

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.11.2015 № 711

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ,
ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ), ТРЕТИННОЇ
(ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ)
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

ХРОНІЧНИЙ МІЄЛОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ

ВСТУП

Сучасний розвиток медицини передбачає постійне удосконалення заходів щодо діагностики, лікування та профілактики захворювань з урахуванням вимог доказової медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розробку медико-технологічних документів, які допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань.

Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (УКПМД) «Хронічний мієлоїдний лейкоз» за своєю формою, структурою та методичними підходами щодо використання вимог доказової медицини створений відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313.

УКПМД розроблений на основі клінічної настанови «Діагностика і лікування хронічного мієлоїдного лейкозу. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах». В УКПМД зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам з хронічним мієлоїдним лейкозом.

Використання такого підходу до лікування пацієнтів з хронічним мієлоїдним лейкозом рекомендується клінічними настановами:

1. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, 2013.
2. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2012.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1.2014.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2.2014.

Перелік скорочень та визначень, що застосовані у протоколі

CTCAE	загальні критерії оцінки побічних ефектів, Common Terminology Criteria for Adverse Events
ELN	Європейська асоціація LeukemiaNet
ESMO	Європейська асоціація медичної онкології, European society for medical oncology
FISH	флуоресцентна гібридизація in situ, Fluorescence in-situ hybridization
HLA	лейкоцитарні антигени людини, Human Leucocyte Antigens
NCCN	Національна загальна онкологічна мережа США, National Comprehensive Cancer Network
Ph+	філадельфійська хромосома
алоТСК	алогенна трансплантація стовбурових клітин
БК	бластна криза
ВБП	виживаність без прогресування
ВМВ	велика молекулярна відповідь
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	відносний ризик
ВЦВ	велика цитогенетична відповідь
ДЗХ	диференційне забарвлення хромосом
ЕКГ	електрокардіографія
ЗВ	загальна виживаність
ІК	інгібуюча концентрація
ІТК	інгібітор тирозинкінази

ІФН-α	інтерферон-альфа
МВ	молекулярна відповідь
МО	міжнародні одиниці
МШ	міжнародна шкала
ПВ	повна відповідь
ПГВ	повна гематологічна відповідь
ПЦВ	повна цитогенетична відповідь
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РК-ПЛР	кількісна ПЛР в реальному часі
Спеціальне протипухлинне лікування, (спеціальне лікування)	в даному протоколі – лікування, яке направлене на пошкодження та/або знищення пухлини та передбачає застосування таких методів як хіміотерапія, імунотерапія, хірургічні методи та їх комбінація
Спеціальні структурні підрозділи	в даному протоколі – заклади охорони здоров'я або підрозділи закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з хронічним мієлоїдним лейкозом
ФА	фаза акселерації
ФГДС	фіброгастроудоденоскопія

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз: Хронічний мієлоїдний лейкоз

1.2. Код МКХ-10: C92.1

1.3. Потенційні користувачі: лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі терапевти дільничні, лікарі, які працюють в закладах охорони здоров'я вторинної медичної допомоги, гематологи.

1.4. Мета: визначення комплексу заходів з раннього та своєчасного виявлення, діагностики та лікування хронічної мієлоїдної лейкемії, а також медичної допомоги після закінчення спеціального лікування пацієнтам старше 18 років.

1.5. Дата складання протоколу: вересень 2015 року.

1.6. Дата перегляду протоколу: вересень 2018 року.

1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу

Гаврилюк Андрій Олександрович	заступник директора Медичного департаменту МОЗ України, голова робочої групи;
Хобзей Микола Кузьмич	директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України, д.м.н., професор, голова робочої групи (до 19.05.2014);
Седаков Ігор Євгенович	головний лікар Комунального клінічного лікувально-профілактичного закладу «Донецький обласний протипухлинний центр», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к), заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н, ст.н.с., заступник голови робочої групи з методології;
Боднарук Наталія Миколаївна	начальник відділу організації акушерсько-гінекологічної допомоги Управління медичної допомоги матерям і дітям Медичного департаменту МОЗ України;
Веселова Тетяна Володимирівна	асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;

Вільчевська Катерина Вікторівна	завідувач відділення онкогематології для дітей Державної установи «Інститут невідкладної та відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України», к.м.н.;
Горова Елла Володимирівна	начальник відділу з питань якості надання медичної допомоги МОЗ України;
Демський Віталій Васильович	головний спеціаліст сектору трансплантації та служби крові Управління надання медичної допомоги дорослим Департаменту медичної допомоги МОЗ України;
Дягіль Ірина Сергіївна	завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», д.м.н., професор;
Клименко Сергій Вікторович	завідувач відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», професор кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія» (згідно з наказом МОЗ України від 25.03.2015 № 83-к);
Крикливець Любов Григорівна	доцент кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, головний спеціаліст зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина» Департаменту охорони здоров'я та цивільного захисту населення Чернівецької обласної державної адміністрації;
Кузнецова Людмила Нікіфорівна	заступник Генерального директора з організаційно-методичної роботи Комунального клінічного лікувально-профілактичного закладу «Донецький обласний протипухлинний центр»;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
Масляк Звенислава Володимирівна	завідувач відділення гематології Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» НАМН України, асистент кафедри гематології та трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н.;

Новак Василь Леонідович	директор Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» НАМН України, завідувач кафедри гематології та трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія. Трансфузіологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
Осинський Дмитро Сергійович	заступник головного лікаря з амбулаторно-поліклінічної роботи Київської міської онкологічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Онкологія», к.м.н.;
Парамонов Віктор Володимирович	головний лікар Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Семикоз Наталія Григорівна	професор кафедри онкології, променевих методів діагностики та лікування ФПО Донецького національного медичного університету імені М.Горького, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Променева терапія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
Сівкович Світлана Олексіївна	головний науковий співробітник відділення захворювань системи крові Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», професор, д.м.н., головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Гематологія»;
Ткаченко Михайло Миколайович	професор кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Радіологія Рентгенологія Ультразвукова діагностика» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
Ярошевський Віктор Степанович	головний спеціаліст відділу екстреної медичної допомоги та медицини катастроф управління надзвичайної медицини Медичного департаменту МОЗ України.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Рубцова Євгенія Ігорівна	експерт відділу методичного забезпечення новітніх технологій в сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій в сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Адреса для листування:

Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я:

<http://www.moz.gov.ua> та <http://www.dec.gov.ua/mtd/>

Рецензенти

Гайдукова Світлана Миколаївна	професор кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Крячок Ірина Анатоліївна	заступник директора з організаційно-наукової роботи, науковий керівник відділення консервативних методів лікування Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.;
Третяк Наталія Миколаївна	завідувач відділення захворювань системи крові Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», д.м.н., професор.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Захворюваність на хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) дорівнює від 1 до 2 на 100 тис. населення на рік та складає 15-20% від усіх випадків гемобластозів у дорослих. Спостерігається незначне превалювання нозології серед чоловіків у порівнянні з жінками – співвідношення випадків дорівнює 1,7 до 1,0. Натомість, не визначено істотної етнічної чи географічної схильності до розвитку ХМЛ. Середній вік маніфестації захворювання становить 60-65 років, хоча в країнах, в яких популяція молодша, медіана віку є меншою. Так, середній вік хворих в Україні, на момент встановлення діагнозу, складає 43 роки.

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2011 році в Україні зареєстровано 397 підтверджених випадків ХМЛ (176 – у чоловіків, 171 – у жінок). Показник захворюваності на ХМЛ склав 0,87 випадків на 100 000 населення, в тому числі 0,94 на 100 000 чоловічого населення, 0,81 на 100 тис. жіночого населення. На початок 2013 року з діагнозом ХМЛ на онкологічному обліку перебувало 1977 пацієнтів, а станом на 01.04.2015 року – 2401 пацієнт.

II. Загальна частина

Даний уніфікований клінічний протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Діагностика і лікування хронічного мієлоїдного лейкозу», в якій наведена найкраща практика вибору діагностики та медичної допомоги хворим на ХМЛ. Положення й обґрунтування уніфікованого клінічного протоколу, побудованого на доказах, спрямовані на створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із ХМЛ і охоплюють всі етапи. Заходи з раннього виявлення даного виду лейкозу дозволять суттєво поліпшити прогноз захворювання та зменшити витрати на медичну допомогу.

Діагноз ХМЛ в даний час ґрунтується на оцінці гематологічних показників у комбінації з морфологічним дослідженням кісткового мозку та обов'язковим підтвердженням наявності $t(9;22)(q34;q11)$, так званої філадельфійської хромосоми, за допомогою цитогенетичного дослідження та BCR-ABL1 транскрипту, який визначається методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в зразках периферичної крові або кісткового мозку. Обстеження та специфічна терапія проводяться в закладах спеціалізованої допомоги або підрозділах закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціалізоване гематологічне лікування. У випадках прогресування захворювання, коли не показано продовження специфічного лікування, пацієнти потребують заходів з паліативної допомоги, яка включає в себе, як психологічну підтримку пацієнта з ХМЛ та його родичів, так і медикаментозне симптоматичне лікування.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі та дільничні терапевти відіграють ключову роль в організації раннього виявлення ХМЛ, сприянні виконанню рекомендацій спеціалістів щодо лікування лейкемічного процесу, а також цитогенетичного та молекулярного моніторингу рівня відповіді на таргетну терапію інгібіторами тирозинкінази (ІТК), забезпеченні належної симптоматичної терапії та усіх заходів паліативної допомоги. Суттєву допомогу в їх роботі надають фельдшери та медсестри.

III. Основна частина

3.1. ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЩО НАДАЮТЬ ПЕРВИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

1. Первинна профілактика

Обґрунтування

Відсутні дані щодо специфічної профілактики ХМЛ. Водночас, є дані щодо факторів ризику розвитку ХМЛ, які пов'язані з впливом іонізуючої радіації понад природний рівень, роботою з пестицидами, бензином.

Необхідні дії лікаря

Всіх осіб, які отримують медичну допомогу у лікаря загальної практики–сімейного лікаря/дільничного терапевта, скеровувати на профілактичний огляд стосовно онкологічної патології – онкопрофогляд 1 раз на рік.

2. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнти з лейкоцитозом та змінами в лейкоцитарній формулі – збільшенням кількості незрілих гранулоцитів, від метамієлоцитів до мієлобластів, із базофілією та/або еозинофілією, та/або тромбоцитозом в загальному аналізі крові, а також спленомегалією повинні бути направлені до спеціаліста – гематолога після виключення інфекційного процесу впродовж 7 днів.

Обґрунтування

Діагноз ХМЛ встановлюється у спеціальних структурних підрозділах на підставі комплексної оцінки гематологічних показників у комбінації з морфологічним дослідженням кісткового мозку та обов'язковим підтвердженням наявності t(9;22)(q34;q11), так званої філадельфійської хромосоми, за допомогою цитогенетичного дослідження та BCR-ABL1 транскрипту, який визначається методом ПЛР зі зворотною транскрипцією в зразках периферичної крові або кісткового мозку.

В закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають первинну

медичну допомогу, ХМЛ може бути запідозрений на підставі оцінки клініко-гематологічних показників (лейкоцитоз та зміни в лейкоцитарній формулі – збільшенням кількості незрілих гранулоцитів, від метамієлоцитів до мієлобластів, із базофілією та/або еозинофілією, та/або тромбоцитоз) за результатами загального аналізу крові, проведеного з будь якого приводу. Крім того, у пацієнта можуть бути наявні симптоми інтоксикації – В-симптоми (нездужання, нічна пітливість, субфебрильна/фебрильна температура тіла та втрата ваги), спленомегалія. Однак, наведена клінічна картина не є специфічною для ХМЛ, а зустрічається при більшості онкогематологічних та онкологічних нозологій.

Крім ХМЛ, при якому може спостерігатися лейкоцитоз із ознаками порушення диференціації, його причинами можуть бути інфекційні та імунні захворювання, які потрібно виключити перед направленням пацієнта з підозрою на ХМЛ до гематолога.

Необхідні дії лікаря

2.1. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV пп. 4.1.1).

2.2. Фізикальний огляд, спрямований на визначення розмірів печінки та селезінки.

2.3. Розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням загального гемоглобіну, еритроцитів, рівня лейкоцитів, диференційованим визначенням їх кількості, тромбоцитів та ШОЕ.

2.4. Виключити інфекційний характер процесу.

2.5. Скерувати пацієнта зі стійкими змінами показників периферичної крові, зі збільшенням селезінки, за умови відсутності позитивної динаміки, впродовж 7 днів до закладу спеціалізованої допомоги за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта (див. розділ 3.3).

3. Лікування

Положення протоколу

Специфічне протипухлинне лікування пацієнтів із ХМЛ призначається у спеціальних структурних підрозділах.

Обґрунтування

Доведено, що протипухлинне лікування ІТК сприяє досягненню тривалої ремісії та збільшенню тривалості життя пацієнтів із ХМЛ.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнту фізіотерапевтичні процедури.

3.2. Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом всіх рекомендацій гематолога та інших спеціалістів, а також надавати інформацію хворому на основі даних

адаптованої клінічної настанови «Діагностика і лікування хронічного мієлоїдного лейкозу у дорослих» та пам'ятки для пацієнта (додаток 1).

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнти, які отримують специфічну терапію інгібіторами тирозинкінази (ІТК), інтерфероном- α (ІНФ- α) або гідроксисечовиною та/або після лікування БК або проведення алоТСК, перебувають на обліку у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтами рекомендацій спеціалістів.

Пацієнт під час диспансерного спостереження своєчасно скеровується до гематолога для проведення моніторингу рівня відповіді на специфічну терапію та її оцінки, йому надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку різних органів та систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, при необхідності пацієнт скеровується в заклади, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з неконтрольованим прогресуючим захворюванням надають паліативну медичну допомогу та симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Існують докази, що раннє виявлення відсутності відповіді на специфічну терапію, прогресії лейкемічного процесу забезпечує своєчасну корекцію лікування та збільшує виживаність хворих на ХМЛ. Тому під час проведення специфічної терапії ХМЛ, після завершення протоколів лікування БК та після проведення алоТСК пацієнт потребує постійного нагляду лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта.

Деякі форми психотерапії приносять користь пацієнтам, хворим на онкогематологічні захворювання, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта та, можливо, на загальне лікування ХМЛ.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

4.1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану диспансеризації (див. розділ III пп. 3.5).

4.2. Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми

№ 025/о).

4.3. Вести Реєстраційну карту хворого на злоякісне новоутворення (форма № 30-6/о).

4.4. Взаємодіяти з обласним гематологом, щоквартально уточнювати списки пацієнтів, які перебувають на диспансерному обліку, обмінюватись медичною інформацією про стан пацієнтів.

4.5. Надавати інформацію пацієнтам, які отримують або отримували специфічну терапію, або особі, яка доглядає за пацієнтом, щодо можливих безпосередніх та віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з потребою в постійному молекулярному та цитогенетичному моніторингу відповіді на специфічну терапію ІТК та визначення клінічної відповіді на терапію гідроксисечовиною або інтерфероном- α , високою небезпекою прогресії захворювання або виникнення іншої пухлини.

4.6. Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

4.7. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV пп. 4.1.1). Оцінка загального стану пацієнта з ХМЛ. Періодичний фізикальний огляд, спрямований на визначення розмірів печінки та селезінки, лімфатичних вузлів, наявності вогнищ екстрамедулярного ураження лейкемічним процесом.

Бажані

Навчання навичок комунікації з пацієнтами, хворими на ХМЛ, особливостей діагностики та сучасної тактики лікування цього захворювання під час курсів підвищення кваліфікації на базі гематологічного стаціонару, розроблені на основі рекомендацій психологів.

3.2. ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я НЕГЕМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ, ЩО НАДАЮТЬ ВТОРИННУ (СПЕЦІАЛІЗОВАНУ) МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

1. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнт з підозрою на ХМЛ впродовж 7 днів скеровується до спеціального структурного підрозділу за місцем реєстрації або інший – за бажанням пацієнта (див. розділ 3.3).

Обґрунтування

Діагноз ХМЛ встановлюється у спеціальному структурному підрозділі на підставі оцінки гематологічних показників у комбінації з морфологічним дослідженням кісткового мозку та обов'язковим підтвердженням наявності $t(9;22)(q34;q11)$, так званої

філадельфійської хромосоми, за допомогою цитогенетичного дослідження та/або BCR-ABL1 транскрипту, який визначається методом ПЛР зі зворотною транскрипцією в зразках периферичної крові або кісткового мозку.

Крім злоякісних новоутворень, зокрема ХМЛ, при яких може спостерігатися лейкоцитоз із ознаками порушення диференціації, його причинами можуть бути інфекційні та імунні захворювання, які потрібно виключити перед тим, як направити пацієнта з підозрою на ХМЛ до закладу спеціалізованої допомоги.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

2.1. Збір анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. розділ IV пп. 4.1.1).

2.2. Фізикальний огляд, спрямований на визначення розмірів печінки та селезінки, лімфатичних вузлів, наявності вогнищ екстрамедулярного ураження лейкемічним процесом.

2.3. Лабораторне дослідження крові:

2.3.1. Розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням загального гемоглобіну, еритроцитів, рівня лейкоцитів, диференційованим визначенням їх кількості, тромбоцитів та ШОЕ;

2.3.2. Біохімічний аналіз крові: лактатдегідрогеназа, загальний білок, креатинін, сечовина, аланінтрансфераза, аспартаттрансфераза, рівень глюкози, лужна фосфатаза, калій, кальцій, натрій;

2.3.3. Обстеження на сифіліс, гепатити, ВІЛ (за згодою).

2.4. Інструментальні дослідження:

2.4.1. ЕКГ;

2.4.2. Рентгенографія органів грудної клітки в 2 проекціях;

2.4.3. УЗД черевної порожнини (печінки, селезінки), малого тазу (за показаннями);

2.4.4. ФГДС за наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту.

2.5. Консультація інфекціоніста та ін. спеціалістів за показаннями.

2.6. При формуванні за результатами обстеження підозри на ХМЛ, виключення інфекційного характеру процесу, при відсутності позитивної динаміки – скерувати пацієнта впродовж 7 днів до спеціального структурного підрозділу за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта (див. розділ 3.3).

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з ХМЛ призначають та корегують виключно у спеціальних структурних підрозділах.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнтам фізіотерапевтичні процедури.

3.2. При зверненні пацієнта, який отримує спеціальне лікування ІТК, якому проведено терапію БК або алоТСК, сприяти виконанню ним рекомендацій гематолога щодо режиму моніторингу відповіді на терапію ІТК та корекцію останньої, або інших спеціалістів, а також проводити огляд з метою виявлення безпосередніх або віддалених ускладнень спеціального лікування.

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнт, який отримує специфічне лікування ІТК, перебуває на обліку у гематолога, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом всіх рекомендацій спеціалістів.

Пацієнт із ХМЛ під час диспансерного спостереження скеровується до гематолога для проведення моніторингу рівня відповіді на специфічну терапію ІТК, йому надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, направлення у заклади, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з неконтрольованим прогресуючим захворюванням надається адекватна паліативна медична допомога та симптоматичне лікування.

Обґрунтування

Існують докази, що своєчасне виявлення невдачі на терапії ІТК, прогресії клонального мієлопроліферативного процесу збільшує виживаність, тому пацієнт з ХМЛ потребує постійного нагляду гематолога.

Деякі форми психотерапії приносять користь пацієнтам з гематологічними захворюваннями, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта та, можливо, на загальне лікування ХМЛ.

Дослідження показали, що підвищення фізичної активності сприяє більш тривалій загальній виживаності.

Необхідні дії лікаря - гематолога

Обов'язкові

4.1. Ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/o).

4.2. Організація надання медичної допомоги пацієнтам, які перебувають на специфічній терапії ХМЛ, або після проведення терапії БК та алоТСК.

Бажані

При зверненні лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта за консультацією, при самостійному зверненні пацієнта або особи, яка доглядає за пацієнтом, – надавати інформацію щодо можливих безпосередніх та віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень та моніторингу відповіді на специфічну терапію ІТК у зв'язку з високим ризиком відсутності відповіді на останню, виникнення прогресії лейкемічного процесу або іншої пухлини.

Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на ХМЛ до закладу спеціалізованої допомоги:

1. Клінічний аналіз крові (загальний) із визначенням рівня тромбоцитів та ШОЕ;
2. Біохімічний аналіз крові;
3. Висновок спеціаліста з інфекційних захворювань (за показаннями);
4. Висновок рентгенолога, рентгензнімки органів грудної клітки в 2 проекціях додаються обов'язково;
5. Висновок УЗД дослідження (розміри печінки та селезінки), УЗД-знімки додаються обов'язково.

3.3. ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЩО НАДАЮТЬ СПЕЦІАЛІЗОВАНУ ГЕМАТОЛОГІЧНУ, ТРЕТИННУ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНУ) МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ (ЗАКЛАДИ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ДОПОМОГИ)

1. Діагностика

Положення протоколу

Діагностика ХМЛ полягає у підтвердженні наявності злоякісного новоутворення, яке походить із мієлоїдної тканини з t(9;22)(q34;q11), так званою філадельфійською хромосомою, яку визначають за допомогою цитогенетичного дослідження та/або BCR-ABL1 транскриптом, який виявлено методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в зразках периферичної крові або кісткового мозку.

Після верифікації діагнозу обов'язковим є визначення фази ХМЛ.

Перед початком лікування необхідно проаналізувати прогностичні фактори та визначити групу ризику, до якої відноситься пацієнт, з метою оцінки його ймовірної відповіді на специфічну терапію ІТК та вибору стратегії ведення пацієнта (див. розділ IV пп. 4.1.3). Необхідно обстежити пацієнта з метою оцінки протипоказань до проведення специфічної терапії.

Обґрунтування

Пацієнти можуть звернутися з лейкоцитозом, симптомами інтоксикації, такими як нездужання, нічна пітливість, субфебрильна/фебрильна температура тіла та втрата ваги та/або з наявністю спленомегалії.

Під час проведення клінічної оцінки повинна бути визначена фаза ХМЛ та визначена група ризику пацієнта за шкалою Sokal, Euro або EUTOS, що дозволить обрати адекватну стратегію ведення пацієнта.

Аспірація кісткового мозку є обов'язковою не тільки для морфологічного дослідження, визначення фази ХМЛ а й також для каріотипування, молекулярно-генетичного дослідження на етапі верифікації діагнозу. Крім того, каріотипування за допомогою диференційного забарвлення хромосом (ДЗХ) метафазних клітин кісткового мозку передбачено при визначенні відповіді на терапію та моніторингу останньої. Каріотипування метафаз може виявити додаткові клональні хромосомні аномалії у Ph⁺ клітинах (КХА/Ph⁺) під час проведення специфічної терапії, які є однією з ознак акселерації лейкемії та одним із маркерів невдачі ІТК. Флуоресцентна гібридизація in situ (FISH) інтерфазних ядер клітин крові може замінити ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку виключно для оцінки повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ) або у разі неможливості отримання аспірату кісткового мозку та, відповідно, проведення ДЗХ його метафазних клітин. У разі Ph негативності FISH використовують для визначення варіантних кріптичних транслокацій. Ідентифікація BCR-ABL1 транскрипта методом

ПЛР зі зворотною транскрипцією (якісне визначення) в зразках периферичної крові (можливо використовувати зразки кісткового мозку) є незамінною складовою для верифікації ХМЛ та дозволяє підтвердити діагноз, зокрема у тих випадках, коли під час цитогенетичного дослідження не було виявлено $t(9;22)(q34;q11)$. Кількісний аналіз транскриптів BCR-ABL1 в реальному часі є обов'язковим методом визначення молекулярної відповіді на терапію ІТК та її корекції. Ідентифікацію точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 використовують виключно у разі відсутності відповіді (невдачі) на терапію ІТК, або розвитку рецидиву ХМЛ. Рекомендовано проведення типування потенційних кандидатів (див. розділ 3.3 пп. 1.9) для проведення алоТСК за системою HLA та їх сиблінгів, а за умови відсутності останніх або їх несумісності – пошук HLA-сумісного неспорідненого донора. За умови верифікації лейкемії у фазі БК обов'язковим, окрім вище наведених методів дослідження, є застосування лабораторних та інструментальних досліджень, які містяться в робочій панелі діагностування та ведення гострих лейкозів (див. розділ 3.3 пп. 1.7.1-1.7.8).

Тест на вагітність необхідний для уникнення тератогенного впливу спеціального лікування на плід, якщо пацієнтка на ХМЛ є особою фертильного віку.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

- 1.1. Збір анамнестичних даних, в т.ч. виявлення В-симптомів (див. розділ IV пп. 4.1.1).
- 1.2. Фізикальне обстеження, спрямоване на визначення розмірів печінки та селезінки, лімфатичних вузлів, наявності вогнищ екстрамедулярного ураження лейкемічним процесом.
- 1.3. Для жінок фертильного віку – тест на вагітність, при позитивному результаті обговорити можливість подальшого зберігання вагітності.
- 1.4. Оцінка загального стану пацієнта за допомогою шкали Карновського та ECOG (див. розділ IV пп. 4.1.4).
- 1.5. Верифікація діагнозу.

1.5.1. Морфологічне дослідження зразків периферичної крові з підрахунком рівня лейкоцитів, диференційованим визначенням їх кількості, та рівня тромбоцитів; визначення в загальному аналізі крові кількості гемоглобіну та еритроцитів, а також ШОЕ.

1.5.2. Аспірація кісткового мозку з морфологічним дослідженням матеріалу. Якщо матеріал неналежної якості – повторне отримання аспірату кісткового мозку або проведення трепанобіопсії кісткового мозку

1.5.3. Каріотипування за допомогою ДЗХ метафазних (аналіз принаймні 20 метафаз) клітин кісткового мозку.

1.5.4. Ідентифікація BCR-ABL1 транскрипта методом ПЛР зі зворотною транскрипцією (якісне визначення) в зразках периферичної крові (можливо використовувати зразки кісткового мозку) є незамінною складовою для верифікації ХМЛ.

1.5.5. Флуоресцентна гібридизація *in situ* інтерфазних ядер (аналіз принаймні 200 ядер) клітин крові проводиться у разі Ph негативності для визначення варіантних кріптичних транслокацій, або у разі неможливості отримання метафазних пластинок клітин кісткового мозку для проведення ДЗХ.

1.6. З метою уточнення стадії злоякісного новоутворення та обґрунтування плану лікування пацієнта, зміни лінії терапії ІТК та визначення тактики ведення (визначення кандидатів до алоТСК):

1.6.1. Фізикальне обстеження, спрямоване на визначення розмірів печінки та селезінки, лімфатичних вузлів, наявності вогнищ екстрамедулярного ураження лейкемічним процесом (окрім селезінки).

1.6.2. Лабораторні дослідження:

а) Загальний аналіз крові із визначенням рівня лейкоцитів, їх кількості рівня тромбоцитів; еритроцитів, гемоглобіну, ШОЕ.

б) Біохімічний аналіз крові (лактатдегідрогеназа, загальний білок, креатинін, сечовина, аланінтрансфераза, аспартаттрансфераза, глюкоза, лужна фосфатаза, сечова кислота, натрій, кальцій, калій).

в) Коагулограма.

г) Обстеження на сифіліс, ВІЛ (за згодою).

д) Обстеження на гепатит В, С, при позитивних результатах – кількісна ПЛР і консультація інфекціоніста.

е) Загальний аналіз сечі.

ж) Кількісна ПЛР в реальному часі для визначення рівня транскриптів BCR-ABL1 повинна проводитися кожні 6 місяців до досягнення великої молекулярної відповіді ($BCR-ABL < 0,1\%$), потім кожні 6 місяців терапії ІТК. Кількісна ПЛР у реальному часі кожні 3 місяці на терапії ІТК є бажаною, але не обов'язковою. Обов'язковим є інтервал моніторингу відповіді на терапію ІТК кожні 6 місяців.

з) Диференційне забарвлення хромосом метафаз клітини кісткового мозку (з аналізом принаймні 20 метафаз) повинне бути виконане на 3, 6 і 12 місяць терапії ІТК, поки не буде досягнута повна цитологічна відповідь, потім кожні 12 місяців. Цитогенетичне дослідження ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку на 3 місяці моніторингу рівня відповіді на терапію є бажаним, але не обов'язковим. Обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців.

Як тільки досягається повна цитогенетична відповідь, може бути використаний метод FISH на клітинах крові для моніторингу відповіді на терапію ІТК. Якщо може бути забезпечений адекватний молекулярний моніторинг за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі, можливо обійтися без цитогенетичних тестів (йдеться про ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку та FISH на клітинах крові).

і) Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді (застереження, невдачі, прогресії) на 3, 6 і 12

місяць терапії ІТК або в будь який інший період, коли визначена відсутність відповіді на терапії, ФА або БК. Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді на 3 місяці терапії ІТК є бажаним, але не обов'язковим.

1.6.3. Інструментальні дослідження:

а) ультразвукове дослідження черевної порожнини (з визначенням розмірів селезінки та печінки) та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями;

б) електрокардіографія.

1.6.4. Визначення прогностичного індексу ризику пацієнтів із ХМЛ за шкалою Sokal, Euro або EUTOS (наведені в розділі IV пп. 4.1.3).

1.7. При підозрі трансформації ХМЛ в гострий лейкоз (фаза БК) додатково проводиться:

1.7.1. Аспірація кісткового мозку з морфологічним дослідженням матеріалу.

1.7.2. Диференційне забарвлення хромосом метафаз (з аналізом принаймні 20 метафаз) клітин кісткового мозку (бажано).

1.7.3. Флуоресцентна гібридизація *in situ* інтерфазних ядер (з аналізом принаймні 200 ядер) кісткового мозку з пробами на діагностично значущі транслокації, які характерні для гострого мієлоїдного та лімфоїдного лейкозу (бажано).

1.7.4. Імунофенотипування та цитохімічне дослідження клітин кісткового мозку.

1.7.5. Комп'ютерна томографія ший, органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу з внутрішньовенним введенням контрасту за наявності екстрамедулярних вогнищ або/та за показаннями.

1.7.6. Хірургічна біопсія, за наявності екстрамедулярного вогнища гемопоезу (окрім печінки та селезінки), з цитологічним/гістологічним дослідженням матеріалу, мазків-відбитків для проведення диференційної діагностики. Перелік оперативних втручань, які застосовуються для діагностики: ексцизійна біопсія ураженого периферичного лімфатичного вузла або органа; діагностична торако-/лапаротомія з біопсією, або трепанобіопсія вогнища ураження, або торако-, медіастіно-, лапароскопія з прицільною біопсією.

1.7.7. Люмбальна пункція – за лімфоїдного типу БК та у випадку наявності неврологічної симптоматики, та/або лейкоцитозу понад 100 тис/мкл – за мієлоїдного типу БК.

1.7.8. Ехокардіографія з визначенням систолічної функції серця.

Бажані

1.8. Кількісна ПЛР в реальному часі для визначення рівня транскриптів BCR-ABL1 бажано проводити кожні 3 місяці впродовж терапії ІТК.

1.9. Типування потенційних кандидатів на проведення алоТСК за системою HLA та їх сиблінгів; при їх відсутності або

несумісності – пошук HLA-сумісного неродинного донора.
Потенційними кандидатами на проведення алоТСК є:

- пацієнти в ХФ групи високого ризику за шкалою Sokal або Euro, або EUTOS;
- пацієнти з додатковими КХА/Ph+;
- пацієнти із T315I мутацією кіназного домену BCR-ABL1;
- пацієнти із відсутністю відповіді (застереження, невдачі, прогресії (рецидиву)) на іматиніб або нілотиніб в якості першої лінії терапії.
- неліковані пацієнти, яким лейкемію діагностовано в ФА або БК.

2. Госпіталізація

Положення протоколу

До спеціального структурного підрозділу пацієнт з підозрою на ХМЛ скеровується лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничним терапевтом, гематологом, іншим лікарем-спеціалістом.

Обґрунтування

Запідозрений діагноз ХМЛ потребує проведення інвазивних діагностичних процедур, спеціального лікування при відсутності протипоказань та моніторингу відповіді на специфічну терапію.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Ознайомити пацієнта з переліком можливих діагностичних процедур, очікуваними ризиками, отримати перед госпіталізацією до стаціонару та погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції і знеболення (форма № 003-6/о), погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 003/о).

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне лікування ХМЛ полягає в застосуванні хіміо-, імунотерапії в різних комбінаціях залежно від стану пацієнта, фази лейкемічного процесу, певних властивостей клону. АлоТСК залишатиметься важливою для лікування пацієнтів, які не реагують на довгострокову терапію ІТК.

Обґрунтування

Вибір лікування ХМЛ визначається фазою захворювання, загальним станом пацієнта, додатковими даними, які характеризують певні властивості клону, зокрема точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1, що є одними з факторів, які враховується під час вибору ІТК за умови невдачі таргетної терапії, як першої так і наступних ліній.

Під час визначення, чи є пацієнт хворий на ХМЛ потенційним кандидатом для проведення алоТГСК, береться до уваги група ризику, яку визначають за шкалою Sokal або Euro, або EUTOS, до якої він відноситься та наявність додаткових КХА/Ph+. Хоча, алоТГСК залишатиметься важливою для лікування пацієнтів, які не реагують на довгострокову терапію ІТК (див. розділ IV пп. 4.2.4).

Оцінка ефективності терапії ХМЛ має бути заснована на визначенні рівня гематологічної, молекулярної та цитогенетичної відповіді.

Необхідні дії лікаря

3.1. Призначити спеціальне лікування та обстеження в процесі лікування.

3.2. Моніторинг ефективності терапії ІТК за допомогою визначення рівня клінічної, молекулярної та цитогенетичної відповіді:

а) Проведення розгорнутого загального аналізу крові один раз на 15 днів до досягнення повної гематологічної ремісії, у подальшому кожні 3 місяці.

б) Кількісна ПЛР в реальному часі для визначення рівня транскриптів BCR-ABL1 за міжнародною шкалою бажано проводити кожні 6 місяців до досягнення великої молекулярної відповіді, потім кожні 6 місяців терапії ІТК. Кількісна ПЛР у реальному часі кожні 3 місяці є бажаною, але не обов'язковою, обов'язковим є інтервал моніторингу відповіді на терапію ІТК кожні 6 місяців.

в) Диференційне забарвлення хромосом метафазних клітини кісткового мозку (з аналізом принаймні 20 клітин) повинне бути виконане на 3, 6 і 12 місяць терапії ІТК, поки не буде досягнута повна цитогенетична відповідь, потім кожні 12 місяців. Цитогенетичне дослідження ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку на 3 місяці моніторингу рівня відповіді на терапію є бажаним, але не обов'язковим. Обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців. Як тільки досягається повна цитогенетична відповідь, може бути використаний метод FISH на клітинах крові. Якщо забезпечено адекватний молекулярний моніторинг, можливо не проводити цитогенетичні тести.

3.3. Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді (застереження, невдачі, прогресії (рецидив)) на 3, 6 і 12 місяць терапії, або в будь який інший період, коли визначена відсутність відповіді на терапію, ФА або БК. Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді на 3 місяці є бажаним, але не обов'язковим.

3.4. Виявлення побічних ефектів спеціального протипухлинного лікування, симптоматичне лікування, лікування

супутньої патології згідно з відповідними медико-технологічними документами.

Бажані

Типування пацієнтів за системою HLA та їх сиблінгів, за умови відсутності останніх або несумісності пошук HLA-сумісного неспорідненого донора, якщо є покази для проведення алоТСК та за умови, що типування не проводилось раніше.

Перелік кандидатів для проведення алоТСК (див. розділ 3.3 пп. 1.9).

4. Виписка з рекомендаціями після госпіталізації

Положення протоколу

При виписуванні зі стаціонару пацієнту надається виписка з медичної карти стаціонарного хворого встановленої форми, яка містить інформацію про отримане лікування, особливості перебігу захворювання, рекомендації щодо подальшого лікування та спостереження.

Обґрунтування

Виписка пацієнта планується відповідно до критеріїв:

1. Завершення запланованого об'єму терапії;
2. Відсутність ускладнень терапії, що потребують лікування в стаціонарі;
3. Неможливість продовження спеціальної терапії у зв'язку з розвитком протипоказань.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

4.1. Оформити Виписку із медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027/о).

4.2. Надати пацієнтам, які отримують терапію ІТК, ІНФ- α , гідроксисечовиною та/або перенесли лікування БК та аллоТСК, інформацію про можливі безпосередні та віддалені побічні ефекти лікування (див. розділ IV пп. 2.1 та додаток 1), необхідність моніторингу відповіді на терапію, яку здійснюють за допомогою загально-клінічного, цитогенетичного, молекулярно-генетичного дослідження, а також періодичне проведення інших досліджень відповідно до плану диспансеризації.

4.3. Надати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

5. Диспансерне спостереження

Положення протоколу

В зв'язку з високою небезпекою виникнення невдачі на терапію ІТК, прогресії клонального мієлопроліферативного процесу, а саме розвитку ФА, БК, та іншої пухлини пацієнти з ХМЛ підлягають диспансеризації з плановими оглядами в закладі

спеціалізованої допомоги, в якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.

Пацієнти з ХМЛ підлягають диспансерному спостереженню довічно.

Обґрунтування

Обстеження відповідно до плану диспансеризації сприяє ранньому виявленню невдачі на терапії ІТК, прогресії клонального мієлопроліферативного процесу, а саме розвитку ФА, БК та/або іншої пухлини.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Забезпечити ведення Реєстраційної карти хворого на злоякісне новоутворення (форма №030-6/о) та відображення в ній заходів із диспансеризації.

План диспансеризації

1. **Обстеження, які виконуються до досягнення ПГВ.** Проведення розгорнутого загального аналізу крові через кожні 15 днів до досягнення повної гематологічної ремісії, у подальшому кожні 3 місяці;
2. **Обстеження, які виконуються до досягнення ПЦВ.** Цитогенетичні дослідження методом ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку (з аналізом принаймні 20 клітин) кожні 3 місяці є бажаним, обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців. Диференційне забарвлення хромосом може бути замінено на FISH клітин крові тільки тоді, коли була досягнута повна цитогенетична відповідь. Якщо може бути забезпечений адекватний молекулярний моніторинг за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі, можливо обійтися без цитогенетичних тестів (ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку та FISH на клітинах крові).
3. **Обстеження, які виконуються до досягнення ВМВ.** Кількісна ПЛР в реальному часі для визначення рівня транскриптів BCR-ABL1 за міжнародною шкалою повинна проводитися кожні 6 місяців до досягнення великої молекулярної відповіді, потім кожні 6 місяців терапії ІТК. Кількісна ПЛР у реальному часі кожні 3 місяці є бажаною, але не обов'язковою, обов'язковим є інтервал моніторингу відповіді на терапію ІТК кожні 6 місяців.
4. **Обстеження, які виконуються у разі відсутності відповіді.** Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді (застереження, невдачі, прогресії (рецидиву)) на 3, 6 і 12 місяць терапії. Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді на 3-му місяці є бажаним, але не обов'язковим.
5. Опитування, в т.ч. спрямоване на виявлення В-симптомів

та фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення розмірів печінки, селезінки, збільшених периферичних лімфатичних вузлів, виявлення екстрамедулярних вогнищ ураження лейкомічним процесом.

6. Лабораторні дослідження біохімічних показників кожні 3 місяці (лактатдегідрогеназа, загальний білок, креатинін, сечовина, аланінтрансфераза, аспартаттрансфераза, рівень глюкози, лужна фосфатаза, калію, кальцію, натрію);

7. Один раз на 6 місяців:

7.1. УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями;

7.2. Електрокардіографія/Ехокардіографія;

8. **Один раз на 12 місяців** рентгенографія органів грудної клітки в 2-х проекціях.

9. **При появі ознак прогресії** захворювання, появу іншої пухлини – див. п. 2 Діагностика розділу 3.3.

IV. Опис етапів медичної допомоги

4.1. Загальний алгоритм діагностики та диференційної діагностики (Eastern Cooperative Oncology Group, 2012)

Дослідження	амоментверифікації	цінка відповідей	Моніторинг отриманої відповіді
Проведення розгорнутого загального аналізу крові	так	дин раз на 15 днів до досягнення ПГВ	3 моменту досягнення ПГВ кожні 3 місяці
Аспірація кісткового мозку з цитоморфологічним дослідженням	так	і	ні

М			
Диференційне забарвлення хромосом метафазних клітин кісткового мозку (з аналізом принаймні 20 клітин)	ак	а 3, 6 і 12 міс яць тер апі ї ІТ К, по ки не бу де дос ягн ута ПЦ В	Із моменту визначення ПЦВ кожні 12 місяців
FISH на клітинах крові	і	і	Як тільки досягається ПЦВ, може бути використаний метод для моніторингу відповіді на терапію, за відсутності можливості молекулярного моніторингу
Ідентифікація BCR-ABL1 транскрипта методом ПЛР зі зворотною транскрипції	ак	і	ні

єю (якісне визначення) в зразках периферійно ї крові			
Кількісна РК-ПЛР для визначення рівня транскриптів BCR-ABL1 за міжнародною шкалою	і	ожні 6* місяці в терапії ІТК до досягнення ВМВ	Як тільки досягнуто ВМВ кожні 6* місяців терапії ІТК
Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1	аутомови верифікації діагнозу	і	За умови застереження, невдачі, прогресії (рецидиву), які визначають на 3, 6 і 12 місяць терапії ІТК, або в будь який інший період, коли визначена відсутність відповіді на терапії, ФА або БК

	В Ф А аб о Б К		
--	----------------------------------	--	--

*Проведення кількісної ПЛР в реальному часі кожні 3 місяці, бажане, але не обов'язкове. Обов'язковим є проведення кількісної ПЛР не рідше ніж кожні 6 місяців. Цитогенетичне дослідження ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку на 3 місяці моніторингу рівня відповіді на терапію також є бажаним, але не обов'язковим. Обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців. Визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1 у разі відсутності відповіді на 3 місяці є бажаним, але не обов'язковим.

4.1.1. Симптоми, з якими необхідно скерувати пацієнта до спеціаліста гематолога

- Лейкоцитоз зі змінами в лейкоцитарній формулі – збільшення кількості незрілих гранулоцитів, від метамієлоцитів до мієлобластів, із базофілією та/або еозинофілією, та/або тромбоцитоз у загальному аналізі крові.
- Збільшення селезінки (спленомегалія).

СИМПТОМИ ІНТОКСИКАЦІЇ (В-симптоми):

- Нічне профузне спітніння впродовж 1-го місяця без ознак інфекції.
- Значна втома.
- Температура тіла вище 38⁰ С не менш ніж 2 тижні без ознак інфекції.
- Втрата ваги більше, ніж 10 % маси тіла за останні 6 місяців.

4.1.2. Список критеріїв для визначення хронічної фази, фази акселерації та бластної кризи відповідно до рекомендацій ELN і ВООЗ.

Фази	Критерії
Хронічна фаза	Відсутність критеріїв для встановлення ФА або БК
Фаза акселерації	
Критерії ELN	- Бласти в крові або кістковому мозку 15-29 %, або бласти та промієлоцити в крові, або кістковому мозку, більше ніж 30 %, з бластами < 30 % - Базофіли в крові ≥ 20 % - Стійка тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9$ /л), що не є наслідком терапії - Клональні хромосомні аномалії в Ph+ клітинах (КХА/Ph+) внаслідок основних сценаріїв еволюції при лікуванні
Критерії ВООЗ	- Бласти в крові або кістковому мозку 10-19 % - Базофіли в крові ≥ 20 % - Стійка тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9$ /л) , що не є наслідком терапії - КХА/Ph + при лікуванні - Тромбоцитоз ($> 1000 \times 10^9$ /л), що не відповідає на лікування - Збільшення розмірів селезінки і збільшення кількості лейкоцитів, що не відповідають на лікування
Бластна криза	
Критерії ELN	- Бласти в крові або кістковому мозку ≥ 30 % - Екстрамедулярне ураження, крім селезінки
Критерії ВООЗ	- Бласти в крові або кістковому мозку ≥ 20 % - Екстрамедулярне ураження, крім селезінки - Великі викиди або кластери бластів у біоптатах кісткового мозку

4.1.3. Розрахунок відносного ризику при ХМЛ

Дослідження	Розрахунок	Визначення ризику за розрахунком
Sokal et al., 1984	Експ $0,0116 \times (\text{вік у роках} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{селезінка} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{кількість тромбоцитів } 700) - 0,563] + 0,0887 \times (\text{бластні клітини} - 2,10)$	Низький ризик $< 0,8$; середній ризик $0,8-1,2$; високий ризик $> 1,2$
Euro Hasford et al., 1998	$0,666$ коли вік ≥ 50 років $+ (0,042 \times \text{селезінку}) + 1,0956$ коли кількість тромбоцитів $> 1500 \times 10^9/L + (0,0584 \times \text{бластні клітини}) + 0,20399$ коли базофіли $> 3\% + (0,0413 \times \text{еозинофіли}) \times 100$	Низький ризик ≤ 780 ; середній ризик $781-1480$; високий ризик > 1480
EUTOS Hasford et al., 2011	Селезінка $\times 4 + \text{базофіли} \times 7$	Низький ризик ≤ 87 ; високий ризик > 87

Вік в роках. Селезінка в сантиметрах нижче краю реберної дуги (максимальна відстань). Бластні клітини, еозинофіли і базофіли у відсотках до диференціалу периферичної крові. Всі ці фактори повинні бути зібрані до початку будь-якого лікування.

4.1.4. Оцінка стану пацієнта за шкалами Карновського та ECOG

Індекс Карновського	Активність %	Шкала ECOG-BOOЗ	Оцінка
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	—
Здатен до нормальної діяльності, незначні симптоми або ознаки захворювання	90	Є симптоми захворювання, але ближче до нормального стану	1
Нормальна активність з зусиллям	80		
Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності або активної роботи	70	Більше 50 % денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку	2
Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб	60		
Потребує значної допомоги та медичного обслуговування	50	Потребує знаходження в ліжку більше 50 % денного часу	3
Інвалід, потребує спеціальної допомоги, в т.ч. медичної	40		
Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається	30	Не здатен себе обслуговувати, прикутий до ліжка	4
Тяжкий пацієнт. Необхідне активне лікування та госпіталізація	20		
Пацієнт помирає	0		

4.2. Лікування ХМЛ та оцінка відповіді на лікування

Вибір лікування ХМЛ визначається фазою захворювання, загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують певні властивості пухлинного клону (мутаційний статус) і організму пацієнта. Оцінки терапевтичної ефективності мають бути засновані на клінічних результатах, але оскільки дані клінічних результатів вимагають тривалого часу спостереження, оцінки залежать від так званих ранніх сурогатних маркерів, а саме молекулярної та цитогенетичної відповіді.

Протипоказання до спеціального протипухлинного лікування:

- Стан за шкалою ECOG 4 бали.
- Порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної та будь якої іншої системи важкого ступеня.
- Прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III-IV ступеня за СТСАЕ (додаток 4) до усунення проявів токсичності.

4.2.1. Хронічна фаза, рекомендації щодо 1, 2 і наступних ліній лікування

1 лінія
- Іматиніб 400 мг один раз на день (основна опція серед ІТК) або нілотиніб 300 мг двічі на день (додаткова опція серед ІТК) - Гідроксисечовина ± ІФН-α - Монотерапія ІФН-α - HLA типування пацієнтів та сиблінгів тільки для пацієнтів у випадку базового застереження (високий ризик, КХА/Ph+ за основним сценарієм еволюції)
2 лінія, невдача терапії з іматинібом в дозі 400 мг на день першої лінії
- Іматиніб 400 мг двічі на день - Нілотиніб 400 мг двічі на день - Гідроксисечовина ± ІФН-α - Монотерапія ІФН-α - HLA типування пацієнтів та сиблінгів
2 лінія, невдача терапії з нілотинібом першої лінії
- АлоТСК від HLA сумісних братів/сестер. Пошук неспорідненого донора стовбурових клітин. Розгляд іншої алоТСК.
3 лінія, невдача, і/або непереносимість, двох ІТК
- Гідроксисечовина ± ІФН-α - Монотерапія ІФН-α - АлоТСК рекомендується для всіх пацієнтів, які підходять для процедури
Будь-яка лінія, мутації T315I
- АлоТСК від HLA сумісних братів/сестер. Пошук нерідного донора стовбурових клітин.

У першій лінії терапії використовується іматиніб у дозі 400 мг один раз на добу або 300 мг нілотинібу двічі на день. При другій або наступній лінії терапії використовуються іматиніб при стандартному або більш високому дозуванні (400 мг двічі на добу) або нілотиніб 400 мг двічі на добу.

При переході від одного ІТК до іншого завжди має братися до уваги наявність і тип мутації, побічні ефекти і токсичність попереднього ІТК, а також різні супутні захворювання, які можуть виникнути з різними ІТК. Визначення непереносимості може бути іноді об'єктивним і засновуватися на фактичних даних, але іноді може бути суб'єктивним.

Гідроксисечовина може застосовуватись до початку терапії ІТК, поки діагноз ХМЛ не було підтверджено за допомогою молекулярних та/або цитогенетичних методів дослідження. У випадках неможливості забезпечення пацієнта препаратами ІТК, коли ІТК (іматиніб або нілотиніб) не можуть бути використані, гідроксисечовина та/або ІФН- α може застосовуватись і після встановлення діагнозу ХМЛ.

Токсичність іматинібу

Токсичність	Рекомендації щодо введення
Гематологічна	<i>Хронічна фаза ХМЛ.</i> Абсолютна кількість нейтрофілів $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $<50,0 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендовано: відміна іматинібу до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$. Стартова доза іматинібу становить 400 мг/добу. У випадку повторного зниження абсолютної кількості нейтрофілів $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $<50,0 \times 10^9/\text{л}$ відміна іматинібу до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$, а відновлення терапії іматинібом розпочинати зі стартової дози 300 мг/добу.

	<i>Фаза акселерації ХМЛ.</i> Абсолютна кількість нейтрофілів $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $<10,0 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендовано: редукція дози іматинібу до 400 мг/добу. У випадку цитопенії, яка триває більше 2-х тижнів рекомендовано знизити дозу іматинібу до 300 мг/добу. У випадку цитопенії, яка триває більше 4-х тижнів рекомендовано відмінити іматиніб до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $\geq 20,0 \times 10^9/\text{л}$. Стартова доза іматинібу становить 300 мг/добу. Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор може застосовуватись за умови резистентної нейтропенії. Анемія III та IV ступеня. Застосування препаратів стимулюючих еритропоез не рекомендовано.
Негематологічна	<i>Гепатотоксичність</i> Рівень білірубину > 3-х верхніх меж норми або трансамінази > 5-ти верхніх меж норми. Рекомендовано: відміна іматинібу до відновлення рівня білірубину $< 1,5$ верхніх меж норми або трансаміназ $< 2,5$ верхніх меж норми. Відновлення застосування іматинібу розпочинають зі зменшення попередньої дози (розвиток гепатотоксичності на дозі іматинібу 400 мг/добу – відновлення терапії іматинібом з дози 300 мг/добу; розвиток гепатотоксичності на дозі іматинібу 600 мг/добу – відновлення терапії іматинібом з дози 400 мг/добу; розвиток гепатотоксичності за дози іматинібу 800 мг/добу – відновлення терапії іматинібом з дози 600 мг/добу). <i>Нефротоксичність</i> Стартова доза іматинібу у пацієнтів із кліренсом креатиніну 20-39 мг/хв повинна бути на 50 % менша від тієї, що рекомендована, у наступному дозу збільшують до максимально переносимої (доза вище 400 мг/добу не рекомендована). Застосування дози іматинібу понад 600 мг/добу у пацієнтів із кліренсом креатиніну 40-59 мг/хв. не рекомендовано. <i>Кардіотоксичність</i> Затримка рідини (гідроторакс, гідроперикард, асцит, набряки). Рекомендовано: редукція дози до максимально переносимої, застосування діуретиків. Оцінка систолічної функції лівого шлуночка за допомогою ЕХО-КГ.

	<i>Судоми</i> Рекомендовано: застосування препаратів кальцію.
	<i>Свербіж шкіри</i> Рекомендовано: місцеве або системне застосування стероїдів, редукція дози іматинібу, перерви в його застосуванні.

Токсичність нілотинібу

Токсичність	Рекомендації щодо введення
Гематологічна	Абсолютна кількість нейтрофілів $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $<50,0 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендація: утримуватись від застосування нілотинібу до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$. У випадку цитопенії, яка триває менше 2 тижнів відновлення терапії нілотинібом із попередньої дози, яка застосовувалась. У випадку цитопенії, яка триває більше 2-х тижнів рекомендовано знизити дозу нілотинібу до 400 мг/добу. Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор може застосовуватись за умови стійкої нейтропенії. Анемія III та IV ступеня. Застосування еритропоетинів не рекомендовано.
Негематологічна	Кардіотоксичність Корегована величина інтервалу QT- QTc $> 480\text{мс}$. Рекомендовано: відміна нілотинібу. Визначення концентрації калію та магнію в сироватці крові пацієнта. За умови порушення рівня калію та магнію в сироватці крові корекція їх концентрації. За QTc $< 450\text{ мкс}$ відновлення застосування нілотинібу із поступовим збільшенням дози до попередньої впродовж 2-х тижнів. За QTc від 450 до 480 мкс відновлення застосування нілотинібу із поступовим збільшенням дози до 400 мг/добу впродовж 2-х тижнів. За умови QTc $> 480\text{ мкс}$ при використанні нілотинібу в дозі 400 мг/добу відміна препарату. • ЕКГ повинно проводитись приблизно кожні 7 днів після будь-якої корекції дози нілотинібу. • Запобігати використанню інгібіторів CYP3A4, які сприяють пролонгації інтервалу QT. • До початку терапії нілотинібом визначення концентрації калію та магнію в сироватці крові пацієнта. За умови порушення рівня калію та магнію в сироватці крові корекція їх концентрації.

	Підвищення рівня ліпази або амілази, або білірубіну, або трансаміназ, яке відповідає ≥ 3-му рівню токсичності. Рекомендовано: Утримуватись від застосування нілотинібу та моніторингу ліпази, або амілази сироватки крові, або рівня білірубіну та трансаміназ. Відновити лікування нілотинібом у дозі 400 мг один раз на добу, якщо рівень ліпази сироватки крові або амілаза, або білірубіну, або трансаміназ повертається до такого, який відповідає ≤ 1 рівня токсичності.
	Печінкова недостатність (легка, помірна, важка) у хворих на ХМЛ в ХФ Рекомендовано: Початковий режим дозування нілотинібу становить 200 мг два рази на добу із подальшою ескалацією дози до 300 мг два рази на добу.
	Легка та помірна печінкова недостатність у хворих на ХМЛ у ФА Рекомендовано: Початковий режим дозування нілотинібу становить 300 мг двічі на добу із подальшою ескалацією дози до 400 мг двічі на добу. Важка печінкова недостатність. Рекомендовано: Початковий режим дозування нілотинібу становить 200 мг двічі на добу із подальшою ескалацією дози до 300 мг двічі на добу та в наступному до 400 мг два рази на добу.
	Хронічне оклюзійне захворювання артерій Рекомендовано: нілотиніб повинен бути відмінений пацієнтам із підтвердженим хронічним оклюзійним захворюванням артерій.

4.2.2. Рекомендації щодо стратегії лікування ХМЛ у ФА або БК

ФА у вперше діагностованих раніше нелікованих ІТК пацієнтів	- 400 мг іматинібу двічі на добу (основна опція серед ІТК) або 400 мг нілотинібу двічі на добу (додаткова опція серед ІТК) - Пошук донора стовбурових клітин Потім рекомендується алоТСК для пацієнтів у ФА, які не досягають оптимальної відповіді. Хіміотерапія може знадобитися до алоТСК, щоб контролювати захворювання.
---	---

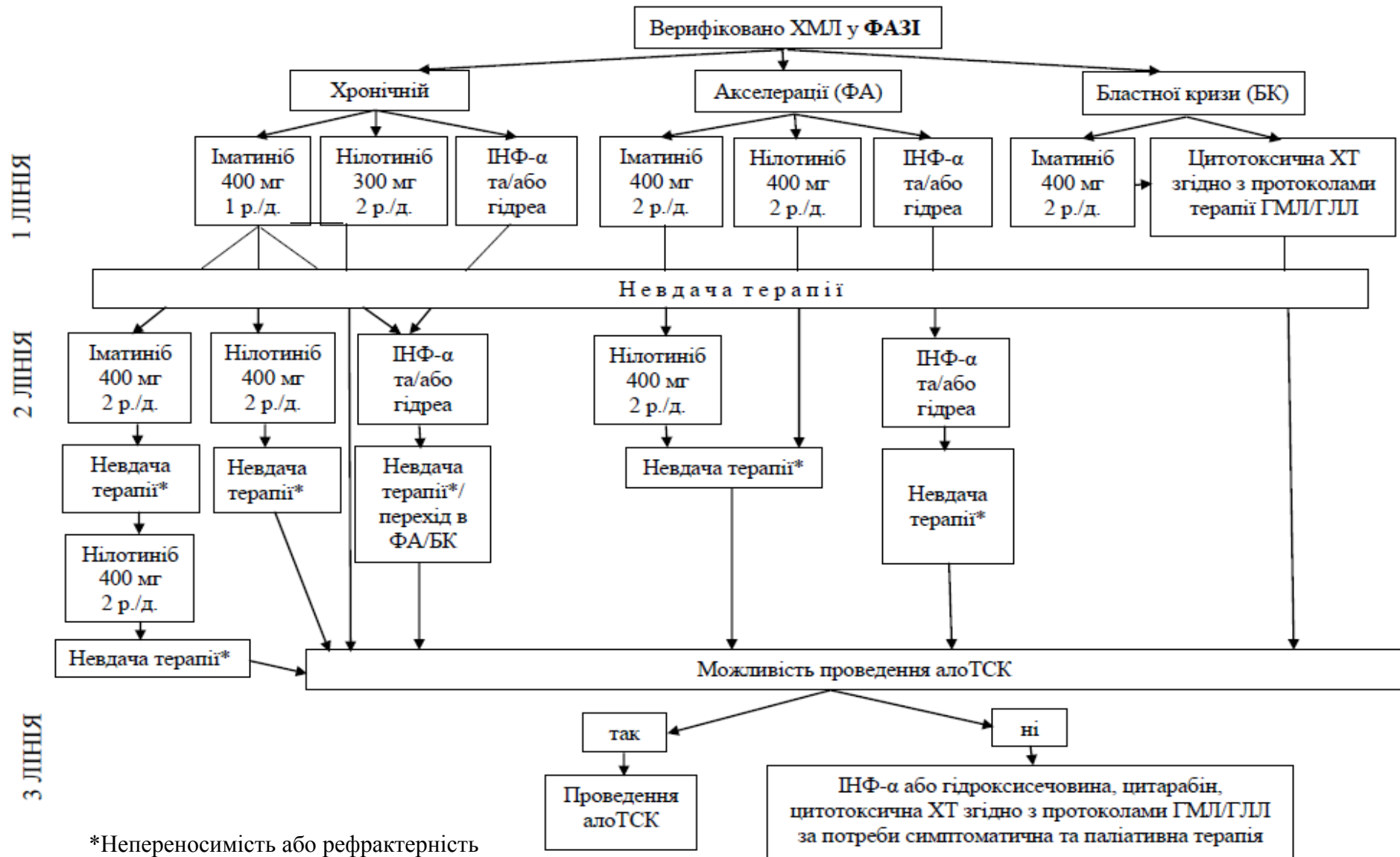
БК у вперше діагностованих раніше нелікованих ІТК пацієнтів	- 400 мг іматинібу двічі на добу - Пошук донора стовбурових клітин Потім рекомендується алоТСК для всіх пацієнтів у БК. Хіміотерапія може знадобитися до алоТСК, щоб контролювати захворювання.
ФА і БК, як прогресування ХФ, у раніше лікованих ІТК пацієнтів	Будь-який з ІТК, який не був використаний до прогресування, потім алоТСК у всіх пацієнтів. Нілотиніб не рекомендовано для терапії пацієнтів у БК. Хіміотерапія часто необхідна, щоб пацієнти мали змогу отримати алоТСК.

У пацієнтів, які раніше не лікувалися, ФА, як вважають, близька до високого ризику ХФ, тому ІТК мають пріоритет. У пацієнтів, які прогресують до ФА або БК під час терапії ІТК, відповідь на будь-яке подальше лікування є слабшою і менш тривалою, тому для всіх пацієнтів, які підходять для процедури, рекомендується алоТСК. Проте, у цих пацієнтів не тільки ІТК, але і цитотоксична хіміотерапія може бути необхідною, аби повернути певну ступінь ремісії, щоб дозволити аллоТСК. У разі неконтрольованої стійкої БК алоТСК не рекомендується. Всі рекомендації щодо алоТСК передбачають, що пацієнт підходить для цієї процедури.

4.2.3. Лікування хворих з бластною кризою хронічного мієлоїдного лейкозу

Лікування пацієнтів в фазі БК проводиться відповідно до її варіанту (лімфоїдного або мієлоїдного) за протоколами терапії лімфоїдної або мієлоїдної гострої лейкемії.

4.2.4. Загальні рекомендації щодо стратегії ведення відповідно до фази, у якій верифіковано захворювання



4.3.1. Визначення відповіді на лікування пацієнтів з ХМЛ

Оцінка відповіді	Критерії
Повна гематологічна відповідь (ПГВ)	- відсутність спленомегалії; - відсутність у результатах аналізу периферичної крові незрілих форм гранулоцитів, таких як мієлоцити, промієлоцити або бласти; - лейкоцити > 10 т/л; - тромбоцити < 450 т/л; - базофіли $< 5\%$.
Цитогенетична відповідь (ЦГВ)	Повна цитогенетична відповідь (ПЦГВ): - відсутність Ph⁺ метафаз при проведенні ДЗХ або $< 1\%$ BCR-ABL1 + інтерфазних ядер, які визначено методом FISH. Часткова цитогенетична відповідь (ЧЦГВ): - 1%-35% Ph⁺ метафаз при проведенні ДЗХ. Мала цитогенетична відповідь (МЦГВ) - 36%-65% Ph⁺ метафаз при проведенні ДЗХ. Мінімальна цитогенетична відповідь (МіЦГВ): - 66%-95% Ph⁺ метафаз при проведенні ДЗХ.
Молекулярна відповідь (МВ)	Велика молекулярна відповідь (ВМР) - рівень BCR-ABL1 транскрипту $\leq 0,1\%$ за міжнародною шкалою. Лейкоз, який не визначається молекулярно (ЛНМ) - BCR-ABL1 транскрипт не визначається за допомогою РК-ПЛР.
Рецидив	- Будь які ознаки втрати гематологічної або цитогенетичної відповіді на терапію. - Збільшення BCR-ABL1 транскрипту на 1 логарифм із втратою ВМР (результати отримані два рази поспіль).

* всі критерії повинні бути виконані

4.3.2. Рекомендації щодо цитогенетичного і молекулярного моніторингу

На момент постановки діагнозу	- Метод диференційного забарвлення хромосом (ДЗХ) метафазних клітин кісткового мозку; - FISH в разі Ph негативності, визначити варіантні, кріптичні транслокації**; - Якісна ПЛР (визначення типу транскрипту).
Під час лікування ІТК	- Кількісна ПЛР у реальному часі (РК-ПЛР) для визначення рівня транскриптів BCR/ABL1 за міжнародною шкалою повинен проводитися кожні 3* місяці до досягнення ВМВ ($BCR-ABL1 \leq 0,15$, або МВ), потім кожні від 3-х* до 6-ти місяців; - та/або - ДЗХ метафазних клітини кісткового мозку (принаймні 20 клітин) повинне бути виконане на 3-му*, 6-му і 12-му місяцях, поки не буде досягнута ПЦВ, потім кожні 12 місяців. Як тільки досягається ПЦВ, може бути використаний метод FISH на клітинах крові. Якщо може бути забезпечений адекватний молекулярний моніторинг, можна обійтися без цитогенетичних тестів.
Невдача, прогресування під час лікування ІТК	- РК-ПЛР, мутаційний аналіз і ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку. Імунофенотипування у БК.
Застереження під час лікування ІТК	- Молекулярні та цитогенетичні тести необхідно проводити частіше. ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку рекомендується при мієлодисплазії або КХА/Ph- за залученням 7-ї хромосоми.

*Проведення кількісної ПЛР в реальному часі кожні 3 місяці, бажане, але не обов'язкове. Обов'язковим є проведення кількісної ПЛР не рідше ніж кожні 6 місяців. Цитогенетичне дослідження ДЗХ метафазних клітин кісткового мозку на 3-му місяці моніторингу рівня відповіді на терапію також є бажаним, але не обов'язковим. Обов'язковим є цитогенетичне дослідження методом ДЗХ кожні 6 місяців до досягнення повної цитогенетичної відповіді, потім кожні 12 місяців.

** FISH на клітинах крові також проводиться в разі неможливості отримання метафазних пластинок клітин кісткового мозку для проведення ДЗХ.

Рівень відповіді на терапію ІТК може бути оцінено або за допомогою молекулярних тестів, або тільки за допомогою цитогенетичних тестів, залежно від можливостей місцевої лабораторії, але, коли це можливо, рекомендується проведення і цитогенетичних, і молекулярних тестів, поки не буде досягнуто ПЦВ і ВМВ. Потім може бути достатньо РК-ПЛР. Мутаційний аналіз звичайним секвенуванням Сенгера рекомендується у разі прогресування, невдачі і застереження. У разі невдачі, застереження та розвитку мієлодиспластичних ознак (неочікувана лейкопенія, тромбоцитопенія або анемія), рекомендовано проведення методу диференціального забарвлення хромосом (ДЗХ) метафазних клітин кісткового мозку.

FISH = флуоресцентна гібридизація in situ. КХА/Ph- = клональні хромосомні аномалії в Ph- клітинах

4.3.3. Визначення відповіді на ІТК (будь-які ІТК), перша лінія

	Оптимальна відповідь	Застереження	Невдача
Базовий рівень	Н/д	- Високий ризик, або - КХА/Ph ⁺ , основний сценарій еволюції	Н/д
3 місяці	BCR-ABL1 ≤ 10 % та/або Ph ⁺ ≤ 35 %	BCR-ABL1 > 10 %, та/або Ph ⁺ 36-95 %	Немає ПГВ, та/або Ph ⁺ > 95 %
6 місяців	BCR-ABL1 < 1 % та/або Ph + 0	BCR-ABL1 1-10 %, та/або Ph + 1-35 %	BCR-ABL1 > 10 %, та/або Ph + > 35 %
12 місяців	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	BCR-ABL1 0,1-1 %	BCR-ABL1 > 1 %, та/або Ph + > 0
Потім, і в будь-який час	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	ССА/Ph- (-7, or 7q)	Втрата ПГВ Втрата ПЦВ Підтверджена втрата ВМВ* Мутації КХА/Ph +
* У двох послідовних тестах, один з яких з рівнем транскриптів BCR-ABL1 ≥ 1 %. Н/д = немає даних. ВМВ = BCR-ABL1 ≤ 0,1 % = МВ ^{3.0} або краще. КХА/Ph ⁺ = клональні хромосомні аномалії в Ph ⁺ клітинах. КХА/Ph- = клональні хромосомні аномалії в Ph- клітинах			

Визначення є однаковим для пацієнтів в ХФ, ФА і БК, і застосовується до терапії другої лінії, коли лікування першої лінії було змінене через непереносимість. Відповідь може бути оцінена за допомогою молекулярного або цитогенетичного методу, але, коли це можливо, рекомендуються обидва. Порогові значення були використані для визначення меж між оптимальним значенням і застереженням, а також між застереженням і невдачею. Оскільки порогові значення піддаються коливанням, у випадку цитогенетичних або молекулярних даних, близьких до вказаних значень, рекомендується повторення досліджень. Через 12 місяців, якщо досягається ВМВ, відповідь може бути оцінена за допомогою РК-ПЛР кожні 3-6 місяців, а цитогенетичні тести потребуються лише у разі відмови або якщо немає можливості провести стандартизоване молекулярне тестування, або у разі ознак субоптимальної відповіді або невдачі лікування. Зверніть увагу, що ВМВ (МВ або краще) є оптимальним для виживаності, але більш глибока відповідь, ймовірно, буде необхідною для успішного припинення лікування.

4.3.4. Визначення відповіді на 2-гу лінію терапії, у разі невдачі іматинібу

	Оптимальна відповідь	Застереження	Невдача
Базовий рівень	Н/д	Немає ПГВ або втрата ПГВ на іматиніб, або недостатня ЦВ ІТК першої лінії ТКІ, або високий ризик	Н/д
3 місяці	BCR-ABL1 $\leq$ 10 % та/або Ph+ < 65 %	BCR-ABL1 > 10 % та/або Ph+ 65-95 %	Немає ПГВ або Ph+ > 95 %, або нові мутації
6 місяці	BCR-ABL1 $\leq$ 10 % та/або Ph + < 35 %	Ph+ 35-65 %	BCR-ABL1 > 10 %, та/або Ph + > 65 %, та/або нові мутації
12 місяців	BCR-ABL1 < 1 % та/або Ph + 0	BCR-ABL1 1-10 % та/або Ph+ 1-35 %	BCR-ABL1 > 10 %, та/або Ph + > 35 %, та/або Нові мутації
Потім, і в будь-який час	BCR-ABL1 $\leq$ 0,1%	ССА/Ph- (-7 or 7q-) або BCR-ABL1 > 0,1 %	Втрата ПГВ або втрата ПЦВ, або ЧЦВ Нові мутації Підтверджена втрата ВМВ* КХА/Ph +
* У двох послідовних тестах, один з яких з рівнем транскриптів BCR-ABL1 $\geq$ 1 %. Н/д = немає даних. КХА/Ph+ = клональні хромосомні аномалії в Ph+ клітинах. КХА/Ph- = клональні хромосомні аномалії в Ph- клітинах			

4.3.5. Визначення подальшої стратегії ведення хворих відповідно до результату оцінки відповіді на терапії ХМЛ

Рівень відповіді	Рекомендація
Оптимальна відповідь	Продовження, специфічної терапії, яка обрана.
Невдача	Зміна терапії, яка проводиться.
Застереження	Оцінка перебігу захворювання та рівень відповіді на специфічну терапію потребують частішого контролю, що дозволяє своєчасно змінити терапію у разі визначення її невдачі.

4.3.6. Визначення стратегії ведення хворих на ХМЛ відповідно до результату визначення точкових мутацій кіназного домену BCR-ABL1

Мутації	Рекомендована терапія
T315I	Розглядається алоТСК
V299I	Розглядається нілотиніб
T315A	Розглядається нілотиніб або іматиніб
F317L/V/I/CY	Розглядається нілотиніб
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	Розглядається алоТСК
Інші мутації	Розглядається терапія високими дозами іматиніб (800 мг/доба) або нілотиніб

4.4. Реабілітація

Реабілітація пацієнтів, які перенесли лікування з приводу ХМЛ, направлена на позбавлення медичних, соціальних, трудових проблем. Важливою є психосоціальна та трудова реабілітація, яка може бути реалізована як індивідуальна робота з психологом, так і шляхом участі пацієнтів в діяльності волонтерських організацій, асоціацій пацієнтів хворих на ХМЛ.

V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі – ЛКПМД (КМП)) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛКПМД (КМП), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.kiev.ua/>.

5.1. Вимоги до установ, що надають первинну медичну допомогу

5.1.1. Кадрові ресурси

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі терапевти дільничні, які повинні періодично підвищувати кваліфікацію з питань діагностики та паліативної допомоги при злоякісних новоутворюваннях на короткотермінових курсах в регіональному онкологічному закладі. В сільській місцевості допомога може надаватись фельдшерами (медичними сестрами загальної практики).

5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

5.2. Вимоги до установ, що надають вторинну медичну допомогу

5.2.1. Кадрові ресурси

Лікар-гематолог. Медичні сестри (фельдшери). Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, рентгенолога, лікаря-лаборанта.

5.2.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Рентгенодіагностичне обладнання, ультразвуковий діагностичний апарат, електрокардіограф, лабораторне обладнання, загальноклінічне обладнання та інше відповідно до табеля оснащення.

5.3. Вимоги до установ, що надають третинну медичну допомогу

5.3.1. Кадрові ресурси

Лікарі: гематолог. Медичні сестри (фельдшери). Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів інших спеціальностей: з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, радіолог, рентгенолог, ендоскопіст, анестезіолог, лікар-лаборант, патологоанатом.

5.3.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу онкологічним хворим.

Лікарські засоби (нумерація не визначає порядок призначення)

1. Антинеопластичні засоби: Гідроксисечовина, Іматиніб, Нілотиніб, Цитарабін.
2. Інтерферони: Інтерферон альфа-2b.
3. Колонієстимулюючі фактори: гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор.

VI. Індикатори якості медичної допомоги

6.1. Перелік індикаторів

- 6.1.1. Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта локального протоколу ведення пацієнта зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин;
- 6.1.2. Наявність у закладі спеціалізованої допомоги локального протоколу ведення пацієнта з ХМЛ;
- 6.1.3. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан впродовж звітного періоду.
- 6.1.4. Відсоток випадків ХМЛ, виявлених впродовж звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
- 6.1.5. Виживаність пацієнтів з ХМЛ.
- 6.1.6. Відсоток випадків ХМЛ, виявлених впродовж звітного періоду, для яких діагноз підтверджено цитогенетично та/або молекулярно-генетично.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

6.2.1. А) Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта локального протоколу ведення пацієнта зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) на первинному рівні охорони здоров'я регіону. Якість медичної допомоги пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинним УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2015 р. – 90 %

2016 р. та подальший період – 100 %.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничними терапевтами (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів загальної практики - сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики - сімейних лікарів/дільничних терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями лімфоїдної, кровотворної та споріднених їм тканин (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікарем загальної практики - сімейним лікарем/дільничним терапевтом (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.2. А) Наявність у закладі спеціалізованої допомоги локального протоколу ведення пацієнта з ХМЛ.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам хворим на ХМЛ, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2015 рік – 90%

2016 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються закладами спеціалізованої допомоги, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника та наводиться у відсотках.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам з ХМЛ (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів спеціалізованої допомоги, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам хворим на ХМЛ (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий закладом охорони здоров'я, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з ХМЛ.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.3. А) Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан впродовж звітного періоду.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих пацієнтів, для яких не проводилося медичного огляду лікарем загальної практики - сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) впродовж звітного періоду. В первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду пацієнта, а також наявність або відсутність повторних загострень захворювання. Пацієнти, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора, навіть у випадку, якщо лікар загальної практики - сімейний лікар/дільничний терапевт (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги) має достовірну інформацію про те, що пацієнт живий та перебуває на території обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: лікар загальної практики - сімейний лікар/дільничний терапевт (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги). Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями/дільничними терапевтами (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки. При наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о), затвердженої наказом МОЗ України № 110 від 14 лютого 2012 року «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування» (далі - форма № 025/о) або

Реєстраційній карті хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о), затвердженій наказом МОЗ України № 302 від 27 грудня 1999 року «Про затвердження форм облікової статистичної документації, що використовується в поліклініках (амбулаторіях)» (далі - форма № 030-6/о) – автоматизована обробка.

Індикатор обчислюється лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничим терапевтом (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичних карт амбулаторного хворого (форма № 025/о, форма № 030-6/о).

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів/дільничих терапевтів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини), з ХМЛ, а також тих з них, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта впродовж звітного періоду.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ХМЛ, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги). Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма № 025/о);

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ХМЛ лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням відсутності або наявності рецидивів захворювання або проявів його прогресування. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма № 025/о), вкладний листок № 2 "Щорічний епікриз на диспансерного хворого"). Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.4. А) Відсоток випадків ХМЛ, виявлених впродовж звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз».

6.4.2. В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не

визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

б) Організація (заклад охорони здоров'я), що надає дані: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Чисельник та знаменник індикатора обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків ХМЛ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування. Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків ХМЛ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт морфологічного підтвердження діагнозу.

Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.5. А) **Виживаність пацієнтів з ХМЛ.**

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-річної, 2-річної, 3-річної, 4-річної, 5-річної відносної виживаності в розрізах за статтю та стадією хворих. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток пацієнтів, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток пацієнтів, що перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних про життєвий стан

пацієнтів, що перебувають на онкологічному обліку. При значній (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан пацієнтів, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки, слід зважати на загалом недостатню кількість хворих для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь. Дані відносної виживаності пацієнтів з ХМЛ, встановлені в 2000-2005 роках, наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України №11 «Рак в Україні, 2008-2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_11/pdf/6_13_surv_tbl.pdf). Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: Національний канцер-реєстр України.

б) Організація (заклад охорони здоров'я), що надає дані: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Показник відносної виживаності обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру. При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнти, які вибули з під диспансерного нагляду (відсутні відомості про життєвий стан пацієнта менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), цензуються.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів на ХМЛ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються хворі, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинні раки).

Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта пацієнта на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість хворих на ХМЛ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування, які прожили 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу.

Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.6. А) Відсоток випадків ХМЛ, виявлених впродовж звітного періоду, для яких діагноз підтверджено цитогенетично та/або молекулярно-генетично.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

б) Організація (заклад охорони здоров'я), що надає дані: Канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Чисельник та знаменник індикатора обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків ХМЛ, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування. Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків ХМЛ, зареєстрованих зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт цитогенетичного та/або молекулярно-генетичного підтвердження діагнозу.

Джерелом інформації є:

Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення (форма № 030-6/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

**В.о. директора Медичного департаменту
МОЗ України**

В. Кравченко

VII. Перелік літературних джерел, використаних при розробці уніфікованого клінічного протоколу

1. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Діагностика і лікування хронічного мієлоїдного лейкозу», 2015.
2. Наказ МОЗ України від 23.02.2000 № 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я».
3. Наказ МОЗ України від 30.12.1992 № 208 «Про заходи подальшого покращання і розвитку онкологічної допомоги населенню».
4. Наказ МОЗ України від 22.01.1996 № 10 «Про створення національного канцер-реєстру України».
5. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування».
6. Наказ МОЗ України від 17.07.1996 № 214 «Про заходи щодо поліпшення організації та підвищення якості гематологічної допомоги населенню України».
7. Наказ МОЗ України від 21.12.2009 № 954 «Про затвердження Примірною табеля оснащення основним медичним обладнанням та виробами медичного призначення лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу онкологічним хворим».
8. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 р. № 1150 «Про затвердження Примірною табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».
9. Наказ МОЗ України від 31.03.2015 № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
10. Наказ МОЗ України від 02.03.2011 № 127 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень».
11. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 734 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні планового лікування».
12. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 735 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні інтенсивного лікування».
13. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 739 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру».
14. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».

Додаток 1
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Хронічний мієлоїдний
лейкоз»

ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТА ІЗ ХРОНІЧНИМ МІЄЛОЇДНИМ ЛЕЙКОЗОМ

Діагноз хронічного мієлоїдного лейкозу встановлюється на підставі підтвердження наявності злоякісного новоутворення, яке походить із мієлоїдної тканини з t(9;22)(q3.4;q1.1), так званої філадельфійської хромосоми, яку визначають за допомогою цитогенетичного дослідження, і наявністю BCR-ABL транскрипту, який виявлено методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в зразках периферійної крові або кісткового мозку. Також, за даними цитогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень проводиться моніторування відповіді на терапію пацієнтів із ХМЛ. Тому ці обстеження необхідні для обґрунтованого вибору оптимального лікування.

Мета лікування – отримання максимального ефекту від терапії при мінімумі побічних явищ та збереженні високої якості життя пацієнтів.

***Необхідно пам'ятати, що план лікування визначає Ваш лікар з
урахуванням групи ризику і загального стану!***

Що повинен знати пацієнт, який отримує протипухлинну терапію

Що таке хіміотерапія?

Хіміотерапія – лікування лікарськими засобами, які мають протипухлинну дію, з метою знищення злоякісних пухлинних клітин в організмі. Хіміотерапевтичні препарати впливають на різні фази клітинного циклу, що призводить до загибелі клітин новоутворення. Але, одночасно токсична дія хіміопрепаратів негативно впливає і на здорові органи і тканини організму.

Які ускладнення можуть виникнути під час проведення терапії?

Нудота і блювання – найбільш часті ускладнення, що обумовлені поєднанням дій пухлинної інтоксикації та хіміопрепарату на блювотний центр в головному мозку, а також безпосередньою дією на слизову оболонку шлунку. Ступінь прояву залежить від препарату, який застосовується,

індивідуальної реакції пацієнта і коливається від незначної, тимчасової до постійної нудоти з частим блюванням.

Оскільки всі клітини організму, які швидко діляться, особливо клітини слизової оболонки ротової порожнини, уразливі до дії хіміопрепаратів, проведення хіміотерапії може призвести до розвитку локальної інфекції, утворення **ерозій і виразок** у ротовій порожнині.

В основі розвитку **кишкової дисфункції** лежить той же механізм ураження слизової оболонки. Клінічними ознаками кишкової дисфункції є біль в животі, який значно посилюється після прийому їжі, часті рідкі випорожнення з домішками слизу, у важких випадках – з кров'ю. Про появу всіх небажаних явищ необхідно повідомити Вашого лікуючого лікаря, який призначить терапію з метою запобігання або значного зменшення побічної дії хіміотерапевтичних препаратів.

Особливості харчування під час проведення протипухлинного лікування:

1. Під час кожного прийому їжі намагайтеся їсти поволі, щоб не виникало відчуття переповнення шлунку, їжте помалу впродовж всього дня.

2. Намагайтеся їсти тільки м'яку їжу, бажано кімнатної температури.

3. Надавайте перевагу термічно обробленій їжі.

4. Уникайте солодкої, жирної, гострої або дуже солоної їжі.

5. Ретельно пережовуйте їжу для поліпшення травлення.

6. Випивайте не менше 2 літрів рідини на день (негазована вода, морси, узвари, компоти), рідину пийте невеликими ковтками.

7. Ретельно дотримуйтесь гігієни ротової порожнини (проводьте обробку ротової порожнини розчином харчової соди або розчином хлоргексидину після прийому їжі).

8. Зубна щітка має бути м'якою, при тяжкому ураженні слизової оболонки роту використовувати зубну щітку не рекомендується, щоб уникнути додаткового травмування слизової оболонки.

9. Якщо вранці Вас турбує нудота, ще до того, як встати з ліжка, слід з'їсти трохи печива або шматочок хліба.

10. При сильній нудоті зробіть декілька глибоких вдихів, дихайте поволі, можна випити прохолодний освітлений несолодкий фруктовий сік або негазовану воду, в період найбільш сильної нудоти намагайтеся заснути.

11. Після їжі не лягайте одразу в ліжку, а посидьте в кріслі не менше двох годин.

12. Намагайтеся відволікатися від неприємних відчуттів, спілкуйтесь з друзями, слухайте музику, дивіться телевізор, читайте.

13. Впродовж 1-2 годин до і після введення протипухлинних ліків уникайте прийому їжі та рідини.

14. При виникненні нудоти або блювання, особливо впродовж 24–48 годин після чергового введення протипухлинних препаратів, повідомляйте про це лікуючого лікаря і виконуйте дані ним рекомендації.

Алопеція (облисіння) – часта побічна дія протипухлинної терапії. В деяких випадках може зменшитися тільки щільність волоссяного покриву, в інших відбувається повна втрата волосся. Проте, після закінчення хіміотерапії через деякий час волосся повністю відновлюється. Під час проведення протипухлинного лікування рекомендується:

1. Користуватися шампунями для сухого і пошкодженого волосся.
2. Розчісуватись м'якою щіткою.
3. Коротко стригтись.
4. Носити головні убори.

Слабкість і анемія. Зменшення кількості еритроцитів в крові під час лікування обумовлене ураженням кісткового мозку патологічними клітинами та токсичною дією хіміопрепаратів. Це призводить до зниження рівня гемоглобіну в крові, розвивається анемія. Вона супроводжується загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, запамороченням, частим серцебиттям і диханням. Крім того, причиною слабкості може бути масивний розпад пухлинних клітин на фоні хіміотерапії. Обов'язково повідомляйте лікуючого лікаря про розвиток зазначених явищ.

Інфекції. В результаті побічної дії хіміопрепаратів підвищується сприйнятливість організму до інфекцій. Причиною більшості інфекційних ускладнень при хіміотерапії можуть стати бактерії, які знаходяться на шкірі, в ротовій порожнині, в шлунково-кишковому тракті, в області статевих органів та зазвичай нешкідливі для організму. Іноді інфекційні ускладнення можуть виникнути навіть при ретельному дотриманні особистої гігієни. Про всі випадки підвищення температури, навіть незначного, необхідно повідомляти Вашого лікаря, оскільки може виникнути необхідність призначення антибактеріальної терапії.

Геморагічні ускладнення і кровоточивість. Зниження кількості тромбоцитів підвищує ризик кровоточивості, навіть при незначній травмі виникає рясна кровотеча, спонтанно з'являються крововиливи на шкірі та слизових оболонках, іноді носова або кровотеча з ясен. При появі кровохаркання, блювоти «кавовою гущею» і випорожнень чорного кольору необхідно терміново повідомити Вашого лікаря.

Пригнічення кровотворення. Найчастіше пригнічення кровотворення спостерігається через 7–14 днів після закінчення курсу хіміотерапії. В цей час необхідно дотримуватись ізолюваного режиму, не контактувати з особами, які мають ознаки інфекції, харчуватись тільки термічно обробленою їжею.

Вплив на статеву систему. Хіміотерапія може мати негативний вплив на статеві органи і їх функцію як у чоловіків, так і у жінок.. Вірогідність безпліддя слід обговорити з лікуючим лікарем ще до початку лікування. Термін відновлення репродуктивної функції залежить від виду хіміопрепаратів, їх дозування, кількості курсів хіміотерапії, а також віку пацієнта та його загального стану.

У чоловіків в результаті хіміотерапії може зменшитися кількість статевих клітин (сперматозоїдів), знизитися їх рухливість, що може стати причиною тимчасового або тривалого безпліддя.. Чоловіки, яким проводиться хіміотерапія, повинні користуватися ефективними контрацептивними засобами, оскільки деякі протипухлинні препарати викликають генетичні порушення в зародкових клітинах. Обговоріть з лікарем, коли після завершення лікування можна припинити застосовувати контрацептиви.

У жінок протипухлинні лікарські препарати можуть викликати порушення функції яєчників і призвести до гормональної перебудови організму. В результаті у багатьох жінок виникають порушення менструального циклу, іноді менструації взагалі припиняються, можуть з'явитись симптоми, схожі на прояви клімаксу: «припливи», відчуття жару, свербіння і сухість в області статевих органів. Для запобігання таким ускладненням застосовують спеціальні лікарські засоби. Рекомендується носити тільки бавовняну білизну, яка не перешкоджає вільній циркуляції повітря, та не носити тісну білизну або брюки.. Порушення функції яєчників, викликане побічною дією хіміотерапії, може призвести до тимчасового безпліддя, тривалість якого залежить від виду хіміопрепаратів, їх дозування, а також віку жінки. Оскільки хіміопрепарати можуть викликати розвиток вроджених вад плоду, під час хіміотерапії небажане настання вагітності, жінкам дітородного віку необхідно застосовувати ефективні контрацептивні засоби. Якщо вагітність наступила ще до встановлення діагнозу, в деяких випадках початок лікування відкладають до пологів. При необхідності проведення хіміотерапії в період вагітності, лікування починають, як правило, після 12-го тижня вагітності, коли ризик розвитку вроджених вад у плода знижується. Іноді необхідне штучне переривання вагітності.

Вплив на статеве життя. У багатьох пацієнтів зміни в цій сфері незначні або відсутні. Деякі пацієнти відзначають зниження статевого потягу внаслідок ряду психологічних, емоційних і фізичних чинників, які супроводжують хіміотерапію. Тому дуже важливо зберегти взаєморозуміння між подружжям (статевими партнерами) з цього делікатного питання. Хіміотерапія лише тимчасово впливає на статевий потяг і звичний характер статевого життя.

Грипоподібний синдром характерний при застосуванні моноклональних антитіл. Проявляється підвищенням температури, ознобом, головним болем, ломотою у всьому тілі. При появі будь-яких з вищевказаних симптомів під час проведення лікування повідомляйте про це Вашого лікаря. Пам'ятайте: грипоподібний синдром зустрічається, як правило, тільки при перших введеннях хіміопрепарату, при наступних введеннях більшість пацієнтів переносять лікування добре.

Пам'ятайте, що Ви отримуйте ефективне лікування, здатне повністю знищити пухлинні клітини, а ускладнення, пов'язані з лікуванням, тимчасові. Сучасна медицина досягла значних успіхів в профілактиці і лікуванні більшості важких ускладнень, пов'язаних з небажаною побічною дією протипухлинних лікарських препаратів.

Про всі небажані прояви обов'язково повідомляйте Вашого лікаря!

Додаток 2
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Хронічний мієлоїдний
лейкоз»

АлоТСК залишатиметься важливою для лікування пацієнтів, які не реагують на довгострокову терапію з ІТК. Для пацієнтів у ХФ трансплантація повинна бути запропонована лише за умови непереносимості або резистентності принаймні до одного з препаратів ІТК другого покоління. Пацієнти повинні контролюватися після трансплантації за допомогою РК-ПЛР і отримувати інфузії лімфоцитів донора і/або ІТК, залежно від того, що є більш клінічно відповідним. Пацієнти у БК повинні отримувати інтенсивну хіміотерапію з або без ІТК, з метою переходу до алоТСК, якщо досягнуто другу ХФ. Після алоТСК використовуються ІТК в якості підтримуючої терапії. Умови трансплантації мають бути мієлоаблативними, де це можливо. Пацієнти у ФП повинні бути розглянуті щодо аллоТСК, якщо оптимальна відповідь не досягнута з ІТК. Рекомендації, що стосуються алоТСК і терміни ідентифікації донорів, представлені в розділі IV пп. 4.2.1.

Додаток 3
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Хронічний мієлоїдний
лейкоз»

Схеми терапії

Назва схеми терапії	Склад схеми терапії
Іматиніб*	В ХФ 400 мг один раз на день 400 мг два рази на день В ФА 400 мг два рази на день В БК 400 мг два рази на день
Нілотиніб	В ХФ 300 мг два рази на день 400 мг два рази на день В ФА 400 мг два рази на день
Гідроксисечовина	20-40 мг/кг ваги
Інтерферон альфа-2b	1–3 день— 3млн МО на добу, 4–6 день — 6 млн МО на добу, 7–84 день— 9млн МО на добу, у наступному підтримка максимально переносимою дозою

* рекомендаціями ELN 2013 р. доза 600 мг раз на добу не зазначена

Додаток 4
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «Хронічний мієлоїдний
лейкоз»

Загальні критерії оцінки побічних ефектів лікування (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
Гемоглобін, г/л	< НМН-100 г/л	80-100 г/л	65-80 г/л	<65 г/л
Лейкоцити 10 ⁹ /л	< НМН – 3,0 x10 ⁹	2,0-2,9 x10 ⁹	1,0-1,9 x10 ⁹	< 1,0 x10 ⁹
Гранулоцити 10 ⁹ /л	< НМН - 1,5 x10 ⁹	1,0-1,4 x10 ⁹	0,5-0,9 x10 ⁹	< 0,5 x10 ⁹
Тромбоцити 10 ⁹ /л	< НМН - 75 x10 ⁹	50-74 x10 ⁹	25-49 x10 ⁹	< 25 x10 ⁹
Білірубін	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3,0 x ВМН	>3,0 – 10 x ВМН	> 10,0 x ВМН
Лужна фосфатаза	>ВМН -2.5xВМН	>2.5 -5 x ВМН	>5 -20,0 x ВМН	> 20,0 x ВМН
АСТ, АЛТ	>ВМН -2.5xВМН	>2,5 -5,0 xВМН	>5,0 - 20,0 xВМН	> 20,0 ВМН
Діарея	2-3 епізоди випорожнення на добу	4-6 епізодів на добу, або випорожнення декілька разів уночі	7-9 епізодів на добу, нетримання, синдром мальдсорбції	10 разів і більше на добу, кров'яна діарея, дегідратація, потребує в/в введення рідини
Нудота	Вживає помірну кількість їжі	Кількість їжі значно зменшена	Практично не вживає їжі	-
Блювота	1 раз на добу	2-5 разів на добу	6-10 разів на добу	>10 разів на добу
Мукозит/стоматит	Сверблячка, печія, еритема	Еритема, виразки, прийом їжі вільний	Виразки, важко приймати їжу, необхідна тільки рідка їжа	Приймати їжу неможливо. Некроз слизової оболонки.
Креатинин	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3 x ВМН	>3 – 6 x ВМН	> 6 x ВМН
Протеїнурія	0.15 – 1.0 г/24 год	>1.0 – 3.5 г/24год	>3.5 г/24 год	Нефротичний синдром

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
Гіперглікемія	>ВМН – 8.9 ммоль/л	>8.9 ммоль/л – 13.9 ммоль/л	>13.9 ммоль/л – 27.8 ммоль/л	>27.8 ммоль/л
Гіпоглікемія	< НМН - 3.0 ммоль/л	3.0 ммоль/л – 2.2 ммоль/л	2.2 ммоль/л – 1.7 ммоль/л	<1.7 ммоль/л
Гіпертермія	38 - 39°C	39°C-40°C	Більше 40°C впродовж ≤24 годин	Більше 40°C впродовж >24 годин
Алергічні реакції	Почервоніння або висип Медикаментозна лихоманка > 38C	Висип Почервоніння Кропивниця Задишка Медикаментозна лихоманка більше 38C	Симптоматичний бронхоспазм з або без кропивниці Набряк Гіпотонія	Анафілактичний шок
Волосся	Мінімальна втрата волосся	Помірна гніздова алопеція	Повна алопеція	
Порушення серцевого ритму	Середнє	Виразене	Серйозне	Погрожуюче життю
Гіпертензія	Асимптоматична, транзиторна, менше 24 годин >20 мм рт.ст. (діастолічне) або >150/100 мм рт.ст.	Періодична або постійна більше 24 годин >20 мм рт.ст. (діастолічне) або >150/100 мм рт.ст.	Вимагає більше одного лікарського засобу або більш інтенсивної терапії, ніж раніше	Погрожуюча життю
Периферичні нейропатії	Парестезії/ або зниження сухожильних рефлексів	Важкі парестезії, помірна слабкість	Нестерпні парестезії, втрата рухових реакцій	Параліч
Синдром лізису пухлини	--	--	Наявний	Загроза життю, потрібна інтенсивна терапія
Фебрильна нейтропенія	--	--	Наявна	Загроза життю, потрібна інтенсивна терапія
Екстравазація в місці введення	--	Еритема із супутніми симптомами (флебіт, біль, набряк)	Виразка або некроз тканин. Показане оперативне втручання	Стан загрожує життю, потрібна невідкладна терапія
Біль	Слабкий	Помірний	Сильний	Нестерпний, який потребує застосування наркотичних ЛЗ

НМН – нижня межа норми, ВМН – верхня межа норми