

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
29.07.2016 № 797

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

**ПЕРВИННИЙ, ПОСТПОЛІЦИТЕМІЧНИЙ ТА
ПОСТТРОМБОЦИТЕМІЧНИЙ МІЄЛОФІБРОЗ**

ВСТУП

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (далі – УКПМД) «Первинний, постполіцитемічний та посттромбоцитемічний мієлофіброз» розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини з метою створення єдиної комплексної та ефективною системи надання медичної допомоги пацієнтам з первинним, постполіцитемічним та посттромбоцитемічним мієлофіброзом. Заходи з профілактики, своєчасного виявлення даного захворювання та адекватного лікування дозволять суттєво поліпшити якість та зменшити витрати на медичну допомогу.

УКПМД розроблений на основі адаптованої клінічної настанови «Діагностика та лікування первинного, постполіцитемічного та посттромбоцитемічного мієлофіброзу», яка ґрунтується на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених в клінічних настановах – третинних джерелах, а саме:

1. British Journal of Haematology, Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis: 2012.
2. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis, 2012.
3. Clinical practice guidelines Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015.
4. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet, 2011.
5. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report, 2013.
6. Клінічні рекомендації діагностики і лікування гематологічних та онкологічних захворювань Німецького товариства гематології та онкології, 2014.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ ТА ВИЗНАЧЕНЬ, ЩО ВИКОРИСТАНІ В ПРОТОКОЛІ

алоТСК	алогенна трансплантація стовбурових клітин
АлАТ	аланінамінотрансфераза
АсАТ	аспартатамінотрансфераза
БФ	бластна фаза
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГМКЛ	гострий мегакаріобластний лейкоз
ГМЛ	гострий мієлоїдний лейкоз
ЕМГ	екстрамедулярний гематопоез
ЕТ	есенціальна тромбоцитемія

КП	клінічне покращення
КТ	комп'ютерна томографія
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
ЛПМД	локальний протокол медичної допомоги
МФ	мієлофіброз
МРТ	магнітно-резонансна томографія
ПВ	повна відповідь
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПМФ	первинний мієлофіброз
Пост-СП МФ	постполіцитемічний мієлофіброз
Пост-ЕТ МФ	посттромбоцитемічний мієлофіброз
ПР	повна ремісія
СП	справжня поліцитемія
УЗД	ультразвукова діагностика
УКПМД	уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ЧР	часткова ремісія
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System, Динамічна міжнародна прогностична бальна система
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group, Східна об'єднана онкологічна група
HLA	Human Leukocyte Antigens, комплекс гітосумісності людини
IPSS	International Prognostic Scoring System, Міжнародна прогностична бальна система
IWG-MRT	International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment, Міжнародна робоча група з дослідження і лікування мієлофіброзу

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз: Первинний мієлофіброз, постполіцитемічний мієлофіброз, посттромбоцитемічний мієлофіброз

1.2. Шифр згідно з МКХ-10: D 47.1

1.3. Протокол призначений для: лікарів загальної практики - сімейних лікарів, лікарів-терапевтів дільничних, лікарів-дерматологів, лікарів-онкологів, лікарів-радіологів, лікарів з променевої терапії, лікарів-патологоанатомів, лікарів, що провадять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи-підприємці, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з первинним, постполіцитемічним та посттромбоцитемічним мієлофіброзом, керівників закладів охорони здоров'я різних форм власності та підпорядкування.

1.4. Мета: визначення комплексу заходів з раннього та своєчасного виявлення, діагностики та лікування первинного, постполіцитемічного та посттромбоцитемічного мієлофіброзу, а також медичної допомоги після закінчення спеціального лікування пацієнтам старшим за 18 років.

1.5. Дата складання протоколу: липень 2016 року.

1.6. Дата перегляду протоколу: липень 2019 року.

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

Кравченко Василь Віталійович	директор Медичного департаменту МОЗ України, голова робочої групи;
Клименко Сергій Вікторович	завідувач відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія», заступник голови з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.м.н., заступник голови з методологічного супроводу;
Бєбешко Володимир Григорович	завідувач відділу гематології та трансплантології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», голова проблемної комісії «Гематологія та трансфузіологія» МОЗ та НАМН України, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор;

Галкін Федір Миколайович	завідувач імуногістохімічної лабораторії Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Горова Елла Володимирівна	заступник начальника Управління – начальник відділу контролю якості надання медичної допомоги Управління ліцензування та якості медичної допомоги МОЗ України;
Горяїнова Надія Валеріївна	заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», к.м.н.;
Дягіль Ірина Сергіївна	завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», д.м.н.;
Захарцева Любов Михайлівна	завідувач патологоанатомічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру, д.м.н.;
Костюкевич Оксана Михайлівна	науковий співробітник наукового відділу внутрішньої медицини Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, к.м.н.;
Масляк Звенислава Володимирівна	завідувач відділення гематології Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», д.м.н.;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Міщенко Ольга Юріївна	науковий співробітник відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», к.м.н.;
Ніколаєнко- Камишова Тетяна Петрівна	лікар міського гематологічного центру Комунального закладу «Міська багатопрофільна клінічна лікарня №4» м. Дніпропетровськ, к.м.н.;

Новак Василь Леонідович	директор Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», д.м.н., професор;
Парамонов Віктор Володимирович	головний лікар Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Полубень Лариса Олександрівна	аспірант відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»;
Хоменко Віктор Іванович	головний лікар Київського центру трансплантації кісткового мозку, к.м.н.;
Шатрова Клавдія Михайлівна	доцент кафедри патологічної, топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча патологічна анатомія», к.м.н.;
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 Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Рубцова Євгенія Ігорівна	експерт Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

Шилкіна Олена
Олександрівна начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документа можна завантажити на офіційному сайті МОЗ України: <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-технологічних документів: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>

Рецензенти

Видиборець
Станислав
Володимирович завідувач кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;

Крячок Ірина
Анатоліївна науковий керівник відділення консервативних методів лікування Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н., професор;

Третяк Наталія
Миколаївна завідувач відділення захворювань системи крові Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології Національної академії медичних наук України», д.м.н., професор.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Мієлопроліферативний мієлофіброз (МФ) може виникнути вперше – первинний мієлофіброз (ПМФ) або розвинути з іншого мієлопроліферативного новоутворення, а саме зі справжньої поліцитемії (СП) та есенціальної тромбоцитемії (ЕТ), спричиняючи пост-СП МФ і пост-ЕТ МФ відповідно. Захворюваність на ПМФ у світі коливається від 0,5 до 1,5 випадків на 100 тис. населення. У свою чергу, за даними багаточислених досліджень 10-20 % випадків СП протягом 15-ти років прогресують у пост-СП МФ, а в 10 % пацієнтів з ЕТ через 10 років після маніфестації захворювання виникає пост-ЕТ МФ. Розповсюдженість ПМФ серед чоловічої та жіночої статі однакова. Проте, деякі автори визначають незначне превалювання ПМФ серед жінок, ніж серед чоловіків (1,6:1,0), що зникає зі збільшенням віку хворих. Не виявлено ніякої істотної етнічної чи географічної схильності до виникнення нозології. Медіана маніфестації захворювання становить 54-67 років.

В Україні у 2015 р. захворюваність на ПМФ становила 0,54 випадки на 100 тис. населення, (абсолютна кількість дорівнювала 209 випадкам), а поширеність – 4,14 на 100 тис. населення (абсолютна кількість дорівнювала 1614 випадкам).

II. Загальна частина

Даний уніфікований клінічний протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови «Діагностика та лікування первинного, постполіцитемічного та посттромбоцитемічного мієлофіброзу», в якій наведені дані щодо діагностики та лікування хворих на ПМФ, пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ. Положення та обґрунтування уніфікованого клінічного протоколу, побудованого на доказах і спрямовані на створення єдиної комплексної ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із ПМФ, пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ, охоплюючи всі її етапи. Своєчасне діагностування ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ дозволить суттєво поліпшити його прогноз та зменшити витрати на надання медичної допомоги хворим.

Незалежно від того, чи є МФ первинним (ПМФ) або вторинним неопластичним процесом (пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ), він характеризується клональною проліферацією гемопоетичних стовбурових клітин, пов'язаною зі змінами стромального малюнку, атипією мегакаріоцитарного паростка, збільшенням рівня запальних та проангіогенних цитокінів.

Мієлопроліферативний МФ є молекулярно та клінічно гетерогенним захворюванням. Клінічні ознаки МФ різноманітні та включають конституціональні симптоми (втрата ваги тіла > 10% впродовж 6-ти місяців, нічна пітливість, лихоманка нез'ясованого генезу (> 37,5°C) або біль у кістках), прогресуючу анемію, появу в периферичній крові краплевидних еритроцитів, лейкопенію або лейкоцитоз, лейкоеритробластоз – появу в периферичній крові мієлобластів та еритробластів, тромбоцитопенію або тромбоцитоз, підвищення

концентрації лактатдегідрогенази (ЛДГ), мультиорганний екстрамедулярний гематопоез (ЕМГ), що найчастіше викликає гепатомегалію і спленомегалію. Пацієнти із захворюванням на пізній стадії неопластичного процесу зазвичай характеризуються наявністю конституціональних симптомів, клінічною маніфестацією симптомів, що асоційовані зі спленомегалією та гепатомегалією (болі в черевній порожнині, відчуття швидкого насичення їжею, ознаки інфаркту селезінки та портальної гіпертензії), розвитком вторинної легеневої гіпертензії, прогресуючим ураженням кісткового мозку та симптомами трансформації в гостру лейкемію.

Верифікація ПМФ на сьогодні здійснюється згідно з діагностичними критеріями ВООЗ (2008) та ґрунтується на комбінації результатів гістоморфологічного дослідження трепанобіоптату кісткового мозку з молекулярно-генетичним аналізом зразків кісткового мозку або периферичної крові, метою якого є визначення мутації *JAK2 V617F* або інших клональних молекулярних маркерів (*MPL W515K/L*, мутація *CALR* або ін.) та оцінці клініко-гематологічних показників. Діагностування пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ згідно з діагностичними критеріями пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ, окрім гістоморфологічного, клініко-гематологічного, молекулярно-генетичного обстеження, потребує документального підтвердження наявності в анамнезі верифікованого діагнозу СП і ЕТ відповідно. У випадку прогресування ПМФ та розвитку гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ), за відсутності показань або наявності протипоказань для продовження спеціального протипухлинного лікування, пацієнти потребують проведення заходів із паліативної допомоги, а також симптоматичного лікування.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі та лікарі-терапевти дільничні відіграють ключову роль в організації раннього виявлення ПМФ, пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ, сприянні виконанню рекомендацій спеціалістів щодо лікування мієлопроліферативного неопластичного процесу та оцінки відповіді на специфічну терапію, у забезпеченні належної симптоматичної та паліативної допомоги. Суттєву допомогу в роботі лікарям загальної практики – сімейним лікарям, лікарям-терапевтам дільничним надають фельдшери та сестри медичні загальної практики – сімейної медицини.

III. Основна частина

3.1. ПЕРВИННА МЕДИЧНА ДОПОМОГА

1. Первинна профілактика

Положення

Первинна профілактика ПМФ включає: попередження канцерогенної дії зовнішніх та внутрішніх факторів, нормалізацію харчування, здоровий спосіб життя, підвищення стійкості організму до шкідливих факторів оточуючого середовища.

Обґрунтування

Відсутні дані щодо специфічної профілактики ПМФ.

Фактори ризику розвитку ПМФ:

- контакт з ацетатом свинцю, сапоніном, бензолом;
- висока доза іонізуючого опромінення;
- вірус лейкемії Раушера, вірус саркоми S37, вірус мієлопроліферативної лейкемії;
- високі дози естрогенів;
- введення антикістковомозкової сироватки;
- спадковість.

Необхідні дії лікаря

1.1. Всіх осіб, які отримують медичну допомогу в лікаря загальної практики – сімейного лікаря / лікаря-терапевта дільничного, скеровувати на профілактичний огляд щодо онкологічної та гематологічної патології – онкопрофогляд, огляд лікаря-гематолога 1 раз на рік.

1.2. Рекомендувати уникати впливу факторів ризику розвитку ПМФ, що пов'язані зі способом життя та оточуючим середовищем.

2. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнти з конституціональними симптомами (втрати ваги тіла > 10% впродовж 6-ти місяців, нічна пітливість, лихоманка нез'ясованого генезу (> 37,5°C) або біль у кістках), спленомегалією, гепатомегалією, а також із лейкопенією або лейкоцитозом, лейкоеритробластозом – появою в периферичній крові мієлобластів та еритробластів, тромбоцитопенією або тромбоцитозом, анемією, краплевидними еритроцитами, підвищенням концентрації ЛДГ за результатами аналізу крові, який проведено з будь-якого приводу, мають бути направлені до лікаря-гематолога після виключення інфекційного та аутоімунного процесу впродовж 10-ти днів.

Обґрунтування

Зважаючи на те, що верифікація ПМФ ґрунтується не тільки на оцінці клініко-гематологічних показників, але і на комбінації її результатів із даними гістоморфологічного дослідження трепанобіоптату кісткового мозку, молекулярно-генетичного аналізу зразків кісткового мозку або периферичної крові з визначенням мутації *JAK2 V617F* або інших клональних молекулярних маркерів (*MPL W515K/L*, мутація *CALR* або ін.), вона здійснюється виключно при наданні спеціалізованої медичної допомоги. Тому діяльність лікарів, які надають первинну медичну допомогу щодо виявлення ПМФ полягає в своєчасному визначенні симптомів характерних для нього та скеруванні пацієнта на спеціалізовану медичну допомогу. Наявність конституціональних симптомів, гепатомегалії, спленомегалії, лейкопенії або лейкоцитозу з ознаками порушення диференціації, тромбоцитопенії або тромбоцитозу, анемії може бути при деяких інфекційних та аутоімунних захворюваннях, які потрібно

виключити перед направленням пацієнта з підозрою на ПМФ до лікаря-гематолога.

Необхідні дії лікаря

2.1. Збір скарг та анамнестичних даних (див. пп. 4.1.1 п. 4.1 Розділу IV).

2.2. Фізикальний огляд, спрямований на визначення розмірів печінки та селезінки, ознак портальної гіпертензії, розмірів лімфатичних вузлів, ознак негепатолієнального екстрамедулярного гемопоезу (ЕМГ).

2.3. Лабораторне дослідження крові. В клінічному аналізі крові проводиться визначення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів із їх формулою, тромбоцитів та ШОЕ. В біохімічному аналізі крові визначається рівень білірубіну, загального білку, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), ЛДГ, креатиніну та сечової кислоти.

2.3. Виключити інфекційний та аутоімунний характер патологічного процесу.

2.4. Направити пацієнта зі стійкими змінами показників периферичної крові, зі збільшенням селезінки та/ або печінки, конституціональними симптомами, за умови відсутності позитивної динаміки, впродовж 10-ти днів на спеціалізовану медичну допомогу за місцем реєстрації або інше – за бажанням пацієнта.

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів із ПМФ, пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ призначається на спеціалізованій медичній допомозі.

Обґрунтування

Доведено, що спеціальне протипухлинне лікування сприяє досягненню довгострокової ремісії, збільшенню тривалості та якості життя хворих на ПМФ, пост-СП МФ і пост-ЕТ МФ.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнту фізіотерапевтичні процедури.

3.2. Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом всіх рекомендацій лікаря-гематолога та інших спеціалістів, а також надавати інформацію на основі даних адаптованої клінічної настанови «Діагностика та лікування первинного, постполіцитемічного та посттромбоцитемічного мієлофіброзу» та пам'ятки «Пам'ятка для пацієнта з первинним, постполіцитемічним та посттромбоцитемічним мієлофіброзом» (див. Додаток 1).

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнти, які отримують специфічну терапію ПМФ JAK2 інгібіторами, цитостатиками, еритропоетинами, глюкокортикоїдами та ін. препаратами або перенесли агресивну індукційну терапію з наступною консолідацією алогенною

трансплантацією стовбуровими клітинами (алоТСК), спленектомію, променеву терапію перебувають на обліку в лікаря загальної практики – сімейного лікаря / лікаря-терапевта дільничного, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій спеціалістів.

Пацієнт під час диспансерного спостереження своєчасно скеровується до лікаря-гематолога за появи підозри на прогресію захворювання для проведення оцінки відповіді на специфічну терапію та її модифікації за необхідності. Пацієнту надається симптоматичне лікування, що спрямоване на корекцію патологічних симптомів із боку різних органів та систем, лікування інших захворювань, підтримку якості життя, при необхідності пацієнт скеровується на вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

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

Обґрунтування

Існують докази, що раннє виявлення відсутності відповіді на специфічну терапію та прогресування мієлопроліферативного неопластичного процесу сприяє своєчасній корекції лікування, збільшує виживаність, поліпшує якість життя хворих на ПМФ, пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ. Тому під час проведення специфічної терапії ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ різними групами препаратів, після завершення індукційних протоколів лікування з послідуєчим проведенням алоТСК, після спленектомії і променевої терапії пацієнт потребує постійного нагляду лікаря загальної практики – сімейного лікаря / лікаря-терапевта дільничного.

Деякі форми психотерапії приносять користь пацієнтам, хворим на гематологічні захворювання, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

4.1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану диспансеризації (див. пп. 5 п. 3.3 Розділу III).

4.2. Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).

4.3. Взаємодіяти з лікарем-гематологом, щоквартально уточнювати списки пацієнтів, які перебувають на диспансерному обліку, обмінюватись медичною інформацією про стан пацієнтів.

4.4. Надавати інформацію пацієнтам, які отримують специфічну терапію ПМФ *JAК2* інгібіторами, цитостатиками еритропоетинами, глюкокортикоїдами та ін. препаратами або перенесли індукційну терапію з наступною консолідацією алоТСК, спленектомію, променеву терапію, або особам, які доглядають за хворими щодо можливих безпосередніх і віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з потребою в оцінці відповіді, високою небезпекою прогресії захворювання або виникнення іншої неоплазії.

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

4.6. Збір скарг та анамнестичних даних (див. пп. 4.1.1 п. 4.1 Розділу IV).

4.7. Періодичний фізикальний огляд, спрямований на визначення розмірів печінки та селезінки, лімфатичних вузлів, наявності вогнищ негепатолієнального екстрамедулярного ураження мієлопроліферативним неопластичним процесом.

Бажані

Навчання навичок комунікації з пацієнтами, хворими на ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ під час курсів підвищення кваліфікації на базі гематологічного стаціонару, розроблені на основі рекомендацій психологів.

3.2. ВТОРИННА (СПЕЦІАЛІЗОВАНА) МЕДИЧНА ДОПОМОГА

1. Діагностика

Положення протоколу

Діагноз ПМФ встановлюється на вторинній (спеціалізованій) медичній допомозі, у складних випадках пацієнт скеровується на третинну (високо спеціалізовану медичну допомогу).

Обґрунтування

Зважаючи на те, що верифікація ПМФ ґрунтується не тільки на оцінці клініко-гематологічних показників, але і на комбінації її результатів із даними гістоморфологічного дослідження трепанобіоптату кісткового мозку, молекулярно-генетичного аналізу зразків кісткового мозку або периферичної крові з визначенням мутації *JAK2 V617F* або інших клональних молекулярних маркерів (*MPL W515K/L*, мутацій *CALR*, або ін.), вона здійснюється виключно на третинній (високоспеціалізованій) медичній допомозі. Тому діяльність лікарів, що надають вторинну медичну допомогу, щодо виявлення ПМФ полягає у своєчасному визначенні симптомів характерних для нього та скеруванні пацієнта на спеціалізовану медичну допомогу. Наявність конституціональних симптомів, гепатомегалії, спленомегалії, лейкопенії або лейкоцитозу з ознаками порушення диференціації, тромбоцитопенії або тромбоцитозу, анемії може бути при низці інфекційних та аутоімунних захворювань, отже їх потрібно виключити перед направленням пацієнта з підозрою щодо ПМФ до лікаря-гематолога.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

2.1. Збір скарг та анамнестичних даних (див. пп. 4.1.1 п. 4.1 Розділу IV).

2.2. Фізикальний огляд, спрямований на визначення розмірів печінки та селезінки, ознак портальної гіпертензії, лімфатичних вузлів, наявності вогнищ екстрамедулярного ураження мієлопроліферативним неопластичним процесом.

2.3. Лабораторні дослідження крові:

- розгорнутий загальний аналіз крові (рівень гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів із диференційованим визначенням їх кількості, тромбоцитів,

ретикулоцитів та ШОЕ);

- біохімічний аналіз крові (ЛДГ, білірубін, загальний білок, АлАТ, АсАТ, гамма-глутамілтранспептидаза (γ -ГТ), рівень глюкози, креатинін, сечова кислота, лужна фосфатаза, калій, кальцій, натрій);

- обстеження на сифіліс, гепатити, ВІЛ.

2.4. Інструментальні дослідження:

- ЕКГ;

- рентгенографія органів грудної клітки в 2-х проєкціях;

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

2.5. Консультація лікарів (за показаннями):

- інфекціоніста;

- ревматолога;

- гастроентеролога;

- гінеколога та ін.

2.6. За появи в процесі обстеження підозри щодо ПМФ, виключити інфекційний та аутоімунний характер процесу. За відсутності позитивної динаміки – направити пацієнта впродовж 10-ти днів на спеціалізовану медичну допомогу за місцем реєстрації або інше – за бажанням пацієнта.

2. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів із ПМФ призначають та корегують виключно на спеціалізованій медичній допомозі.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнтам фізіотерапевтичні процедури.

3.2. При зверненні пацієнта, який отримує специфічне лікування ПМФ *JAК2* інгібіторами, цитостатиками, еритропоєтинами, глюкокортикоїдами та ін. препаратами або переніс індукційну терапію з наступною консолідацією алоТСК, спленектомію, променеву терапію сприяти виконанню ним рекомендацій лікаря-гематолога щодо режиму оцінки відповіді на терапію та корекцію останньої. Контролювати дотримання рекомендацій хворим інших спеціалістів, а також проводити огляд з метою виявлення безпосередніх або віддалених ускладнень спеціального лікування.

3. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнти, які отримують специфічне лікування ПМФ *JAК2* інгібіторами, цитостатиками, еритропоєтинами, глюкокортикоїдами та ін. препаратами або перенесли індукційну терапію з наступною консолідацією алоТСК, спленектомію, променеву терапію перебуває на обліку в лікаря-гематолога, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом усіх рекомендацій спеціалістів.

Пацієнт із ПМФ під час диспансерного спостереження направляється до

лікаря-гематолога за підозри щодо прогресування мієлопроліферативного неопластичного процесу, для проведення оцінки відповіді на специфічну терапію та її модифікації за необхідності. Пацієнту надається симптоматичне лікування, яке спрямоване на корекцію патологічних симптомів з боку органів та систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, направлення на вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

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

Обґрунтування

Існують докази, що раннє виявлення відсутності відповіді на специфічну терапію, прогресії мієлопроліферативного неопластичного процесу сприяє своєчасній корекції лікування та збільшує виживаність, поліпшує якість життя пацієнтів з ПМФ, пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ. Тому під час проведення специфічної терапії ПМФ, пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ різними групами препаратів, після завершення високодозової індукційної терапії з послідуною консолідацією алоТСК, спленектомії, променевої терапії пацієнт потребує постійного нагляду лікаря загальної практики – сімейного лікаря / лікаря-терапевта дільничного.

Деякі форми психотерапії приносять користь пацієнтам, хворим на гематологічні захворювання, оскільки мають позитивний вплив на якість життя пацієнта.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

Організація надання медичної допомоги пацієнтам, які перебувають на специфічній терапії ПМФ, пост-СП МФ та пост-ТЕ МФ або після проведення індукційної терапії з послідуною консолідацією алоТСК, спленектомії, променевої терапії.

Бажані

При зверненні лікаря загальної практики – сімейного лікаря / лікаря-терапевта дільничного 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 і оцінки відповіді на специфічну терапію, що зумовлено високим ризиком відсутності відповіді на останню та виникненням прогресії мієлопроліферативного неопластичного процесу або іншого новоутворення.

Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на ПМФ, пост-СП МФ та пост-ТЕ МФ на третинну (високоспеціалізовану) допомогу:

1. Розгорнутий загальний аналіз крові;
2. Біохімічний аналіз крові;
3. Висновок спеціаліста з інфекційних та аутоімунних захворювань;
4. Висновок рентгенолога, рентгенологічні знімки органів грудної клітки в 2-х проекціях додаються обов'язково;

5. Висновок УЗД дослідження (печінки та селезінки), УЗД-знімки додаються обов'язково.

3.3. ТРЕТИННА (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНА) МЕДИЧНА ДОПОМОГА

1. Діагностика

Положення протоколу

Діагностування ПМФ здійснюється на третинній (високоспеціалізованій) допомозі згідно з діагностичними критеріями ПМФ ВООЗ (2008) на підставі результатів морфологічного дослідження трепанобіоптату кісткового мозку, молекулярно-генетичного аналізу зразків кісткового мозку або периферичної крові з визначенням мутації *JAK2 V617F*, або інших клональних молекулярних маркерів (*MPL W515K/L* або ін.) та клініко-гематологічного обстеження (див. пп. 4.1.2 п. 4.1 Розділу IV).

Верифікація пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ здійснюється згідно з діагностичними критеріями пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ. Окрім клініко-гематологічного, а також молекулярно-генетичного обстеження, необхідним є документальне підтвердження наявності в анамнезі встановленого діагнозу СП і ЕТ відповідно (див. пп. 4.1.3 п. 4.1 Розділу IV).

Після верифікації діагнозу визначається фаза ПМФ. Перед початком лікування необхідно проаналізувати прогностичні фактори та визначити групу ризику, до якої належить пацієнт за шкалою IPSS, DIPSS або DIPSS-Plus з метою оцінки прогнозу перебігу ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ та вибору стратегії лікування хворого (див. пп. 4.1.6 п. 4.1 Розділу IV). Перед початком лікування ПМФ, пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ необхідно обстежити пацієнта з метою виявлення протипоказань до проведення специфічної терапії або її окремих варіантів.

Обґрунтування

Пацієнти можуть звернутись з конституціональними симптомами (> 10% втрати ваги тіла впродовж 6-ти місяців, нічна пітливість, лихоманка нез'ясованого генезу (> 37,5°C) або біль у кістках), спленомегалією, гепатомегалією, лейкопенією або лейкоцитозом, лейкоеритробластозом – появою в периферичній крові мієлобластів та еритробластів, тромбоцитопенією або тромбоцитозом, прогресуючою анемією, анізоцитозом, поїкілоцитозом та підвищенням концентрації в крові ЛДГ.

На момент верифікації ПМФ приблизно від 15 % до 30 % пацієнтів скарг не пред'являють. Зазвичай тригером діагностичного пошуку щодо ПМФ є суб'єктивно асимптоматична спленомегалія та лейкоцитоз.

Морфологічне дослідження трепанобіоптату кісткового мозку є незамінною складовою верифікації як ПМФ, так і пост-ЕТ МФ, пост-СП МФ. Критерієм ПМФ є гіперплазія мегакаріоцитів з їх атипією – малі і великі клітини з аберантним ядерно/цитоплазматичним співвідношенням, гіперхромним, нерегулярно-складчастим ядром. Мегакаріоцити утворюють

щільні кластери. Зазначені вище зміни мегакаріоцитарного паростку зазвичай супроводжуються ретикуліновим та/або колагеновим фіброзом. Обов'язковим є зазначення ступеня фіброзу, що визначається за шкалою, яку розроблено Європейським консенсусом градування мієлофіброзу або за Класичною шкалою стадіювання мієлофіброзу (див. пп. 4.1.4 п. 4.1 Розділу IV). Виділяють «префібротичну» – ранню стадію ПМФ. Тому, у випадку відсутності ретикулінового фіброзу, гіперплазія мегакаріоцитів з їх атипією повинна поєднуватися зі збільшенням клітинності кісткового мозку та гіперплазією гранулоцитарного паростку, а також редукцією еритропоезу, що дозволяє диференціювати ПМФ, ЕТ та СП. Складнощі діагностування ПМФ у «префібротичній» стадії полягають у тому, що малі критерії його верифікації – лейкоеритробластоз, збільшення рівня ЛДГ, анемія та спленомегалія, у більшості випадків, не спостерігаються на ранній стадії патологічного процесу. А для встановлення діагнозу ПМФ потрібно, щоб усі три великі критерії, а також два з трьох малих критерії були присутні.

Обов'язковим компонентом діагностики ПМФ є скринінг на наявність мутації V617F гена *JAK2* (якісна методика). Доцільність кількісного визначення алельного навантаження *JAK2* V617F мутацією для клінічного ведення хворих на ПМФ не доведена, окрім хворих після алоТСК. У *JAK2* V617F-негативних пацієнтів із підозрою щодо ПМФ проводиться скринінг на наявність мутації *MPLW515K/L*, *CALR*.

Скринінг на наявність мутацій в інших генах (*TET2*, *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*, *SH2B3*, *IKZF1*, *CBL*, *NRAS* та ін.) непередбачений в рутинному діагностичному алгоритмі ПМФ, проте він може застосовуватися виключно в клінічно складному діагностичному випадку, коли ідентифікація клональних маркерів дозволить підтвердити ПМФ.

Незамінною складовою діагностики ПМФ є виключення інших мієлопроліферативних неоплазій. Виключення присутності транскрипту *BCR-ABL1* (або реципрокної транслокації t(9;22)(q34;q11)) проводиться у випадку атипової для ПМФ морфогістологічної картини трепанобіоптату або якщо в пацієнта відсутня мутація в гені *JAK2* або *MPL*. Хромосомні транслокації в генах *PDGFRA* і *PDGFRB* повинні бути виключені за умови значної еозинофілії ($\geq 1,5 \times 10^9$ /л еозинофілів у периферичній крові тривалістю 6 місяців та більше).

За умови низького рівня феритину в пацієнта з підозрою щодо ПМФ, потрібно підтвердити відсутність відповіді на замісну терапію препаратами заліза, тобто недосягнення рівня гемоглобіну, який відповідає значенню необхідному для верифікації СП. У випадку відсутності клональних молекулярних маркерів ПМФ, необхідно виключити наявність інших патологічних процесів, що спроможні спричинити виникнення вторинного МФ (інфекційні, аутоімунні захворювання, інші хронічні запальні процеси, волосатоклітинна лейкемія або інші лімфопроліферативні неоплазії, мієлокарциноз, токсичні мієлопатії) (див. пп. 4.1.5 п. 4.1 Розділу IV), а також ознак дизеритропоезу та дизгранулоцитопоезу.

Під час первинної клінічної оцінки хворого, окрім фази ПМФ, повинна

бути визначена група ризику пацієнта за шкалою IPSS, що дозволить прогнозувати перебіг захворювання та обрати адекватну стратегію ведення пацієнта. Шкали DIPSS або DIPSS-Plus також можуть використовуватися для предикції перебігу ПМФ як на момент верифікації діагнозу, так і під час подальшого моніторингу пацієнта та корекції тактики ведення (див. пп. 4.1.6 п. 4.1 Розділу IV). Прогностична система DIPSS-Plus, на відміну від IPSS, має більшу дискримінаційну здатність щодо визначення медіани виживаності хворих на ПМФ.

Таким чином, під час клінічного обстеження, окрім зазначення віку, наявності конституціональних симптомів, кількості гемоглобіну, лейкоцитів, бластів в периферичній крові, тромбоцитів, трансфузійного статусу пацієнта, бажаним є визначення його каріотипу.

Отже, цитогенетичне дослідження за допомогою диференційного забарвлення хромосом (ДЗХ) метафаз клітин кісткового мозку з наступною оцінкою каріотипу пацієнта є бажаним діагностичним заходом. Несприятливий щодо виживаності каріотип при ПМФ включає в себе: +8, -7/7q-, -5/5q-, i17q, 12p-, 11q23, inv(3).

Шкали IPSS, DIPSS, DIPSS-Plus не були валідовані для прогнозування виживаності при пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ, проте, їх використання за цих станів також є доцільним.

Рекомендовано проведення типування потенційних кандидатів 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 ПМФ у бластній фазі (БФ), що є синонімом ГМЛ, обов'язковими, окрім вище наведених методів дослідження, є застосування лабораторних та інструментальних досліджень, що проводяться з метою діагностики та ведення гострих лейкозів.

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

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

1.1 Збір анамнестичних даних та первинний збір скарг за шкалою «Мієлопроліферативні неоплазми – загальна шкала симптомів» (MPN-SAF TSS) (див. пп. 4.1.7 п. 4.1 Розділу IV).

1.2. Фізикальне обстеження, спрямоване на визначення розмірів печінки та селезінки, лімфатичних вузлів, наявності вогнищ екстремедулярного ураження мієлопроліферативним неопластичним 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 або ECOG (див. пп. 4.1.8 п. 4.1 Розділу IV).

1.5. Верифікація діагнозу:

1.5.1. Морфологічне дослідження зразків периферичної крові з

підрахунком лейкоцитів, диференційованим визначенням їх кількості, та тромбоцитів; визначення в загальному аналізі крові рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів, а також ШОЕ.

1.5.2. Трепанобіопсія кісткового мозку з подальшим гістоморфологічним дослідженням отриманого матеріалу. Якщо матеріал неналежної якості – повторне (до 2-х разів) отримання трепанобіоптату кісткового мозку.

1.5.3. Ідентифікація мутації V617F гена *JAK2* методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у зразках периферичної крові (або у зразках кісткового мозку).

Бажані

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

У пацієнтів з атиповою для ПМФ гістоморфологічною картиною трепанобіоптату та/або з відсутністю мутації у гені JAK2 та MPL:

2) Ідентифікація *BCR-ABL1* транскрипта методом ПЛР зі зворотною транскрипцією (якісне визначення) у зразках периферичної крові (можливо використовувати зразки кісткового мозку).

У пацієнтів із клінічно значущою еозинофілією ($\geq 1,5 \times 10^9$ /л еозинофілів у периферичній крові тривалістю 6 місяців і більше):

3) Флуоресцентна гібридизація *in situ* інтерфазних ядер (аналіз принаймні 200-х ядер) клітин крові проводиться в разі *JAK2*, *MPL* та *CALR* негативності пацієнтів зі значною еозинофілією ($\geq 1,5 \times 10^9$ /л еозинофілів у периферичній крові тривалістю 6 місяців і більше) для визначення варіантних транслокацій в генах *PDGFRA* та *PDGFRB*.

1.6. Із метою уточнення стадії злоякісного новоутворення та обґрунтування плану лікування пацієнта та визначення тактики ведення (визначення кандидатів до алоТСК):

Обов'язкові

1.6.1. Фізикальне обстеження, спрямоване на визначення розмірів печінки та селезінки, лімфатичних вузлів, наявності вогнищ екстремедулярного ураження мієлопроліферативним неопластичним процесом, ознак портальної гіпертензії та вторинної легеневої недостатності.

1.6.2 Лабораторні дослідження:

а) Морфологічне дослідження зразків периферичної крові з підрахунком лейкоцитів та диференційованим визначенням їх кількості, кількості тромбоцитів, визначенням рівню гемоглобіну, кількості еритроцитів, ретикулоцитів та ШОЕ.

б) Біохімічний аналіз крові (ЛДГ, загальний білок, креатинін, сечова кислота, АлАТ, АсАТ, γ -ГТ, глюкоза, лужна фосфатаза, натрій, кальцій, калій).

в) Рівень сироваткового еритропоєтину (за умови призначення еритропоєтину).

г) Рівень сироваткового заліза, феритину, сатурації трансферина залізом (кандидатам для проведення алоТСК).

д) Коагулограма.

е) Обстеження на сифіліс, ВІЛ (за згодою).
ж) Обстеження на гепатит В, С, при позитивних результатах – кількісна ПЛР і консультація інфекціоніста.

з) Загальний аналіз сечі.

1.6.3. Інструментальні дослідження:

а) Ультразвукове дослідження черевної порожнини та заочеревенного простору, малого тазу – за показаннями.

в) Електрокардіографія.

1.6.4. Для визначення групи ризику пацієнтів використовують шкалу IPSS – на момент верифікації діагнозу, DIPSS або, за можливістю, DIPSS-Plus – у будь-якій часовій точці захворювання (див. пп. 4.1.6 п. 4.1 Розділу IV).

Бажані

1) КТ або МРТ органів черевної порожнини з обов'язковим визначенням розмірів селезінки та печінки за умови наявності «відповіді селезінки» на попередньо призначену терапію, яку визначено під час фізикального дослідження, та наявності критеріїв для встановлення повної або часткової відповіді.

2) Кількісна ПЛР у реальному часі для визначення рівня алельного навантаження мутацією *JAK2 V617F* кожні 6 місяців проводиться виключно пацієнтам, яким була проведена алоТСК.

1.7. За підозри трансформації ПМФ в гострий мієлоїдний лейкоз (БФ ПМФ) додатково до вищенаведених досліджень проводиться:

Обов'язкові

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.

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 лейкозу, перелік яких зазначено в уніфікованих клінічних протоколах первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги гострого мієлоїдного лейкозу.

1.7.4. Імунофенотипування та цитохімічне дослідження клітин кісткового мозку.

1.7.5. УЗД органів черевної порожнини, заочеревинного простору та малого тазу, за умови підозри наявності екстремедулярних вогнищ або/та за показаннями; КТ або КТ із внутрішньовенним введенням контрасту ший, органів грудної, черевної порожнини, заочеревинного простору та малого тазу, за умови підозри наявності екстремедулярних вогнищ або/та за показаннями.

1.7.6. Хірургічна біопсія, за умови наявності екстремедулярного вогнища гемопоезу (окрім печінки та селезінки), з цитологічним/гістологічним дослідженням матеріалу, мазків-відбитків для проведення диференційної діагностики. Перелік оперативних втручань, що 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. Любмальна пункція проводиться пацієнтам із ГМЛ (БФ ПМФ) обов'язково у випадку наявності неврологічної симптоматики, та/або лейкоцитозу понад 100 тис/мкл.

1.7.8. Ехокардіографія з визначенням систолічної функції серця.

Бажани

1) Типування потенційних кандидатів на проведення алоТСК за системою HLA та їх сиблінгів, за умови відсутності останніх або їх несумісності – пошук HLA-сумісного неродинного донора.

До потенційних кандидатів проведення індукційної терапії з послідуною консолидацією алоТСК відносяться хворі на ПМФ віком до 65-ти років групи високого та проміжного 2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus.

2) У *JAK2V617F*-негативних пацієнтів проведення скринінгу зразків периферичної крові (можливо використовувати зразки кісткового мозку) на наявність мутації W515K/L гена *MPL* та *CALR* методом якісної ПЛР або секвенування ДНК.

2. Госпіталізація

Положення протоколу

На спеціалізовану медичну допомогу пацієнт з підозрою на ПМФ, пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ скеровується лікарем загальної практики – сімейним лікарем/дільничним терапевтом, гематологом, іншим лікарем-спеціалістом.

Обґрунтування

Запідозрений діагноз ПМФ потребує проведення інвазивних діагностичних процедур, спеціального лікування за відсутності протипоказань та оцінки відповіді на специфічну терапію.

Необхідні дії лікаря

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

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне лікування ПМФ полягає в застосуванні цитостатичних препаратів, еритропоєтинів, *JAK2*-інгібіторів, кортикостероїдів, хірургічних (спленектомія) і променеви методів терапії (опромінення селезінки та ін. вогнищ ЕМГ), алоТСК у різних комбінаціях, залежно від стану пацієнта, групи

ризик, до якої він належить, симптомів та синдромів, що є провідними в нього, фази мієлопроліферативного неопластичного процесу, а також певних властивостей клону. АлоТСК на сьогодні залишається єдиним методом, який потенційно спроможний вилікувати ПМФ.

Обґрунтування

Основною метою терапії хворих на ПМФ є пролонгація їх життя та поліпшення його якості, а також, за можливості, виліковування, що на сьогодні здійснюється виключно проведенням алоТСК. У випадку неможливості збільшення виживаності та виліковування пацієнтів, обирається симптом-орієнтований підхід щодо їх ведення та покращується якість життя хворих.

Індукційна терапія з наступною консолідацією алоТСК є обґрунтованим лікувальним підходом щодо хворих (віком до 65-ти років), які належать до групи високого та проміжного 2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus.

Вибір медикаментозної терапії ґрунтується на клінічній картині, яка визначається у хворих на ПМФ, та спрямований на корекцію патологічних симптомів.

Ініціація терапії анемії є раціональною за рівня гемоглобіну менше 100 г/л. Корекція анемії здійснюється за допомогою кортикостероїдів та еритропоезстимулюючих агентів (еритропоетинів). Трансфузії еритроцитарної маси доцільні для симптоматичних щодо анемічного синдрому хворих на ПМФ. На поточний час не підтверджена доцільність проведення хелатування у хворих на ПМФ.

Нещодавно отримані дані щодо користі пегільованого інтерферону альфа-2а у лікуванні анемії. Найкраща його ефективність проявляється в тому разі, якщо наявна незначна спленомегалія (менше ніж на 6 см нижче реберної дуги), тромбоцитемія, не виражена потреба в трансфузії еритроцитів та рання стадія фіброзу.

Препаратом вибору для лікування симптоматичної спленомегалії є гідроксикарбамід, що також використовується у випадках тромбоцитозу та/або лейкоцитозу.

Терапія *JAK2*-інгібіторами, а саме руксолітинібом, є доцільною при спленомегалії та наявності симптомів, що пов'язані з нею, у хворих, які відносяться до групи високого та проміжного ризику 2 за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus. У пацієнтів, які резистентні до гідроксикарбаміду, проте не є кандидатами для лікування *JAK2*-інгібіторами, альтернативними препаратами терапії симптоматичної спленомегалії з лейкоцитозом та/або тромбоцитозом є кладрибін, мелфалан та бусульфан. Зауважимо, що терапія погано переноситься та має низьку ефективність, тому не рекомендована у хворих на ПМФ зі спленомегалією.

Спленектомія показана хворим на ПМФ зі симптоматичною портальною гіпертензією (кровотечі з розширених вен стравоходу, асцит), медикаментозно-резистентною симптоматичною спленомегалією або, якщо вона асоціюється з кахексією, або із залежністю від трансфузій еритроцитарною масою.

Променева терапія полегшує біль у кістках та симптоми, які пов'язані з механічним дискомфортом від гепатоспленомегалії, проте, вона відзначається короткочасною терапевтичною відповіддю (середня тривалість, від 3 до 6 місяців). Тому, опромінення селезінки, в якості терапевтичної опції симптоматичної спленомегалії, обмежується хворими, які резистентні до медикаментозної терапії та не є кандидатами для проведення спленектомії та мають достатню кількість тромбоцитів $>50 \times 10^9/\text{л}$. Оптимальна доза і графік опромінювання не визначались, проте, слід проявляти обережність у пацієнтів з цитопенією та/або пацієнтів, яким проводилось активне попереднє лікування. У цих випадках рекомендується починати з низької дози (≤ 50 сГр) один раз на тиждень, із проведенням аналізу крові двічі на тиждень, оскільки індивідуальна чутливість є змінною і не може бути передбачена.

Ще одним показом для застосування низьких доз (0,1-0,5 Гр в 5-10 фракціях) променевої терапії при ПМФ є ЕМГ та кістково-больовий синдром.

Конституційні симптоми є ключовими індикаторами для ініціації терапії ПМФ та зазвичай їх інтенсивність зменшується на терапії, що спрямована на лікування симптоматичної спленомегалії. Пацієнти з інтенсивними проявами конституційних симптомів зазвичай належать до групи високого та проміжного 2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus, тому їм рекомендовано призначення JAK2 інгібіторів – руксолітинібу.

Гідроксикарбамід є першим препаратом вибору з метою контролю гіпермієлопроліферативної маніфестації ПМФ. Анагрелід має застосовуватись з обережністю в пацієнтів із діагностованим ПМФ. Застосування ІНФ, в якості мієлосупресивної терапії є доцільним виключно у хворих на ПМФ віком понад 60 років у ранній стадії захворювання за відсутності вираженого ретикулінового фіброзу (префібротична стадія ПМФ). При застосуванні пегільованого ІНФ, рекомендованим засобом є пегільований ІНФ альфа-2а.

Хворим, яким верифіковано БФ (ГМЛ), якщо вони є підходящими кандидатами для алоТСК, рекомендовано пошук донора стовбурових клітин, проведення високодозової індукційної терапії з послідуною негайною консолідацією алоТСК.

Протоколи терапії ГМЛ можуть бути використані для повернення БФ в хронічну, проте рівень відповіді на них при ПМФ набагато нижчий, ніж при ГМЛ, яка виникла вперше.

Отже, вибір ведення пацієнтів із ПМФ визначається його загальним станом, віком, симптомами та синдромами, що спостерігаються в нього, групою ризику, до якої відноситься хворий згідно з шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus, фазою мієлопроліферативного неопластичного процесу, а також додатковими даними – генетичними характеристиками клону.

Необхідні дії лікаря

3.1. Призначення спеціального лікування та обстеження в процесі лікування.

3.2. Виявлення побічних ефектів спеціального протипухлинного лікування, симптоматичного лікування, лікування супутньої патології згідно з

відповідними медико-технологічними документами.

3.3. Моніторинг ефективності терапії за допомогою визначення рівня гематологічної, клінічної, а також гістоморфологічної, цитогенетичної та молекулярної відповіді (остання оцінюється виключно у пацієнтів, яким проведено алоТСК):

Обов'язкові

а) Оцінка інтенсивності симптомів за формою «Мієлопроліферативні неоплазми – загальна шкала симптомів» (MPN-SAF TSS) (див. пп. 4.1.7 п. 4.1 Розділу IV) за клінічною потребою (під час кожної госпіталізації).

б) Проведення розгорнутого загального аналізу крові один раз на 15 днів до досягнення значень показників периферичної крові, які відповідають таким, які є критерієм повної ремісії, у подальшому кожні 3 місяці.

Бажані

в) Проведення трепанобіопсії рекомендовано у випадку наявності усіх нижченаведених критеріїв:

- відсутність симптомів, які зазначені у формі MPN-SAF TSS;

- відсутність негепатолієнального ЕМГ;

- за результатами фізикального обстеження нормальний розмір печінки, селезінка не пальпується;

- показники периферичної крові відповідають таким, які зазначені для встановлення повної або часткової ремісії;

- відсутність залежності від трансфузій.

г) Проведення КТ або МРТ органів черевної порожнини з обов'язковим визначенням розмірів селезінки та печінки за умови «відповіді селезінки» на терапію, яку визначено під час фізикального дослідження, та наявності критеріїв для встановлення повної або часткової відповіді.

д) Диференційне забарвлення хромосом метафаз клітини кісткового мозку (з аналізом принаймні 20-ти метафаз) може виконуватися за умови прогресування, або рецидиву ПМФ.

е) Кількісна ПЛР в реальному часі для визначення рівня алельного навантаження мутацією *JAK2 V617* кожні 6 місяців виключно у *JAK2 V617*-позитивних хворих, яким проведено алоТСК.

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

Перелік критеріїв для віднесення пацієнта до кандидатів для проведення алоТСК (див. пп. 1.6 п. 3.3 Розділу III).

4. Виписка з рекомендаціями після госпіталізації

Положення протоколу

При виписуванні 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.

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 *JAK2* інгібіторами (руксолітинібом), цитостатиками, еритропоетинами, глюкокортикоїдами та ін. препаратами, перенесли спленектомію, променеву терапію вогнищ ЕМГ, індукційну терапію з послідуною консолидацією алоТСК, інформацію про можливі безпосередні і віддалені побічні ефекти лікування (див. Додаток 1), необхідність оцінки відповіді, яку здійснюють за допомогою загально-клінічного, гематологічного, та гістоморфологічного, 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

У зв'язку з високою небезпекою прогресії клонального мієлопроліферативного неопластичного процесу, а саме розвитку БФ (ГМЛ), та іншої пухлин пацієнти з ПМФ, пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ підлягають диспансеризації на у лікаря-гематолога, або за місцем реєстрації.

Обґрунтування

Пацієнти з ПМФ, пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ підлягають диспансерному спостереженню довічно. Обстеження відповідно плану диспансеризації сприяє ранньому виявленню прогресії клонального мієлопроліферативного неопластичного процесу, а саме розвитку БФ (ГМЛ) та/або іншої пухлин.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Забезпечити ведення Амбулаторної карти хворого (форма 027/о) та відображення в ній заходів із диспансеризації.

План диспансеризації

Обстеження, які виконуються до появи ознак прогресії захворювання.

Обов'язкові

1.1. Опитування, в т.ч. спрямоване на оцінку інтенсивності симптомів за формою «Мієлопроліферативні неоплазми – загальна шкала симптомів» (MPN-

SAF TSS) та фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення розмірів печінки, селезінки збільшених периферичних лімфатичних вузлів, виявлення вогнищ ЕМГ.

1.2. Проведення розгорнутого загального аналізу крові один раз на 15 днів до досягнення значень показників периферичної крові, які відповідають таким, які є критерієм повної ремісії, у подальшому кожні 3 місяці;

1.3. Лабораторні дослідження біохімічних показників кожні 3 місяці (лактатдегідрогеназа, загальний білок, креатинін, сечова кислота, білірубін, АлАТ, АсАТ, рівень глюкози, лужна фосфатаза, калію, кальцію, натрію);

1.4. Один раз на 6 місяців:

1.4.1. УЗД черевної порожнини та заочеревенного простору, малого тазу – за показаннями;

1.4.2. Електрокардіографія/ Ехокардіографія;

1.4.3. Рентгенографія органів грудної клітки в 2-х проєкціях.

Бажані

1.5. Проведення трепанобіопсії у випадку наявності *усіх нижченаведених критеріїв*:

- відсутність симптомів, які зазначені у формі MPN-SAF TSS;
- відсутність негепатолієнального ЕМГ;
- за результатами фізикального обстеження нормальний розмір печінки, селезінка не пальпується;
- показники периферичної крові відповідають таким, які зазначені для встановлення повної або часткової ремісії;
- відсутність залежності від трансфузій.

1.6. Проведення комп'ютерної томографії або магнітнорезонансної томографії органів черевної порожнини з обов'язковим визначенням розмірів селезінки та печінки за умови «відповіді селезінки» на терапію, яку визначено під час фізикального дослідження, та наявності критеріїв для встановлення повної або часткової відповіді.

1.7. Диференційне забарвлення хромосом метафаз клітини кісткового мозку (з аналізом принаймні 20 метафаз) повинно виконуватися кожні 6 місяців у пацієнтів, у яких на момент верифікації визначені цитогенетичні аномалії або за умови прогресування, або рецидиву ПМФ. Як тільки досягається повна цитогенетична відповідь, може бути використаний метод FISH на клітинах крові для підтвердження відповіді на терапію.

1.8. Кількісна ПЛР в реальному часі для визначення рівня алельного навантаження мутацією *JAK2 V617* кожні 6 місяців виключно у *JAK2 V617*-позитивних хворих, яким проведено алоТСК.

1.9. При підозрі на прогресію захворювання, появу іншої пухлини – див. пп. 2. п. 3.3 Розділу III.

Пацієнт перебуває на диспансерному обліку позитивно.

IV. Опис етапів медичної допомоги

4.1. Діагностика

4.1.1. Симптоми, з якими необхідно направити пацієнта до лікаря-гематолога

СИМПТОМИ ІНТОКСИКАЦІЇ (В-симптоми, конституціональні симптоми):

Нічне профузне спітніння протягом 1-го місяця без ознак інфекції;

Температура тіла вище 37,5° С не менш 2-х тижнів без ознак інфекції або біль у кістках;

Втрата ваги більше, ніж 10 % маси тіла за останні 6 місяців;

Постійний абсолютний лейкоцитоз із змінами в лейкоцитарній формулі – збільшенням кількості незрілих гранулоцитів;

Лейкопенія;

Лейкоеритробластоз – поява в периферичній крові мієлобластів і еритробластів;

Тромбоцитоз або тромбоцитопенія;

Анемія;

Збільшення концентрації ЛДГ в сироватці крові;

Збільшення селезінки (від пограничної до значної, яка становить > 5 см із під краю лівої реберної дуги);

Збільшення печінки.

4.1.2. Діагностичні критерії ПМФ * відповідно до рекомендацій ВООЗ 2008 року

Категорія критеріїв	Критерії ПМФ
Великі критерії	<p>Гіперплазія мегакаріоцитів з їх атипією (малі та великі мегакаріоцити з аберантним ядерно/цитоплазматичним співвідношенням, гіперхромним, нерегулярно-складчастим ядром і щільним кластероутворенням), яка зазвичай супроводжується ретикуліновим та/або колагеновим фіброзом, або, у випадку відсутності ретикулінового фіброзу, зміни мегакаріоцитів повинні поєднуватись з префібротичною клітинною стадією захворювання (збільшення клітинності кісткового мозку, гіперплазія гранулоцитарного паростка та, зазвичай, редукція еритропоезу).</p> <p>Відсутність критеріїв ВОЗ, необхідних для встановлення діагнозу СП, ЕТ, <i>BCR-ABL1</i> позитивного хронічного мієлолейкозу, мієлодиспластичного синдрому та інших мієлоїдних новоутворень **.</p> <p>Наявність мутації <i>JAK2 V617F</i> або інших клональних молекулярних маркерів (<i>MPL W515K/L</i>), за їх відсутності необхідно спростувати наявність інших патологічних процесів, які спроможні спричинити виникнення вторинного МФ або інших симптомів (інфекційні, аутоімунні захворювання, інші хронічні запальні процеси, волосатоклітинний лейкоз або інші лімфопроліферативні неоплазії, мієлокарциноз, токсичні мієлопатії).</p>
Малі критерії	<p>Лейкоеритробластоз.</p> <p>Збільшення рівня ЛДГ у сироватці крові.</p> <p>Анемія ***</p> <p>Спленомегалія ***.</p>
<p>* – верифікація ПМФ потребує наявності всіх великих критеріїв та 2 малих;</p> <p>** – за умови низького рівня феритину в пацієнта з підозрою на ПМФ потрібно підтвердити відсутність відповіді на замісну терапію препаратами заліза, тобто не досягнення рівню гемоглобіну на ній, які відповідає значенню, необхідному для верифікації СП. Виконання критерію потребує відсутності <i>BCR-ABL1</i> транскрипту, ознак дизеритропоезу та дизгранулоцитопоезу;</p> <p>*** – від пограничної до значної.</p>	

4.1.3. Діагностичні критерії пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasm Research and Treatment (IWG-MRT))

Пост-СП МФ	Пост-ЕТ МФ
Обов'язкові критерії (необхідні обидва)	
1. Підтвердження попереднього діагнозу СП відповідно до критеріїв ВООЗ (2008). 2. Фіброз кісткового мозку 2-3 ступінь (за шкалою 0-3) або 3-4 ступінь (за шкалою 0-4)	1. Підтвердження попереднього діагнозу ЕТ відповідно до критеріїв ВООЗ (2008). 2. Фіброз кісткового мозку 2-3 ступінь (за шкалою 0-3) або 3-4 ступінь (за шкалою 0-4)
Додаткові критерії (необхідні ≥ 2)	
Анемія або стійка втрата необхідності кровопускань за відсутності циторедуктивної терапії. Лейкоеритробластоз у мазках периферичної крові. Збільшення селезінки, що пальпується ≥ 5 см нижче краю реберної дуги або поява спленомегалії. Поява симптомів В (≥ 1): втрата $>10\%$ ваги протягом 6-ти місяців, нічна пітливість, нез'ясована лихоманка $>37,5^{\circ}\text{C}$.	Анемія та зниження рівня гемоглобіну на ≥ 2 г/дл відносно нижньої границі норми. Лейкоеритробластоз у мазках периферичної крові. Збільшення селезінки, що пальпується ≥ 5 см нижче реберної дуги або поява спленомегалії. Поява симптомів В (≥ 1): втрата $>10\%$ ваги протягом 6-ти місяців, нічна пітливість, нез'ясована лихоманка $> 37,5^{\circ}\text{C}$. Підвищення ЛДГ.
Ступінь 2-3 відповідно до Європейського консенсусу щодо градування мієлофіброзу: дифузне та щільне збільшення ретикулінових волокон з їх поширеним пересіченням, іноді виключно з фокальними пучками колагенових волокон та/ або фокусним остеосклерозом, або дифузне та щільне збільшення ретикулінових волокон з їх поширеним пересіченням із грубими пучками колагенових волокон, часто сполучене зі значним остеосклерозом. Ступінь 3-4 відповідно до Класичної шкали стадіювання мієлофіброзу: дифузна, часто грубоволокниста, мережа без ознак колагенізації (негативна трихромово проба) або дифузна грубоволокниста мережа з ділянками колагенізації (позитивна трихромово проба).	

4.1.4. Стадіювання МФ відповідно до Європейського консенсусу щодо градування мієлофіброзу та до Класичної шкали стадіювання мієлофіброзу, доповненої Bauermeister (Bauermeister, 1971; Bain et al, 2001)

Європейський консенсус стадіювання МФ		Класична шкала стадіювання МФ	
Стадія	Опис	Стадія	Опис
Мієлофіброз-0	Невелика кількість ретикулінових волокон, які не перетинаються – гістологічна картина відповідає нормі.	Мієлофіброз-0	Відсутні видимі ретикулінові волокна.
Мієлофіброз-1	Вільна мережа ретикулінових волокон, що часто перетинаються, особливо в паравазальних ділянках.	Мієлофіброз-1	Тонка мережа волокон (волокна рідко перетинаються між собою) протягом більшої частини препарату або вогнищеве збільшення ретикулінових волокон, що не пов'язані з судинами та доброякісними лімфоїдними вузликами.
Мієлофіброз-2	Дифузна та щільна мережа ретикулінових волокон із великою кількістю їх перетинів між собою, інколи з колагеновими волокнами, що розташована фокально та з поодинокими ділянками остеосклерозу.	Мієлофіброз-2	Дифузна мережа волокон зі збільшенням кількості розсіяних волокон. Грубі волокна відсутні.
Мієлофіброз-3	Дифузна та щільна мережа ретикулінових та грубих колагенових волокон із великою кількістю їх перетинів між собою, зазвичай з остеосклерозом.	Мієлофіброз-3	Дифузна, часто грубоволокниста, мережа без ознак колагенізації (негативна трихромово проба).
		Мієлофіброз-4	Дифузна грубоволокниста мережа з ділянками колагенізації (позитивна трихромово проба).

4.1.5. Список захворювань, з якими проводиться диференційна діагностика ПМФ

Диференційна діагностика з наступними нозологіями:	
Мієлоїдного походження	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Транзиторний мієлоїдний синдром. 2. Мієлодиспластичний синдром із мієлофіброзом (дизеритропоез, відсутність спленомегалії). 3. Хронічна мієломоноцитарна лейкемія з мієлофіброзом. 4. Атипова хронічна мієлоїдна лейкемія. 5. Хронічна мієлоїдна лейкемія. 6. Мастоцитоз із мієлофіброзом. 7. Пухлинні гістоцитози з мієлофіброзом. 8. ЕТ (мінімальний мієлофіброз, відсутність атипії мегакаріоцитів, спленомегалії, лейкоеритробластозу). 9. СП (збільшений рівень гемоглобіну та гематокриту, мінімальний мієлофіброз, відсутність атипії мегакаріоцитів, лейкоеритробластозу). 10. Гострий мієлофіброз (лихоманка, панцитопенія, бласти > 20%, відсутність спленомегалії, значний фіброз, відсутність кластерів мегакаріоцитів та гіперхроматизованості їх ядер). 	
Лімфоїдного походження	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Лімфоми. 2. Волосатоклітинна лейкемія. 3. Множинна мієлома. 	
Негематологічного походження	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Інфекційні гранульоми. 2. Хвороби накопичення ліпідів. 3. Остеогенні / остеобластні метастази, мієлокарциноз. 4. Аутоімунні захворювання: <ul style="list-style-type: none"> — системний червоний вовчак; — системна склеродермія; — синдром Шегрена; — тиреоїдит Хашимото; — змішані сполучнотканинні аутоімунні захворювання; — вузликочий періартеріт. 5. Первинна легенева гіпертензія. 6. Вторинний гіперпаратиреоїдизм із недостатністю вітаміну D або нирковою остеодистрофією. 	
Первинний аутоімунний мієлофіброз.	

4.1.6. Розрахунок прогнозу перебігу ПМФ

Моделі прогнозу перебігу ПМФ			
Критерії	IPSS *	DIPSS **	DIPSS-Plus ***
Вік > 65 років	1 бал	1 бал	1 бал
Конституціональні симптоми	1 бал	1 бал	1 бал
Гемоглобін < 100 г/л	1 бал	2 бали	1 бал
Лейкоцити > 25×10 ⁹ /л	1 бал	1 бал	1 бал
Бласти в периферичній крові > 1%	1 бал	1 бал	1 бал
Тромбоцити < 100×10 ⁹ /л	не враховується	не враховується	1 бал
Потреба в трансфузії еритроцитарної маси	не враховується	не враховується	1 бал
Несприятливий каріотип +8, -7/7q-, -5/5q-, i17q, 12p-, 11q23	не враховується	не враховується	1 бал
<p>IPSS (International Prognostic Scoring System): низький ризик – 0 балів; проміжний-1 ризик – 1 бал; проміжний-2 ризик – 2 бали; високий ризик - 3 балів.</p> <p>DIPPS (Dynamic IPSS): низький ризик – 0 балів; проміжний-1 ризик – 1-2 бали; проміжний-2 ризик 3-4 бали; високий ризик – 5-6 балів.</p> <p>DIPPS-plus: низький ризик – 0 балів; проміжний-1 бал – 1 бал; проміжний-2 – 2-3 бали; високий – 4-6 балів.</p>			

* - Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113(13):2895-2901.

** - Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood 2010; 115 (9): 1703-1708.

*** - Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS Plus: A refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J. Clin. Oncol. 2011; 29 (4):392-397.

4.1.7. Форма для оцінки симптомів мієлопроліферативних неоплазм – загальна шкала симптомів (MPN-SAF TSS)

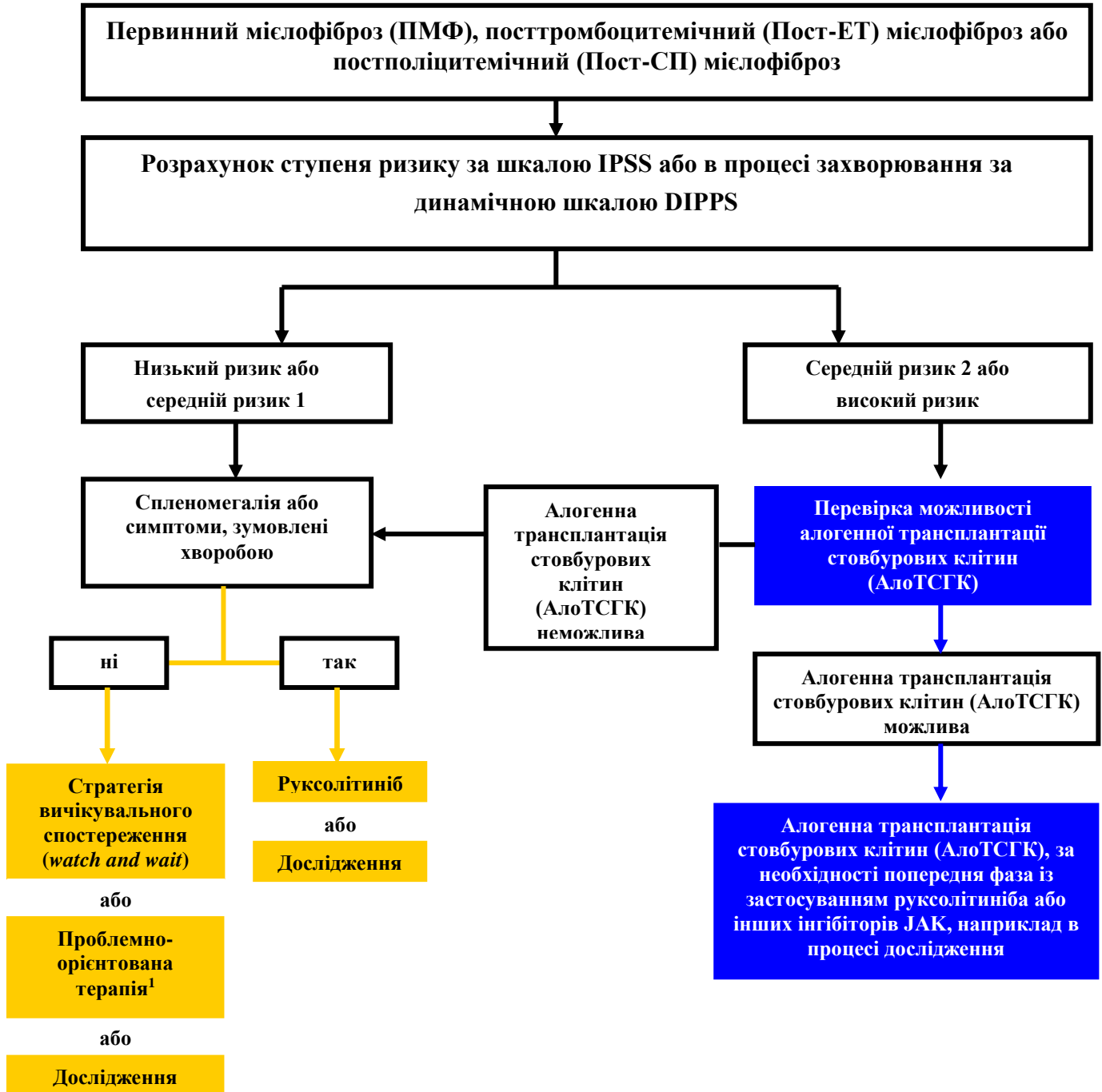
Форма для оцінки симптомів мієлопроліферативних неоплазм – загальна шкала симптомів (MPN-SAF TSS)											
Симптоми	Інтенсивність симптомів										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Збільшена втомлюваність											
Раннє насичення їжею											
Дискомфорт у ділянці черевної порожнини											
Знижена активність											
Порушення концентрації											
Нічна пітливість											
Свербіж											
Біль у кістках											
Лихоманка											
Втрата ваги											
Загальне навантаження симптомами											
<p>Тяжкість симптомів оцінюється за шкалою від 0 (відсутній / настільки добре, як тільки це може бути) до 10 (найгірше відчуття / так погано, як тільки це може бути).</p> <p>Низька інтенсивність симптому < 4 з 10 (за шкалою від 0 до 10).</p> <p>Помірна інтенсивність симптому ≥ 4 але ≤ 6 (за шкалою від 0 до 10).</p> <p>Значна інтенсивність симптому ≥ 7 з 10 (за шкалою від 0 до 10).</p>											

4.1.8. 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

4.2.1. Алгоритм ведення хворих на ПМФ, пост-ЕТ та пост-СП МФ, хронічна фаза



Пояснення: → лікувальна терапія → паліативна терапія

¹Проблемно-орієнтована терапія: еритропоетин, трансфузія еритроцитів, гідроксикарбамід, інтерферон, глюкокортикоїди та ін.

4.2.2. Лікування ПМФ у хронічній фазі

Терапія анемії

1. Еритропоетини є першими препаратами вибору у пацієнтів з анемією та низьким рівнем еритропоетину сироватки крові (< 125 Од/л). Нормальний або високий рівень еритропоетину сироватки крові не є протипоказанням для застосування еритропоетинів при ПМФ.
2. Стартова доза еритропоетинів становить 10000 Од/ 3 рази на тиждень (для дарбопоетину 150 мкг/ 1 раз на тиждень), із наступним подвоєнням дози до 20000 Од/ 3 рази на тиждень (для дарбопоетину 300 мкг/ 1 раз на тиждень) за умови відсутності будь-якої відповіді на терапію через 1-2 місяці.
3. Застосування еритропоетинів припиняється у випадку відсутності відповіді на них протягом 3-4 місяців терапії.
4. Монотерапія глюкокортикоїдами – преднізолоном (від 0,5 до 1,0 мг/кг/добу) показана пацієнтам із Кумбс-позитивним імунним гемолізом, проте може застосовуватися в пацієнтів з анемією за відсутності гемолітичної активності.

Медикаментозна терапія спленомегалії

1. Гідроксикарбамід є першим препаратом вибору для лікування симптоматичної спленомегалії у хворих низького та проміжного ризику 1 за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus із тромбоцитозом та/або лейкоцитозом.
2. Руксолітиніб рекомендовано при симптоматичній спленомегалії у хворих, які належать до групи високого та проміжного ризику 2 за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus, проте не є кандидатами для проведення алоТСК або її очікують.
3. Альтернативними препаратами вибору за симптоматичної спленомегалії з лейкоцитозом та/або тромбоцитозом у пацієнтів, які резистентні до гідроксикарбаміду, проте не є кандидатами для терапії руксолітинібом, є кладрибін, мелфалан та бусульфан.

Спленектомія

1. Показання до спленектомії:
 - медикаментозно-резистентна симптоматична спленомегалія;
 - медикаментозно-резистентна анемія;
 - симптоматична портальна гіпертензія (кровотечі з розширених вен стравоходу, асцит);
 - наявність важких медикаментозно-резистентних катаболічних симптомів(втрата ваги >10% протягом 6 місяців, нічні поти, лихоманка невизначеного генезу (>37,5°C) протягом 2-х тижнів).
2. Періопераційна підготовка:
 - оцінка функції серця, печінки, нирок;
 - корекція коагулопатій – застосування антикоагулянтів;
 - циторедуктивна терапія за показаннями;

- ретельний контроль кількості тромбоцитів, яка повинна становити менше $400 \times 10^9/\text{л}$ (до та після спленектомії);
- лапароскопічна спленектомія не рекомендована;
- емболізація селезінкової артерії не рекомендована;
- рекомендовано проведення вакцинації проти пневмококової інфекції та довготривале застосування пеніцилінів.

3. Ведення постспленектомічної мієлопроліферації:

- гідроксикарбамід є препаратом першої лінії терапії;
- за резистентності до гідроксикарбаміду препаратом вибору є кладрибін.

Променева терапія спленомегалії

Показання до опромінення селезінки:

- медикаментозно-резистентна симптоматична спленомегалія у пацієнтів, які не є кандидатами для проведення спленектомії та мають кількість тромбоцитів $> 50 \times 10^9/\text{л}$.

Терапія негепатолієнального екстремедулярного гемопоезу та кістково-більового синдрому

Рекомендовано низькі дози променевої терапії (0,1-0,5 Гр, 5-10 фракцій).

Терапія конституціональних симптомів, що відповідає на терапію спленомегалії (див. медикаментозна терапія спленомегалії)

Руксолітиніб рекомендовано пацієнтам з конституційними симптомами, які належать до групи високого та проміжного 2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus.

Мієлосупресивна терапія

1. Гідроксикарбамід є першим препаратом вибору.
2. ІНФ рекомендований виключно у хворих віком до 60-ти років на ранній стадії захворювання за відсутності вираженого ретикулінового фіброзу (префібротична стадія ПМФ). При застосуванні пегильованого ІНФ, рекомендованим засобом є інтерферон альфа-2а.
3. Анагрелід рекомендований у разі тромбоцитозу та резистентності або непереносимості інших препаратів.

4.2.3. Критерії резистентності / непереносимості до терапії гідроксикарбамідом при ПМФ (The European LeukemiaNet)

Критерій
<ul style="list-style-type: none"> - відсутність зменшення (редукція менше ніж на 50%) розміру масивної спленоомегалії* або гепатомегалії, у пацієнтів, яким проведена спленектомія, під час пальпації, або повного позбавлення від симптомів пов'язаних зі спленоомегалією після 3-х місяців терапії як найменш 2 гр / добу гідроксикарбаміду, або - неконтрольована мієлопроліферація, а саме кількість тромбоцитів $> 400 \times 10^9/\text{л}$ та лейкоцитів $> 10 \times 10^9/\text{л}$ після 3-х місяців терапії щонайменше 2 гр /добу гідроксикарбаміду, або - абсолютна кількість нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ або тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$, або гемоглобіну < 100 гр/л за умови терапії найменшою дозою гідроксикарбаміду, яка потрібна для досягнення повної або часткової ремісії клініко-гематологічної ремісії, або - поява виразок на нижніх кінцівках або іншої неприйнятної негематологічної токсичності, такої як: шкірно-слизові ускладнення, гастроінтестинальні симптоми, пневмоніт або лихоманка при застосуванні будь-якої дози гідроксикарбаміду.
<p>* розміром селезінки ≥ 10 см від її нижнього краю до лівої реберної дуги.</p>

4.2.4. Терапія руксолітинібом

1. Стартова доза руксолітинібу залежно від кількості тромбоцитів

Стартова доза руксолітинібу	
Кількість тромбоцитів	Стартова доза
$> 200 \times 10^9/\text{л}$	20 мг / 2 рази на добу
$> 100 \times 10^9/\text{л} \leq 200 \times 10^9/\text{л}$	15 мг / 2 рази на добу
$> 50 \times 10^9/\text{л} \leq 100 \times 10^9/\text{л}$	5 мг / 2 рази на добу

1) Терапія руксолітинібом переривається після зниження кількості тромбоцитів менше $50 \times 10^9/\text{л}$ та/або абсолютної кількості нейтрофілів $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

2) Після переривання терапії руксолітинібом, вона відновлюється при зростанні кількості тромбоцитів більше $50 \times 10^9/\text{л}$ та абсолютної кількості нейтрофілів $0,75 \times 10^9/\text{л}$.

2. Максимальна доза руксолітинібу, яка призначається після переривання його застосування у зв'язку з розвитком тромбоцитопенії

Доза руксолітинібу	
Кількість тромбоцитів на поточний час	Доза
$> 125 \times 10^9/\text{л}$	20 мг / 2 рази на добу
$> 100 \times 10^9/\text{л} \leq 125 \times 10^9/\text{л}$	15 мг / 2 рази на добу
$> 75 \times 10^9/\text{л} \leq 100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг / 2 рази на добу
$> 50 \times 10^9/\text{л} \leq 75 \times 10^9/\text{л}$	5 мг / 2 рази на добу
$\leq 50 \times 10^9/\text{л}$	не призначають

3. Максимальна доза руксолітинібу, яка призначається після переривання його застосування у зв'язку з розвитком нейтропенії

Після зростання кількості нейтрофілів $> 0,75 \times 10^9/\text{л}$, терапію руксолітинібом відновлюють з дози 5 мг 1 раз/доба або 5 мг 2 рази/доба, якщо вона нижча, ніж максимальна доза препарату, яку застосовували на останньому тижні перед перервою в терапії.

Редукція дози руксолітинібу проводиться за умови зниження кількості тромбоцитів.

4. Редукція дози руксолітинібу за розвитку тромбоцитопенії у пацієнтів, яким ініційовано лікування на рівні тромбоцитів $100 \times 10^9/\text{л}$ та більше

Кількість тромбоцитів на поточний час	Редукція дози руксолітинібу				
	Доза на момент зниження кількості тромбоцитів				
	25 мг / 2 рази на добу нова	20 мг / 2 рази на добу нова	15 мг / 2 рази на добу нова	10 мг / 2 рази на добу нова	5 мг / 2 рази на добу нова
$> 100 \times 10^9/\text{л} \leq 125 \times 10^9/\text{л}$	20 мг/ 2 рази на добу	15 мг/2 рази на добу	без змін	без змін	без змін
$> 75 \times 10^9/\text{л} \leq 100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг/2 рази на добу	10 мг/ 2 рази на добу	10 мг/ 2 рази на добу	без змін	без змін
$> 50 \times 10^9/\text{л} \leq 75 \times 10^9/\text{л}$	5 мг/ 2 рази на добу	5 мг/2 рази на добу	5 мг/ 2 рази на добу	5 мг / 2 рази на добу	без змін
$\leq 50 \times 10^9/\text{л}$	не призначають	не призначають	не призначають	не призначають	не призначають

5. Модифікація дози руксолітинібу при недостатній відповіді на терапію у пацієнтів, яким ініційовано лікування на рівні тромбоцитів $100 \times 10^9/\text{л}$ або більше

Якщо відповідь на терапію руксолітинібом є недостатньою, а кількість тромбоцитів та нейтрофілів адекватна дозі, остання може бути збільшена на 5 мг двічі на день, до максимальної дози, яка становить 25 мг двічі на день. Доза руксолітинібу не повинна збільшуватись протягом перших 4 тижнів терапії та частіше ніж кожні 2 тижні.

6. Редукція дози при розвитку гематологічної токсичності в пацієнтів, яким ініційовано лікування на рівні тромбоцитів від $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$

Зниження дози руксолітинібу за гематологічної токсичності у хворих, яким було розпочато лікування на рівні тромбоцитів від $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$ відповідає такій, яка наведена вище для редукції дози руксолітинібу за розвитку тромбоцитопенії в пацієнтів, яким ініційовано лікування на рівні тромбоцитів $100 \times 10^9/\text{л}$ та більше.

1) У хворих, яким ініційована терапія руксолітинібом на рівні тромбоцитів від $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$ переривається після зниження кількості тромбоцитів менше $25 \times 10^9/\text{л}$ та/або абсолютної кількості нейтрофілів $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

2) У хворих, яким ініційована терапія руксолітинібом на рівні тромбоцитів від $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$, після переривання терапії руксолітинібом, вона відновлюється при зростанні кількості тромбоцитів більше $35 \times 10^9/\text{л}$ та абсолютної кількості нейтрофілів $0,75 \times 10^9/\text{л}$.

3) Терапію руксолітинібом відновлюють із дози 5 мг 1 раз/доба або 5 мг 2 рази/доба, якщо вона нижче, ніж максимальна доза препарату, яку застосовували на останньому тижні перед перервою в терапії.

7. Редукція дози руксолітинібу у випадку розвитку тромбоцитопенії в пацієнтів, яким ініційовано лікування на рівні тромбоцитів від $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$

Редукція дози	
Кількість тромбоцитів на поточний час	Доза
$\leq 25 \times 10^9/\text{л}$	не призначають
$> 25 \times 10^9/\text{л} \leq 35 \times 10^9/\text{л}$ ТА їх зниження протягом попередніх чотирьох тижнів відповідає менше ніж 20%	- зменшення дози до 5 мг / 1 раз на добу; - у пацієнтів, які отримують дозу 5 мг / 1 раз – продовжити терапію в зазначеній дозі
$> 25 \times 10^9/\text{л} \leq 35 \times 10^9/\text{л}$ ТА їх зниження протягом попередніх чотирьох тижнів відповідає 20% або більше	- зменшення дози до 5 мг / 2 рази на добу; - у пацієнтів, які отримують дозу 5 мг / 2 рази – зменшити дозу до 5 мг / 1 раз на добу; - у пацієнтів, які отримують дозу 5 мг / 1 раз – продовжити терапію в зазначеній дозі

8. Модифікація дози руксолітинібу при недостатній відповіді на терапію у пацієнтів, яким ініційоване лікування на рівні тромбоцитів від $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$

Доза руксолітинібу не повинна збільшуватись протягом перших 4-х тижнів терапії та частіше ніж кожні 2 тижні. Якщо відповідь на терапію руксолітинібом є недостатньою, а кількість тромбоцитів на поточний час дорівнює $100 \times 10^9/\text{л}$ або більше, доза може бути збільшена на 5 мг у день. Доза руксолітинібу може бути збільшена до максимальної, яка становить 10 мг / 2 рази на добу за зберігання всіх наведених нижче умов:

- кількість тромбоцитів залишається $\geq 40 \times 10^9/\text{л}$;
- зниження кількості тромбоцитів протягом попередніх чотирьох тижнів відповідає менше ніж 20%;
- абсолютна кількість нейтрофілів $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$;
- доза руксолітинібу не була редукована або він не був відмінений в зв'язку із розвитком гематологічної токсичності впродовж останніх 4-х тижнів.

9. Модифікація дози руксолітинібу у випадку розвитку кровотечі

У випадку розвитку кровотечі переривається лікування руксолітинібом незалежно від поточної кількості тромбоцитів. Після того, як кровотеча була зупинена та основна її причиною знаходиться під контролем розглянути питання про поновлення лікування в раніше призначеній дозі. Якщо кровотеча зупинена, але основна її причина залишається неконтрольованою,

розглянути питання про поновлення лікування руксолітинібом у більш низькій дозі.

10. Припинення терапії руксолітинібом

Лікування руксолітинібом більше ніж 6 місяців повинно бути продовжене у пацієнтів, у яких перевага терапії домінує над потенційними ризиками.

Застосування руксолітинібом припиняють за відсутності відповіді на неї селезінки (зменшення об'єму селезінки $\geq 35\%$, яке визначено під час проведення магнітнорезонансної або комп'ютерної томографії) або зменшення інтенсивності симптомів через 6 місяців терапії.

11. Доза руксолітинібу при нирковій недостатності

За помірної (кліренс креатиніну 30-59 мл/хв) та важкої (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) ниркової недостатності у пацієнтів із кількістю тромбоцитів $> 100 \times 10^9/\text{л} \leq 150 \times 10^9/\text{л}$ рекомендована стартова доза руксолітинібу становить 10 мг / 2 рази на добу. За вкрай важкої (кліренс креатиніну ≤ 15 мл/хв) ниркової недостатності у хворих, які перебувають на гемодіалізі із кількістю тромбоцитів $> 100 \times 10^9/\text{л} \leq 200 \times 10^9/\text{л}$ рекомендована стартова доза руксолітинібу становить 15 мг / 2 рази на добу, а із кількістю тромбоцитів $> 200 \times 10^9/\text{л}$ – 20 мг / 2 рази на добу. Модифікацію дози проводять під суворим контролем.

Руксолітиніб протипоказано пацієнтам із вкрай важкою (кліренс креатиніну ≤ 15 мл/хв) нирковою недостатністю, які не перебувають на гемодіалізі або, в яких кількість тромбоцитів складає $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$.

12. Доза руксолітинібу при печінковій недостатності

За печінкової недостатності у пацієнтів із кількістю тромбоцитів $> 100 \times 10^9/\text{л} \leq 150 \times 10^9/\text{л}$ рекомендована стартова доза руксолітинібу становить 10 мг / 2 рази на добу. Модифікацію дози проводять під суворим контролем.

Руксолітиніб протипоказано пацієнтам із печінковою недостатністю, в яких кількість тромбоцитів складає $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$.

4.2.6. Лікування ПМФ у БФ (ГМЛ)

Пацієнтам, яким верифіковано БФ (ГМЛ), якщо вони є підходящими кандидатами для алоТСК, рекомендовано пошук донора стовбурових клітин, проведення індукційної мієлоаблятивної терапії з наступною негайною консолидацією алоТСК.

Протоколи терапії ГМЛ можуть бути використані для повернення БФ до хронічної фази, проте рівень відповіді на них при ПМФ набагато нижчий, ніж при ГМЛ, яка виникла вперше.

Із паліативною метою, а також для пролонгації життя хворих у БФ ПМФ, які не є кандидатами для алоТСК, призначають низькі дози цитарабіну $10 \text{ мг/м}^2 \times 2 \text{ р/добу}$ 10 днів у режимі монотерапії.

4.2.7. Трансплантація стовбурових клітин

1. Аутологічна трансплантація стовбурових клітин

Застосування аутологічної трансплантації стовбурових клітин (аутоТСК) при ПМФ обмежується недостатністю терапевтичного ефекту. Пацієнтам з ПМФ не рекомендовано проведення аутологічної трансплантації стовбурових клітин.

2. Алогенна трансплантація стовбурових клітин

Єдиним методом терапії, який потенційно спроможнийвилікувати хворих на ПМФ є алоТСК, проте вона сполучається з високим рівнем смертності та захворюваності. Зважаючи на це, проведення алоТСК вважається доцільним виключно у випадку тривалості життя хворого, яка очікується, менше 5 років. До факторів, які спроможні знизити після алоТСК виживаність відноситься: високе алельне навантаження мутацією *JAK2 V617F*, пост-СП МФ або пост-ЕТ МФ, залежність від трансфузій еритроцитарної маси, похилий вік, спленектомія, часткова HLA сумісність трансплантату.

1) Вибір індукційної терапії з наступною консолидацією алоТСК є обґрунтованим лікувальним підходом виключно щодо хворих, які належать до групи високого та проміжного 2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus.

2) Пацієнтам віком до 45 років, які є кандидатами для алоТСК, рекомендовано проведення мієлоаблятивних режимів кондиціювання.

3) Пацієнтам віком від 45 до 65 років або пацієнтам до 45 років з індексом коморбідності 3 або більше (шкала HCT-CI) (<http://www.hctci.org/>), які є кандидатами для алоТСК, рекомендовано проведення кондиціювання редукованої інтенсивності доз.

4) На сьогодні відсутні дані, які б підтверджували більшу ефективність, безпечність певних мієлоаблятивних протоколів кондиціювання та певних протоколів кондиціювання редукованої інтенсивності над іншими. Хоча, кондиціювання бусульфаном із циклофосфамідом, флударабіном із

бусульфаном та антилімфоцитарним глобуліном має добрий рівень ефективності.

5) Пероральне введення бусульфану має супроводжуватись цільовим дозуванням відповідно до рівнів плазми. Крім того, можливе внутрішньовенне введення бусульфану в залежності від рівнів плазми

6) Проведення алоТСК хворим, рекомендовано до досягнення ними кількості трансфузійних одиниць еритроцитарної маси 20 і більше.

7) Пацієнтам, які є кандидатами для алоТСК проведення спленектомії не рекомендовано, у зв'язку як із високим ризиком операційної смертності, так і зі збільшенням ймовірності посттрансплантаційного рецидиву.

8) Після алоТСК *JAK2 V617F*-позитивних хворим проводиться моніторинг рівня алельного навантаження мутацією *V617F* гена *JAK2* ПЛР в реальному часі (кількісний аналіз) та визначення рівня відповіді на терапію. Пацієнтам, в яких не досягається молекулярна ПВ (або відбувається рецидив), можуть проводитись вливання донорських лімфоцитів за відсутності реакції «трансплантат проти господаря». Роль кількісної ПЛР при інших мутаціях після алоТСК не встановлена.

4.2.8. Ведення вагітних та породіль з ПМФ

Вагітних та породіль з ПМФ стратифікують на групи високого і низького ризику.

1. До групи високого ризику належать вагітні та породіллі:

1) із наявністю в анамнезі тромбозів вен або артерій, які виникли впродовж вагітності або до неї;

2) із наявністю в анамнезі геморагічних ускладнень, що асоційовані з мілопроліферативним неопластичним процесом, які виникли протягом вагітності або до неї;

3) із наявністю ускладнень під час поточної вагітності або попередніх вагітностей, що можуть бути викликані мілопроліферативним неопластичним процесом, а саме:

а) зі спонтанними рецидивуючими викиднями в першому триместрі (три і більше самовільних викиднів у першому триместрі);

б) із внутрішньоутробною затримкою росту плода (низька вага при народженні);

в) із внутрішньоутробною загибеллю плода або мертвонародженням (без очевидної причини, окрім мілопроліферативного неопластичного процесу, без доказів плацентарної дисфункції та без порушень росту плода);

г) із важкою преєклампсією, що потребує передчасного родорозршення (< 34 тижнів вагітності);

4) із відшаруванням плаценти;

5) із значною анте- або післяпологовою кровотечею;

6) із стійким зростанням тромбоцитів $> 1500 \times 10^9/\text{л}$.

2. До групи низького ризику належать вагітні та породіллі без наведених вище ускладнень.

Вагітним групи низького ризику рекомендовано призначення ацетилсаліцилової кислоти, а в післяпологовий період, протягом наступних 6-ти тижнів після пологів застосовують профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів.

Вагітним групи високого ризику:

1) із тромбозами в анамнезі рекомендовано призначення ацетилсаліцилової кислоти (за наявності у вагітних із тромбозами в анамнезі епізодів геморагічних ускладнень призначення ацетилсаліцилової кислоти не рекомендовано) та профілактичних доз низькомолекулярних гепаринів, терапія якими продовжується і протягом 6 тижнів після пологів;

2) із кількістю тромбоцитів $\geq 1500 \times 10^9/\text{л}$ рекомендовано застосування ІНФ альфа. Та профілактичних доз низькомолекулярних гепаринів, терапія якими продовжується і протягом 6 тижнів після пологів;

3) із геморагічними ускладненнями в анамнезі аспірин не призначають, рекомендовано застосування ІНФ альфа, а в післяпологовий період, протягом наступних 6 тижнів після пологів застосовують профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів.

4.3. Моніторинг та оцінка відповіді на лікування

4.3.1. Визначення відповіді на лікування ПМФ

Оцінка відповіді	Критерії
Повна ремісія (ПР)	<p>Кістковий мозок*: клітинність кісткового мозку відповідає віку хворого, ступеню ретикулінового фіброзу $\leq 1^{\dagger}$ та кількості бластів $< 5\%$ ТА</p> <p>Периферична кров: рівень гемоглобіну ≥ 100 г/л $< \text{ВРМ}$, рівень нейтрофілів $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л} < \text{ВРМ}$, тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л} < \text{ВРМ}$, незрілих мієлоїдних клітин $< 2\%$ \ddagger ТА</p> <p>Клінічна картина: відсутність симптомів, що асоційовані з ПМФ, нормальний розмір печінки та селезінки під час пальпації, відсутність ЕМГ</p>
Часткова ремісія (ЧР)	<p>Кістковий мозок*: клітинність кісткового мозку відповідає віку хворого, ступеню ретикулінового фіброзу $\leq 1^{\dagger}$ та кількості бластів $< 5\%$ ТА</p> <p>Периферична кров: рівень гемоглобіну ≥ 85 г/л < 100 г/л, рівень нейтрофілів $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л} < \text{ВРМ}$, тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л} < 100 \times 10^9/\text{л}$, незрілих мієлоїдних клітин $< 2\%$ \ddagger ТА</p> <p>Клінічна картина: відсутність симптомів, що асоційовані з ПМФ, нормальний розмір печінки та селезінки під час пальпації, відсутність ЕМГ</p> <p>АБО</p> <p>Периферична кров: рівень гемоглобіну ≥ 100 г/л $< \text{ВРМ}$, рівень нейтрофілів $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л} < \text{ВРМ}$, тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л} < \text{ВРМ}$, незрілих мієлоїдних клітин $< 2\%$ \ddagger ТА</p> <p>Клінічна картина: відсутність симптомів, що асоційовані з ПМФ, нормальний розмір печінки та селезінки під час пальпації, відсутність ЕМГ</p>
Клінічне покращення (КП)	Отримання відповіді на терапію анемії, гіперспленомегалії або симптоматичної відповіді без прогресії захворювання, ступеню анемії, тромбоцитопенії або нейтропенії \S
Відповідь анемії	<p>У трансфузійно-незалежних пацієнтів: збільшення рівня гемоглобіну ≥ 20 г/л \parallel</p> <p>У трансфузійно-залежних пацієнтів: відсутність потреби в трансфузіях</p>

Відповідь селезінки #	Первинно нижній полюс селезінки визначався на 5-10 см нижче краю ЛРД: не пальпується ** Первинно нижній полюс селезінки визначався на ≥ 10 см нижче краю ЛРД: зменшується на $\geq 50\%$ ** Первинно нижній полюс селезінки визначався на < 5 см нижче краю ЛРД: не застосовується** Підтвердження відповіді селезінки на терапію потребує зменшення її об'єму на $\geq 35\%$, що визначено під час проведення магнітнорезонансної або комп'ютерної томографії**
Симптоматична відповідь	Зменшення інтенсивності симптомів $\geq 50\%$, які визначено та оцінено за формою MPN-SAF TSS ††.
Прогресія захворювання ††	Поява спленомегалії, за якої нижній полюс селезінки визначається щонайменше на 5 см нижче краю ЛРД АБО Збільшення спленомегалії на $\geq 100\%$, за умови якщо під час первинного обстеження нижній полюс селезінки визначався на 5-10 см нижче краю ЛРД АБО Збільшення спленомегалії на $\geq 50\%$, за умови якщо під час первинного обстеження нижній полюс селезінки визначався на ≥ 10 см нижче краю ЛРД АБО Лейкемічна трансформація, що верифікується за наявності бластів у кістковому мозку $\geq 20\%$ або за наявності бластів у периферичній крові $\geq 20\%$ у поєднанні з їх абсолютною кількістю $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ тривалістю довше 2-х тижнів.
Стабілізація захворювання	Неналежність до жодної з категорій відповіді.
Рецидив	Втрата відповідності критеріям, принаймні КП після досягнення ПВ, ЧВ, або КП АБО Втрата відповіді анемії що триває не менше 1 місяця АБО Втрата відповіді селезінки що триває не менше 1 місяця.
Оцінка цитогенетичних та молекулярних змін, які зумовлені терапією	
Цитогенетична	Для оцінки цитогенетичної відповіді щонайменше 10 метафаз повинні бути проаналізовані, результат

ремісія	повинен підтверджуватись повторним тестування в рамках 6-місячного вікна - ПВ: відсутність існуючої раніше аномалії - ЧВ: $\geq 50\%$ зменшення кількості аномальних метафаз (категорія часткової відповіді прийнятна до застосування тільки в пацієнтів, в яких первинно спостерігалось як найменше десять аномальних метафаз)
Молекулярна ремісія	Для проведення аналізу молекулярної відповіді використовують гранулоцити периферичної крові, результат повинен підтверджуватися повторним тестуванням в рамках 6-місячного вікна - ПВ: відсутність існуючої раніше мутації; - ЧВ: $\geq 50\%$ зменшення алельного навантаження (категорія часткової відповіді прийнятна до застосування тільки в пацієнтів, в яких початково було як найменше 20% алельного навантаження мутацією)
Цитогенетичний/ молекулярний рецидив	Повторна поява вже існуючої цитогенетичної або молекулярної аномалії, що підтверджено під час повторного тестування (двох підряд тестувань)
<p>ЕМГ – екстрамедулярний гемопоез (відсутність клінічних доказів наявності ЕМГ не має на увазі їх об’єктивну відсутність, яку підтверджують за допомогою методів візуалізації негепатолієнального ЕМГ); ЛРД – ліва реберна дуга; ВРМ – верхня референтна межа.</p> <p>* – Базові препарати трепанобіоптату кісткового мозку та препарати, що отримано після лікування, повинні бути інтерпретовані одночасно в процесі централізованого огляду. Цитогенетична та молекулярна відповідь не потрібні для визначення ПР.</p> <p>† – Класифікування МФ проводиться відповідно до Європейської класифікації.</p> <p>Зрозуміло, що визначена консенсусом ПР кісткового мозку повинна бути використана тільки в тих пацієнтів, в яких всі інші критерії, у тому числі лейкоеритробластоз, виконані.</p> <p>‡ – Незрілі мієлоїдні клітини складаються з бластів + промієлоцитів + мієлоцитів + метамієлоцитів + еритробластів. У спленектомованих пацієнтів допускається $< 5\%$ незрілих мієлоїдних клітин.</p> <p>§ – див. визначення відповіді анемії, відповіді селезінки та прогресії захворювання. Збільшення важкості анемії, що викликає потребу в трансфузіях або ≥ 20 г/л зниження рівня гемоглобіну від вихідного, який визначено до початку</p>	

терапії та триває не менше 12-ти тижнів. Збільшення важкості тромбоцитопенії або нейтропенія визначається як 2-х ступеневе зниження від вихідного рівня, що визначено до початку терапії, числа тромбоцитів або абсолютного числа нейтрофілів, відповідно до загальних критеріїв побічних ефектів лікування (СТСАЕ) версії 4.0. Крім того, визначення КП вимагає кількості тромбоцитів $\geq 25 \times 10^9$ /л та абсолютної кількості нейтрофілів у розмірі $\geq 0,5 \times 10^9$ /л.

|| – Застосовується тільки для хворих з вихідним рівнем гемоглобіну < 100 г/л. У пацієнтів, які не відповідають суворим критеріям трансфузійної залежності на момент аналізу (див. нижче) але отримували переливання протягом попереднього місяця, передтрансфузійний рівень гемоглобіну повинен використовуватися в якості базового.

Трансфузійна залежність визначається як переливання не менше 6-ти одиниць еритроцитарної маси, протягом 12-ти тижнів до початку терапії, для рівня гемоглобіну < 85 г/л, при відсутності кровотечі або викликаній лікуванням анемії. Крім того, найближчий епізод переливання повинен був відбутися за 28 днів до початку терапії. Відповідь у трансфузійно-залежних пацієнтів потребує відсутності переливання еритроцитарної маси протягом 12-ти тижневого інтервалу на лікуванні, наявності рівня гемоглобіну ≥ 85 г /л.

У спленектомованих пацієнтів оцінка гепатомегалії та наступна відповідь на терапію проводиться за тією ж стратегією вимірювання, що і для спленомегалії.

** - Відповідь селезінки або печінки повинна бути підтверджена методами візуалізації зі зменшенням об'єму органу $\geq 35\%$, а саме за допомогою МРТ або КТ. Крім того, зменшення об'єму селезінки або печінки $\geq 35\%$, що визначено за допомогою МРТ або КТ, є відповіддю на терапію незалежно від результатів фізикального обстеження.

† † - Симптоми оцінюються відповідно до MPN-SAF TSS. Форма MPN-SAF TSS заповнюється самим пацієнтом та включає в себе втому, концентрацію, раннє насичення їжею, зниження активності, нічну пітливість, свербіж, біль у кістках, дискомфорт у животі, втрату ваги та лихоманку. Тяжкість симптомів оцінюється за шкалою від 0 (відсутній / настільки добре, як тільки це може бути) до 10 (найгірше відчуття / так погано, як тільки це може бути). Бали в формі MPN-SAF TSS сумуються в індивідуальну шкалу (0-100 шкала). Симптоматична відповідь вимагає зниження $\geq 50\%$ інтенсивності симптомів, які визначено за формою MPN-SAF TSS.

‡ ‡ - Прогресія захворювання для спленомегалії вимагає її підтвердження за допомогою МРТ або КТ, з виявленням збільшення обсягу селезінки на 25% в порівнянні з вихідним.

4.3.2. Моніторинг відповіді на терапію при ПМФ

Під час лікування	<p>Обов'язкові</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Оцінка інтенсивності симптомів за формою «Мієлопроліферативні неоплазми – загальна шкала симптомів» (MPN-SAF TSS) за клінічною потребою (під час кожної госпіталізації); 2. Проведення розгорнутого загального аналізу крові один раз на 15 днів до досягнення значень показників периферичної крові, що відповідають критеріям повної ремісії, у подальшому кожні 3 місяці; 3. УЗД органів черевної порожнини <p>Бажані</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Проведення трепанобіопсії у випадку наявності усіх нижченаведених критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> - відсутність симптомів, які зазначені у формі MPN-SAF TSS; - відсутність негепатолієнального ЕМГ; - за результатами фізикального обстеження нормальний розмір печінки, селезінка не пальпується; - показники периферичної крові відповідають таким, що зазначені для встановлення повної або часткової ремісії; - відсутність залежності від трансфузій. 5. Проведення КТ або МРТ органів черевної порожнини з обов'язковим визначенням розмірів селезінки та печінки за умови «відповіді селезінки» на терапію, яку визначено під час фізикального дослідження, та наявності критеріїв для встановлення повної або часткової відповіді. 6. Диференційне забарвлення хромосом метафаз клітини кісткового мозку (з аналізом принаймні 20-ти метафаз) повинно виконуватися за умови прогресування або рецидиву ПМФ. Як тільки досягається повна цитогенетична відповідь, може бути використаний метод FISH на клітинах крові для визначення відповіді на терапію.
Виключно у пацієнтів після алоТСК	Кількісна ПЛР в реальному часі для визначення рівня алельного навантаження мутацією <i>JAK2 V617</i> кожні 6 місяців виключно у <i>JAK2 V617</i>-позитивних хворих, яким проведено алоТСК.

4.4. Реабілітація

Реабілітація пацієнтів, які отримують лікування з приводу ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ, направлена на позбавлення медичних, соціальних, трудових проблем. Важливою є психосоціальна та трудова реабілітація, яка може бути реалізована як індивідуальна робота с психологом, так і шляхом участі пацієнтів в діяльності волонтерських організацій.

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)) перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛКПМД (КМП).

5.1. Первинна медична допомога

5.1.1. Кадрові ресурси

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі-терапевти дільничні. В сільській місцевості допомога може надаватись фельдшерами (сестрами медичними загальної практики – сімейної медицини).

5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

5.2. Вторинна (спеціалізована) медична допомога

5.2.1. Кадрові ресурси

Лікар-гематолог. Сестри медичні (фельдшери). Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікаря з функціональної діагностики, лікаря з ультразвукової діагностики, лікаря-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. Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

5.3.1. Кадрові ресурси

Лікар-гематолог. Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів інших спеціальностей: лікаря з функціональної діагностики, лікаря з ультразвукової діагностики, лікаря-радіолога, лікаря-рентгенолога, лікаря-ендоскопіст, лікаря-анестезіолога, лікаря-лаборант, лікаря-патологоанатом.

5.3.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби (нумерація не визначає порядок призначення)

1. Антинеопластичні засоби: Гідроксикарбамід, Руксолітиніб, Анагрелід, Кладрибін, Мелфалан, Бусульфан, Цитарабін.

2. Інтерферони: Інтерферон альфа-2а.
3. Глюкокортикоїди: Преднізолон, Дексаметазон
4. Стимулятори еритропоезу: Еритропоетин, Дарбепоетин.

VI. Індикатори якості медичної допомоги

Форма 025/о – Медична карта амбулаторного хворого (Форма 025/о), затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 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», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 669/20982.

Форма 003/о - Медична карта стаціонарного хворого (форма 003/о), затверджена наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 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», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 р. за № 662/20975.

Форма 027/о - Виписка із медичної карти стаціонарного хворого (форма 027/о), затверджена наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 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», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 р. за № 682/20995.

Форма 030/о - Контрольна карта диспансерного нагляду (Форма 030/о), затверджена наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 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», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 р. за № 671/20984.

Перелік індикаторів

6.1. Наявність у лікуючого лікаря, який надає первинну медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ.

6.2. Наявність у лікуючого лікаря, який надає вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ.

6.3. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.

6.4. Відсоток випадків ПМФ, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

6.5. Виживаність пацієнтів із ПМФ.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

6.2.1. А) Наявність у лікуючого лікаря, який надає первинну медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ

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 «Первинний, постполіцитемічний та посттромбоцитемічний мієлофіброз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, 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 ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік – 90%

2017 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

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

б) Дані надаються лікуючими лікарями, які надають первинну медичну допомогу, 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 або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікуючих лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

ґ) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікуючих лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікуючих лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікуючих лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнта з ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікуючим лікарем, який надає первинну медичну допомогу.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.2. А) Наявність у лікуючого лікаря, який надає вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ

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 «Первинний, постполіцитемічний та посттромбоцитемічний мієлофіброз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, 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 ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік – 90%

2017 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

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

б) Дані надаються лікарями-гематологами, зареєстрованими 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 або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів-гематологів, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

ґ) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів-гематологів, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу медичної допомоги пацієнтам з ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів-гематологів, зареєстрованих в районі обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів-гематологів, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт

наявності локального протоколу ведення пацієнта з ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий закладом охорони здоров'я, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

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 «Первинний, постполіцитемічний та посттромбоцитемічний мієлофіброз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Доцільно обраховувати індикатор окремо для лікарів, які надають первинну медичну допомогу, та для лікарів-гематологів

При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих пацієнтів, для яких не проводилося медичного огляду лікарем протягом звітного періоду. В первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду пацієнта, а також наявність або відсутність повторних проявів захворювання. Пацієнти, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора, навіть у випадку, якщо лікар 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), яка має обчислювати індикатор: лікарі, які надають первинну медичну допомогу. Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Інформаційно-аналітичні відділи спеціалізованих закладів, розташованих на території обслуговування.

б) Дані надаються лікарями, які надають первинну медичну допомогу, розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Дані надаються лікарями-гематологами до спеціалізованого закладу, розташованого в районі обслуговування.

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

г) Метод обчислення індикатора: Автоматизована обробка даних місцевих реєстрів хворих із діагнозом ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від всіх лікарів,

які надають первинну медичну допомогу, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів лікарів, які надають первинну медичну допомогу, з діагнозом ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ, а також тих з них, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта протягом звітного періоду.

Індикатор обчислюється спеціалізованим закладом за даними реєстру хворих з діагнозом ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з діагнозом ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря, який надає первинну медичну допомогу, лікаря-гематолога. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (Форма 025/о) або Контрольна карта диспансерного нагляду (Форма 030/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з діагнозом ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря, який надає первинну медичну допомогу, лікаря-гематолога, 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) або Контрольна карта диспансерного нагляду (Форма 030/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.4. А) Відсоток випадків ПМФ, виявлених протягом 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 «Первинний, постполіцитемічний та посттромбоцитемічний мієлофіброз».

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), яка має обчислювати індикатор: Інформаційно-аналітичні відділи спеціалізованих закладів, розташованих на території обслуговування.

б) Організація (заклад охорони здоров'я), яка надає дані: лікарі-гематологи, спеціалізованих закладів, розташованих на території обслуговування. Інформаційно-аналітичні відділи спеціалізованих закладів, розташованих на території обслуговування.

в) Дані надаються відповідно до вимог технології ведення реєстрів.

г) Метод обчислення індикатора: ручна або, за наявності, автоматизована обробка даних хворих з діагнозом ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ.

Індикатор обчислюється спеціалізованим закладом за даними хворих з діагнозом ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/0) або Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о), або Виписка із медичної карти стаціонарного хворого (форма 027/о), або Медична карта стаціонарного хворого (форма 003/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт морфологічного підтвердження діагнозу.

Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/0) або Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о), або Виписка із медичної карти стаціонарного хворого (форма 027/о), або Медична карта стаціонарного хворого (форма 003/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

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

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 «Первинний, постполіцитемічний та посттромбоцитемічний мієлофіброз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення, 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 хворих, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток хворих, що перебувають на обліку 5 років і більше тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних про життєвий стан хворих, що перебувають на обліку. При значній (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан хворих, 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. 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), яка має обчислювати індикатор.

б) Організація (заклад охорони здоров'я), який надає дані: Інформаційно-аналітичні відділи спеціалізованих закладів, розташованих на території обслуговування.

в) Дані надаються відповідно до вимог необхідних для розрахунку показників виживаності.

г) Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних технологіями ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо виживаності.

При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнти з діагнозом ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ, які вибули з під диспансерного нагляду (відсутні відомості про життєвий стан хворого менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), цензуються.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість хворих на ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються хворі, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинні раки).

Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/0) або Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о), або Виписка із медичної карти стаціонарного хворого (форма 027/о), або Медична карта стаціонарного хворого (форма 003/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість хворих на ПМФ, пост-СП МФ, пост-ЕТ МФ зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, які прожили 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу.

Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/0) або Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о), або Виписка із медичної карти стаціонарного хворого (форма 027/о), або Медична карта стаціонарного хворого (форма 003/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

Директор Медичного департаменту

В. Кравченко

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

1. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Діагностика та лікування первинного, постполіцитемічного та посттромбоцитемічного мієлофіброзу», 2016.

2. Наказ МОЗ України від 23.02.2000 № 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я».

3. Наказ МОЗ України від 28.11.1997 № 340 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії».

4. 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», зареєстрований в Міністерстві юстиції 28.04.2012 за № 661/20974.

5. Наказ МОЗ України від 17.07.1996 № 214 «Про заходи щодо поліпшення організації та підвищення якості гематологічної допомоги населенню України».

6. Наказ МОЗ України від 21.12.2009 № 954 «Про затвердження Примірного табеля оснащення основним медичним обладнанням та виробами медичного призначення лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу онкологічним хворим».

7. Наказ МОЗ України від 09.03.2010 № 211 «Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 08.06.2010 за № 368/17663.

8. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 р. № 1150 «Про затвердження Примірного табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».

9. Наказ МОЗ України від 14.03.2016 № 183 «Про затвердження восьмого 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», зареєстрований в Міністерстві юстиції 29.11.2012 за № 2001/22313.

Додаток 1
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «первинний,
постполіцитемічний та
посттромбоцитемічний мієлофіброз»

ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТА ІЗ ПЕРВИННИМ, ПОСТПОЛІЦИТЕМІЧНИМ ТА ПОСТТРОМБОЦИТЕМІЧНИМ МІЄЛОФІБРОЗОМ

Діагноз ПМФ встановлюється на підставі гістоморфологічного, молекулярно-генетичного та клініко-гематологічного підтвердження наявності новоутворення, що походить із мієлоїдної тканини.

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 спеціалізовану терапію з приводу ПМФ, пост-ЕТ МФ та пост-СП МФ

Що таке хіміотерапія, яка застосовується у бластній фазі ПМФ, пост-ЕТ МФ та пост-СП МФ?

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 клітини 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 виникло відчуття переповнення шлунку, їжте помалу протягом 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 дотримуйтеся 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 рота 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 ліжко, а посидьте в кріслі не менше двох годин.
12. Намагайтеся відволікатися від неприємних відчуттів, спілкуйтесь з друзями, слухайте музику, дивіться телевізор, читайте.
13. Протягом 1-2 годин до і після введення протипухлинних ліків уникайте прийому їжі та рідини.
14. При виникненні нудоти або блювання, особливо протягом 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 волосяного 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 сприйнятливність 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 ізольованого режиму, не контактувати з особами, які мають ознаки інфекції, харчуватися 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 таких ускладнень 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 отримуєте 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 «первинний,
постполіцитемічний та
посттромбоцитемічний мієлофіброз»

Алогенна трансплантація стовбурових клітин

На сьогодні єдиним методом терапії, який потенційно спроможний вилікувати хворих на ПМФ є алоТСК, проте вона пов'язана з високим рівнем смертності та захворюваності. Зважаючи на це, проведення алоТСК вважається доцільним виключно у випадку тривалості життя хворого, яка очікується, менше 5 років. До факторів, які спроможні знизити після алоТСК виживаність відноситься: високе алельне навантаження мутацією *JAK2 V617F*, пост-СП МФ або пост-ЕТ МФ, залежність від трансфузій еритроцитарною масою, похилий вік, спленектомія, часткова HLA сумісність трансплантату. Отже, вибір індукційної терапії з послідуною консолідацією алоТСК є обґрунтованим лікувальним підходом виключно щодо хворих, які належать до групи високого та проміжного 2 ризику за шкалою IPSS або DIPSS, або DIPSS-Plus.

Додаток 3
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «первинний,
постполіцитемічний та
посттромбоцитемічний мієлофіброз»

Схеми терапії

Назва схеми терапії	Склад схеми терапії
Руксолітиніб	Тромбоцити $> 200 \times 10^9/\text{л}$ – стартова доза 20 мг/двічі на добу; Тромбоцити $> 100 \times 10^9/\text{л} \leq 200 \times 10^9/\text{л}$ – стартова доза 15 мг/двічі на добу; Тромбоцити $> 50 \times 10^9/\text{л} \leq 100 \times 10^9/\text{л}$ – стартова доза 5 мг/двічі на добу. Із наступною корекцією дози відповідно до показників периферичної крові (див. пп. 4.2.5 п. 4.2. Розділу IV).
Еритропоєтини	Стартова доза становить 10000 ОД/тричі на тиждень (для дарбопоєтину 150 мкг/1 раз на тиждень), із наступним подвоєнням дози до 20000 ОД/3 рази на тиждень (для дарбопоєтину 300 мкг/1 раз на тиждень) за умови відсутності будь-якої відповіді на терапію через 1-2 місяці.
Гідроксикарбамід	Середня доза 20-40 мг/кг/добу, максимальна доза 2 г/добу
Інтерферон альфа-2а	Стартова доза становить 1,5 млн. ОД/тричі на тиждень, із наступним поступовим збільшенням дози до максимальної, яка дорівнює 15 млн. ОД впродовж тижня
Цитарабін	Доза $10 \text{ мг}/\text{м}^2 \times 2 \text{ р}/\text{добу}$ 1-10 день, кожні 28 днів
Преднізолон	Середня доза становить 0,5-1 мг/кг/добу

Додаток 4
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної
(високоспеціалізованої) медичної
допомоги «первинний,
постполіцитемічний та
посттромбоцитемічний мієлофіброз»

Загальні критерії оцінки побічних ефектів лікування (СТСАЕ)

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 раз у ночі	7-9 епізодів на добу, нетримання, синдром мальадсорбції	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 їжу	-
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 протягом ≤24 годин	Більше 40°C протягом >24 годин
Алергічні реакції	Почервоніння або висип Медикаментозна лихоманка > 38С	Висипка Почервоніння Кропивниця Задишка Медикаментозна лихоманка більше 38С	Симптоматичний бронхоспазм з або без кропивниці Набряк Гіпотонія	Анафілактичний шок
Волосся	Мінімальна втрата волосся	Помірна гніздова алопеція	Повна алопеція	
Порушення серцевого ритму	Середня	Виразена	Серйозна	Погрожуюча життю
Гіпертензія	Асимптоматична, транзиторна, менше 24 годин >20 мм рт.ст. (діастолічне) або >150/100 мм рт.ст.	Періодичне або постійне більше 24 годин >20 мм рт.ст. (діастолічне) або >150/100 мм рт.ст.	Вимагає більше одного лікарського засобу або більш інтенсивна терапія, ніж раніше	Погрожуюча життю
Периферичні невропатії	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