

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
12.05.2016 № 439

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

ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ

Вступ

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз» (УКПМД) за своєю формою, структурою та методичним підходом щодо використання вимог доказової медицини створено згідно з методикою, затвердженою наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313.

Перша версія УКПМД «Хронічний лімфоїдний лейкоз», розроблена у 2014 році, була переглянута та оновлена, враховуючи положення медико-технологічного документа «Діагностика і лікування хронічного лімфоїдного лейкозу. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (ОНОВЛЕНА)» 2016 року.

В УКПМД зосереджено увагу на основних етапах надання медичної допомоги пацієнтам з хронічним лімфоїдним лейкозом, підходи щодо діагностики та лікування визначено з урахуванням можливостей системи охорони здоров'я відповідно до рекомендацій клінічних настанов:

1. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011.

2. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines, 2008.

3. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2011, 2015.

Перелік скорочень та визначень, що застосовані в протоколі

АТ	- антитіла
АІГА	- аутоімунна гемолітична анемія
ВІЛ	- вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
Спеціальні структурні підрозділи	- в даному протоколі – заклади охорони здоров'я або підрозділи закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з хронічним лімфодним лейкозом
Г-КСФ	- гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ЕКГ	- електрокардіографія
ЕхоКГ	- ехокардіографія
ІГХД	- імуногістохімічне дослідження
ІТП	- аутоімунна тромбоцитопенія
кг	- кілограм
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛДГ	- лактатдегідрогеназа
МКХ	- міжнародна класифікація хвороб
мг	- міліграм
мл	- мілілітр
м ²	- квадратний метр
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
ПАТ	прямий антиглобуліновий тест
ПВ	- повна відповідь
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПХТ	- поліхіміотерапія
РВД	- разова вогнищева доза
СВД	- сумарна вогнищева доза
СЗ	- стабілізація захворювання
Спеціальне протипухлинне лікування, (спеціальне лікування)	- в даному протоколі – лікування, яке направлене на пошкодження та/або знищення пухлини та передбачає застосування таких методів як хіміотерапія, променева терапія, хірургічне лікування та їх комбінації
УЗД	- ультразвукова діагностика
ХЛЛ	- хронічний лімфоїдний лейкоз
ХТ	- хіміотерапія
ХП	- хіміопрепарат
ЧВ	- часткова відповідь
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз: Хронічний лімфоїдний лейкоз

1.2. Шифр згідно з МКХ-10: C91.1

1.3. Протокол призначений для: лікарів загальної практики - сімейних лікарів, лікарів-терапевтів дільничних, лікарів, лікарів-гематологів, онкологів, хірургів, радіологів, лікарів з променевої терапії 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 хронічним лімфоїдним лейкозом.

1.4. Мета: визначення комплексу заходів з раннього та своєчасного виявлення, діагностика та лікування хронічного лімфоїдного лейкозу, а також медичної допомоги після закінчення спеціального протипухлинного лікування пацієнтам старше 18 років.

1.5. Дата складання протоколу: березень 2016 року.

1.6. Дата перегляду протоколу: березень 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 Національної академії медичних наук України», головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія», професор кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н. (заступник голови робочої групи з клінічних питань);

Ліщишина Олена Михайлівна директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.м.н., ст.н.с. (заступник голови робочої групи з методологічного супроводу);

Авраменко Тетяна Петрівна доцент кафедри управління охороною суспільного здоров'я Національної академії державного управління при Президентові України, асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.держ.упр.;

Алексик Олена Михайлівна	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку МОЗ України;
Веселова Тетяна Володимирівна	асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
Гоменюк Ірина Григорівна	головний лікар Шамраївської амбулаторії загальної практики-сімейної медицини Сквирського району Київської області, член асоціації сімейних лікарів Київської області;
Горова Елла Володимирівна	заступник начальника управління – начальник відділу з питань якості надання медичної допомоги управління ліцензування та якості медичної допомоги МОЗ України;
Крячок Ірина Анатоліївна	заступник директора з організаційно-наукової роботи, науковий керівник відділення консервативних методів лікування Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.;
Лукьянець Ольга Володимирівна	лікар-гематолог обласного лікувально-діагностичного гематологічного центру Черкаського обласного онкологічного диспансеру, головний позаштатний гематолог Головного управління охорони здоров'я Черкаської обласної державної адміністрації;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», д.м.н., професор;
Осинський Дмитро Сергійович	заступник головного лікаря з амбулаторно-поліклінічної роботи Київської міської онкологічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Онкологія», к.м.н.;
Острополець Наталія Андріївна	заступник начальника управління - начальник відділу організації спеціалізованої та високоспеціалізованої допомоги управління медичної допомоги дорослим Медичного департаменту МОЗ України;

Парамонов Віктор Володимирович	головний лікар Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Пилипенко Галина Володимирівна	завідувач гематологічного центру Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Сівкович Світлана Олексіївна	головний науковий співробітник відділення захворювань системи крові Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології Національної академії медичних наук України», головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Гематологія», д.м.н., професор;
Солодяникова Оксана Іванівна	керівник відділу променевої діагностики, радіаційної онкології і ядерної медицини Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н. головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Променева терапія»;
Титоренко Ірина Борисівна	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку МОЗ України, к.м.н.;
Ткаченко Михайло Миколайович	професор кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор;
Тріль Орест Володимирович	заступник головного лікаря з організаційно-методичної роботи Львівського державного онкологічного регіонального лікувально - діагностичного центру.

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»;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини 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 Міністерства охорони здоров'я України», 03151, м.Київ, вул.Ушинського, 40.

Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документу 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

Дягіль Ірина
Сергіївна завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»;

Масляк Звенислава
Володимирівна завідувач відділення гематології Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» НАМН України, д.м.н.;

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

Новак Василь
Леонідович директор Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» НАМН України, завідувач кафедри гематології та трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н., професор.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Захворюваність на хронічний лімфоїдний лейкоз (ХЛЛ) за різними оцінками складає у осіб віком до 60-ти років – від 2,5 до 4,5 випадків на 100 тис. осіб / рік, у осіб понад 60 років – до 20 випадків на 100 тис. осіб / рік. Чоловіки хворіють частіше за жінок у співвідношенні 2:1.

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України в 2011 році в Україні зареєстровано 1455 нових підтверджених випадків ХЛЛ (774 у чоловіків, 681 у жінок). Показник захворюваності на ХЛЛ склав 3,19 випадків на 100 тис. осіб, в тому числі 3,68 на 100 тис. чоловічого населення, 2,77 на 100 тис. жіночого населення. На початок 2013 року з діагнозом ХЛЛ на онкологічному обліку перебувало 8109 пацієнтів.

II. Загальна частина

Даний уніфікований клінічний протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Діагностика та лікування хронічного лімфоїдного лейкозу», в якій наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам з хронічним лімфоїдним лейкозом. Положення уніфікованого клінічного протоколу, побудовані на доказах, спрямовані на створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із хронічним лімфоїдним лейкозом, координацію мультидисциплінарної медичної допомоги і охоплюють всі етапи. Заходи з раннього (своєчасного) виявлення даного виду злоякісних пухлин дозволять суттєво поліпшити прогноз захворювання та зменшити витрати на медичну допомогу.

Діагноз хронічний лімфоїдний лейкоз (хронічна лімфоїдна / лейкоцитарна лейкемія) встановлюється на основі морфологічного дослідження лімфоцитів периферичної крові, наявності циркулюючих клональних В-клітин у кількості більше $5 \times 10^9/\text{л}$, що зберігається протягом більше 2-х місяців, та імунофенотипування клітин периферичної крові у закладах спеціалізованої допомоги або підрозділах закладів охорони здоров'я, в яких здійснюється спеціальне протипухлинне лікування (далі – спеціальні структурні підрозділи). У випадках прогресування захворювання, коли відсутні показання для продовження спеціального лікування, пацієнти потребують адекватного знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, інших заходів з паліативної допомоги, а також симптоматичного лікування.

Лікарі загальної практики–сімейні лікарі та терапевти дільничні відіграють ключову роль в організації раннього (своєчасного) виявлення ХЛЛ, сприянні виконанню рекомендацій спеціалістів під час протипухлинного лікування, забезпеченні належної паліативної допомоги. Суттєву допомогу в їх роботі надають фельдшери та медсестри.

III. Основна частина

3.1. ПЕРВИННА МЕДИЧНА ДОПОМОГА

1. Первинна профілактика

Обґрунтування

Відсутні дані щодо специфічної профілактики ХЛЛ. Водночас, є дані щодо факторів ризику розвитку ХЛЛ, які пов'язані з віком (більшість випадків ХЛЛ діагностується у людей старше 60-ти років) та наявністю хвороби в сімейному анамнезі.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

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

2. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнти зі збільшеними лімфатичними вузлами мають бути направленні до спеціаліста – онколога, гематолога після виключення інфекційного процесу впродовж 10 днів.

Обґрунтування

Діагноз ХЛЛ встановлюється у спеціальних структурних підрозділах на підставі імунофенотипування клітин периферичної крові, може бути уточнений шляхом проведення цитологічного дослідження кісткового мозку, гістологічного висновку по матеріалах морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та/або пухлинного утворення.

Лейкоцитоз з лімфоцитозом, лімфаденопатія є патогномонічними симптомами при ХЛЛ. Діагноз ХЛЛ при відсутності специфічних клінічних проявів може бути запідозрений на підставі оцінки гематологічних показників (загального гемоглобіну, кількості еритроцитів, кількості лейкоцитів, складу їх формули, кількості тромбоцитів та ШОЕ) за результатами загального клінічного аналізу периферичної крові, проведеного з будь-якого приводу.

Крім злоякісних новоутворень, при яких в патологічний процес залучаються лімфатичні вузли, причинами лімфаденопатії можуть бути інфекційні та імунні захворювання, які потрібно виключити перед направленням пацієнта з підозрою на ХЛЛ до гематолога.

Необхідні дії лікаря

2.1. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-

симптомів (див. розділ IV.1.1).

2.2. Фізикальний огляд, спрямований на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.

2.3. Виключення інфекційного характеру процесу.

2.4. Скерувати пацієнта зі стійкими змінами показників периферичної крові, зі збільшеними лімфатичними вузлами, якщо відсутня позитивна динаміка, впродовж 10-ти днів до спеціального структурного підрозділу за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта (див. Розділ 3.3).

3. Лікування

Положення протоколу

Доведено, що спеціальне протипухлинне лікування сприяє досягненню тривалих ремісій та збільшенню тривалості життя пацієнтів з ХЛЛ.

Обґрунтування

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з ХЛЛ здійснюється виключно у спеціальних структурних підрозділах.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнту фізіотерапевтичні процедури на ділянки збільшених лімфатичних вузлів до верифікації процесу.

3.2. Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом всіх рекомендацій гематолога щодо загального плану лікування та спостереження, хіміо- та імунотерапії та інших спеціалістів, зокрема хірурга-онколога (щодо оперативних утручань), лікаря з променевої терапії (щодо променевої терапії), онколога (у разі переведення хворого на паліативну та симптоматичну терапію) та інших спеціалістів та надавати інформацію на основі даних адаптованої клінічної настанови «Діагностика і лікування хронічного лімфоїдного лейкозу» та пам'ятки для пацієнта з (додаток 1).

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у лікаря загальної практики - сімейного лікаря/дільничного терапевта, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій спеціалістів, в тому числі виконання плану диспансеризації (див. Розділ 3.3, п. 5).

Пацієнту після спеціального лікування під час диспансерного спостереження надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, при необхідності пацієнт скеровується на вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування надається адекватне знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, іншу паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування.

Обґрунтування

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

Існують докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує загальну виживаність, тому після проведеного лікування ХЛЛ пацієнт постійного нагляду гематолога, або лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта, районного онколога згідно рекомендацій гематолога.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

- 4.1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану диспансеризації (див. розділ III.3).
- 4.2. Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).
- 4.3. Вести Реєстраційну карту хворого на злоякісне новоутворення (форма № 30-6/о).
- 4.4. Взаємодіяти з районним онкологом, гематологом щоквартально уточнювати списки пацієнтів, які перебувають на диспансерному обліку, обмінюватись медичною інформацією про стан хворих.
- 4.5. Надавати інформацію пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, або особі, яка доглядає за пацієнтом, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини.
- 4.6. Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.
- 4.7. Збір скарг та анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. Розділ VI, пп. 4.1.1). Сприяння виконанню плану диспансеризації (див. Розділ III, п. 3.3, пп. 5) за призначенням лікаря, який надає спеціальну допомогу.

Бажані

Навчання навичок комунікації з пацієнтами, хворими на злоякісні новоутворення, під час курсів підвищення кваліфікації на базі закладів спеціалізованої допомоги, розробленими на основі рекомендацій психологів.

5. Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на ХЛЛ до спеціального структурного підрозділу:

- 5.1. Загальний клінічний аналіз крові з формулою лейкоцитів.
- 5.2. Біохімічний аналіз крові.
- 5.4. Висновок рентгенолога, рентгенівські знімки органів грудної клітки в 2-х проекціях додаються обов'язково.
- 5.5. Висновок УЗД дослідження лімфоїдних зон (див. Розділ IV, 4.1.3).

3.2. ВТОРИННА (СПЕЦІАЛІЗОВАНА) МЕДИЧНА ДОПОМОГА

1. Діагностика

Положення протоколу

Пацієнт з підозрою на ХЛЛ впродовж 10-ти днів скеровується до спеціального структурного підрозділу за місцем реєстрації або інший – за бажанням пацієнта.

Обґрунтування

Діагноз ХЛЛ встановлюється у спеціальному структурному підрозділі на підставі імунофенотипування клітин периферичної крові, також може бути уточнений шляхом проведення цитологічного дослідження кісткового мозку, гістологічного дослідження матеріалу морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та/або пухлинного утворення.

Лейкоцитоз з лімфоцитозом, лімфаденопатія є патогномонічними симптомами при ХЛЛ.

Крім злоякісних новоутворень, при яких в патологічний процес залучаються лімфатичні вузли, причинами лімфаденопатії можуть бути інфекційні та імунні захворювання.

Необхідні дії лікаря

- 2.1. Збір анамнестичних даних, в т.ч. спрямований на виявлення В-симптомів (див. Розділ IV, пп. 4.1.1).
- 2.2. Фізикальний огляд, спрямований на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.
- 2.3. Лабораторне дослідження крові:
 - 2.3.1. Розгорнутий загальний аналіз крові;
 - 2.3.2. Біохімічний аналіз крові: ЛДГ, загальний білок, креатинін, сечовина, АЛТ, АСТ, рівень глюкози;
 - 2.3.3. Обстеження на сифіліс, вірусні гепатити, ВІЛ;
- 2.4. Інструментальні дослідження:
 - 2.4.1. ЕКГ;
 - 2.4.2. Рентгенографія органів грудної клітки в 2-х проекціях;
 - 2.4.3. УЗД лімфатичних вузлів шиї, аксиллярних, пахвинних, черевної

порожнини (печінки, селезінки), малого тазу;

2.4.5. Ендоскопія при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту.

2.5. Консультація інфекціоніста та ін. спеціалістів за показаннями.

2.6. При формуванні за результатами обстеження підозри на ХЛЛ (виключення інфекційного характеру процесу, відсутність позитивної динаміки та наявність В-симптомів (див. Розділ IV, пп. 4.1.1)) – скерувати пацієнта впродовж 10-ти днів до спеціального структурного підрозділу за місцем реєстрації або іншого – за бажанням пацієнта.

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів з ХЛЛ здійснюється виключно у спеціальних структурних підрозділах.

Необхідні дії лікаря

3.1. Не призначати пацієнтам фізіотерапевтичні процедури на ділянки збільшених лімфатичних вузлів до верифікації процесу.

3.2. При зверненні пацієнта, який отримує спеціальне лікування, сприяти виконанню ним рекомендацій лікаря-спеціаліста, а також проводити огляд з метою виявлення ускладнень спеціального лікування.

4. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнт після спеціального лікування перебуває на обліку у гематолога, районного онколога, які ведуть необхідну медичну документацію та сприяють виконанню пацієнтом всіх рекомендацій спеціалістів.

Пацієнту після спеціального лікування під час диспансерного спостереження надається симптоматичне лікування, направлене на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, в закладах, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу.

Пацієнту з прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування надається адекватне знеболення згідно з уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, іншу паліативну медичну допомогу, симптоматичне лікування.

Обґрунтування

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

Дослідження показали, що підвищення фізичної активності сприяє більш

тривалій виживаності пацієнтів з ХЛЛ.

Існують докази, що своєчасне виявлення рецидиву збільшує рівень загального виживання, тому після проведеного спеціального лікування ХЛЛ пацієнт потребує постійного нагляду гематолога або районного онколога, лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта, згідно рекомендацій гематолога .

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

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

4.2. Організація надання медичної допомоги пацієнтам в проміжках між курсами спеціального лікування, після завершення спеціального лікування.

Бажані

При зверненні лікаря загальної практики - сімейного лікаря/дільничного терапевта за консультацією, при самостійному зверненні пацієнта або особи, яка доглядає за пацієнтом, – надавати інформацію щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високим ризиком виникнення рецидиву або іншої пухлини.

5. Мінімальний перелік обстежень, результати яких додаються до направлення пацієнта з підозрою на ХЛЛ до спеціального структурного підрозділу:

5.1. Загальний клінічний аналіз крові з формулою лейкоцитів;

5.2. Біохімічний аналіз крові;

5.4. Висновок рентгенолога, рентгенівські знімки органів грудної клітки в 2-х проекціях додаються обов'язково;

5.5. Висновок УЗД дослідження лімфоїдних зон (див. Розділ IV, пп. 4.1.3).

3.3. ТРЕТИННА (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНА) МЕДИЧНА ДОПОМОГА

1. Діагностика

Положення протоколу

Діагностика ХЛЛ полягає у підтвердженні за допомогою морфологічного методу наявності злоякісного новоутворення, яке походить з лімфоїдної тканини, та обов'язково – імунофенотипування патологічних лімфоцитів периферичної крові.

Обов'язковим є визначення поширення пухлинного процесу та встановлення стадії.

Перед початком спеціального лікування необхідно обстежити пацієнта з метою оцінки протипоказань до застосування спеціального лікування.

Перед початком спеціального лікування необхідно визначити прогностичні фактори з метою визначення групи ризику (див. Розділ IV, пп. 4.1.2).

Обґрунтування

Пацієнти можуть звернутися з лімфаденопатією, системними симптомами, такими як втома, нічна пітливість та втрата ваги, або симптомами анемії або інфекції. Однак у більшості пацієнтів діагностування є випадковим при виконанні розгорнутого аналізу крові. Під час проведення клінічної оцінки повинні бути дослідженні: сімейний анамнез лімфоїдних злоякісних пухлин, визначення клінічної стадії і встановлення зв'язку В-симптомів і цитопенії з ХЛЛ.

Обстеження кісткового мозку не є суттєвим для діагностики ХЛЛ, але є обов'язковим для визначення повної відповіді. Біопсія лімфатичних вузлів передбачена, коли є діагностична або клінічна невизначеність щодо лімфоматозних трансформацій. КТ не є обов'язковим методом для стадіювання захворювання, а у безсимптомних пацієнтів після лікування не відіграє важливої ролі для моніторингу. Тест на визначення вагітності необхідний для уникнення тератогенного впливу спеціального лікування на плід, якщо хвора на ХЛЛ є фертильного віку.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

- 1.1. Збір анамнестичних даних, в т.ч. виявлення В-симптомів (див. Розділ IV, пп. 4.1.1).
- 1.2. Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.
- 1.3. Для жінок фертильного віку – тест на вагітність, при позитивному результаті обговорити можливості подальшого зберігання вагітності.
- 1.4. Оцінка загального стану пацієнта за допомогою шкали Карновського та ECOG (див. Розділ IV, пп 4.1.4).
- 1.5. Верифікація діагнозу
 - 1.5.1 Розгорнутий загальний аналіз крові;
 - 1.5.2. Стерильна пункція / трепанобіопсія кісткового мозку з наступним морфологічним дослідженням матеріалу. Якщо матеріал неналежної якості – повторне (до трьох разів) дослідження до отримання результатів належної якості (за показаннями);
 - 1.5.3 Імунофенотипування патологічних лімфоцитів периферичної крові та кісткового мозку (мінімальна панель для імунофенотипування повинна включати – CD19, CD5, CD23, CD79b, κ, λ, CD20, CD10, CD38).
- 1.6. З метою уточнення стадії злоякісного новоутворення та обґрунтування плану лікування пацієнта:
 - 1.6.1. Лабораторні дослідження:
 - а) Біохімічний аналіз крові (ЛДГ, загальний білок, креатинін, сечовина,

АЛТ, АСТ, рівень глюкози);

б) Коагулограма;

в) Обстеження на сифіліс, ВІЛ;

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

д) Загальний аналіз сечі;

е) Тест Кумбса – виконується при підозрі щодо розвитку аутоімунної гемолітичної анемії (АІГА).

1.6.2. Інструментальні дослідження:

а) ЕКГ / Ехо-К;

б) Ендоскопія – при наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;

в) УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями;

г) КТ та МРТ головного мозку призначається при симптомах ураження ЦНС;

1.7. При підозрі трансформації ХЛЛ:

1.7.1. Хірургічна біопсія вогнища ураження з цитологічним/гістологічним дослідженням матеріалу, мазків-відбитків для проведення диференційної діагностики.

Перелік оперативних втручань, які застосовуються для діагностики: ексцизійна біопсія ураженого периферичного лімфатичного вузла або органа; діагностична торако-/лапаротомія з біопсією, або трепанобіопсія вогнища ураження, або торако, медіастіно-, лапароскопія з прицільною біопсією.

1.7.2. КТ шії, органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу з внутрішньовенним введенням контрасту.

Бажані

1.8. Рівень β_2 -мікроглобуліну сироватки.

1.9. Цитогенетичне / FISH дослідження (для виявлення хромосомних аберацій: t(11;14); t(11q;v); +12; del(11q); del(13q); del(17p), TP53).

1.10. Цитофлуорометричне чи імуногістохімічне дослідження для визначення CD38;

1.11. Молекулярно-генетичне дослідження для встановлення мутаційного статусу IgVH.

2. Госпіталізація

Положення протоколу

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

Обґрунтування

Запідозрений діагноз ХЛЛ потребує проведення інвазивних діагностичних процедур, спеціального лікування при відсутності протипоказань.

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 № 003-6/о), погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 003/о)

2. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне лікування ХЛЛ полягає у застосуванні хіміо-, імунотерапії в різних комбінаціях залежно від стану пацієнта, та стадії пухлини, іноді – променевої терапії.

Терапія ХЛЛ повинна починатися тільки за наявності показань для лікування (див. Розділ IV, пп. 4.2.3).

Пацієнти, які мають стадію А та статус «стабільного захворювання» підлягають щорічному спостереженню.

Пацієнти, які мають стадію А та аутоімунну гемолітичну анемію або ідіопатичну тромбоцитопенію повинні отримувати лікування з приводу цих ускладнень, а не протипухлинну терапію. Виявлення маркерів негативного прогнозу, у тому числі 17q, при невеликій масі пухлини не є показанням до початку терапії.

Обґрунтування

Вибір лікування ХЛЛ визначається стадією захворювання, наявністю прогностичних факторів, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують певні властивості пухлини і організму пацієнта.

Доведено, що у групах порівняння пацієнтів зі стабільним перебігом ХЛЛ з низьким ризиком 10-річна виживаність була однаковою як при відстроченому, так і невідкладному лікуванні.

Протипухлинна медикаментозна та променева терапія спрямована на біохімічні процеси в оболонці, цитоплазмі, органелах або генетичному апараті клітин злоякісного новоутворення. Спільною властивістю цих процесів є певний часовий порядок. Саме тому застосування лікувальних втручань упорядковане у вигляді схем з точним визначенням дози і терміну прийому кожного лікарського засобу.

Необхідні дії лікаря

3.1. Призначити спостереження / спеціальне лікування та обстеження в процесі лікування (див. Розділ IV, п. 4.2).

3.2. Моніторинг стану пацієнта, виявлення побічних ефектів спеціального протипухлинного лікування, симптоматичне лікування, лікування супутньої патології згідно з відповідними медико-технологічними документами.

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:

- а) завершення запланованого об'єму терапії;
- б) відсутність ускладнень, що потребують лікування в стаціонарі;
- в) неможливість продовження спеціальної терапії у зв'язку з розвитком протипоказань.

Необхідні дії лікаря

4.1. Оформити Виписку із медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027-1/о).

4.2. Надати пацієнтам, які перенесли спеціальне лікування, інформацію про можливі віддалені побічні ефекти лікування (додаток 1), необхідність проведення періодичних обстежень відповідно до плану диспансеризації.

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

5. Диспансерне спостереження**Положення протоколу**

В зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву та/або іншої пухлини пацієнти з ХЛЛ підлягають диспансеризації з плановими оглядами в спеціальному структурному підрозділі, в якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.

Обґрунтування

Пацієнти з ХЛЛ підлягають диспансерному спостереженню довічно.

Обстеження відповідно плану диспансеризації сприяє ранньому виявленню рецидиву захворювання та/або іншої пухлини.

Необхідні дії лікаря

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

План диспансеризації**1. Обстеження, які виконуються безсимптомним пацієнтам до появи ознак прогресії хвороби****1.1. Один раз на 6 місяців:**

1.1.1. Опитування, в т.ч. спрямоване на виявлення В-симптомів та фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, розмірів печінки, селезінки.

1.1.2. Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням ШОЕ та біохімічних показників (ЛДГ, загальний білок, креатинін, сечовина, АЛТ, АСТ, рівень глюкози);

1.2. Один раз на рік:

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

1.2.2. ЕКГ / Ехо-К;

1.2.3. Рентгенографія органів грудної клітки

2. Обстеження, які виконуються за наявності ознак прогресування:

2.1. Лабораторні та інструментальні дослідження, зазначені в пункті 1 Плану диспансеризації

2.2. КТ та МРТ головного мозку призначається за наявності симптомів ураження ЦНС;

2.3. Ендоскопія призначається за наявності симптомів ураження шлунково-кишкового тракту;

3. Щорічно здійснювати оцінку стану пацієнта з точки зору вакцинації проти грипу та надати відповідні рекомендації (не пізніше, ніж за два тижні перед та не раніше, ніж через 6 місяців після хіміотерапії).

IV. Опис етапів медичної допомоги

4.1. Загальний алгоритм діагностики та диференційної діагностики

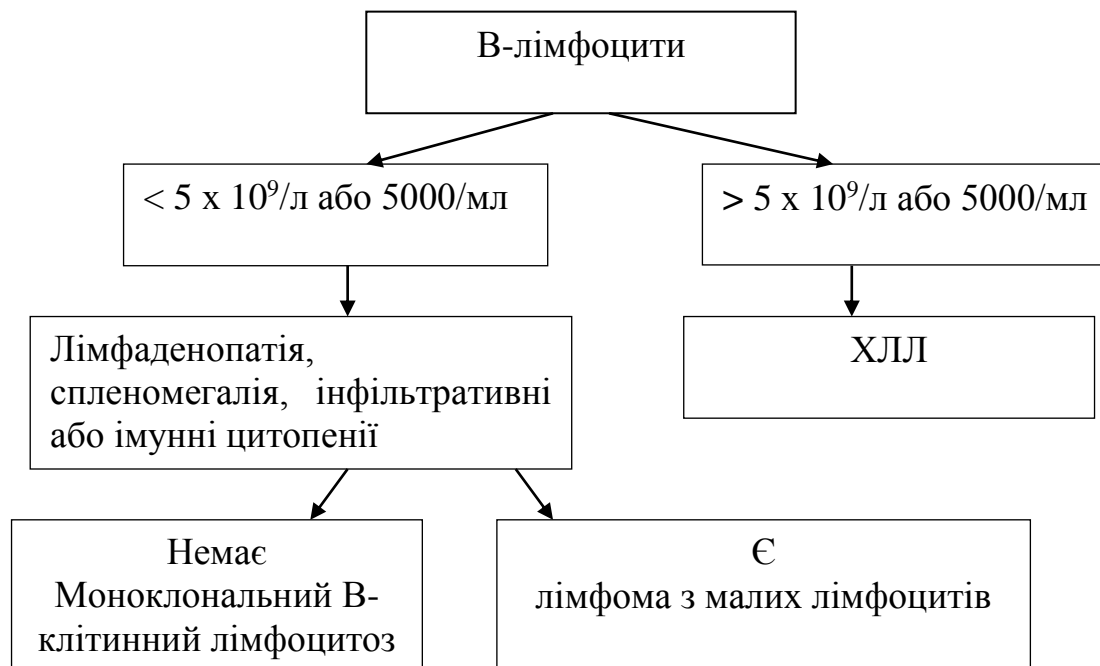
4.1.1. Симптоми, з якими необхідно скерувати пацієнта до спеціаліста гематолога

- Постійний абсолютний лімфоцитоз периферичної крові (кількість лімфоцитів складає більше $5 \times 10^9/\text{л}$), не пов'язаний з визначеними причинами;
- Збільшення лімфатичних вузлів або пухлинне новоутворення без ознак інфекційного процесу;
Збільшення розмірів селезінки та печінки

СИМПТОМИ ІНТОКСИКАЦІЇ (В-симптоми):

- Нічне профузне спітніння протягом 1-го місяця без ознак інфекційного процесу;
- Значна втома;
- Температура тіла вище 38°C не менше 2-х тижнів без ознак інфекційного процесу;
- Втрата ваги більше, ніж 10 % маси тіла за останні 6 місяців.

4.1.2. Критерії встановлення діагнозу В-ХЛЛ



4.1.3. Системи стадіювання хронічного лімфоїдного лейкозу

Система стадіювання ХЛЛ за Rai (Rai K.R. et al., 1975)

Стадія	Клінічні характеристики
0	Лімфоцитоз у периферичній крові/ кістковому мозку ізольовано
I	Лімфоцитоз та лімфаденопатія
II	Лімфоцитоз та гепатомегалія та/або спленомегалія (+/- лімфаденопатія)
III	Лімфоцитоз та анемія (гемоглобін менш ніж 110 г/л) +/- лімфаденопатія, спленомегалія та/або гепатомегалія
IV	Лімфоцитоз та тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів менш ніж 100 Г/л) +/- анемія, лімфаденопатія, спленомегалія та/або гепатомегалія

Система стадіювання ХЛЛ за Binet (Binet et al., 1981)

Стадія	Клінічні характеристики
A	Гемоглобін більш ніж 100 г/л, тромбоцити більш ніж 100 Г/л, залучення до процесу менше 3 лімфатичних зон
B	Гемоглобін більш ніж 100 г/л, тромбоцити більш ніж 100 Г/л, залучення до процесу більше або 3 лімфатичних зон
C	Гемоглобін менше ніж 100 г/л, або кількість тромбоцитів менш ніж 100 Г/л, або поєднання цих ознак

Система стадіювання ХЛЛ згідно з рекомендаціями Міжнародного семінару з ХЛЛ (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, 1989).

Стадії	Клінічні характеристики	Співвідношення зі стадіями за Rai та Binet
A	Відсутність анемії та тромбоцитопенії та залучення до процесу менше 3 лімфатичних зон	A(0), A(I), A(II)
B	Відсутність анемії та тромбоцитопенії та залучення до процесу більше або 3 лімфатичних зон	B(I), B(II)
C	Анемія та/або тромбоцитопенія незалежно від кількості уражених лімфатичних зон	C(III), C(IV)

В організмі людини виділяють 8 лімфоїдних зон:

1. Шийно-надключична (двостороння) включає привушний, верхньошийний, середньо- або нижньошийний, задньошийний, надключичний лімфоїдні регіони;
2. Аксилярна (двостороння);
3. Ліктьова (двостороння);
4. Медіастинальна (одностороння) включає паратрахеальний, медіастинальний лімфоїдні регіони, лімфатичні вузли кореня легені;
5. Мезентеріальна (одностороння) включає мезентеріальний, порталний, черевний, воріт селезінки лімфоїдні регіони;
6. Парааортальна (одностороння) включає парааортальний, загальний клубовий, зовнішній клубовий лімфоїдні регіони;
7. Пахова (двостороння) включає паховий, стегновий лімфоїдні регіони;
8. Підколінна (двостороння).

4.1.4. Оцінка стану пацієнта за шкалами Карновського та ECOG

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

4.2. Лікування ХЛЛ та оцінка відповіді на лікування

Вибір лікування ХЛЛ визначається стадією захворювання, морфологічною формою пухлини, віком та загальним станом пацієнта, а також додатковими даними, які характеризують окремі властивості пухлини і організму пацієнта.

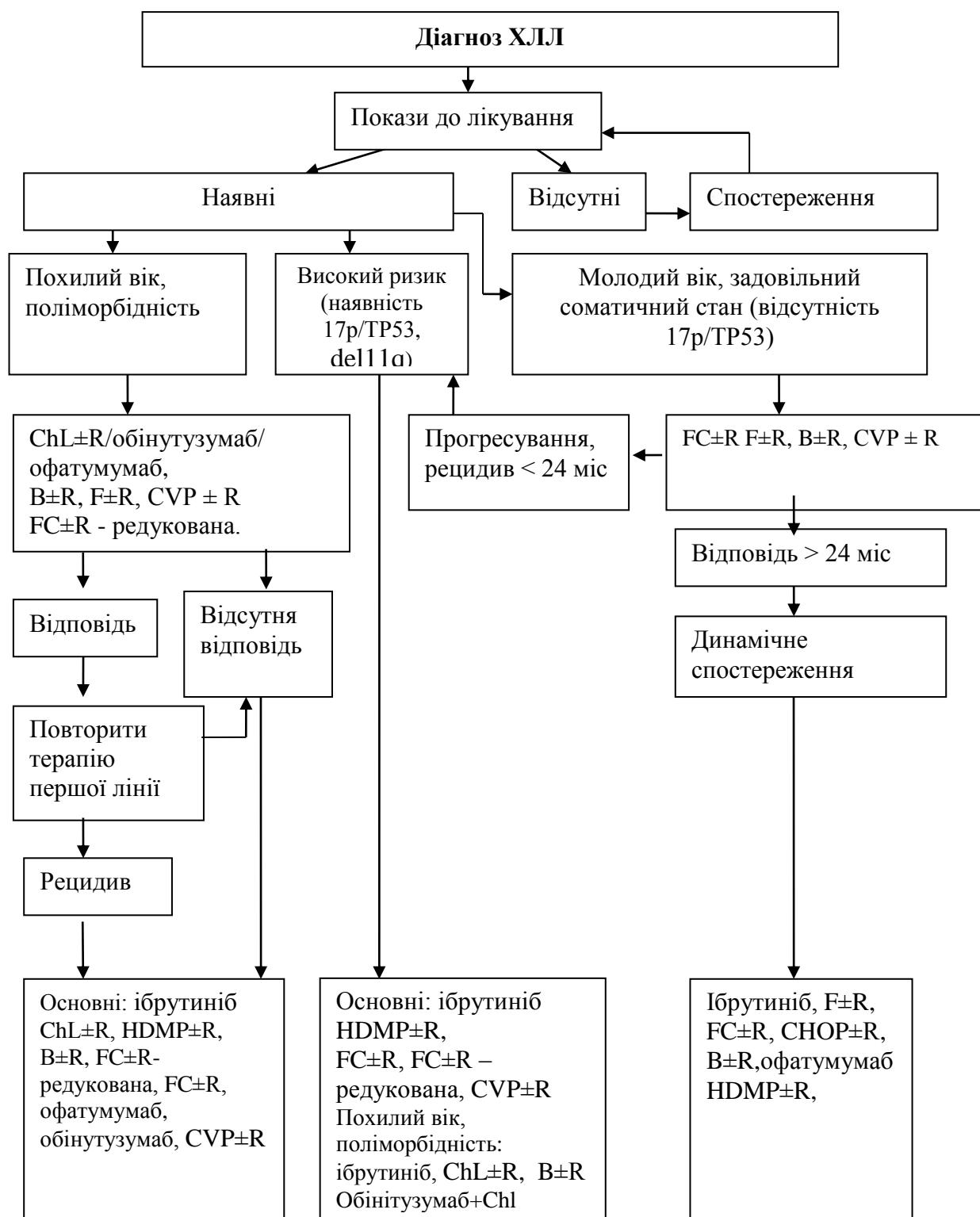
Перед призначенням лікування обов'язкова морфологічна верифікація діагнозу і максимально точне визначення стадії захворювання, групи ризику.

Загальний план лікування та спостереження, хіміо- та імунотерапії складає гематолог, який залучає для планування оперативних втручань хірурга-онколога, для планування променевої терапії – лікаря з променевої терапії, за необхідності – інших спеціалістів.

4.2.1. Фактори, що впливають на прогноз та вибір терапії пацієнтів з ХЛЛ

Пов'язані з пацієнтом:	Вік
	Стать
	Загальний стан
	Супутні захворювання, особливо кліренс креатиніну < 60 мл/хв
Пов'язані із захворюванням:	Стадія хвороби
	Ураження кісткового мозку
	Імунодефіцит/аутоімунність
	Лімфоматозна трансформація
	Біомаркери
Пов'язані з лікуванням:	Тип лікування
	Відповідь/токсичність
	Статус МЗХ.

4.2.2. Загальний алгоритм лікування ХЛЛ



CVP ± R – може використовуватися при неможливості проведення іншого лікування

**4.2.3. Показання до початку спеціального лікування ХЛЛ – наявність одного з зазначених патологічних станів:
(нумерація не відображає важливість симптомів)**

1. Прогресуючий лімфоцитоз: збільшення кількості лімфоцитів >50% за 2 міс., період подвоєння кількості лімфоцитів менш ніж 6 місяців.
2. Анемія (Гб<110 г/л) та/або тромбоцитопенія (Тр<100 Г/л), що обумовлені інфільтрацією кісткового мозку патологічними лімфоцитами.
3. Загальні симптоми:
 - а) Лихоманка без ознак інфекційного процесу (температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ два і більше тижнів);
 - б) Нічні спітніння протягом 1 місяця без ознак інфекційного процесу;
 - в) Ненавмисна втрата ваги $\geq 10\%$ за 6 місяців;
 - г) Значна втомлюваність, виражена слабкість, ECOG ≥ 2 .
4. Аутоімунна анемія та/або тромбоцитопенія.
5. Масивна (> 10 см у найбільшому діаметрі) або прогресуюча лімфаденопатія.
6. Масивна (> 6 см нижче лівої реберної дуги) або прогресуюча спленомегалія.

4.2.4. Протипоказання до спеціального лікування:

- Стан за шкалою ECOG 4 бали.
- Порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної та будь якої іншої системи важкого ступеню.
- Прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III IV ступеню за CTCAE (додаток 2)) до усунення проявів токсичності.

4.2.5. Визначення відповіді після лікування пацієнтів

Оцінка відповіді на терапію здійснюється за критеріями Міжнародного семінару з хронічної лімфоцитарної лейкемії (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL):

Результат лікування	Критерії
Повна відповідь (ПВ)	<ul style="list-style-type: none"> – відсутність лімфаденопатії та гепатоспленомегалії; – відсутність «загальних симптомів» (втрата маси тіла, профузні нічні поти); – нормальні показники крові, а саме: кількість нейтрофілів $\geq 1,5$ Г/л, кількість тромбоцитів ≥ 100 Г/л, кількість лімфоцитів ≤ 4 Г/л, вміст гемоглобіну ≥ 110 г/л; – в мієлограмі та трепанобіоптаті кількість лімфоцитів

Результат лікування	Критерії
	менше 30%. Якщо в біоптаті кісткового мозку виявляються нодулярні скупчення лімфоцитів, це не суперечить критеріям повної ремісії
Часткова відповідь (ЧВ)	<ul style="list-style-type: none"> – $\geq 50\%$ зниження кількості лімфоцитів периферичної крові; – $\geq 50\%$ зменшення лімфаденопатії та/або $\geq 50\%$ зменшення розмірів селезінки та/або печінки + один з нижчевказаних критеріїв: – кількість гранулоцитів $\geq 1,5$ Г/л (або збільшення на 50% у порівнянні з вихідними показниками); – кількість тромбоцитів ≥ 100 Г/л (або збільшення на 50% у порівнянні з вихідними показниками); – вміст гемоглобіну ≥ 110 г/л (або збільшення на 50% у порівнянні з вихідними показниками)
Прогресування захворювання (ПЗ)	<ul style="list-style-type: none"> – $\geq 50\%$ збільшення в діаметрі хоча б двох лімфовузлів під час двох останніх оглядів з інтервалом в два тижні. Щонайменше один лімфовузол повинен складати ≥ 2 см в діаметрі; поява нових збільшених лімфовузлів; – $\geq 50\%$ збільшення розмірів печінки та/або селезінки; поява гепато- або спленомегалії, які раніше не визначались; – $\geq 50\%$ підвищення абсолютної кількості циркулюючих лімфоцитів (загальна кількість при цьому повинна бути не менше ніж 5 Г/л); – трансформація в більш агресивні форми захворювання (синдром Ріхтера, пролімфоцитарний лейкоз)
Стабілізація захворювання (СЗ)	Не наступило ні повної ні часткової ремісії відсутні ознаки прогресування захворювання

4.2.6. Схеми поліхіміотерапії, які застосовуються для лікування пацієнтів з ХЛЛ

Назва схеми	Склад схеми та особливості застосування
ChL ± R	Хлорамбуцил у дозі 10/мг/день 7-14 днів Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно в день 1 Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
ChL ± Офатумумаб	Хлорамбуцил у дозі 10/мг/день 7-14 днів Офатумумаб 2000 мг в/венно в день 1 Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29-й день від першого дня попереднього курсу
ChL + Обінутузумаб*	Обінутузумаб: 1 цикл: 1000 мг в/венно в 1, 8 та 15 дні 2–6 цикл: 1000 мг в/венно в день 1 Хлорамбуцил перорально в дні 1-й и 15-й в дозі 0,5 мг/кг маси тіла Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29-й день від першого дня попереднього курсу <i>*Особи похилого віку, які попередньо не отримували лікування, мають супутні захворювання та яким неможливе проведення терапії на основі флударабіну у повних дозах</i>
B ± R*	Бендамустин 90мг/ м ² в/венно 1, 2 дні Ритуксимаб 375 мг/ м ² 1 цикл, потім з 2 циклу 500 мг/м ² в/венно в день 1 Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу <i>*Для пацієнтів старше 70 років або пацієнтів молодше 70 років з наявною супутньою патологією</i>
F ± R	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно 1-5 дні Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно в 1-й день починаючи з 3-го циклу Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
FC ± R	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Циклофосфамід 200 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно в день 1 Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
FC ± R – редукована	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно інфузія в день 1 Флударабін 20 мг/ м ² в/венно 1-3 дні

Назва схеми	Склад схеми та особливості застосування
	Циклофосфамід 150 мг/ м ² в/венно 1-3 дні Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
Ібрутиніб	Ібрутиніб 420 мг перорально щоденно
Офатумумаб	Офатумумаб 300 мг в/венно інфузія в день 1 тижня 1, потім 2000 мг в/венно інфузія 1 раз в 7 днів Проводиться 8 тижнів, потім кожні 4 тижні 4 інфузії
СVP ± R	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 2-3-годинна інфузія в день 1 Циклофосфамід 300 мг/ м ² в/венно 1-5 дні Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2 мг) в/венно 1 день Преднізолон 40 мг/ м ² перорально 1-5 дні Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу
HDMP ± R	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/в в день 1 Метилпреднізолон 1г/ м ² в/в 1 - 5 дні Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу
FCM ± R	Флударабін 25 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Циклофосфамід 200 мг/ м ² в/венно – день 1-3 Мітоксантрон 6 мг/ м ² в/венно – день 1 Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно в день 1 Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу
СНОР ± R	Ритуксимаб 375 мг/ м ² в/венно 2-3-годинна інфузія в день 1 Циклофосфамід 750 мг/ м ² в/венно 1 день Доксорубіцин 50 мг/ м ² в/венно 1 день Вінкрисин 1,4 мг/ м ² (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 60 мг/ м ² перорально 1-5 дні Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу

4.2.7. Лікування пацієнтів з вперше виявленим хронічним лімфоїдним лейкозом

Стан пацієнта з ХЛЛ	Схеми, що застосовуються
Пацієнти будь-якого віку з поганим	ChL ± R/обінутузумаб/офатумумаб;

Стан пацієнта з ХЛЛ	Схеми, що застосовуються
соматичним станом та наявністю тяжкої супутньої патології	HDMP ± R; B ± R; офатумумаб CVP ± R
Пацієнти старші 70-ти років або пацієнти молодші 70-ти років з наявною супутньої патології	ChL ± R/обінутузумаб/офатумумаб; CVP ± R; F ± R; FC ± R редукована; B ± R; офатумумаб
Пацієнти молодші 70-ти років без наявної супутньої патології	FC ± R; F ± R ; B ± R; CVP± R

4.2.8. Обсяг лікування пацієнтів з вперше виявленим ХЛЛ

Стадії і прогностичні фактори	Обсяг лікування
I – IV стадія	<ul style="list-style-type: none"> • 6-8 курсів поліхіміотерапії. • Обов'язкова оцінка відповіді після 4 курсів ПХТ. • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з правилами лікування рефрактерної форми (або призначаються редуковані схеми ПХТ.

4.2.9. Лікування пацієнтів з рефрактерною або рецидивною формою ХЛЛ

Пацієнти з рецидивною або рефрактерною формою ХЛЛ повинні бути досліджені щодо наявності аномалій TP53 до початкової і подальшої терапії. Оцінка TP53 здійснюється за допомогою цитогенетичного/FISH аналізу.

Пацієнти групи «високого ризику», це пацієнти, які мають аномалію TP53 та раніше не отримували лікування або мають рецидив, а також ті, хто має рецидив протягом 2-х років, або пацієнти, які не відповідають на терапію аналогами пуринів. Ці групи пацієнтів мають поганий прогноз при звичайній терапії та повинні бути розглянуті в контексті альтернативних методів лікування.

Стан пацієнта з ХЛЛ	Схеми ПХТ, що застосовуються для лікування
Пацієнти з рецидивом після тривалої ремісії	Повторити терапію першої лінії

Стан пацієнта з ХЛЛ	Схеми ПХТ, що застосовуються для лікування
Пацієнти 70-ти років і старше з нетривалою відповіддю на терапію першої лінії	Ібрутиніб; FC ± R - редукована; HDMP ± R; ChL ± R; F ± R; CVP ± R; B ± R; офатумумаб
Пацієнти молодше 70-ти років з нетривалою відповіддю на терапію першої лінії без супутньої патології	Ібрутиніб; FC ± R; F ± R; HDMP ± R; B ± R; CHOP ± R; FCM ± R;
Пацієнти з наявністю делеції 17q / наявністю аномалії TP53	Ібрутиніб; HDMP ± R; B ± R; CHOP ± R; ChL±R, FC ± R; F ± R; Обінутузумаб+Chl
Пацієнти з рецидивом з наявністю делеції 17q / наявністю аномалії TP53	Ібрутиніб; HDMP ± R; CHOP ± R; Офатумумаб
Пацієнти з наявністю делеції 11q	FC ± R; B ± R; HDMP ± R; Обінутузумаб+Chl Похилий вік, поліморбідність: Chl±R/обінутузумаб/офатумумаб; B ± R; FC ± R – редукована; Chl; R
Пацієнти з рецидивом та наявністю делеції 11q	Ібрутиніб; FC ± R; B ± R; обінутузумаб; офатумумаб; HDMP ± R Похилий вік, поліморбідність: Ібрутиніб; B ± R; FC ± R – редукована HDMP ± R; Chl+R; CHOP ± R; обінутузумаб; офатумумаб

4.2.10. Обсяг лікування пацієнтів з рефрактерною або рецидивною формою ХЛЛ

Стадії і прогностичні фактори	Обсяг лікування
I - IV стадія	<ul style="list-style-type: none"> • 6-8 курсів поліхіміотерапії • Обов'язкова оцінка відповіді після 4 курсів ПХТ. • При відсутності відповіді проводиться терапія згідно з алгоритмом лікування рефрактерної форми або призначаються редуковані схеми ПХТ.

4.3. Променева терапія

Розглянути для пацієнтів, для яких хіміо-імунотерапія неефективна або протипоказана.

Малі дози променевої терапії (РВД – 2 Гр, по 2 фракції на осередки патологічних лімфатичних вузлів) призначають при симптомах генералізованої / масивної лімфоаденопатії.

Більш високі дози (30 Гр з фракціонуванням 2 – 3 ГР) призначають при трансформованих агресивних формах хвороби або пацієнтам з TP53 аномаліями.

4.4. Реабілітація

Реабілітація пацієнтів, які перенесли лікування з приводу ХЛЛ, 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, пацієнтських організацій хворих на лімфопроліферативні захворювання.

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 (медичними сестрами загальної практики).

5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

5.2. Вторинна медична допомога

5.2.1. Кадрові ресурси

Лікар-гематолог, за його відсутності в ЗОЗ – лікар-онколог. Медичні сестри (фельдшери). Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, рентгенолога, лікаря-лаборанта.

5.2.2. Матеріально-технічне забезпечення

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

5.3. Третинна медична допомога

5.3.1. Кадрові ресурси

Лікарі: гематолог, за необхідності забезпечити доступність хірурга-онколога, лікаря з променевої терапії.. Для повного обстеження пацієнтів необхідна участь лікарів інших спеціальностей: з функціональної діагностики, з ультразвукової діагностики, радіолог, рентгенолог, ендоскопіст, анестезіолог, лікар-лаборант, патологоанатом.

5.3.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби (нумерація не визначає порядок призначення)

1. Антинеопластичні засоби: Бендамустин, Вінкрестин, Мітоксантрон, Обінутузумаб, Флударабін, Хлорамбуцил, Циклофосфамід, Хлорамбуцил, Офатумумаб, Ібрутиніб.
3. Глюкокортикоїди: Дексаметазон, Метилпреднізолон, Метилпреднізолон.
4. Імуносупресори: Мікофенолова кислота, Мікофенолов, Циклоспорин.
5. Імуноглобуліни: Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення.
6. Колонієстимулюючі фактори: Ленограстим, Філграстим.
7. Антианемічні засоби: Дарбепоедин альфа, Еритропоедин.
8. Продукти донорської крові (які можуть виготовлятися в закладах служби крові): Еритроцити, Тромбоцити, Компоненти крові вірусінактивовані, Плазма свіжозаморожена.
9. Кровозамінники та перфузійні розчини: Глюкоза, Кальцію глюконат, Магнію сульфат, Манітол, Натрію гідрокарбонат, Натрію хлорид, Розчин альбуміну людини.
10. Протиблювотні засоби та засоби, що усувають нудоту: Апрепітант, Ондансетрон, Тропісетрон.
11. Анальгетичні засоби – опіоїди: Морфін, Кодеїн, Морфін + наркотин + папаверин + кодеїн + тебаїн, Тримеперидин, Фентаніл, Парацетамол + дицикловерин + декстропропосифен, Бупренорфін, Буторфанол, Налбуфін, Трамадол, Трамадол + Парацетамол.
12. Неопіодні анальгетики (інші анальгетики та антипіретики): Кислота ацетилсаліцилова, Ацетилсаліцилат лізину, Кислота ацетилсаліцилова + парацетамол + кофеїн, Метамізол натрію, Метамізол натрію + дифенгідрамін, Метамізол натрію + кофеїн-бензоат натрію, Метамізол натрію + парацетамол + кофеїн-бензоат натрію + фенобарбітал + кодеїн, Парацетамол, Парацетамол + ібупрофен, Парацетамол + дицикловерин, Парацетамол + диклофенак, Парацетамол + декстрометорфан, Нефопам.
13. Антитромботичні засоби: Гепарин, Далтепарин, Еноксапарин, Надропарин.
14. Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп в терапії супроводу: Алопуринол, Амфотерицин В, Ацикловір, Бензидамін, Валацикловір, Вориконазол, Ганцикловір, Гіалуронідаза, Диметилсульфоксид, Дифенгідрамін, Допамін, Дротаверин, Ітраконазол, Каспофунгін, Клемастин, Лактулоза, Лоперамід, Макрогол, Метоклопрамід, Натрію пікосульфат, Октреотид, Платифілін, Повідон-йод, Флуконазол, Фуросемід, Хлоропірамін, Ципрофлоксацин.

VI. Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів

- 6.1. Наявність у лікуючого лікаря, який надає первинну медичну допомогу локального протоколу ведення пацієнта з хронічним лімфоїдним лейкозом.
- 6.2. Наявність у лікуючого лікаря, який надає вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з хронічним лімфоїдним лейкозом.
- 6.3. Відсоток пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.
- 6.4. Відсоток випадків хронічного лімфоїдного лейкозу, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.
- 6.5. Вживаність пацієнтів з хронічним лімфоїдним лейкозом.

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 хронічним лімфоїдним лейкозом.

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

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

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

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

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 р. – 90 %

2017 р. та подальший період – 100 %.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

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

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

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

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

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

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

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.2. А) Наявність у лікуючого лікаря, який надає вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з хронічним лімфоїдним лейкозом.

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

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

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

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

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік – 90%

2017 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

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

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

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

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки.

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

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

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

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

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

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

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

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

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

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.4.А) Відсоток випадків хронічного лімфоїдного лейкозу, 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 «Хронічний лімфоїдний лейкоз».

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

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

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

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

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

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

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

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

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

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

Джерелом інформації є:

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

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.5.А) **Виживаність пацієнтів з хронічним лімфоїдним лейкозом.**

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

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

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-річної, 2-річної, 3-річної, 4-річної, 5-річної відносної виживаності в розрізах за статтю та стадією хворих. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток хворих, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток хворих, що перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних про життєвий стан хворих, що перебувають на онкологічному 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. Дані відносної виживаності хворих на ХЛЛ, встановлені в 2000-2005 роках, наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України №11 "Рак в Україні, 2008-2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби" (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_11/pdf/6_13_surv_tbl.pdf). Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

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

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

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

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

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

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість хворих на ХЛЛ, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Зі

знаменника виключаються хворі, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинні раки).

Джерелом інформації є:

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

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

Джерелом інформації є:

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

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

**Директор Медичного департаменту
МОЗ України**

В.В. Кравченко

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

1. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Діагностика і лікування хронічного лімфоїдного лейкозу (Оновлена)», 2016.
2. Наказ МОЗ України від 23.02.2000 № 33 «При штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я».
3. Наказ МОЗ України 30.10.2013 № 845 «Про систему онкологічної допомоги населенню України».
4. Наказ МОЗ України від 22.01.1996 № 10 «Про створення національного канцер-реєстру України».
5. Наказ МОЗ України від 28.11.1997 № 340 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії».
6. 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».
7. Наказ МОЗ України від 17.07.1996 № 214 «Про заходи щодо поліпшення організації та підвищення якості гематологічної допомоги населенню України».
8. Наказ МОЗ України від 15.12.2009 № 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».
9. Наказ МОЗ України від 09.03.2010 № 211 «Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів».
10. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 № 1150 «Про затвердження Примірного табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».
11. Наказ МОЗ України від 30.03.2015 № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
12. 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».
13. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 734 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні планового лікування».

- 14.Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 735 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні інтенсивного лікування».
- 15.Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 739 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру».
- 16.Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».

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

ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТА З ХРОНІЧНИМ ЛІМФОЇДНИМ ЛЕЙКОЗОМ

Діагноз хронічний лімфоїдний лейкоз встановлюється на підставі результатів імунофенотипування клітин периферичної крові, дослідження кісткового мозку, біопсії лімфатичного вузла. За даними цитогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень визначається прогноз захворювання. Тому ці обстеження необхідні для обґрунтованого вибору оптимального лікування.

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

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

Що повинен знати пацієнт, який отримує протипухлинну терапію

Що таке хіміотерапія?

Хіміотерапія – лікування лікарськими засобами, які мають протипухлинну дію, з метою знищення злоякісних пухлинних клітин в організмі. Хіміотерапевтичні препарати впливають на різні фази клітинного циклу, що призводить до загибелі 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 виникало 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 дотримуйтесь гігієни ротової порожнини (проводьте обробку ротової порожнини розчином харчової соди або розчином хлоргексидину після прийому їжі)

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

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

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

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

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

13. 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 розвитку анемії, що супроводжується загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, запамороченням, частим серцебиттям і диханням. Крім того, причиною слабкості може бути масивний розпад пухлинних клітин на фоні хіміотерапії. Обов'язково повідомляйте лікуючого лікаря про розвиток зазначених явищ.

Інфекції. В результаті побічної дії хіміопрепаратів підвищується сприйнятливість організму до інфекцій. Причиною більшості інфекційних ускладнень при хіміотерапії можуть стати бактерії, які знаходяться на шкірі, в ротовій порожнині, в шлунково-кишковому тракті, в області статевих органів та, зазвичай, нешкідливі для організму. Іноді інфекційні ускладнення можуть розвинути 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 кровотеч, навіть при незначній травмі виникає рясна кровотеча, спонтанно з'являються крововиливи на шкірі та слизових оболонках, іноді носова або ясна кровотеча. При появі кровохаркання, блювоти «кавовою гущею» і випорожнень чорного кольору необхідно терміново повідомити Вашого лікаря.

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

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

У чоловіків в результаті хіміотерапії може зменшитися кількість статевих клітин (сперматозоїдів), знизитися їх рухливість, що може стати причиною тимчасового або тривалого безпліддя. Чоловіки, яким проводиться хіміотерапія, повинні користуватись 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.. 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.

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!

З метою забезпечення ефективності і безпечності фармакотерапії необхідно дотримуватись рекомендацій із застосування лікарських засобів, призначених лікарем, та інструкції для медичного застосування препаратів. До завершення курсу лікування слід зберігати первинну та/або вторинну упаковку лікарського засобу, на якій зазначені назва, форма випуску, доза, серія, дата випуску, термін придатності, назва виробника лікарського засобу.

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

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.
Креатинін	>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
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	Більше 40°C

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
			протягом ≤ 24 годин	протягом > 24 годин
Алергічні реакції	Почервоніння або висип Медикаментозна лихоманка $> 38\text{C}$	Висипка Почервоніння Кропивниця Задишка Медикаментозна лихоманка більше 38C	Симптоматичний бронхоспазм з або без кропивниці Набряк Гіпотонія	Анафілактичний шок
Волосся	Мінімальна втрата волосся	Помірна гніздова алопеція	Повна алопеція	
Порушення серцевого ритму	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 невротії	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

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

Замісна терапія імуноглобуліном

Показання:

Періодичні або важкі інфекції, незважаючи на профілактичний прийом антибіотиків, у пацієнтів з сироватковим імуноглобуліном IgG < 5 г/л (без урахування парепротейну).

Доза і шляхи введення:

Імуноглобулін вводиться внутрішньовенно кожні 3 – 4 тижні з використанням початкової дози 0,4 г/кг або шляхом щотижневих підшкірних введень, до досягнення рівня 6 – 8 г/л.

Доза імуноглобуліну повинна бути скоригована відповідно до клінічної реакції і мінімального рівня після 3 дози.

Моніторинг:

Пацієнти повинні регулярно обстежуватись, особливо в перші 12 місяців лікування.

Звичайні аналізи крові повинні включати щорічну перевірку на гепатит В (HBsAg) та С (ПЛР на гепатит С).

Тривалість:

Лікування має бути припинене, якщо немає зниження частоти і тяжкості бактеріальних інфекцій після 1 року терапії. Якщо рішення про припинення імуноглобулін-замісної терапії прийняте, це має відбуватися протягом літніх місяців і має бути припинене до зими. Пацієнти повинні продовжувати профілактичний прийом антибактеріальних препаратів.

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

Лікування аутоімунних ускладнень у пацієнтів з хронічним лімфоїдним лейкозом

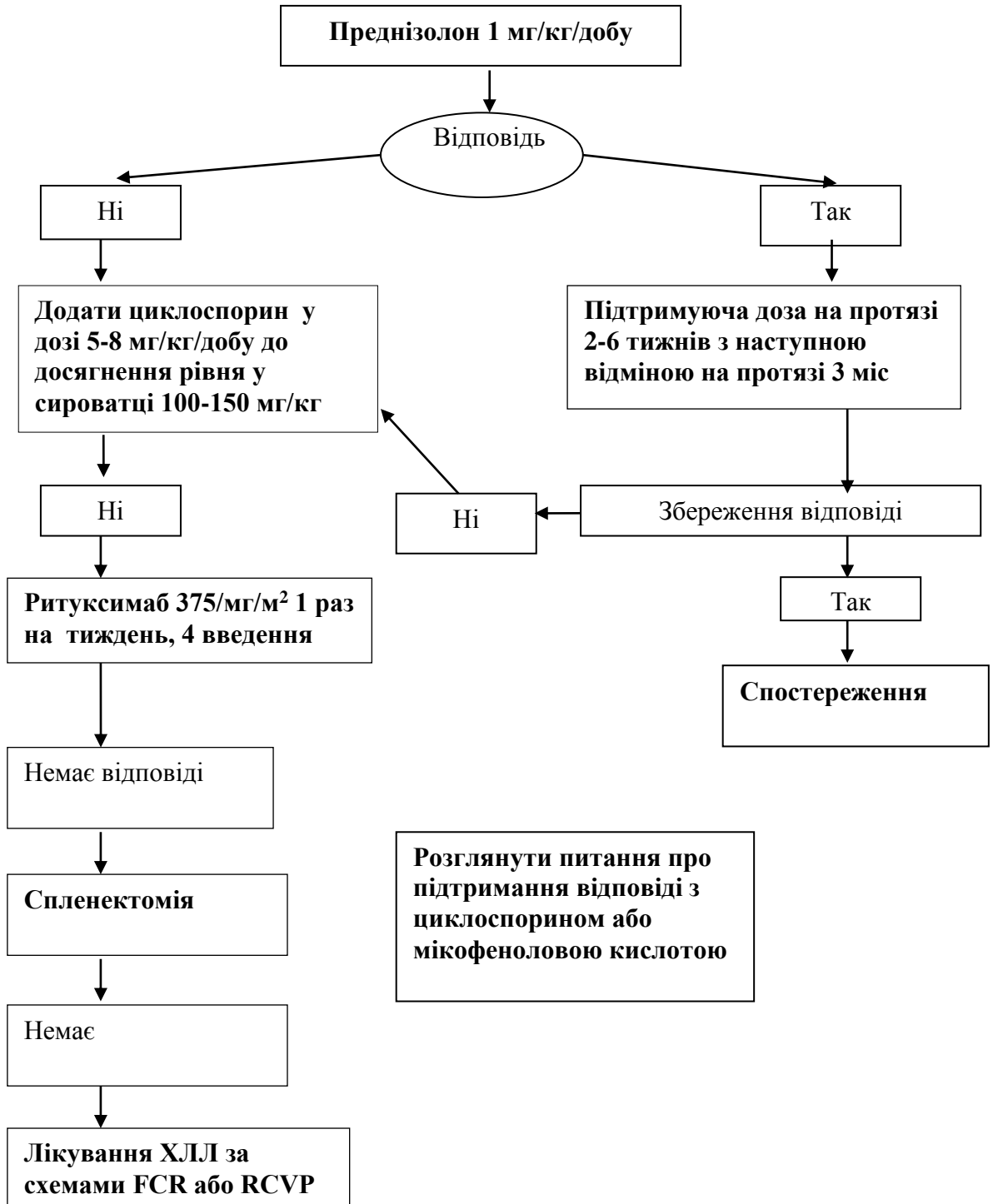
Аутоімунні ускладнення є поширеними при ХЛЛ і виникають у 10-20% пацієнтів. Діагноз аутоімунної гемолітичної анемії (АІГА) встановлюється при наявності ізольованого зниження гемоглобіну, що супроводжується позитивним ПАТ, підвищенням кількості ретикулоцитів, білірубину і ЛДГ і зниженням сироваткового гаптоглобіну. Імунна тромбоцитопенія (ІТП) зустрічається рідше (2-5%) і може протікати разом з АІГА (синдром Еванса). Немає точного діагностичного тесту, але зниження кількості тромбоцитів без інших причин тромбоцитопенії є тривожним симптомом. Ізольована аплазія червоних кров'яних тілець зустрічається рідко, але не завжди діагностується, характеризується зниженням гемоглобіну, ретикулоцитопенією і негативним ПАТ. Важливо виключити вірусні інфекції (вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус, парвовірус В19) при цьому захворюванні. Для всіх аутоімунних цитопеній зазвичай необхідна повна оцінка аспірації кісткового мозку та трепанобіопсія.

Фактори ризику розвитку АІГА включають:

- позитивний тест ПАТ;
- пізня стадія захворювання (стадія С за Vinet та III-IV за Rai);
- високу кількість лімфоцитів;
- літній вік;
- чоловіча стать;
- несприятливі прогностичні маркери (високий рівень В2М, немутований статус важких ланцюгів імуноглобуліну (IGHV), ZAP70+, CD38+).

Застосування хіміо-імунотерапії рекомендуються для пацієнтів, у яких ХЛЛ вимагає лікування і які мають позитивний ПАТ або мали попередні імунні цитопенії, не пов'язані з лікуванням або після терапії із застосуванням алкілюючих препаратів/пуринових аналогів. Існує мало даних з приводу подальшого лікування пацієнтів, у кого імунні цитопенії розвинулись під час хіміо-імунотерапії. Варіанти зміни терапії включають перехід із схеми FCR на BR.

Алгоритм лікування АІГА та ІТП



Наявність аутоімунних цитопеній сама по собі не є показанням для лікування ХЛЛ, хоча вона може виникнути в процесі прогресування захворювання і може не проходити без лікування ХЛЛ. Тим не менш, захворювання на стадії С, викликані недостатністю кісткового мозку, мають набагато гірший прогноз, ніж АІГА та/або ІТП, а успішне лікування імунної цитопенії часто переводить пацієнта з ХЛЛ до стадії А або В.

Для підтвердження діагнозу аутоімунної цитопенії зазвичай необхідно виконати аспірацію кісткового мозку.

Терапією першої лінії є преднізолон.

Лікування ХЛЛ може бути розпочато для контролю рецидивної або резистентної АІГА/ІТП. Схеми ПХТ, що містять ритуксимаб, рекомендуються для пацієнтів, які не мають TP53 аномалій.

Якщо АІГА/ІТП розвивається під час лікування ХЛЛ, цю ж схему слід використовувати знову з особливою обережністю і тільки якщо немає ефективної альтернативи.

При аутоімунній нейтропенії призначається гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ).

Додаток 5
до уніфікованого клінічного
протоколу первинної, вторинної
(спеціалізованої), третинної (високо
спеціалізованої) медичної допомоги
«Хронічний лімфоїдний лейкоз»

Терапія супроводу при лікуванні пацієнтів з хронічним лімфоїдним лейкозом

I. Ускладнення хіміотерапії, які виникають часто:

1. Анемія
2. Тромбоцитопенія
3. Інфекції при нейтропенії
4. Фебрильна нейтропенія
5. Мукозити
6. Диспепсичний синдром
7. Токсичні флебіти та екстравазація
8. Синдром лізису пухлин

1.Профілактика та лікування анемії у пацієнтів з ХЛЛ, що розвинулась внаслідок хіміотерапевтичного лікування

Обстеження пацієнтів з анемією повинно включати:

- Збір анамнезу життя (у тому числі, сімейний);
- З'ясування тривалості анемії, наявності кровотеч в попередній час (статева система, ШКТ) та донорства;
- Збір даних щодо дієти пацієнта, приймання лікарських засобів;
- Гемограму з визначенням цитологічних параметрів, лейкоцитарної формули, тромбоцитів;
- Коагулограму;
- Біохімічний аналіз крові з визначенням білірубіну, креатиніну, альбуміну, заліза сироватки, феритину, трансферину, цианокобаламіну та фолієвої кислоти;
- За необхідності проводиться аспірація чи трепанобіопсія кісткового мозку;
- Фізикальне обстеження з метою виявлення симптомів власне анемії та порушень діяльності серцевої та легеневої системи внаслідок гіпоксії.

Лікування анемій.

Терапія еритропоетинами (ЕП) призначається пацієнтам з ХЛЛ при анемії, яка виникла внаслідок хіміотерапевтичного лікування та не зумовлена іншими чинниками при зниженні рівня гемоглобіну < 100 г/л. Онкологічні хворі в термінальній стадії не підлягають терапії еритропоетинами. При терапії еритропоетином найбільш ефективним є застосування по 40 тис. ОД щотижня підшкірно, при неефективності терапії через 4 тижні підвищити

Продовження додатку 5

дозу до 60 тис. ОД щотижня. Альтернативний режим застосування: 150 ОД/кг 3 рази на тиждень, при неефективності терапії через 4 тижні підвищити дозу до 300 ОД/кг 3 рази на тиждень. При застосуванні дарбепоетину початкова доза складає 6,75 мкг/кг один раз у три тижні або 2,25 мкг/кг один раз на тиждень. Корекція дози, тривалість терапії та відміна ЕП проводиться згідно з інструкцією для медичного застосування препарату.

Трансфузія еритроцитарної маси має бути ретельно обґрунтованою, проводиться пацієнтам з анемією для підтримання рівню гемоглобіну у межах вище 70-90 г/л. У пацієнтів із симптомами гіпоксії, гострою крововтратою з ознаками гемодинамічної нестабільності рівень гемоглобіну має бути у межах вище 80-100 г/л, а при гострих коронарних синдромах -більшим 100 г/л.

Терапія при абсолютному та функціональному дефіциті заліза – проводиться симптоматично згідно з відповідними медико-технологічними документами.

Якщо анемія спричинена міелосупресивною дією протипухлинної терапії, може бути розглянута редукція ХТ в майбутньому.

2. Профілактика та лікування тромбоцитопенії у пацієнтів з ХЛЛ

Основним методом корекції тромбоцитопенії у пацієнтів з ХЛЛ є трансфузія донорського тромбоконцентрату. Абсолютним показанням для проведення трансфузії донорських тромбоцитів є рівень тромбоцитів у пацієнта $<10 \times 10^9/\text{л}$ (при гемобластозах – $<20 \times 10^9/\text{л}$). Для проведення малих інвазивних втручань рівень тромбоцитів має бути вищим за $50 \times 10^9/\text{л}$, великих інвазивних втручань – вищим за $100 \times 10^9/\text{л}$. Наявність важких кровотеч або ризик виникнення фатальних кровотеч потребує досягнення рівня тромбоцитів $>100 \times 10^9/\text{л}$.

За наявності геморагічного синдрому – трансфузія плазми свіжозамороженої.

Причини неефективності трансфузії тромбоцитів:

- підвищення температури тіла $> 38,0^\circ\text{C}$
- використання тромбоцитотоксичних медикаментів,
- спленомегалія та патологія печінки,
- інфекції
- геморагії
- ДВЗ–синдром
- тромботична мікроангіопатія,
- циркулюючі імунні комплекси.

3. Профілактика та лікування інфекції при нейтропенії у пацієнтів з ХЛЛ, що розвинулась внаслідок хіміотерапевтичного лікування

У пацієнтів, які отримують ХТ, ризик виникнення нейтропенії значно вищий, ніж у пацієнтів, які отримують інші види протипухлинного лікування (променева терапія, хірургічне втручання). З метою попередження контакту з екзогенними мікроорганізмами пацієнтів, у яких передбачається тривала нейтропенія, необхідно термічно обробляти їжу; пацієнтів ізолювати в окремі палати, а медичний персонал повинен працювати в масках, ліки краще вводити через постійний венозний катетер.

Медикаментозна профілактика інфекцій показана при кількості нейтрофілів $< 0,1/\text{мкл}$ ($< 0,1 \times 10^9/\text{л}$) або $< 1,0/\text{мкл}$, при очікуваній тривалості нейтропенії >7 днів, а також при поширеному ураженні слизових оболонок або шкіри, бронхообструктивному синдромі, інфекціях, пов'язаних з нейтропенією, в анамнезі та інших факторах ризику.

Багато встановити "мікробіологічний профіль" пацієнта до початку ХТ (зробити бактеріологічні посіви з поверхні шкіри, слизових оболонок ротоглотки, носових ходів, піхви / препуціального мішка, прямої кишки). Пацієнтам групи високого ризику профілактично призначають протимікробні лікарські засоби:

- антибактеріальна профілактика щодо грам-негативних бактерій (призначається ципрофлоксацин $500 \text{ мг} \times 2$ рази на добу);
- профілактика інфекції, викликані грибами роду *Candida*, доцільна при інтенсивних та високодозових режимах ХТ, наявності мукозиту. Призначається флуконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол, каспофунгін;
- профілактика інвазивного аспергильозу не рекомендована;
- противірусна профілактика проводиться при терапії флударабіном, бортезомібом, під час нейтропенії та ще 30 днів після ВДХТ (ацикловір, валцикловір для HSV, VZV та ганцикловір для CMV);
- профілактика інфекції *Pneumocystis carinii* доцільна при тривалій терапії глюкокортикоїдами ($>20 \text{ мг/добу}$ протягом 4 тижнів та більше).

Для попередження та боротьби з нейтропенією призначається Г-КСФ.

4. Лікування фебрильної нейтропенії у пацієнтів з ХЛЛ

Фебрильна нейтропенія (ФН) – одноразове підвищення температури тіла пацієнта $> 38,3^\circ\text{C}$ або тривала температура тіла $38,0^\circ\text{C}$ більше 1 години при рівні абсолютної кількості нейтрофілів $< 0,5/\text{мкл}$ або $< 1,0/\text{мкл}$ у випадку, якщо очікується подальше їх зниження до $< 0,5/\text{мкл}$). Швидкість розвитку інфекції у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями лімфатичної системи на тлі нейтропенії вимагає **негайних** лікувальних заходів. Лікування ФН у пацієнтів з ХЛЛ здійснюється згідно з відповідними медико-технологічними документами.

5. Діагностика, профілактика та лікування мукозитів як ускладнення хіміотерапії у пацієнтів з ХЛЛ

Стоматит – це запалення, інфекція або виразки в порожнині рота. Причинами розвитку стоматиту можуть бути проведена ХТ, променева терапія, неадекватна гігієна порожнини рота, недостатнє харчування, інфекція, деякі лікарські засоби. Основним клінічними проявами стоматиту є біль, утруднений прийом їжі та рідини, можлива зміна смаку, поява виразок, кровоточивості слизових оболонок.

Мукозит – синдром запалення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що веде до вторинного інфікування, больового синдрому, порушення слиновиділення, ентерального харчування та анорексії.

Найчастіше мукозити та стоматити виникають у пацієнтів, у яких внаслідок проведення ХТ розвивається нейтропенія.

Профілактика. Необхідно під час протипухлинного лікування щоденно дотримуватись гігієнічних правил догляду за ротовою порожниною. Для видалення зубного нальоту та підтримання вологості слизової оболонки рекомендується полоскання порожнини рота слабким розчином натрію гідрокарбонату (1/2 ч. ложки харчової соди на 1 склянку кип'яченої води), сольовим розчином (1 ч. ложка натрію хлориду на 1,0 л теплої води) або 0,12 % розчином хлоргексидину 2–3 рази на день, розчинами хлорофіліпту, гексетидину, після полоскання не вживати їжу та не пити впродовж 30 хв. Слід уникати полоскань, які містять алкоголь чи фенол. Їжа має бути механічно, хімічно та термічно щадною.

Лікування. При виявленні збудника мукозиту, стоматиту або перидонтиту лікування проводиться за загальними принципами терапії інфекцій. Якщо збудник не встановлено, рекомендовано полоскання розчином повідон-йоду. При кандидозі призначають флуконазол місцево впродовж 7–10 днів та 250 мг перорально 1 раз на день протягом 5 днів. Для симптоматичного зняття болю призначають полоскання ротової порожнини кожні 4 год. знеболюючими розчинами. При вираженому болю призначаються системні анальгетики, включаючи опіоїдні препарати.

6. Діагностика, профілактика та лікування диспепсичного синдрому як ускладнення хіміотерапії у пацієнтів з ХЛЛ

Нудота та блювання – це найчастіші прояви диспепсичного синдрому, якими супроводжується застосування ХТ.

1. Адекватна протиблювотна терапія обов'язково повинна проводитись профілактично та розпочинатися у перший день застосування ХТ.

2. При високо- та середньометогенній ХТ обов'язкове призначення комбінації дексаметазону з метоклопрамідом або з антагоністами серотонінових рецепторів (ондансетрон, тропісетрон).

3. Для попередження гострої та відстроченої нудоти і блювання при високо- або середньоеметогенній ХТ призначають апрепітант (у комбінації з іншими протиблювотними препаратами).

4. Для профілактики нудоти та блювання при низькоеметогенній ХТ призначають дексаметазон та/або метоклопрамід.

Закреп – проявляється тривалим утрудненням дефекації, нерегулярним випорожненням, що супроводжується дискомфортом або/та болем унизу черева. Якщо закреп був у пацієнта до початку ХТ, то хіміопрепарати можуть його посилити. Найбільший ризик розвитку закрепу є у літніх людей та пацієнтів, які мало вживають рослинну їжу з багатим вмістом клітковини.

Профілактика. Добова норма рідини повинна складати не менше 8 склянок (1600 мл) при відсутності протипоказань (набряки, гіпертонія). Необхідно обмежити вживання жирів, жирного м'яса, сиру та солодощів, вживати страви з нежирної яловичини, птиці, риби, овочів, а також продукти, що містять немелені зерна злаків (наприклад, «Геркулес»). Показані щоденні помірні фізичні навантаження.

Лікування. Симптоматично призначають проносні засоби: натрію пікосульфат, лактулоза, макрогол. Як ургентний засіб можуть бути призначені очисні клізми.

Діарея найчастіше виникає у вигляді цитотоксичного ентероколіту. **Лікування** здійснюється з урахуванням патогенезу діареї. Призначають препарати що пригнічують перистальтику кишечника (лоперамід). При больовому синдромі призначають анальгетики та спазмолітики (дротаверин, платифілін, метамізол натрію тощо). При діареї, яка триває більше 48 год., призначають октреотид.

При поєднанні діареї з лихоманкою призначають антибіотики та проводять інфузійну терапію з метою компенсації електролітних порушень та запобігання гіповолемії та гіповолемічного шоку. Показаннями для проведення оральної регідратації є початкові прояви діареї та помірне (I-II ст.) зневоднення. Показання для проведення парентеральної регідратації – тяжкі форми зневоднення (III ст.) з ознаками гіповолемічного шоку, інфекційно-токсичний шок, поєднання ексікозу (будь-якого ступеня) з тяжкою інтоксикацією, олігурія або анурія, які не зникають після першого етапу регідратації, нестримне блювання та низька ефективність оральної регідратації впродовж 1 доби.

Дієтичне харчування має включати висококалорійну, механічно та хімічно щадну їжу з достатньою кількістю білків та вітамінів. Заборонено вживати соки або фрукти, що сприяють бродильним процесам (наприклад, виноград, персики, абрикоси, груші, сливи). При відсутності протипоказань рекомендуються кисломолочні продукти (кефір, ацидофілін тощо), соки з чорної смородини, брусниці, чорноплідної горобини та їжа, збагачена крохмалем (наприклад, банани, рис).

7. Діагностика, профілактика та лікування токсичних флебітів та екстравазації хіміопрепаратів як ускладнень хіміотерапії у пацієнтів з ХЛЛ

Токсичні флебіти та екстравазації (вихід поза межі кров'яного русла) хіміопрепаратів (ХП) є найбільш поширеними місцевими токсичними наслідками ХТ. Токсичний флебіт обумовлений дією препарату на стінку судини зсередини, екстравазація – дією ХП на оточуючі тканини при перфорації судини.

Фактори ризику розвитку токсичного флебіту та екстравазації ХП:

- пошкодження вени в анамнезі;
- застосування катетеру неадекватної довжини та діаметру відносно обраної вени;
- властивості застосованого ХП та його взаємодія з тканинами організму;
- висока концентрація та доза ХП;
- порушення судинного тонуусу, яке сприяє надмірній кровотечі та поширенню пошкодження;
- супутні хвороби, що впливають на судини (лімфедема, цукровий діабет, захворювання периферичних судин, синдром верхньої порожнистої вени, гіпертензія тощо);
- ампутація кінцівки, що обмежує венозний доступ;
- пізні ускладнення променевої терапії у вигляді індурації м'яких тканин;
- одночасне введення конкурентних медикаментів;
- порушення техніки введення ХП.

Екстравазація виникає під час в/венного введення ХП внаслідок його попадання з вени або катетера у оточуючі тканини. Наслідком екстравазації можуть бути ускладнення різного ступеня важкості від короткотривалих та легких (дискомфорт, гіперемія) до утворення везикул або ерозій, послаблення венозного відтоку. При несвоєчасно розпочатому лікуванні екстравазації у подальшому може знадобитися хірургічне лікування. Тривалі пошкодження вени сприяють розвитку стриктур суглобів, невропатії, деформації та втраті функції органу та може призвести навіть до загибелі пацієнта.

Ступінь ускладнень екстравазації залежить від класу ХП. Група А – це група низького ризику, включає нейтральні, запальні ХП та ірританти, які призводять до короткотривалих м'яких подразнюючих пошкоджень тканин, що зникають самостійно. Групи В та С (ексфоліанти та везиканти) відносяться до ХП високого ризику, екстравазації яких призводять до тяжких наслідків, що супроводжуються серйозними пошкодженнями навколишніх тканин.

Клінічні ознаки екстравазації ХП з *периферичної* вени: біль різної інтенсивності, зазвичай пекучий, почервоніння, набряк, виникнення пухирців біля входу катетеру, пігментація шкіри; індурація, набряк, підтікання в місці встановлення катетеру; відсутність зворотного кровотоку через катетер;

ригідність поршню шприца під час болюсного введення ХП; відсутність самостійного кровотоку під час проведення інфузії. Рання поява щільної індурації з/без ущільнення в місці введення ХП є ознакою вірогідної екстравазації. Інколи виразки з'являються через 1-2 тижні, коли відторгнення струпу оголює типову поверхню виразки, вкриту жовтуватим фібрином та оточену обідком персистуючої еритеми. Важливо відрізнити екстравазацію ХП від місцевої алергічної реакції, що найчастіше відбувається при введенні антрациклінів. Зазвичай, алергічна реакція має вигляд кропивниці або гіперемії за ходом або навколо пошкодженої вени. Вона не завжди супроводжується болем, набряком та втратою зворотного кровотоку і зникає, як правило, через 30-60 хв. після припинення введення ХП.

Клінічні ознаки екстравазації ХП з *центральної* вени: лихоманка, біль або дискомфорт у плечі та шії, біль, печія та набряк грудної стінки, жорстокий біль в грудній клітині при диханні (токсичне пошкодження плеври), підтікання рідини з місця встановлення катетеру, некроз шкіри та розширення тіні межистіння при рентгенографії. Найсерйознішими ускладненнями є індурація та рубцювання навколо сухожилків, нервів та суглобів, вторинна інфекція та формування абсцесу, контрактура та ампутація кінцівки.

Ступінь ускладнень екстравазації залежить від класу ХП. Група А – це група низького ризику, включає нейтральні ХП, які призводять до короткотривалих м'яких подразнюючих пошкоджень тканин, що зникають самостійно. Групи В та С відносяться до ХП високого ризику, екстравазації яких призводять до тяжких наслідків, що супроводжуються серйозними пошкодженнями навколишніх тканин. Розподіл цитотоксичних лікарських засобів, які застосовуються для лікування пацієнтів з ХЛЛ, залежно від ефекту ушкоджуючої дії:

Група А – Циклофосфамід, Флударабін, Ритуксимаб, Бендамустин;

Група В – Мітоксантрон;

Група С – Вінкрестин.

Профілактика токсичних флебітів та екстравазації ХП:

- Перед початком інфузії необхідно попередити пацієнта про можливі ускладнення ХТ та повідомити, на що слід звертати увагу і в яких випадках потрібно звертатися за медичною допомогою.
- Введення ХП має здійснюватися лише у закладах спеціалізованої допомоги досвідченим та кваліфікованим персоналом.
- Застосування того чи іншого виду катетерів (периферичний або центральний венний, артеріальний, імплантована інфузійна система венозного доступу – порт) повинно відповідати місцю їх встановлення.
- Обираючи судину для встановлення катетеру, слід уникати згинів та рухливих місць. Місце встановлення катетеру не повинно містити життєво важливих структур. Перевагу слід віддавати великій інтактній вені з задовільним кровотоком (оптимально – зона передпліччя).

- Інфузійний розчин ХП повинен готуватися відповідно до правил, зазначених в інструкції для застосування ХП.
- Швидкість інфузії обирається адекватно пропускній здатності вени, загальному об'єму інфузії, особливо при одночасному введенні кількох ХП, а також відповідно рекомендаціям зазначеним в інструкції для застосування ХП.
- Якщо венний доступ на периферичній вені недостатній або незадовільний, слід розглянути можливість встановлення центрального венного катетеру (ЦВК) або порту.

Лікування токсичного флебіту:

- негайно зупинити введення ХП та зняти катетер;
- Оцінити місце пошкодження щодо наявності набряку, гіперемії, температури, пружності шкіри, суб'єктивних відчуттів та провести диференційну діагностику ускладнення з алергічною реакцією;
- Маркувати місце пошкодження кульковою ручкою як відправну точку для подальшого моніторингу;
- При необхідності – призначити антигістамінні лікарські засоби;
- Симптоматичне лікування місцевих проявів флебіту;
- Системно призначають антикоагулянти прямої дії,
- Симптоматичне лікування больового синдрому при відсутності протипоказань;
- Щоденний огляд місця пошкодження.

Тривалість лікування від 14 днів до 1-2 місяців.

Лікування екстравазації ХП з периферичного венного катетеру:

- негайно зупинити введення ХП;
- Оцінити місце пошкодження судини щодо наявності набряку, гіперемії, температури, пружності шкіри, суб'єктивних відчуттів, а саме болю, відсутності чутливості;
- Шприцем повільно видалити кров та залишкову рідину з місця екстравазації, не тиснучи на місце ураження та працюючи у захисних окулярах і гумових рукавичках;
- Видалити катетер та маркувати місце пошкодження кульковою ручкою як відправну точку для подальшого моніторингу;
- Накласти стерильну серветку на місце пошкодження;
- Привести кінцівку у підвищене положення;
- При наявності пухирів на кінцівці аспірувати їх вміст стерильною голкою;
- Місцево – холодний компрес, при екстравазації ХП алкалоїдів барвінку – теплий компрес;
- Антidot до екстравазованого ХП (за наявності);
- За необхідності – призначити знеболюючі та антигістамінні лікарські засоби;
- Щоденний огляд місця пошкодження

Лікування екстравазації ХП з центрального венного катетеру (ЦВК):

- негайно зупинити інфузію ХП;
- Оцінити площу пошкодження, об'єм та властивості екстравазованого ХП, місце пошкодження та необхідний обсяг медичної допомоги;
- Залишити (не видаляти) ЦВК на місці;
- Максимально аспірувати залишкову кількість ХП та кров через ЦВК (для зменшення площі пошкодження), працюючи у захисному обладнанні;
- Призначити антидот до екстравазованого ХП (за наявності);
- При необхідності – призначити знеболюючі та антигістамінні лікарські засоби;
- обов'язково разом з анестезіологом вирішити питання щодо зміни венозного доступу;
- Щоденний огляд місця пошкодження;
- Симптоматичне лікування місцевих проявів;
- При екстравазації ХП групи А лікування розпочинається із застосування холоду (тепла – тільки для препаратів, що містять алкалоїди барвінку) по 20 хв. 4 р./день 3 дні, не допускаючи безпосереднього контакту зі шкірою; для ХП групи В за відсутності везикул – місцево аплікації диметилсульфоксиду (за наявності везикул диметилсульфоксид не застосовувати); для ХП групи С – п/шкірно навколо пошкодження ввести гіалуронідазу загальною дозою 128 ОД впродовж 14 днів.

Подальше лікування залежить від перебігу екстравазації. При ознаках інфікування зробити бактеріальний посів з рани та розпочати емпіричну протимікробну терапію. Протипоказано застосовувати вологі водні, спиртові та напівспиртові компреси, тиснучі пов'язки. Хірургічне лікування показано за наявності некрозу усієї товщі дерми з/без виразок та невгамовного болю.

8. Діагностика та лікування синдрому лізису пухлини у пацієнтів з ХЛЛ

Синдром лізису пухлини (СЛП) – сукупність метаболічних порушень, що розвиваються внаслідок швидкого розпаду пухлинних клітин та виходу їх метаболітів до плазми крові. Частіше СЛП виникають при великій пухлинній масі, може бути спонтанним або індукованим ХТ та променевою терапією.

Діагностика. До початку ХТ або променевої терапії, або при госпіталізації пацієнта з підозрою на спонтанний СЛП необхідно:

1. Зібрати анамнестичні дані щодо судом та порушень діурезу.
2. Визначити масу тіла пацієнта.
3. Визначити рівень K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , фосфору, сечовини, креатинину, сечової кислоти в крові.
4. Визначити рН сечі та вміст кристалів в сечовому осадку.
5. Бажано визначення рН крові та стану буферних систем.

Будь-які патологічні зміни необхідно терміново корегувати до початку ХТ.

Лікування. Має бути призначення адекватна інфузійна терапія та забезпечено достатній діурез (100,0-250,0 мл/м²/год):

1. Інфузійна терапія в об'ємі 2000-3000 (до 5000) мл/м²/д. 5,0 % розчином глюкози та 0,9 % розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:1–2:1. *Калій у розчині на початку інфузії не додавати!*

2. Підрахунок балансу рідини. Кількість сечі має дорівнювати введеній рідині перорально та в/венно мінус витрати через перспірацію тощо. Паралельно визначають масу тіла пацієнта двічі на добу для швидкого виявлення затримки рідини (приріст маси тіла).

3. При недостатньому сечовиділенні вводять фуросемід одноразово 1,0 мг/кг (до 10,0 мг/кг/день), при необхідності – 20,0 % розчин манітолу, допаміну 3,0-5,0 мкг/кг/хв. до отримання необхідного діурезу. При низькому значенні альбуміну вводять 10,0-20,0 % розчин альбуміну людини до ліквідації його дефіциту.

4. Якщо рН сечі < 6,5, проводиться в/венна інфузія натрію гідрокарбонату 60,0 ммоль/л інфузії (1,0 ммоль = 1,0 мл 7,5 % розчину). Щільність сечі має бути < 1010, а рН сечі слід утримувати в діапазоні 6,5-7,0, що підвищує розчинність сечової кислоти. Ці показники бажано вимірювати при кожному сечовиділенні, або принаймні кожні 3 години.

5. Для профілактики *гіперурикемії* призначається алопуринол 300 мг/м²/день у 3 прийоми та інфузійна терапія 3000 мл/м²/день. При виникненні гіперурикемії швидкість інфузії збільшити до 5000,0 мл/м²/день.

Гіперкаліємія. Якщо $K^+ < 6,0$ ммоль/л, основним заходом є стимуляція діурезу. При $K^+ > 6$ ммоль/л або є ознаки порушень на ЕКГ необхідно підготувати та перевести пацієнта до відділення гемодіалізу. В якості невідкладної терапії вводиться 5,0 % розчин глюкози + інсулін 0,3 Од/кг в/венно за 30-60 хв., що призводить до перерозподілу калію в організмі. При змінах на ЕКГ вводиться 10,0 % розчин кальцію глюконату 0,5-2,0 мл/кг + натрію гідрокарбонат 2,0 ммоль/кг в/венно дуже повільно. При $K^+ > 7$ ммоль/л або ознаках порушень на ЕКГ терміново призначається гемодіаліз. За можливості рекомендується встановити трансвенний водій серцевого ритму.

Показання до призначення *гемодіалізу*:

- $K^+ > 7$ ммоль/л або підвищення його рівня > 6 ммоль/л при достатній інфузійній терапії та прийомі діуретиків;
- фосфор $> 0,1$ мг/мл ($> 5,0$ ммоль/л);
- виділення сечі < 50 мл/м²/год., що не корегується введенням сечогінних (фуросемід 10 мг/кг/д.) та інфузійною терапією до 200,0 мл/м²/год.;
- двостороння висока чи повна обструкція сечовивідних шляхів.

Гіпокальціємія є типовим проявом СЛП. Корекція потрібна, якщо рівень $Ca^{++} < 0,4$ ммоль/л або за наявності клінічних симптомів гіпокальціємії (судоми, позитивний симптом Труссо). Вводиться 10,0 % розчин кальцію глюконату 0,5-1,0 мг/кг в/венно дуже повільно. У зв'язку із ризиком виникнення брадикардії необхідний контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС). Бажано підключення до монітору серцевої діяльності.

Гіпомагніємія. При рівні $Mg^{++} < 0,5$ ммоль/л рекомендовано введення 25,0 % розчину магнію сульфату 0,1-0,2 мл/кг/д. в/венно подовженою інфузією або додаючи розчин до основної інфузії.

Оліго- та анурія – кількість виділеної сечі $< 50,0$ мл/м²/год., що не корегується введенням сечогінних препаратів (фуросемід 10,0 мг/кг на добу) та інфузійною терапією до 200,0 мл/м² на годину. При підозрі на анурію проводиться УЗД нирок для виключення обструкції сечовивідних шляхів, інфільтратів в нирках, а також визначення K^+ , Ca^{++} , фосфору, сечової кислоти в сироватці крові та дослідження осаду сечі.

Подальше спостереження:

1. Огляд пацієнта проводиться декілька разів на добу. Оцінюється гемодинаміка, стан легень, наявність набряків та інше.

2. Баланс рідини підраховується кожні 6 годин, при цьому спостерігають за погодинним діурезом. Затримка сечі може бути орієнтовно визначена при позитивному балансі рідини > 200 мл/м² за 6 годин (введена рідина "+", виведена "-"). Проводиться стимуляція діурезу.

3. Визначення K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , фосфору, сечовини, креатинину, сечової кислоти, альбуміну мінімум 1 раз на добу.

II. Ускладнення хіміотерапії, які виникають рідко:

1. Гіперчутливість до препаратів
2. Шкірна токсичність
3. Панкреатити
4. Токсичні гепатити

1. Профілактика та лікування гіперчутливості до хіміопрепаратів

Антинеопластичні засоби можуть спричиняти алергічні реакції. Найбільш типовими проявами є бронхоспазм, болі в грудній клітці, висипання на шкірі та гіпотензія. Премедикація дексаметазоном та антигістамінами лікарськими засобами призначається для профілактики алергічних реакцій. У випадку розвитку алергічних реакцій важкого ступеню необхідно негайно розпочати лікування згідно з відповідними медико-технологічними документами. У випадку реакцій легкого та середнього ступеню може бути достатньою тимчасова зупинка інфузії.

2. Профілактика та лікування шкірної токсичності

Розвиток шкірних реакцій можуть зумовити деякі ХП Лікування симптоматичне згідно з відповідними медико-технологічними документами.

3. Профілактика та лікування панкреатиту

Розвиток гострого панкреатиту можуть зумовити деякі ХП Лікування симптоматичне згідно з відповідними медико-технологічними документами.

4. Токсичні гепатити

Розвиток токсичного гепатиту можуть зумовити такі препарати як вінкрисдин. Під час проведення ХТ виконується лабораторний контроль печінкових проб, оскільки клінічні прояви токсичного гепатиту можуть бути відсутні. Лікування симптоматичне згідно з відповідними медико-технологічними документами.