic syndrome risk cohort (A) and standard risk cohort (Б)*

из группы высокого риска. Таким образом, после окончания индукции ремиссия достигнута у 48 (94 %) больных. Среди больных из группы низкого риска частота достижения ремиссии составила 100 %, из группы высокого риска — 80 %. Молекулярная ремиссия ОПЛ была достигнута у 47 (92 %) больных, в том числе после окончания индукции у 44 (93,6 %) и у 3 (6,4 %) — после первого курса консолидации (все эти больные — из группы низкого риска).

Ранняя летальность составила 6 % (n = 3). Все умершие больные были из группы высокого риска с инициальным лейкоцитозом более 50 × 10^9/л и на момент госпитализации имели тяжелые тромботические, геморрагические (острые нарушения мозгового кровообращения) и инфекционные осложнения (сепсис, пневмония, в том числе пневмоцистной этиологии), и у 2 из них было зарегистрировано развитие тяжелого ДС. После достижения морфологической ремиссии, но при этом не была достигнута молекулярная ремиссия, умер один больной с инициальным лейкоцитозом 174 × 10^9/л от несовместимого с жизнью интракраниального кровоизлияниями в дебюте заболевания. Таким образом, смерть в ремиссии составила 2 % (табл. 7).

Медиана времени наблюдения для живых составила 12,9 мес. (диапазон — 2,5–34,3 мес.), ОВ на 6 мес. составила 92 % (95 % ДИ: 85–100 %) (рис. 5). ОВ больных из группы низкого риска по ELN [13] на 6 мес. от начала терапии составила 100 %, из группы высокого риска — 73 % (95 % ДИ: 54–100 %; p = 0,001) (рис. 6).

К настоящему времени терапия полностью завершена у 34 больных, им продолжается проведение МОБ-мониторинга, по результатам которого у всех больных сохраняется молекулярная ремиссия ОПЛ. Консолидация продолжается у 13 больных. Рецидивов ОПЛ не зарегистрировано. 47 (92 %) больных живы, и у них сохраняется первая молекулярная ремиссия ОПЛ.

Обсуждение

В России в рамках многоцентровой кооперации с 1997 г. проводятся клинические исследования по лечению ОПЛ с применением ATRA и цитостатической терапии (ОПЛ-97 и ОПЛ-98), которые радикально изменили результаты лечения ОПЛ, увеличив частоту полных ремиссий до 90 %, а 5-летнюю БРВ — до 65 % [33]. С 2009 г. были проведены исследования по лече-

Таблица 5. Осложнения индукционной терапии и необходимость перевода больных в ОРИТ
Table 5. *Induction therapy complications and patient transfer to intensive care*

Параметры *Parameters*	Все больные *All patients* *(n = 51)*	Группа низкого риска *Low-risk group* *(n = 36)*	Группа высокого риска *High-risk group* *(n = 15)*	*p*
ДС, *n* (%) *DS, n (%)*	15 (29,4)	8 (22,2)	7 (46,6)	0,05
Гепатотоксичность, *n* (%) *Hepatotoxicity, n (%)*	42 (82)	29 (80,5)	13 (86,7)	0,71
I–II (< 5 норм АЛТ/АСТ), *n* (%) *Grade I–II (< 5 norms ALT/AST), n (%)*	29 (57)	19 (52,5)	10 (67)	
III–IV (> 5 норм АЛТ/АСТ), *n* (%) *Grade III–IV (> 5 norms ALT/AST), n (%)*	13 (25)	10 (28)	3 (20)	
Кардиотоксичность, *n* (%) *Cardiotoxicity, n (%)*	14 (27,4)	9 (25)	5 (33)	0,73
Острый панкреатит, *n* (%) *Acute pancreatitis, n (%)*	5 (9,8)	1 (2,7)	4 (26,6)	
Инфекция, *n* (%) *Infection, n (%)*	43 (84)	28 (77,7)	15 (100)	0,003
- сепсис, *n* (%) *sepsis, n (%)*	10 (19,6)	5 (13,8)	5 (33)	
- пневмония, *n* (%) *pneumonia, n (%)*	28 (55)	16 (44,4)	12 (80)	0,14
Лейкопения ≤ 1 × 10^9/л, *n* (%) *WBC ≤ 1 × 10^9/L, n (%)*	25 (49)	20 (55,5)	6 (40)	0,02
Длительность, дни, медиана (разброс) *Duration, days, median (range)*	8 (2–28)	8 (2–15)	12 (4–28)	0,37
Перевод в ОРИТ, *n* (%) *Admitting to ICU, n (%)*	10 (19,6)	4 (11)	6 (40)	0,05

Примечания: ДС — дифференцировочный синдром, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.
Notes: DS — differentiation syndrome, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase.

Таблица 6. Катетерассоциированные инфекционные (КАИК) и тромботические (КАТ) осложнения во время терапии по протоколу
Table 6. *Catheter-associated infectious (CAIC) and thrombotic (CAT) complications of therapy protocol*

Тип катетера *Catheter type*	Количество катетеризаций, *n* *Number of catheterizations, n*	Длительность использования, Me (МКИ) *Duration of use, Me (IQR)*	КАТ *CAT*		КАИК *CAIC*	
			n (%)	на 1000 кд *per 1000 cd*	*n* (%)	на 1000 кд *per 1000 cd*
ЦВК$_{нт}$ *CVC_{NT}*	38	21 (13–29,75)	2 (5,3)	2,7	2 (5,3)	2,7
ЦВК$_{нтгд}$ *CVC_{NTHD}*	10	6 (4–13)	1 (10)	12,9	1 (10)	12,9
КСД *Midline*	11	19 (11,5–21,5)	2 (18,2)	9,8	0	–
ПИЦВК *PICC*	19	231 (65,5–253)	4 (21,5)	1,2	3 (15,6)	0,9
Порт-системы *Ports*	6	225 (149,75–277)	0	–	0	–
Катетеры ЭКМО *ECMO catheters*	2	**не оценивались** *not estimated*				
Всего *Total*	86		9 (100)	1,6	6 (100)	1

Примечания: ЦВК$_{нт}$ — центральный венозный катетер нетуннелируемый, ЦВК$_{нтгд}$ — центральный венозный катетер нетуннелируемый для гемодиализа, КСД — катетер средней длины, ПИЦВК — периферически имплантируемый центральный венозный катетер, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, кд — катетеро-дни, Me — медиана, МКИ — межквартильный интервал.
Notes: CVC_{NT} — catheter-associated infectious (CAIC) and thrombotic (CAT) complications of therapy protocol central venous catheter non-tunneled, CVC_{NTHD} — central venous catheter non-tunneled for hemodialysis, PICC — peripherally inserted central catheter, ECMO — extracorporeal membrane oxygenation, cd — catheter-days, Me — median, IQR — interquartile range.

Таблица 7. Результаты терапии больных ОПЛ
Table 7. *Results of APL therapy*

Параметры *Parameters*	Все больные *All patients (n = 51)*	Группа низкого риска *Low-risk group (n = 36)*	Группа высокого риска *High-risk group (n = 15)*	*p*
Морфологическая ремиссия, *n* (%) *Morphological remission, n (%)*	48/51 (94)	36 (100)	12 (80)	0,021
Молекулярная ремиссия, *n* (%) *Molecular remission, n (%)*	47/51 (92)	36/36 (100)	11/12 (91,6)	0,25
- после индукции, *n* (%) *after induction, n (%)*	43/47 (91,5)	32/36 (89)	12/15 (80)	0,56
- после 1-го курса консолидации, *n* (%) *after 1st consolidation, n (%)*	4/47 (8,5)	4/36 (11)	–	
Ранняя летальность, *n* (%) *Early mortality, n (%)*	3 (6)	0	3 (20)	0,02
Смерть в ремиссии, *n* (%) *Death in remission, n (%)*	1 (2)	0	1 (8)	0,25

нию ОПЛ взрослых по классическому и модифицированному протоколам AIDA, по результатам которых показатели первой ремиссии и летальности в период индукции ремиссии были сопоставимы с результатами, полученными ранее при использовании протокола «7 + 3 + ATRA»: 90,3 и 9,7 % соответственно [6]. С 2016 г. используется нехимиотерапевтический подход к лечению ОПЛ, который лег в основу настоящего исследования, продемонстрировавшего эффективность риск-адаптированной сочетанной терапии ATO + ATRA вне зависимости от группы риска. У всех больных, которым была выполнена индукции ремиссии, была достигнута молекулярная ремиссия, причем ни одного рецидива заболевания за время наблюдения не зарегистрировано. В отличие от этого, при достижении ремиссии по программе AIDA рецидивы возникли у 8,8 % больных, 5-летние ОВ и БРВ составили 90 и 82,5 % соответственно [34]. По результатам данного исследования, показатели ранней летальности (6 %) сопоставимы с ранее проведенными аналогичными исследованиями (0–4,3 %), а у больных из группы низкого риска удалось полностью исключить летальность в начале заболевания, как в нашем исследовании (0 %), так и в зарубежных 0 % [9, 11] и 2 % [10]. В настоящем

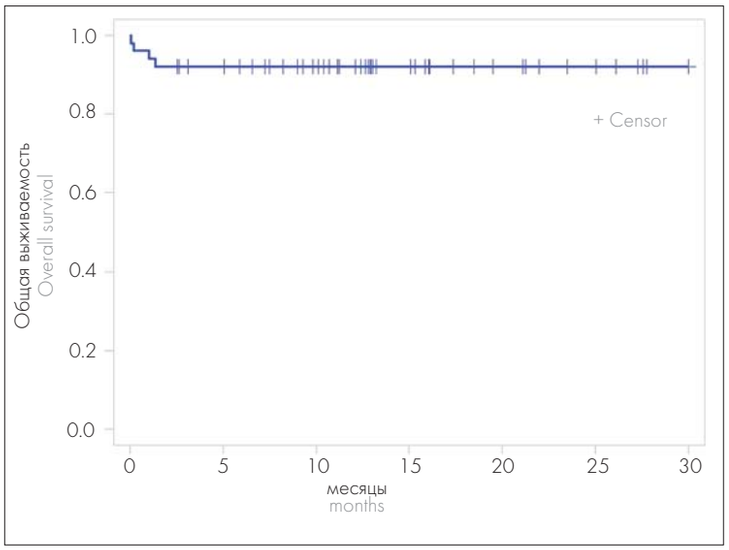


Рисунок 5. Общая выживаемость всех больных, включенных в исследование
Figure 5. *Total study overall patient survival*

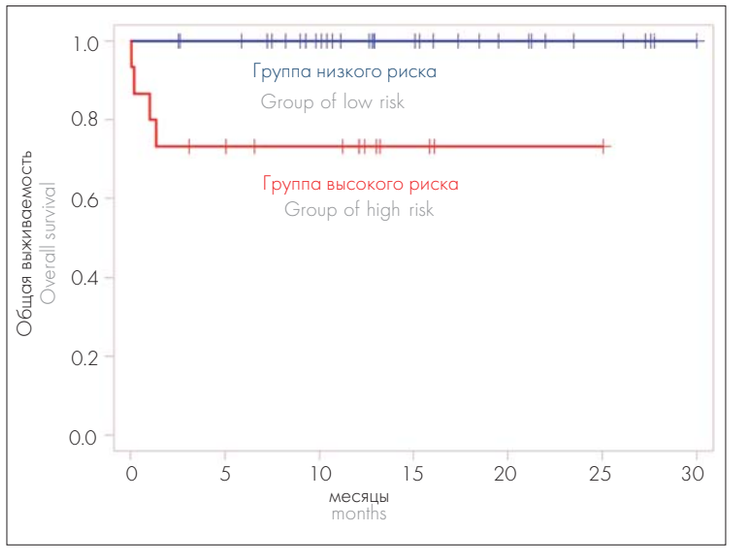


Рисунок 6. Общая выживаемость больных в зависимости от группы риска по ELN [13]
Figure 6. *Overall patient survival in ELN risk groups [13]*

исследовании стойкая молекулярная ремиссия достигнута у всех 36 больных из группы низкого риска, медиана сохранения достигнутого эффекта составила 12,9 мес. (диапазон — 2,5–34,3 мес.). В исследовании европейских авторов были зарегистрированы 2 рецидива на 22 и 27 мес. от начала терапии [9].

Наряду с высокой эффективностью этого подхода к терапии ОПЛ среди больных с лейкоцитозом менее 10×10^9/л, остается открытым вопрос возможности терапии АТО больных из группы высокого риска, а также с экстремальным лейкоцитозом, доля которых, по данным некоторых авторов, достигала 24 % [10], а в настоящем исследовании — 29,4 %. Все неудачи терапии, выражающиеся в ранней летальности и смерти в ремиссии, были среди больных из группы высокого риска.

Доводы европейских исследователей о невключении больных из группы высокого риска в многоцентровое исследование [9] основаны на трех факторах: 1) хуже результаты терапии АТО +/– ATRA в сравнении с больными из группы низкого риска [35–38], 2) улучшение показателей ОВ и БРВ у больных из группы высокого риска достигаются при использовании риск-адаптивного подхода к проведению консолидации ремиссии с использованием цитарабина [2, 3]; 3) потенциально высокий риск развития ДС. Поэтому нами была предпринята попытка применения риск-адаптированного подхода, заключающегося в увеличении продолжительности курса индукции до 60 дней с добавлением минимального цитостатического воздействия (2–3 введения идарубицина) и выполнения дополнительного 5-го курса консолидации для больных из группы высокого риска. Эта концепция подразумевала достижение максимально быстрого уменьшения лейкоцитоза за счет цитостатического воздействия для минимизации риска развития тяжелого ДС и профилактики ранней летальности, а также пролонгирование программы лечения для потенциального улучшения отдаленных результатов терапии. Предложенный подход позволил нивелировать негативное влияние такого фактора, как группа риска, в отношении большинства показателей эффективности и токсичности терапии. Однако среди больных из группы высокого риска в настоящем исследовании частота ДС была в 2 раза выше в сравнении с больными из группы низкого риска (46,6 и 22,2 % соответственно). При анализе вероятности развития ДС на различных сроках индукционной терапии в зависимости от количества лейкоцитов в 1-й, 5-й и 10-й дни курса можно сделать вывод, что лейкоцитоз более 10×10^9/л в любой день курса свидетельствует о высоком риске развития ДС в ближайшее время от даты измерения. Эти показатели отличаются от результатов исследования AML17 [10], в котором частота ДС в группе больных низкого риска была сопоставима с группой высокого риска — 26 и 23 % соответственно. Поэтому ДС, поздняя диагностика (медиана времени от выявления первых симптомов до начала терапии — 25 дней и более), тяжелые инфекционные осложнения и наличие у больных на момент госпитализации тяжелых тромботических и геморрагических осложнений ограничивают возможность выполнения индукционной терапии. Эти ограничения определили в настоящем исследовании высокую раннюю летальность, достигавшую 20 %, и смерть в ремиссии (8 %) среди больных из группы высокого риска, что повлияло на показатели ОВ и БСВ.

Тяжесть состояния больных в дебюте ОПЛ и в начале лечения остается основной проблемой сопроводительной терапии указанной категории больных при проведении двухкомпонентной дифференциру-

ющей терапии. Тот факт, что 40 % больных из группы высокого риска потребовалась госпитализация в отделение реанимации, отражает тяжесть течения ОПЛ у этих больных. В целом этот показатель по всем включенным в исследование больным составил 19,6 %. Корректировка протокола в виде отсрочки начала терапии АТО при критическом гиперлейкоцитозе позволила предотвратить тяжелые осложнения, что, возможно, позволит улучшить выживаемость больных с высоким лейкоцитозом и снизить раннюю летальность больных из группы высокого риска.

Необходимость проведения сопутствующей терапии требует надежного сосудистого доступа. Наличие геморрагического синдрома является относительным противопоказанием к катетеризации центральных вен, а установка ПИЦВК является более безопасной манипуляцией [39]. Однако длительное использование катетеров, установленных в вены плеча, сопряжено с высоким риском тромботических осложнений, что потребовало пересмотра тактики обеспечения сосудистого доступа. ПИЦВК и нетуннелируемые катетеры стали использоваться только при индукционной терапии, а для продолжения лечения — имплантируются порт-системы.

При оценке токсичности терапии показано, что в сравнении с аналогичными исследованиями, выше частота развития нейтропении (49 %) с медианой длительности 8 (2–28) дней, в сравнении с 35–46 % [2, 10], но в этих исследованиях анализировался показатель частоты нейтропении длительностью более 15 дней. В настоящем исследовании нейтропения более 15 дней была зарегистрирована лишь у больных из группы высокого риска, которым выполняли введения цитостатических препаратов.

Признаки гепатотоксичности в виде повышения сывороточной концентрации АЛТ/АСТ наблюдались у 82 % больных, однако III–IV степени тяжести — лишь у 25,5 %, что явилось причиной модификации доз и/или приостановки терапии. Частота развития гепатотоксичности III–IV степени тяжести аналогична данному показателю, полученному в исследовании AML17 (4–20 %) [10], но значимо меньше, чем в других сравниваемых исследованиях, где этот показатель составил 63 % [9] и 40 % [11]. Возможно, это связано с более ранней коррекцией дозы АТО, что позволило предотвратить дальнейшее нарастание токсических проявлений и, как следствие, перерывов в терапии.

Кардиотоксические эффекты в виде удлинения интервала QT в данном исследовании зарегистрированы у 27,4 % больных, что больше, чем в аналогичных зарубежных исследованиях: AML17 — 22 % [10], 16 % [9], 11 % [11]. Однако в большинстве случаев временное уменьшение дозы АТО до 0,1 мг/кг позволило продолжить проведение терапии без прерывания лечения.

При анализе токсичности терапии ATRA + АТО было выявлено повышение сывороточной концентрации панкреатической амилазы с развитием у 9,8 % больных клинической картины острого панкреатита. Частота развития данного осложнения не анализируется в вышеприведенных рандомизированных исследованиях, однако описаны отдельные случаи панкреатита, связанного с токсичностью АТО [40].

В целом, в связи с различными проявлениями токсичности терапии у 23,5 % больных потребовалось прерывание лечения и в 25,5 % — модификация доз препаратов, что идентично частоте модификации доз и/или остановке терапии (26 %) в исследовании AML17 [10]. Однако это не повлияло на эффективность терапии, все токсические осложнения были курабельны и носили транзиторный характер. Данная программа показала более низкую токсичность по сравнению с «классическими» цитостатическими программами, что отражается на качестве жизни больных и времени, проведенном в стационаре, поскольку после достижения ремиссии вся программа лечения может быть реализована амбулаторно.

Таким образом, разработанная программа терапии АТО + ATRA больных ОПЛ, основанная преимущественно на нехимиотерапевтическом воздействии, с дифференцированным подходом к терапии в зависимости от группы риска, с добавлением цитостатических препаратов лишь больным из группы высокого риска и при экстремальном лейкоцитозе в ходе дифференцирующего воздействия, позволяет достичь молекулярной ремиссии и 100%-ной безрецидивной выживаемости у всех больных, кому удалось выполнить индукцию ремиссии. Все неудачи терапии, связанные с ранней летальностью, отмечены у больных из группы высокого риска и были обусловлены их тяжелым состоянием на момент диагностики заболевания. Оптимизация мер по предотвращению ранней летальности и повышению эффективности сопроводительной терапии с возможными корректировками программы лечения у больных из группы высокого риска, а именно экстремальный лейкоцитоз в дебюте заболевания, тяжелые тромботические и геморрагические и инфекционные осложнения, сопутствующие данному состоянию, будут являться основным направлением совершенствования подходов лечения.

Литература

1. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острый промиелоцитарный лейкоз. Литтерра. Москва; 2009.

2. Lo-Coco F., Avvisati G., Vignetti M., et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: Results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. Blood. 2010; 116(17): 3171–9. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276196.

3. Sanz M.A., Montesinos P., Rayón C., et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: Further improvements in treatment outcome behalf of the PETHEMA and HOVO. Blood. 2010; 115(25): 5137–46. DOI: 10.1182/blood-2010-01-266007.

4. Sanz M.A., Grimwade D., Tallman M.S., et al. Management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2009; 113(9): 1875–92. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150250.

5. Guerci A., Raffoux E., Sanz M., et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: The European APL Group experience. Blood. 2010; 115(9): 1690–6. DOI: 10.1182/blood-2009-07-233387.

6. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н. и др. Лечение взрослых больных острым промиелоцитарным лейкозом по протоколу AIDA. Терапевтический архив. 2013; (7): 10–17.

7. Ma Y., Liu L., Jin J., et al. All-trans retinoic acid plus arsenic trioxide versus all-trans retinoic acid plus chemotherapy for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis. PLoS One. 2016; 11(7): 1–10. DOI: 10.1371/journal.pone.0158760.

8. Eghtedar A., Rodriguez I., Kantarjian H., et al. Incidence of secondary neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid plus chemotherapy or with all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide. Leuk Lymphoma. 2015; 56(5): 1342–5. DOI: 10.3109/10428194.2014.953143.

9. Lo-Coco F., Avvisati G., Vignetti M., et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2013; 369(2): 111–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1300874.

10. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K., et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): Results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16(13): 1295–305. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00193-X.

11. Platzbecker U., Avvisati G., Cicconi L., et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: Final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. J Clin Oncol. 2017; 35(6): 605–12. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1982.

12. Jing Y., Wang L., Xia L., et al. Combined effect of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia cells *in vitro* and *in vivo*. Blood. 2001; 97(1): 264–9.

13. Sanz M.A., Fenaux P., Tallman M.S., et al. Management of acute promyelocytic leukemia: Updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 2019; 133(15): 1630–43. DOI: 10.1182/blood-2019-01-894980.

14. Lurie R.H., Cancer C. Acute Myeloid LeukemiaVersion 3.2020, 12/23/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). 2020.

15. Iland H.J., Collins M., Bradstock K., et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: A non-randomised phase 2 trial. Lancet Haematol. 2015; 2(9): e357–66. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00115-5.

References

1. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N. Acute promyelocytic leukemia. Litterra. Moscow; 2009 (In Russian).

2. Lo-Coco F., Avvisati G., Vignetti M., et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: Results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. Blood. 2010; 116(17): 3171–9. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276196.

3. Sanz M.A., Montesinos P., Rayón C., et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: Further improvements in treatment outcome behalf of the PETHEMA and HOVO. Blood. 2010; 115(25): 5137–46. DOI: 10.1182/blood-2010-01-266007.

4. Sanz M.A., Grimwade D., Tallman M.S., et al. Management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2009; 113(9): 1875–92. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150250.

5. Guerci A., Raffoux E., Sanz M., et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: The European APL Group experience. Blood. 2010; 115(9): 1690–6. DOI: 10.1182/blood-2009-07-233387.

6. Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., et al. AIDA protocol-based treatment of adults with acute promyelocytic leukemia. Terapevticheskiy arkhiv. 2013; (7): 10–7 (In Russian).

7. Ma Y., Liu L., Jin J., et al. All-trans retinoic acid plus arsenic trioxide versus all-trans retinoic acid plus chemotherapy for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis. PLoS One. 2016; 11(7): 1–10. DOI: 10.1371/journal.pone.0158760.

8. Eghtedar A., Rodriguez I., Kantarjian H., et al. Incidence of secondary neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid plus chemotherapy or with all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide. Leuk Lymphoma. 2015; 56(5): 1342–5. DOI: 10.3109/10428194.2014.953143.

9. Lo-Coco F., Avvisati G., Vignetti M., et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2013; 369(2): 111–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1300874.

10. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K., et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): Results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16(13): 1295–305. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00193-X.

11. Platzbecker U., Avvisati G., Cicconi L., et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: Final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. J Clin Oncol. 2017; 35(6): 605–12. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1982.

12. Jing Y., Wang L., Xia L., et al. Combined effect of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia cells *in vitro* and *in vivo*. Blood. 2001; 97(1): 264–9.

13. Sanz M.A., Fenaux P., Tallman M.S., et al. Management of acute promyelocytic leukemia: Updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 2019; 133(15): 1630–43. DOI: 10.1182/blood-2019-01-894980.

14. Lurie R.H., Cancer C. Acute Myeloid LeukemiaVersion 3.2020, 12/23/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). 2020.

15. Iland H.J., Collins M., Bradstock K., et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: A non-randomised phase 2 trial. Lancet Haematol. 2015; 2(9): e357–66. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00115-5.

16. Daver N., Kantarjian H., Marcucci G., et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. Br J Haematol. 2015; 168(5): 646–53. DOI: 10.1111/bjh.13189.
17. Iland H.J., Seymour J.F., Wei A. Optimal approach for high-risk acute promyelocytic leukemia. Curr Opin Hematol. 2014; 21(2): 102–13. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000025.
18. Abaza Y., Kantarjian H.M., Garcia-Manero G., et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. Blood. 2017; 129(10): 1275–83. DOI: 10.1182/blood-2016-09-736686.
19. Zhu H., Hu J., Li X., et al. All-trans retinoic acid and arsenic combination therapy benefits low-to-intermediate-risk patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia: A long-term follow-up based on multivariate analysis. Br J Haematol. 2015; 171(2): 277–80. DOI: 10.1111/bjh.13375.
20. Roberts T.F., Sprague K., Schenkein D., et al. Hyperleukocytosis during induction therapy with arsenic trioxide for relapsed acute promyelocytic leukemia associated with central nervous system infarction. Blood. 2000; 96(12): 4000–1. DOI: 10.1182/blood.v96.12.4000.h8004000a_4000_4001.
21. Iland H.J., Bradstock K., Supple S.G., et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood. 2012; 120(8): 1570–80. DOI: 10.1182/blood-2012-02-410746.
22. Norsworthy K.J., Altman J.K. Optimal treatment strategies for high-risk acute promyelocytic leukemia. Curr Opin Hematol. 2016;23(2):127–36. DOI:10.1097/MOH.0000000000000215.
23. Soignet S.L., Maslak P., Wang Z.G., et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. N Engl J Med. 1998; 339(19): 1341–8. DOI: 10.1056/NEJM199811053391901.
24. Larson R.S., Tallman M.S. Retinoic acid syndrome: Manifestations, pathogenesis, and treatment. Best Pract Res Clin Haematol. 2003; 16(3): 453–61. DOI: 10.1016/S1521-6926(03)00043-4.
25. Sanz M.A., Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood. 2014; 123(18): 2777–82. DOI: 10.1182/blood-2013-10-512640.
26. Niu C., Yan H., Yu T., et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia arsenic trioxide: Remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. Blood. 1999; 94(10): 3315–24.
27. Hu J., Liu Y., Wu C., et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid / arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. PNAS. 2009; 106(9): 3342–7. DOI: 10.1073/pnas.0813280106.
28. Thomas A. How can we improve on the already impressive results in pediatric ALL? ASH Educ Progr B. 2015; 414–9. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.414.
29. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н. и др. Исследовательский протокол «Риск-адаптированная программа терапии больных ОПЛ (ATRA-ATO-CT) с обязательным молекулярным мониторингом». В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. Москва: Практика. 2018: 961–94.
30. Галстян Г.М., Новиков В.А., Троицкая В.В. и др. Диагностика пневмонии с помощью ультразвукового исследования легких у беременных с опухолевыми заболеваниями системы крови. Терапевтический архив. 2015; 1: 79–87.
31. Полеводова О.А., Галстян Г.М., Троицкая В.В. и др. Нарушения гемостаза у пациентов с впервые диагностированными острыми лейкозами. Клиническая онкогематология. 2021; 14(2): 231–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-231-238.
32. Rizack T., Mega A., Legare R., et al. Management of hematological malignancies during pregnancy. Am J Hematol. 2009; 84: 830–41. DOI: 10.1002/ajh.21547.

16. Daver N., Kantarjian H., Marcucci G., et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. Br J Haematol. 2015; 168(5): 646–53. DOI: 10.1111/bjh.13189.
17. Iland H.J., Seymour J.F., Wei A. Optimal approach for high-risk acute promyelocytic leukemia. Curr Opin Hematol. 2014; 21(2): 102–13. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000025.
18. Abaza Y., Kantarjian H.M., Garcia-Manero G., et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. Blood. 2017; 129(10): 1275–83. DOI: 10.1182/blood-2016-09-736686.
19. Zhu H., Hu J., Li X., et al. All-trans retinoic acid and arsenic combination therapy benefits low-to-intermediate-risk patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia: A long-term follow-up based on multivariate analysis. Br J Haematol. 2015; 171(2): 277–80. DOI: 10.1111/bjh.13375.
20. Roberts T.F., Sprague K., Schenkein D., et al. Hyperleukocytosis during induction therapy with arsenic trioxide for relapsed acute promyelocytic leukemia associated with central nervous system infarction. Blood. 2000; 96(12): 4000–1. DOI: 10.1182/blood.v96.12.4000.h8004000a_4000_4001.
21. Iland H.J., Bradstock K., Supple S.G., et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood. 2012; 120(8): 1570–80. DOI: 10.1182/blood-2012-02-410746.
22. Norsworthy K.J., Altman J.K. Optimal treatment strategies for high-risk acute promyelocytic leukemia. Curr Opin Hematol. 2016;23(2):127–36. DOI:10.1097/MOH.0000000000000215.
23. Soignet S.L., Maslak P., Wang Z.G., et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. N Engl J Med. 1998; 339(19): 1341–8. DOI: 10.1056/NEJM199811053391901.
24. Larson R.S., Tallman M.S. Retinoic acid syndrome: Manifestations, pathogenesis, and treatment. Best Pract Res Clin Haematol. 2003; 16(3): 453–61. DOI: 10.1016/S1521-6926(03)00043-4.
25. Sanz M.A., Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood. 2014; 123(18): 2777–82. DOI: 10.1182/blood-2013-10-512640.
26. Niu C., Yan H., Yu T., et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia arsenic trioxide: Remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. Blood. 1999; 94(10): 3315–24.
27. Hu J., Liu Y., Wu C., et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid / arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. PNAS. 2009; 106(9): 3342–7. DOI: 10.1073/pnas.0813280106.
28. Thomas A. How can we improve on the already impressive results in pediatric ALL? ASH Educ Progr B. 2015; 414–9. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.414.
29. Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Sokolov A.N., et al. Risk-adapted therapy for APL (ATRA-ATO-CT) with mandatory molecular monitoring. A research protocol. In: Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood diseases. Ed. Savchenko V.G. Moscow, Praktika; 2018. P. 961–94 (In Russian).
30. Galstian G.M., Novikov V.A., Troitskaia V.V., et al. Lung ultrasound diagnosis of pneumonia in pregnant women with haematological malignancy. Terapevticheskiy arkhiv. 2015; 87(1): 79–87. (In Russian).
31. Polevodova OA, Galstyan GM, Troitskaya VV, et al. Haemostasis disorders in patients with de novo acute leucaemias. Klinicheskaya Onckogematologiya. 2021; 14(2): 231–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-231-238. (In Russian).
32. Rizack T., Mega A., Legare R., et al. Management of hematological malignancies during pregnancy. Am J Hematol. 2009; 84: 830–41. DOI: 10.1002/ajh.21547.

33. Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г., Исаев В.Г. и др. Итоги второго рандомизированного исследования Российской научно-исследовательской группы гематологических центров по лечению острых промиелоцитарных лейкозов. Гематология и трансфузиология. 2007; 52(6): 3–9.
34. Сидорова А.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н. и др. Результаты лечения больных острым промиелоцитарным лейкозом по протоколу AIDA. Гематология и трансфузиология. 2016; 61(1): 177.
35. Ghavamzadeh A., Alimoghaddam K., Rostami S., et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2011; 29(20): 2753–7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2107.
36. Estey E., Garcia-Manero G., Ferrajoli A., et al. Use all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. Blood. 2006; 107(9): 3469–73. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4006.
37. Mathews V., George B., Chendamarai E., et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: Long-term follow-up data. J Clin Oncol. 2010; 28(24): 3866–71. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5031.
38. Ravandi F., Estey E., Jones D., et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol. 2009; 27(4): 504–10. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6130.
39. Спирин М.В., Галстян Г.М., Полеводова О.А. и др. Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры для обеспечения длительного сосудистого доступа у больных с геморрагическим синдромом. Гематология и трансфузиология. 2017; 62(4): 203–10. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-4-203-210.
40. Connelly S., Zancosky K., Farah K. Arsenic-induced pancreatitis. Case Rep Gastrointest Med. 2011; 2011: 1–3. DOI: 10.1155/2011/758947.

33 Parovichnikova E.N., Savchenko V.G., Isaev V.G. et al. Results of 2nd randomised trial by the Russian Research Group of Haematology Centres in therapy for acute promyelocytic leucaemias. Gematologiya i transfusiologiya. 2007; 52(6): 3–9. (In Russian)
34. Sidorova A.A., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N. et al. Results of AIDA protocol-based treatment of acute promyelocytic leucaemia. Gematologiya i transfuziologiya. 2016; 61(1): 177. (In Russian).
35. Ghavamzadeh A., Alimoghaddam K., Rostami S., et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2011; 29(20): 2753–7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2107.
36. Estey E., Garcia-Manero G., Ferrajoli A., et al. Use all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. Blood. 2006; 107(9): 3469–73. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4006.
37. Mathews V., George B., Chendamarai E., et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: Long-term follow-up data. J Clin Oncol. 2010; 28(24): 3866–71. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5031.
38. Ravandi F., Estey E., Jones D., et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol. 2009; 27(4): 504–10. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6130.
39. Spirin M.V., Galstyan G.M., Polevodova O.A. et al. Peripherally inserted central venous catheters for stable vascular approach in haemorrhagic syndrome patients. Gematologiya i transfuziologiya. 2017; 62(4): 203–10. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-4-203-210. (In Russian).
40. Connelly S., Zancosky K., Farah K. Arsenic-induced pancreatitis. Case Rep Gastrointest Med. 2011; 2011: 1–3. DOI: 10.1155/2011/758947.

Информация об авторах

Троицкая Вера Витальевна*, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по лечебной работе, заведующая отделением высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4827-8947

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: elenap@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6177-3566

Семенова Арина Аркадьевна, врач-гематолог отделения высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: arinasemenovaa69@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0201-8680

Information about the authors

Vera V. Troitskaya, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director General for Medicine, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses and Bone Marrow Depressions, National Research Center for Hematology,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4827-8947

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses, Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: elenap@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6177-3566

Arina A. Semenova, Physician (haematology), Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses and Bone Marrow Depressions, National Research Center for Hematology,
e-mail: arinasemenovaa69@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0201-8680

Фидарова Залина Таймуразовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром, кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0934-6094

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses and Bone Marrow Depressions with 24-h inpatient unit, National Research Center for Hematology,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0934-6094

Соколов Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: sokolov.a@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1494-7978

Andrey N. Sokolov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses, Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: sokolov.a@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1494-7978

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8818-8949

Gennadiy M. Galstyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive Care, National Research Center for Hematology,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8818-8949

Спирин Михаил Васильевич, кандидат медицинских наук, врач отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: mvspirin@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7048-060X

Mikhail V. Spirin, Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Intensive Care, National Research Center for Hematology,
e-mail: mvspirin@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7048-060X

Грибанова Елена Олеговна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационарами, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: gribanova.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4155-7820

Elena O. Gribanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hematological Diseases with 24-h and day inpatient units, National Research Center for Hematology,
e-mail: gribanova.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4155-7820

Сысоева Елена Павловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения орфанных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: sysoeva.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5056-9540

Elena P. Sysoeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Orphan Diseases, National Research Center for Hematology,
e-mail: sysoeva.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5056-9540

Двирнык Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая центральной клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9877-0796

Valentina N. Dvirnyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Research Center for Hematology,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9877-0796

Наумова Ирина Николаевна, руководитель группы гематологии и общей клиники центральной клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: naumova.i@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5648-732X

Irina N. Naumova, Leader of the Hematology and General Clinical Group, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Research Center for Hematology,
e-mail: naumova.i@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5648-732X

Обухова Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: obukhova.t@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1613-652X

Глинщикова Ольга Анатольевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: olglin@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7323-3639

Клясова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: kliasova.g@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5973-5763

Чабаева Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель заведующего информационно-аналитическим отделом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8044-598X

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, руководитель информационно-аналитического отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6288-7570

Савченко Валерий Григорьевич, генеральный директор, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения России,
e-mail: savchenko.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8188-5557

*** Автор, ответственный за переписку**
Поступила: 21.12.2020
Принята в печать: 15.06.2021

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Karyology, National Research Center for Hematology,
e-mail: obukhova.t@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1613-652X

Olga A. Glinshchikova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,
e-mail: olglin@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7323-3639

Galina A. Klyasova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Microbiology, Mycology and Antibiotic Therapy, National Research Center for Hematology,
e-mail: kliasova.g@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5973-5763

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Deputy Head of the Information and Analytic Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8044-598X

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Information and Analytic Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6288-7570

Valery G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director General, National Research Center for Hematology,
e-mail: savchenko.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8188-5557

*** Corresponding author**
Received 21.12.2020
Accepted 15.06.2021