

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
«Полтавський державний медичний університет»

“Затверджено”
на засіданні кафедри
внутрішньої медицини №1
Завідувач кафедри
Професор Ганна МАСЛОВА

Протокол № 1 від 27.08.2024р.

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

<i>Навчальна дисципліна</i>	Внутрішня медицина
<i>Модуль</i>	Сучасна практика внутрішньої медицини
<i>Змістовний модуль</i>	«Основи внутрішньої медицини (гастроентерологія, гематологія, пульмонологія)»
<i>Тема заняття</i>	<i>Хронічні лейкозії</i>
<i>Курс</i>	IV
<i>Факультет</i>	Медичний №1, медичний №2

1. Актуальність теми:

Хронічні лейкозії займають чільне місце в структурі онкологічних захворювань населення України, збільшуючись щорічно в усьому світі. Захворюваність на хронічну мієлоїдну лейкозію дорівнює від 1 до 2 на 100 тис. населення на рік та складає 15-20 % від усіх випадків гемобластозів у дорослих. Спостерігається незначне превалювання нозології серед чоловіків у порівнянні з жінками – співвідношення випадків дорівнює 1,7 до 1,0. Середній вік хворих в Україні, на момент встановлення діагнозу, складає 43 роки.

Захворюваність на хронічну лімфоїдну лейкозію за різними оцінками складає у осіб віком до 60-ти років – від 2,5 до 4,5 випадків на 100 тис. осіб на рік, у осіб понад 60 років – до 20 випадків на 100 тис. осіб на рік, чоловіки хворіють частіше за жінок у співвідношенні 2:1. Справжня поліцитемія - рідкісне захворювання, яке виникає приблизно 3 випадки на 1 млн. населення у людей старших 60 років, переважно чоловіки, проте зустрічаються випадки справжньої поліцитемії у молодих людей 25-30 років.

Проблема своєчасної діагностики та ефективного лікування хронічних лейкозій, справжньої поліцитемії залишаються однією з найактуальніших проблем онкогематології. Тому студенти повинні вміти адекватно оцінити клінічну ситуацію та спрямувати діагностичний процес у вірному напрямку, розуміти принципи поліхіміотерапії, значимість наслідків захворювання, критичну важливість моніторингу і, в деяких випадках, доцільність використання трансплантації алогенних стовбурових клітин (алоТСК) як необхідної терапії.

2. Конкретні цілі:

- аналізувати поширеність хронічної мієлоїдної та лімфоїдної лейкозій, справжньої поліцитемії;
- визначити етіологію, патогенез хронічної мієлоїдної та лімфоїдної лейкозій, справжньої поліцитемії;
- класифікувати хронічні лейкозії, справжню поліцитемію, аналізувати їх типову клінічну картину;
- скласти схему діагностичного пошуку, визначити та запропонувати необхідний об'єм та послідовність методів обстеження пацієнта при підозрі на хронічну лейкозію, справжню поліцитемію;
- вміти проводити обстеження хворого (опитування, огляд, пальпація, перкусія, аускультация) і обґрунтувати попередній діагноз;
- скласти план додаткового обстеження хворого при підозрі на хронічну мієлоїдну та лімфоїдну лейкозії, справжню поліцитемію;
- обґрунтовувати застосування основних інвазивних та неінвазивних діагностичних методів, що застосовуються при обстеженні пацієнтів з хронічними лейкозіями, справжньою поліцитемією показання і протипоказання для їх проведення та можливі ускладнення;
- трактувати отримані результати додаткових методів дослідження – загальноклінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові, мієлограми, цитохімічного дослідження клітин крові і/або кісткового мозку, імунофенотипування клітин кісткового мозку та периферичної крові та ін.;
- провести диференціальну діагностику і обґрунтувати клінічний діагноз;
- знати принципи лікування, реабілітації, профілактики хронічної мієлоїдної та лімфоїдної лейкозій, справжньої поліцитемії;
- оцінити прогноз та працездатність при хронічних лейкозіях, справжній поліцитемії;
- демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
1. Анатомія	Описувати структурні особливості кровотворної системи

2. Нормальна фізіологія	Характеризувати основні етапи гемопоезу; розпізнавати при мікроскопії мазка крові форменні елементи гранулоцитарного ряду, лімфоцитарного, моноцитарного і еритроцитарного рядів; описувати нормальний кількісний та якісний склад крові. Оцінювати функціональні особливості кровотворної системи
3. Біохімія	Володіти біохімічними та фізико-хімічними властивостями крові
4. Патологічна анатомія	Розпізнавати при мікроскопії мазка крові змінені форменні елементи гранулоцитарного ряду, лімфоцитарного, моноцитарного, еритроцитарного рядів і визначати при якій патології ці зміни можуть бути присутні
5. Патологічна фізіологія	Розуміти патогенетичні механізми виникнення та розвитку хронічних лейкозів, справжньої поліцитемії
6. Фармакологія	Знати фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів, які призначаються при хронічних лейкозах, справжній поліцитемії. Вміти призначати адекватне лікування, розраховувати дози препаратів
7. Пропедевтика внутрішніх хвороб	Володіти навичками та демонструвати вміння проводити об'єктивний огляд хворого, оцінювати отримані результати обстеження, дані лабораторних та інструментальних методів дослідження
8. Внутрішньопредметна інтеграція	Знати диференційні ознаки хронічних лейкозів, справжньої поліцитемії, вміти проводити їх діагностику

4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття та на занятті.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
1. Хронічна мієлоїдна лейкозія (ХМЛ)	клональне захворювання з характерною проліферацією гранулоцитарного паростка кровотворної системи, яке в 95 % випадків характеризується наявністю специфічного цитогенетичного маркера - Філадельфійської хромосоми (Ph+)
2. Хронічна лімфоїдна лейкозія (ХЛЛ)	індолентна лімфоїдна пухлина (Low-Grade) В-клітинного походження, при якій відбувається злоякісна проліферація малих, морфологічно зрілих В-лімфоцитів з тенденцією до їх накопичення в кістковому мозку, периферичній крові та лімфоїдних органах
3. Справжня поліцитемія	хвороба з неопластичною клональною проліферацією еритроїдного, мегакаріоцитарного та мієлоїдного паростків кровотворення
4. Бластна криза	Критерії ELN : бласти в крові або кістковому мозку ≥ 30 %; екстрамедулярне розповсюдження бластів, крім селезінки. Критерії ВООЗ: бласти в крові або кістковому мозку $\geq 20\%$; екстрамедулярне розповсюдження бластів, крім селезінки; великі викиди або кластери бластів у біопсії кісткового мозку
5. Еозинофільно-базофільна асоціація	паралельне збільшення кількості базофілів та еозинофілів у периферичній крові
6. Повна гематологічна відповідь на лікування пацієнтів з ХМЛ	відсутність спленомегалії; відсутність у результатах аналізу периферичної крові незрілих форм гранулоцитів, таких як мієлоцити, промієлоцити або бласти; лейкоцити > 10 т/л; тромбоцити < 450 т/л; базофіли $< 5\%$
7. Повна відповідь на лікування пацієнтів з ХЛЛ	відсутність лімфаденопатії та гепатоспленомегалії; відсутність «загальних симптомів», нормальні показники крові (кількість нейтрофілів $\geq 1,5$ Г/л, тромбоцитів ≥ 100 Г/л, лімфоцитів

	≤ 4 Г/л, вміст гемоглобіну ≥ 110 г/л; в мієлограмі та трепанобіопаті кількість лімфоцитів менше 30%
--	---

4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Визначення хронічної мієлоїдної та лімфоїдної лейкемій, справжньої поліцитемії;
2. Сучасні погляди на етіологію, патогенез хронічної мієлоїдної та лімфоїдної лейкемій, справжньої поліцитемії;
3. Класифікація хронічної мієлоїдної та лімфоїдної лейкемій, справжньої поліцитемії;
4. Основні клініко-лабораторні синдроми при хронічних лейкеміях, справжній поліцитемії;
5. Критерії діагнозу хронічної мієлоїдної та лімфоїдної лейкемій, справжньої поліцитемії;
6. Диференціальна діагностика;
7. Ускладнення хронічних лейкемій, справжньої поліцитемії;
8. Основні принципи терапії, реабілітації, профілактики хронічних лейкемій, справжньої поліцитемії;
9. Прогноз і працездатність.

4.3. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

1. Детально зібрати скарги та анамнез хворого;
2. Провести фізикальне обстеження хворого, виявити і дати оцінку змінам в його стані;
3. Скласти план додаткового обстеження, оцінити його результати;
4. Обґрунтувати, сформулювати попередній та клінічний діагноз хронічної лейкемії, справжньої поліцитемії в типовому випадку згідно класифікації;
5. Призначити відповідне лікування;
6. Визначати прогноз і працездатність пацієнта, призначати реабілітаційні заходи.
7. Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

Зміст теми:

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ; *chronic myeloid leukemia*) – клональне захворювання з характерною проліферацією гранулоцитарного паростка кровотворної системи, яке в 95 % випадків характеризується наявністю специфічного цитогенетичного маркера - Філадельфійської хромосоми (Ph⁺).

Етіологія і патогенез. У групі хімічних канцерогенів не вдалось ідентифікувати агенти, що мають причинний зв'язок з розвитком хронічної мієлоїдної лейкемії. Доведено, що вплив радіації призводить до збільшення частоти виникнення захворювання. Імовірно, що в розвитку хронічної мієлоїдної лейкемії важливу роль відіграють молекулярні механізми, пов'язані з утворенням філадельфійської (Ph¹) хромосоми.

Філадельфійська хромосома утворюється внаслідок збалансованої транслокації між 9q34 та 22q11. Зазвичай результатом цієї транслокації є виникнення двох маркерних хромосом - 9q+ і 22q-. Одна з хромосом 9-ї пари подовжена, а одна з хромосом 22-ї пари вкорочена. Молекулярно-генетичними дослідженнями встановлено, що у хромосомі 9 розрив проходить через ген ABL. У хромосомі 22 відбувається розрив гена BCR. Внаслідок злиття фрагментів ABL та BCR утворюється химерний ген BCR-ABL, який зазвичай міститься на делетованій хромосомі 22 (Ph-хромосомі). Цей ген кодує білок з молекулярною масою 210 кДа, що має більшу протеїнкіназну активність, ніж речовина нормального протоонкогену ABL (P145). Численними дослідженнями встановлено провідну роль гену BCR-ABL та білка P210, що кодується ним, у патогенезі ХМЛ. Виявлено також, що велика кількість різного ступеня зрілості кров'яних клітин в організмі хворих значно збільшена головним чином за рахунок подовження терміну життя цих клітин, так як активований ген ABL (у гені BCR-ABL) пригнічує апоптоз. Крім того, встановлено, що ген ABL посилює проліферацію мієлоїдних клітин.

Перехід ХМЛ у термінальну фазу у 70-80% випадків супроводжується утворенням клонів клітин з додатковими аномаліями каріотипу (за наявності Ph-хромосоми). Найхарактернішими з них є: утворення другої Ph-хромосоми, додаткової хромосоми 8 та/або маркера i(17q). Слід зазначити, що виявлення додаткових хромосомних порушень має прогностичне значення тому, що виникає за кілька місяців до переходу захворювання у термінальну стадію з клініко-гематологічними ознаками.

Захворювання проходить у дві фази - доброякісну (моноклонову) та термінальну злоякісну (поліклонову).

Клініка. Симптоми, з якими необхідно скерувати пацієнта до спеціаліста гематолога: лейкоцитоз зі змінами в лейкоцитарній формулі – збільшення кількості незрілих гранулоцитів, від метамієлоцитів до мієлобластів, із базофілією та/або еозинофілією, та/або тромбоцитоз у загальному аналізі крові; збільшення селезінки (спленомегалія) та симптоми інтоксикації (В-симптоми - нічне профузне спітніння впродовж 1-го місяця без ознак інфекції, значна втома, температура тіла вище 38° С не менш ніж 2 тижні без ознак інфекції, втрата ваги більше, ніж 10 % маси тіла за останні 6 місяці).

Перебіг ХМЛ – трифазний. Найбільш довготривала і доброякісна при адекватному лікуванні **хронічна фаза**. З часом захворювання переходить в **фазу акселерації**, котра може трансформуватися в **фазу бластної кризи** або повертатися у хронічну, так звану вторинну хронічну фазу. Вихід з хронічної фази ХМЛ свідчить про якісно новий етап в захворюванні, який важко контролюється сучасними підходами до терапії. Майже 50 % випадків переходять безпосередньо з хронічної фази до бластної кризи.

Список критеріїв для визначення хронічної фази (ХФ), фази акселерації (ФА) і бластної кризи (БК), відповідно до рекомендацій Європейської асоціації LeukemiaNet(ELN) і BOO3.

Фази	Критерії
Хронічна фаза	відсутність критеріїв для встановлення ФА або БК
Фаза акселерації	
Критерії ELN	- Бласти в крові або кістковому мозку 15-29%, або бласти плюс промієлоцити в крові, або кістковому мозку більш ніж 30 % з бластами < 30%; - Базофіли в крові $\geq 20\%$; - Стійка тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9 / \text{л}$), що не є наслідком терапії; - Клональні хромосомні аномалії в Ph+ клітинах (КХА/Ph+) внаслідок основних сценаріїв еволюції при лікуванні
Критерії BOO3	- Бласти в крові або кістковому мозку 10-19%; - Базофіли в крові $\geq 20\%$; - Стійка тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9 / \text{л}$), що не є наслідком терапії; - КХА/Ph + при лікуванні; - Тромбоцитоз ($> 1000 \times 10^9 / \text{л}$), що не відповідає на лікування; - Збільшення розмірів селезінки і збільшення кількості лейкоцитів, що не відповідають на лікування
Бластна криза	
Критерії ELN	- Бласти в крові або кістковому мозку $\geq 30\%$; - Екстрамедулярне розповсюдження бластів, крім селезінки
Критерії BOO3	- Бласти в крові або кістковому мозку $\geq 20\%$; - Екстрамедулярне розповсюдження бластів, крім селезінки; - Великі викиди або кластери бластів у біопсії кісткового мозку

Першими клінічними ознаками хронічної стадії ХМЛ є відчуття тяжкості та іноді періодичний біль у лівому підребер'ї, пітливість, нездужання, втомлюваність. При об'єктивному огляді привертає увагу спленомегалія різного ступеню вираженості, іноді тільки за УЗД або КТ. Спленомегалію зумовлює мієлоїдна метаплазія в селезінці. Виражений астеничний синдром. Критерії хронічної фази ХМЛ за даними гемограми: лейкоцитоз більше 30,0-200-500 г/л із зсувом у лейкограмі (85-95 % - гранулоцити), збільшення проценту базофілів 15-20 % і еозинофілів 5-8 % - «базофільно-еозинофільна асоціація», рівень тромбоцитів нормальний або підвищений до 400-600-800-1000 г/л, рідко на початкових стадіях еритроцити $5,0-5,5 \times 10^{12} / \text{л}$.

Клінічні прояви бластної кризи: немотивоване підвищення температури тіла, біль у трубчастих кістках, швидке збільшення розмірів селезінки (часто з інфарктами в ній) та печінки, утворення лейкоемідів у шкірі. Задихка і тахікардія в стані спокою, знижений АТ. У легенях часто виявляють інфаркт-пневмонію, плеврит, у термінальний період - набряк легень. Пухлинний процес поширюється за межі кісткового мозку: виникає лейкозна інфільтрація

нервових корінців, яка зумовлює біль за типом радикуліту, утворюються підшкірні інфільтрати (лейкеміди), спостерігається саркомний ріст у лімфатичних вузлах. Лейкозна інфільтрація слизових оболонок сприяє розвитку в них крововиливів із подальшим некрозом. Інфекційні ускладнення часто є причиною смерті хворого.

Діагностика:

- Аналіз крові: виявляється значний лейкоцитоз (> 25 Г/л, часто 100-300 Г/л і більше), кількість тромбоцитів в нормі або підвищена. На пізніх стадіях спостерігається різного ступеня анемія. У гемограмі переважають незрілі гранулоцити (промієлоцити, мієлоцити), базофіли, еозинофіли, інколи бластні клітини;
- Біохімічний аналіз крові: лактатдегідрогеназа, загальний білок, креатинін, сечовина, аланінтрансфераза, аспартаттрансфераза, рівень глюкози, лужна фосфатаза, калій, кальцій, натрій;
- Обстеження на сифіліс, гепатити, ВІЛ (за згодою);
- ЕКГ;
- Рентгенографія органів грудної клітки в 2 проекціях;
- УЗД черевної порожнини (з визначенням розмірів селезінки та печінки), малого тазу (за показаннями);
- Коагулограму;
- Стерильний пунктат: гіперклітинний за рахунок гіперплазії мієлоїдного паростка;
- Цитохімічне дослідження: необхідне для проведення диференціальної діагностики бластних клітин на етапі бластної кризи, яка в 75% є мієлоїдного типу і в 25% - лімфоїдного, а також для визначення показника активності лужної фосфатази нейтрофілів (різко знижений);
- Трепанобіопсія кісткового мозку: проведення цього дослідження є необхідним для визначення наявності фіброзу кісткового мозку;
- Цитогенетичне дослідження крові та кісткового мозку: здійснюється для виявлення транслокації t(9;22) або додаткових порушень в каріотипі (10 %). У > 80 % пацієнтів наявна Ph-позитивна хромосома. Біля 8 % пацієнтів з типовими клінічними ознаками не мають Філадельфійської хромосоми, тобто вони є Ph-негативними, половина з яких мають гібридний BCR-ABL ген. У фазі акселерації, як правило в 50-80 % випадків, з'являються нові цитогенетичні аномалії. Мієлоїдна бластна криза асоціюється з додатковою копією Філадельфійської хромосоми +8 та i(17q), а лімфоїдна бластна криза - з аномалією хромосоми 7;
- FISH-аналіз проводиться у випадку неможливості виконання рутинної цитогенетики та виявлення інших порушень в каріотипі;
- Молекулярно-генетичне дослідження здійснюється методом якісної (Q-PCR) та кількісної полімеразної ланцюгової реакції (RQ-PCR) для визначення наявності транскриптів *bcr-abl* та їх рівня;
- Мутаційний аналіз: здійснюється при відсутності відповіді на лікування.

При підозрі трансформації ХМЛ у фазу бластної кризи додатково проводиться:

1. Аспірація кісткового мозку з морфологічним дослідженням матеріалу.
2. Диференційне забарвлення хромосом метафаз (з аналізом принаймні 20 метафаз) клітин кісткового мозку (бажано).
3. Флуоресцентна гібридизація *in situ* інтерфазних ядер (з аналізом принаймні 200 ядер) кісткового мозку з пробами на діагностично значущі транслокації, які характерні для гострого мієлоїдного та лімфоїдного лейкозу (бажано).
4. Імунофенотипування та цитохімічне дослідження клітин кісткового мозку.
5. Комп'ютерна томографія шиї, органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу з внутрішньовенним введенням контрасту за наявності екстрамедулярних вогнищ або/та за показаннями.
6. Хірургічна біопсія, за наявності екстрамедулярного вогнища гемопоезу (окрім печінки та селезінки), з цитологічним/гістологічним дослідженням матеріалу, мазків-відбитків для проведення диференційної діагностики. Перелік оперативних втручань, які застосовуються для діагностики: ексцизійна біопсія ураженого периферичного лімфатичного вузла або

органа; діагностична торако-/лапаротомія з біопсією, або трепанобіопсія вогнища ураження, або торако-, медіастіно-, лапароскопія з прицільною біопсією.

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

8. Ехокардіографія з визначенням систолічної функції серця.

Диференційну діагностику при хронічному мієлолейкозі проводять з поліциємією, есенціальним тромбозом, лейкоїдною реакцією мієлоцитарного типу, гострою лейкоїєю.

Для гострої лейкоїї характерне лейкоїчне зіяння (hiatus leucaemicus), у той час як при хронічній мієлоїдній лейкоїї в лейкограмі наявні «проміжні форми». При гострій лейкоїї відсутня еозинофільно-базофільна асоціація. Кількість тромбоцитів при хронічній мієлоїдній лейкоїї нормальна або підвищена, у той час як при гострій лейкоїї з самого початку визначається тромбоцитопенія, у кістковому мозку виявляють значну кількість бластних клітин (понад 20 %), зниження кількості або відсутність мегакаріоцитів, пригнічення нормального гемопоезу.

Лейкоїдна реакція мієлоїдного типу розвивається при активному туберкульозному процесі, екзогенній інтоксикації, спричиненій отруєнням сульфаніламідними препаратами, оловом, ртуттю, адреналіну гідрохлоридом, серцевими глікозидами, чадним газом; при гострих запальних та інфекційних захворюваннях (сепсис, скарлатина, бешіха, гнійні процеси, пневмонія, гнійні випітні плеврити, дифтерія, шигельоз, висипний тиф тощо). Крім характерного клінічного перебігу перерахованих захворювань у диференціальній діагностиці допомагає відсутність у лейкограмі базофільно-еозинофільної асоціації, наявності токсичної зернистості нейтрофілів, відсутність змін у мієлограмі. Прояви лейкоїдних реакцій зникають при усуненні етіологічного чинника. При метастазуванні пухлини в кістковий мозок у ньому можна виявити атипові пухлинні клітини.

Протипоказання до спеціального протипухлинного лікування: стан за шкалою ECOG 4 бали; порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної та будь якої іншої системи важкого ступеня; прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III-IV ступеня за CTCAE) до усунення проявів токсичності.

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

1 лінія

- Іматиніб 400 мг один раз на день (основна опція серед інгібіторів тирозинкінази (ІТК) або нілотиніб 300 мг двічі на день (додаткова опція серед ІТК);
- Гідроксисечовина ± інтерферон-альфа (ІФН-α);
- Монотерапія ІФН-α;
- HLA типування пацієнтів та сиблінгів тільки для пацієнтів у випадку базового застереження (високий ризик, KXA/Ph+ за основним сценарієм еволюції)

2 лінія, невдача терапії з іматинібом в дозі 400 мг на день першої лінії

- Іматиніб 400 мг двічі на день;
- Нілотиніб 400 мг двічі на день;
- Гідроксисечовина ± ІФН-α;
- Монотерапія ІФН-α;
- HLA типування пацієнтів та сиблінгів

2 лінія, невдача терапії з нілотинібом першої лінії

- АлоТСК від HLA сумісних братів/сестер. Пошук неспорідненого донора стовбурових клітин. Розгляд іншої алоТСК.

3 лінія, невдача, і/або непереносимість, двох ІТК

- Гідроксисечовина ± ІФН-α;
- Монотерапія ІФН-α;
- АлоТСК рекомендується для всіх пацієнтів, які підходять для процедури

Будь-яка лінія, мутації T315I

Понатиніб.

HLA типування пацієнтів і сиблінгів. Пошук нерідного донора стовбурових клітин. Розгляд алоТСК.

У першій лінії терапії використовується іматиніб у дозі 400 мг один раз на добу або 300 мг

нілотинібу двічі на день. При другій або наступній лінії терапії використовуються іматиніб при стандартному або більш високому дозуванні (400 мг двічі на добу) або нілотиніб 400 мг двічі на добу. При переході від одного ІТК до іншого завжди має братися до уваги наявність і тип мутації, побічні ефекти і токсичність попереднього ІТК, а також різні супутні захворювання, які можуть виникнути з різними ІТК. Визначення непереносимості може бути іноді об'єктивним і засновуватися на фактичних даних, але іноді може бути суб'єктивним. Гідроксисечовина може застосовуватись до початку терапії ІТК, поки діагноз ХМЛ не було підтверджено за допомогою молекулярних та/або цитогенетичних методів дослідження. У випадках неможливості забезпечення пацієнта препаратами ІТК, коли ІТК (іматиніб або нілотиніб) не можуть бути використані, гідроксисечовина та/або ІФН- α може застосовуватись і після встановлення діагнозу ХМЛ.

Інтерферон альфа-2b застосовується по такій схемі: 1–3 день - 3млн МО на добу, 4–6 день – 6 млн МО на добу, 7–84 день - 9млн МО на добу, у наступному підтримка максимально переносимою дозою. Гідроксисечовина 20–40 мг/кг ваги.

Рекомендації щодо стратегії лікування ХМЛ у фазі акселерації у вперше діагностованих та раніше нелікованих ІТК пацієнтів:

1. 400 мг іматинібу двічі на день або 400 мг нілотинібу двічі на добу (додаткова опція серед ІТК);
2. Пошук донора стовбурових клітин. Потім рекомендується алоТСК для всіх пацієнтів у БК і для пацієнтів у ФА, які не досягають оптимальної відповіді;
3. Хіміотерапія може знадобитися до алоТСК, щоб контролювати захворювання.

Рекомендації щодо стратегії лікування ХМЛ бластної кризи у вперше діагностованих та раніше нелікованих ІТК пацієнтів:

1. 400 мг іматинібу двічі на день;
2. Пошук донора стовбурових клітин. Потім рекомендується алоТСК для всіх пацієнтів у БК;
3. Хіміотерапія може знадобитися до алоТСК, щоб контролювати захворювання.

Рекомендації щодо стратегії лікування ХМЛ у фазі акселерації або бластній фазі, як прогресування хронічної фази, у раніше лікованих ІТК пацієнтів:

1. Будь-який з ІТК, який не був використаний до прогресування (понатиніб у разі мутації T315I), потім алоТСК у всіх пацієнтів. Нілотиніб не рекомендовано для терапії пацієнтів у бластний криз.
2. Хіміотерапія часто необхідна, щоб пацієнти мали змогу отримати алоТСК.

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

Визначення відповіді на лікування пацієнтів з ХМЛ:

Повна гематологічна відповідь (ПГВ): відсутність спленомегалії; відсутність у результатах аналізу периферичної крові незрілих форм гранулоцитів, таких як мієлоцити, промієлоцити або бласти; лейкоцити > 10 т/л; тромбоцити < 450 т/л; базофіли $< 5\%$.

Цитогенетична відповідь (ЦГВ):

Повна цитогенетична відповідь (ПЦГВ): відсутність Ph⁺ метафаз при проведенні ДЗХ або $< 1\%$ BCR-ABL1 + інтерфазних ядер, які визначено методом FISH.

Часткова цитогенетична відповідь (ЧЦГВ): 1%-35% Ph⁺ метафаз при проведенні диференційного забарвлення хромосом (ДЗХ).

Мала цитогенетична відповідь (МЦГВ): 36%-65% Ph⁺ метафаз при проведенні ДЗХ.

Мінімальна цитогенетична відповідь (МіЦГВ): 66%-95% Ph⁺ метафаз при проведенні ДЗХ.

Велика молекулярна відповідь (ВМР): рівень BCR-ABL1 транскрипту $\leq 0,1\%$ за міжнародною шкалою.

Рецидив: будь які ознаки втрати гематологічної або цитогенетичної відповіді на терапію; збільшення BCR-ABL1 транскрипту на 1 логарифм із втратою ВМР (результати отримані два рази поспіль).

Потенційними кандидатами на проведення алоТСК є:

– пацієнти в хронічній фазі групи високого ризику за шкалою Sokal або Euro, або EUTOS;

- пацієнти з додатковими KXA/Ph+;
- пацієнти із T315I мутацією кіназного домену BCR-ABL1;
- пацієнти із відсутністю відповіді (застереження, невдачі, прогресії (рецидиву)) на іматиніб або нілотиніб в якості першої лінії терапії.
- неліковані пацієнти, яким лейкемію діагностовано в фазу акселерації або бластної кризи.

Хронічна лімфоїдна лейкемія (ХЛЛ; *Chronic lymphocytic leukemia*) - індолентна лімфоїдна пухлина (Low-Grade) В-клітинного походження, при якій відбувається злоякісна проліферація малих, морфологічно зрілих В-лімфоцитів з тенденцією до їх накопичення в кістковому мозку, периферичній крові та лімфоїдних органах. ХЛЛ є лейкемічним аналогом негоджкінської лімфоми з малих лімфоцитів.

Етіологія. Причину, що зумовлює розвиток ХЛЛ, не з'ясовано. На відміну від форм лейкемій не встановлено зростання частоти захворювань на ХЛЛ внаслідок дії іонізуючої радіації, алкілюючих препаратів та ретровірусів. Певним ризиком є електромагнітне випромінювання та генетичні фактори (сімейні випадки, що успадковуються за аутосомно-домінантним принципом).

Патогенез. ХЛЛ це гемобластоз, який розвивається за всіма законами пухлинної прогресії. Лейкемічні клітини походять з однієї клітини-попередниці, що є ознакою моноклонової проліферації. Клітинний субстрат представлений морфологічно дозрілими малими або середніми лімфоцитами, які слабо експресують поверхневий мембранний імуноглобулін, частіше важкий ланцюг SIgM, що є відповідальним за аутоімунітет. У більшості випадків виявляються важкі цитоплазматичні ланцюги імуноглобулінів μ -або δ або обох важких ланцюгів та один з легких ланцюгів κ або λ . Концентрація імуноглобулінових молекул на лейкемічних лімфоцитах зазвичай дуже низька.

ХЛЛ-В-клітинного імунофенотипу характеризується експресією на поверхні лейкемічних лімфоцитів антигенів HLA-DR, CD19, CD79a, CD43, CD5, CD23. Слабо експресуються CD20 і, особливо, CD21.

При Т-клітинному ХЛЛ патологічні лімфоцити експресують CD4+, CD8+, та пан-Т-клітинні маркери CD2, CD3, CD5, В-клітини при ХЛЛ активно продукують цитокіни-IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IFN γ , TNF, GM-CSF, TGF β 1.

Дослідженням каріотипу при В-ХЛЛ встановлено, що найхарактернішою є існування додаткової хромосоми 12, делеція довгого плеча хромосом 6 та 13, реаранжування довгого плеча хромосоми 11. Найчастішими транслокаціями є t (11;14)(q13;q32), t(2;14)(p13;q32) та t(14;19)(q32;p13). Прогностично несприятливими є додаткова хромосома 12, реаранжування 11q та делеції 17p.

Для Т-ХЛЛ характерним є інверсія хромосоми 14-inv(14)(q11; q 32), реаранжування 1p32-36 і 5q11-13.

Дослідження останніх років встановлено, що В-лімфоцити при ХЛЛ посилено експресують BCL-2 та ряд інших генів, які регулюють апоптоз, зумовлюючи нагромадження великої кількості лімфоцитів в організмі хворого.

Клініка. У 25 % хворих захворювання перебігає безсимптомно і виявляється випадково під час огляду чи лабораторних досліджень, коли знаходять системну лімфаденопатію без ознак інфекційного процесу, збільшення розмірів печінки та селезінки, постійного абсолютного лімфоцитозу периферичної крові (кількість лімфоцитів складає більше $5 \times 10^9/\text{л}$), не пов'язаний з визначеними причинами (симптоми, з якими необхідно скерувати пацієнта до гематолога).

При подальшому розвитку клінічних проявів хворі можуть скаржитися на загальне нездужання, швидку втомлюваність, анемічні симптоми (серцебиття, задишка, запаморочення, шум у вухах тощо), часті інфекційні процеси вірусної чи бактеріальної природи. Значно рідше, ніж при лімфомах, у хворих на ХЛЛ можуть спостерігатись (частіше при прогресуванні чи трансформації захворювання) системні інтоксикаційні В-симптоми: нічне профузне спітніння протягом 1-го місяця без ознак інфекційного процесу, значна втома; температура тіла вище 38° С не менше 2-х тижнів без ознак інфекційного процесу, втрата ваги більше, ніж 10 % маси тіла за останні 6 місяців. Найчастішими клінічними проявами ХЛЛ є системне збільшення, нерідко симетричне, периферичних

лімфатичних вузлів, часом - у вигляді конгломератів тістоподібної консистенції. Іноді спостерігається збільшення селезінки ± печінки різного ступеня. Може спостерігатись гіпертрофія мигдаликів кільця Вальдеєра, рідко – збільшення інтраабдомінальних лімфовузлів. З прогресуванням захворювання в разі розвитку анемії відмічається блідість чи субіктеричність (при гемолізі) шкіри та слизових, значно рідше - геморагічні прояви як наслідок тромбоцитопенії (петехії, екхімози, кровоточивість слизових).

Необхідні дії

Обов'язкові:

- Збір анамнестичних даних, в т.ч. виявлення В-симптомів.
- Фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення збільшених периферичних лімфатичних вузлів, визначення розмірів печінки, селезінки.
- Для жінок фертильного віку – тест на вагітність, при позитивному результаті обговорити можливості подальшого збереження вагітності.
- Оцінка загального стану пацієнта за допомогою шкали Карновського та ECOG.
- Загальний аналіз крові з визначенням вмісту клітин крові, включно з лейкоцитарною формулою.
- Верифікація діагнозу:
- Імунофенотипування патологічних лімфоцитів периферичної крові (мінімальна панель для імунофенотипування повинна включати – CD19, CD5, CD23, CD79b, κ , λ , CD20, CD10, CD38, CD200);
- Біопсія лімфатичних вузлів та кісткового мозку повинна бути виконана у випадку недостатніх даних для підтвердження діагнозу ХЛЛ після імунофенотипування периферичної крові.

Обов'язкові обстеження пацієнтів на ранніх стадіях, які за критеріями не потребують початку лікування:

- Збір анамнезу та фізикальне обстеження включаючи ретельну пальпацію лімфатичних вузлів всіх груп, селезінки та печінки.
- Загальний аналіз крові з формулою та порівняння з попередніми показниками.
- Вищевказані обстеження повинні проводитися кожні 3 місяці протягом 1 року від встановлення діагнозу, та кожні 3-12 місяців після 1 року, частота обстежень після 1 року залежить від динаміки та пухлинного навантаження.

Обов'язкові обстеження пацієнтів з активним (симптоматичним захворюванням):

- Збір анамнезу та фізикальне обстеження включаючи ретельну пальпацію лімфатичних вузлів всіх груп, селезінки та печінки.
- Загальний аналіз крові з формулою та порівняння з попередніми показниками.
- Біохімічний аналіз крові: ЛДГ, білірубін, сироватковий імуноглобулін, прямий антиглобуліновий тест; для виключення анемії можуть бути проведені інші обстеження; до початку лікування повинен бути оцінений функціональний стан печінки та нирок.
- Збір анамнезу та статус інфекційних захворювань таких, як гепатит В (HBV), гепатит С (HCV), цитомегаловірус (CMV), вірус імунодефіциту людини (ВІЛ); за наявності позитивних результатів, рекомендовано консультація інфекціоніста до початку лікування.
- Молекулярно-генетичні обстеження методом FISH для визначення делеції 17 хромосоми [del(17p)].
- КТ шиї, ОГП, ОЧП, ОМТ за наявності збільшених при фізикальному обстеженні ЛВ, ураженню легень (можуть бути корисними для оцінки пухлинного тягаря та ризику синдрому лізису пухлини, особливо до початку лікування венетоклаксом).
- Сироватковий рівень бета-2-мікроглобуліну, що є важливим прогностичним маркером.

Бажані обстеження:

- Біопсія кісткового мозку може бути розглянута як базовий критерій оцінки відповіді на терапію.
- Додаткові молекулярно-генетичні обстеження методом FISH для виявлення цитогенетичних порушень: del(11q) або трисомію 12 хромосоми.
- Секвенування (за доступності) для визначення мутації пухлинного протеїну p53 (TP53).

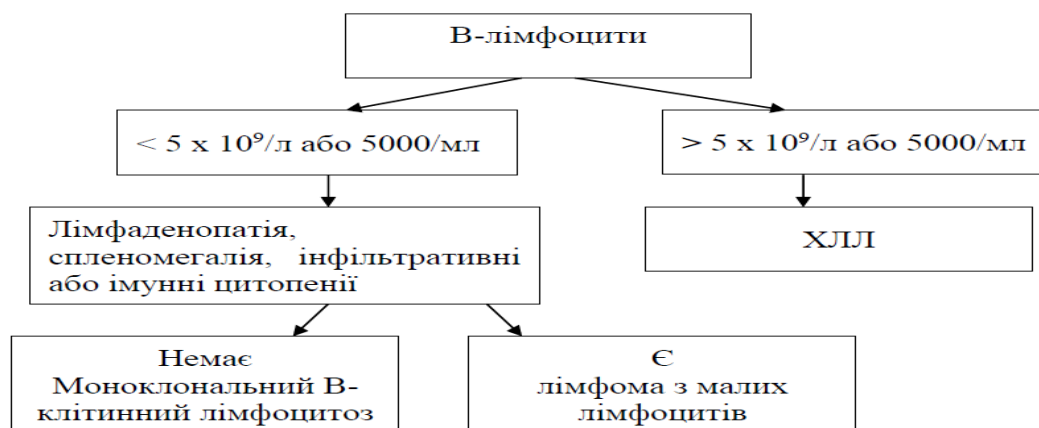
- Визначення мутаційного статусу гена IGВН.
- Тестування на гепатит Е для пацієнтів з позитивним результатом на гепатит В.

При підозрі трансформації ХЛЛ:

- 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 органу; діагностична торако-/лапаротомія з біопсією, або трепанобіопсія вогнища ураження, або торако, медіастіно-, лапароскопія з прицільною біопсією.
- КТ шиї, ОГК, ОЧП, заочеревинного простору, ОМТ з внутрішньовенним введенням контрасту може бути корисним для вибору місця біопсії.

ХЛЛ слід диференціювати з іншими лейкомізованими формами лімфоїдних пухлин, для чого, насамперед, використовують дослідження імунологічного фенотипу клітин. Серед CD5⁺ лімфоїдних пухлин вкрай важливо відрізнити лімфому **мантіїної зони**, що має значно менш сприятливий перебіг і прогноз: на відміну від ХЛЛ її клітини не експресують CD23, однак мають яскраву експресію sIg, CD20, FMC7, CD79b. Для остаточного виключення НГЛ зони мантії використовують імуногістохімічне дослідження на предмет виявлення експресії цикліну D1 та FISH/цитогенетичне дослідження – для виявлення транслокації t(11;14), характерних для лімфому мантіїної зони.

Критерії встановлення діагнозу В-ХЛЛ



Стадії захворювання:

Після встановлення діагнозу ХЛЛ проводиться процедура встановлення стадії захворювання, що має вирішальне значення для обрання тактики лікування.

Стадіювання ХЛЛ, окрім об'єктивного огляду хворого, базується на виконанні наступних процедур:

- загальний аналіз крові з акцентом на рівень гемоглобіну та кількість тромбоцитів;
- рентгенологічне дослідження органів грудної клітки;
- комп'ютерна томографія (КТ) ± позитрон-емісійна томографія (ПЕТ) грудної клітки, живота і тазу*;

*В разі неможливості проведення на певному відрізку часу – ультразвукове дослідження (УЗД) живота, тазу та заочеревинного простору.

Системи стадіювання ХЛЛ

Класифікація стадій ХЛЛ	Стадія	Клінічні ознаки
За Rai (O-IV)	0	Абсолютний лімфоцитоз (>5x10 ⁹ /л у периферичній крові з > 40 % лімфоцитів у кістковому мозку)

	I	Стадія 0 + збільшені лімфатичні вузли
	II	Стадія 0 + збільшені селезінка та/або печінка; лімфовузли збільшені або нормальні
	III	Стадія 0 + плюс анемія (Hb<110 г/л чи гематокрит <33%); лімфовузли або селезінка збільшені або нормальні
	IV	Стадії 0-III + тромбоцитопенія (тромбоцити <100×10 ⁹ /л); може бути органомегалія та анемія
За Binet (A-C)	A	Рівень гемоглобіну ≥100 г/л, тромбоцитів ≥100×10 ⁹ /л; зони ураження* < 3
	B	Рівень гемоглобіну ≥100 г/л, тромбоцитів ≥100×10 ⁹ /л; зони ураження ≥ 3
	C	Рівень гемоглобіну <100 г/л та/або тромбоцитів <100×10 ⁹ /л

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, портальний, 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).

Ускладнення: гнійно-запальні захворювання та аутоімунні (аутоімунна гемолітична анемія, аутоімунна тромбоцитопенія).

Диференціальну діагностику хронічної лімфоїдної лейкемії слід проводити насамперед із захворюваннями, які супроводжуються лімфаденопатією та лімфоцитозом - інфекційним мононуклеозом, туберкульозом, інфекційним лімфоцитозом. Усі ці захворювання мають свою характерну клінічну симптоматику, не спостерігається значного лейкоцитозу, відсутні зміни в кістковому мозку. Для волосатоклітинної лейкемії, на відміну від хронічної лімфоїдної лейкемії, характерна виражена дифузна реакція на кислу фосфатазу в лімфоцитах, яка не пригнічується натрію тартратом. У гемограмі зустрічаються лімфоцити з ворсинчастими виростами цитоплазми («волосаті»). Важко диференціювати хронічну лімфоїдну лейкемію з неходжкінськими злоякісними зрілоклітинними лімфомами в стадії лейкемізації. У встановленні діагнозу допомагають біопсія та гістологічне дослідження лімфатичних вузлів, імунне фенотипування.

На відміну від ХЛЛ при лімфогранулематозі периферичні лімфатичні вузли щільні, спаяні між собою і навколишніми тканинами, іноді в конгломерати; в крові – лімфоцитопенія з нормальним вмістом тромбоцитів; клітини Березовського-Штенберга, знайдені під час цитологічного дослідження біоптату лімфатичного вузла, є основною діагностичною ознакою даного захворювання.

Інтоксикація, збільшення периферичних лімфовузлів, лейкоцитоз з лімфоцитозом характерні і для туберкульозу, і для ХЛЛ. Дані мієлограми та специфічні діагностичні тести туберкульозу дозволяють віддиференціювати обидва захворювання.

Спільною з інфекційним мононуклеозом є така симптоматика - ангіна, лихоманка, збільшення печінки, селезінки, лімфовузлів, лейкоцитоз з лімфо- і моноцитозом. Проте при інфекційному мононуклеозі відсутні анемічний та геморагічний синдроми; в гемограмі поряд з лімфоцитозом і моноцитозом - мононуклеари.

Лейкемізацію при лімфоцитомі, яка походить від клітин мантийної зони лімфатичного вузла, можливо віддиференціювати від ХЛЛ за допомогою реакції фенотипування: експресія CD23 характерна для лімфоми, тоді як антиген CD5 є характерним імунологічним маркером В-ХЛЛ.

Прогностичні фактори ризику:

Окрім стадії захворювання, визнаними прогностичними чинниками ХЛЛ є так звані сироваткові маркери (рівень лактатдегідрогенази, β_2 -мікроглобуліну, тимідинкінази, розчиненого CD23), час подвоєння лімфоцитозу в периферичній крові, атипова морфологія лімфоцитів.

Серед нових негативних прогностичних маркерів найбільш значущими є немутований статус важких ланцюгів імуноглобулінів (**IgV_H**), підвищена експресія протеїнкінази **ZAP-70** в лейкоемічних клітинах і **CD38** на поверхні клітин, а також наявність цитогенетичних аномалій: **del(17p)**, **del(11q)** та **t(11q;v)**. Хромосомна аномалія **del(13q)** пов'язана з сприятливим перебігом, тоді як прогностична значущість трисомії 12 хромосоми залишається суперечливою.

Показання до початку спеціального лікування ХЛЛ – наявність одного з зазначених патологічних станів: (нумерація не відображає важливості 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.

Згідно останніх рекомендацій абсолютна кількість лімфоцитів чи наявність інфекційних ускладнень не є самодостатніми показами до ініціації цитостатичної терапії. З іншого боку, показом до ініціації лікування може бути участь у трайлі, порушення функції окремих органів, пов'язаних із захворюванням, ознаки трансформації ХЛЛ.

Протипоказання до спеціального лікування:

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

Схеми поліхіміотерапії, які застосовуються для лікування пацієнтів з ХЛЛ

ChL $\pm$ R: Хлорамбуцил у дозі 10/мг/день 7-14 днів, Ритуксимаб 375 мг/м² в/венно в 1 день. Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22 день від першого дня попереднього курсу.

ChL $\pm$ Офатумумаб: Хлорамбуцил у дозі 10/мг/день 7-14 днів, Офатумумаб 2000 мг в/венно в 1 день. 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 1 день, 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. Схема для осіб похилого віку, які попередньо не отримували лікування, мають супутні захворювання та яким неможливе проведення терапії на основі флударабіну у повних дозах.

B $\pm$ R: Бендамустин 90 мг/м² в/венно 1, 2 дні, Ритуксимаб 375 мг/м² 1 цикл, потім з 2 циклу 500 мг/м² в/венно в 1 день. Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на

29 день від першого дня попереднього курсу. Схема для пацієнтів старше 70 років або пацієнтів молодше 70 років з наявною супутньою патологією.

F±R: Флударабін 25 мг/м² в/венно 1-5 дні, Ритуксимаб 375 мг/м² 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/м² в/венно – день 1-3, Циклофосфамід 200 мг/м² в/венно – день 1-3, Ритуксимаб 375 мг/м² в/венно в 1 день. Проводиться кожні 4 тижні. Наступний курс починається на 29 день від першого дня попереднього курсу.

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.

CVR±R: Ритуксимаб 375 мг/м² в/венно 2-3-годинна інфузія в 1 день, Циклофосфамід 300 мг/м² в/венно 1-5 дні, Вінкрестин 1,4 мг/м² (макс – 2 мг) в/венно 1 день, Преднізолон 40 мг/м² перорально 1-5 дні. Проводиться кожні 3 тижні. Наступний курс починається на 22-й день від першого дня попереднього курсу.

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

Повна відповідь: 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 менше 30%. Якщо в біоптаті кісткового мозку виявляються нодулярні скупчення лімфоцитів, це не суперечить критеріям повної ремісії.

Часткова відповідь: $\geq 50\%$ зниження кількості лімфоцитів периферичної крові; $\geq 50\%$ зменшення лімфаденопатії та/або $\geq 50\%$ зменшення розмірів селезінки та/або печінки + один з критеріїв: 1) кількість гранулоцитів $\geq 1,5$ Г/л (або збільшення на 50% у порівнянні з вихідними показниками); 2) кількість тромбоцитів ≥ 100 Г/л (або збільшення на 50% у порівнянні з вихідними показниками); 3) вміст гемоглобіну ≥ 110 г/л (або збільшення на 50% у порівнянні з вихідними показниками).

Прогресування захворювання: $\geq 50\%$ 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: не наступило ні повної ні часткової ремісії відсутні ознаки прогресування захворювання.

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

Справжня поліцитемія (СП, еритремія, хвороба Вакеса) належить до хвороб з неопластичною клональною проліферацією еритроїдного, мегакаріоцитарного та мієлоїдного паростків кровотворення. У більшості пацієнтів визначається JAK2-V617F мутація, відкриття якої сприяло можливості проведення диференціальної діагностики.

Етіологія та патогенез. Причини СП не відомі, проте доведено клонове походження захворювання. Також встановлено чіткий причинний зв'язок розвитку захворювання з радіоактивним опроміненням (описано серед опромінених в Японії), хімічними чинниками та бензином.

Клональна природа мієлоїдної проліферації при СП доведена дослідженням 5-6-ФД у хворих мулаток, гетерозіготних за цим ферментом (існують А-і В-типи ферменту). В

еритроцитах, гранулоцитах та тромбоцитах виявлено лише один тип цих ферментів, тоді як у фібробластах шкіри, кісткового мозку - обидва.

Специфічних цитогенетичних аномалій при СП не виявлено. Трапляються спорадичні хромосомні аберації в мієлоїдних клітинах, такі як трисомія 8 або 9, інтерстиційна делеція хромосоми 20, трисомія всього довгого плеча хромосоми 1 або його частки, виникнення маркера 13q. Але їх наявність не є негативною прогностичною ознакою.

Доведено, що при еритремії рівень еритропоєтину в сироватці крові знижений на відміну від вторинних еритроцитозів, спричинених гіпоксією та деякими пухлинами. Було показано, що утворення еритроцитарних колоній в культурі кісткового мозку при СП відбувається без додавання еритропоєтину. В зв'язку із останнім висунуто припущення, що при СП еритроцитоз не регулюється звичайними фізіологічними механізмами і є автономним. Доведено наявність двох популяцій еритроцитарних колонієутворювальних клітин – одна із них являє собою нормальні еритроїдні клітини-попередники, інша є аномальною, має клонове походження. Саме остання популяція клітин зумовлює розвиток захворювання і гіперчутлива навіть до незначних доз еритропоєтину. При симптоматичних еритроцитозах цей феномен спостерігається досить рідко. Отже, основним патогенетичним фактором справжньої поліцитемії є гіперчутливість стовбурової кровотворної клітини до еритропоєтину і, можливо, до інших гемопоетичних факторів, що призводить в подальшому до інтенсивної проліферації усіх трьох ростків кровотворення.

Характерними патологоанатомічними змінами при СП є переповнення всіх органів і тканин кров'ю, тромби в судинах. В еритремічній стадії у кістковому мозку спостерігається тотальна гіперплазія трьох паростків з повним витісненням жиру, проте можуть бути такі варіанти, як гіперплазія тільки еритроїдного та мегакаріоцитарного паростків, гіперплазія еритроїдного та гранулоцитарного паростків або гіперплазія переважно еритроцитарного паростка. Селезінка переповнена кров'ю з вогнищами інфарктів різних строків давності, мають місце помірні чи значні ознаки мієлоїдної метаплазії з локалізацією в синусах.

В анемічній стадії захворювання спостерігається посилена мієлоїдна метаплазія селезінки, печінки та гепатоспленомегалія. Кістковий мозок здебільшого фіброзований, при цьому мієлоїдна тканина може бути як гіперплазована, так і редукована, зростає кількість морфологічно змінених судин. Відбувається неефективний еритропоєз.

Тривалість життя еритроцитів і тромбоцитів скорочується пропорційно до збільшення селезінки.

Клінічна картина. Захворювання починається поступово, і першими ознаками його можуть бути почервоніння шкіри обличчя та рук, слабкість, важкість у голові, тривалі кровотечі з ясен після екстракції зубів. Wasserman та Gilbert у 1966 р. поділили симптоми клінічного перебігу СП на три стадії.

Для I стадії характерна плетора. В аналізі крові - помірний еритроцитоз. При гістологічному дослідженні кісткового мозку виявляються ознаки панмієлозу, в окремих випадках гістологічна картина трепану може бути нормальною. Ця початкова стадія малосимптомна, тому діагностувати СП у цей період складно. Проте тромбоцитарні ускладнення в I стадії СП уже спостерігаються.

II А-стадія СП - це еритремічний, або період розгорнутих проявів захворювання без мієлоїдної метаплазії селезінки. Ця стадія може тривати 10-15 та більше років. У цей період захворювання пацієнтів уже непокоїть слабкість, пітливість, свербіння шкіри після миття, прояви еритромелалгії (гострий біль та почервоніння кінчиків пальців). При об'єктивному обстеженні виявляється почервоніння з ціанотичним відтінком шкіри, особливо обличчя та кінцівок, слизових оболонок, ін'єкція склер, сплено- та гепатомегалія. Тромбо-геморагічні ускладнення виникають частіше, ніж на I стадії захворювання. В аналізі крові - еритроцитоз, вміст гемоглобіну перевищує норму, тромбоцитоз, лейкоцити в межах норми або дещо більше, в лейкограмі нейтрофіліоз зі збільшеним відсотком паличкоядерних клітин та базофілів. У кістковому мозку – тотальна трьох паросткова гіперплазія зі значним мегакаріоцитозом. При гістологічному дослідженні кісткового мозку спостерігається повне витіснення жирового кісткового мозку гіперплазованою гемопоетичною тканиною з високим вмістом мегакаріоцитів.

Фіброз майже у всіх випадках відсутній, можливий ретикуліновий та вогнищевий колагеновий мієлофіброз.

II В-стадія характеризується тими самими клінічними симптомами, що й I стадія, але більш виразними. Ця стадія еритремічна, але вже з мієлоїдною метаплазією селезінки. Спостерігається виснаження хворого, втрата маси тіла, частішають тромботичні та геморагічні ускладнення. В периферійній крові виявляється підвищений вміст гемоглобіну (до 200-220 г/л), еритроцитоз, тромбоцитоз та лейкоцитоз до $15-20 \times 10^9/\text{л}$, зі зрушенням у формулі до мієлоцитів, з'являються поодинокі еритрокаріоти. Вміст лужної фосфатази в нейтрофілах підвищений. При цитологічному дослідженні кісткового мозку, як і II А-стадії, виявляється панмієлоз, але вже з перевагою гіперплазованого гранулоцитарного паростка. В трепанаті спостерігається ретикуліновий та вогнищевий колагеновий мієлофіброз.

III стадія СП – анемічна. У периферійній крові виявляється зниження кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну, тромбоцито- та лейкопенія. У збільшених селезінці та печінці відбувається мієлоїдна метаплазія. У кістковому мозку виражений мієлофіброз, вогнищевий мієлопоез почасти збережений.

Діагностика:

- аналіз крові: рівень гемоглобіну різко підвищений і підвищена кількість лейкоцитів та тромбоцитів;
- стерильний пунктат: при цьому захворюванні як правило пунктат кісткового мозку неінформативний;
- трепанат кісткового мозку: характерна трьохросткова гіперплазія, в основному еритроїдна та мегакаріоцитарна. При цьому мегакаріоцити різних розмірів, скупчуються біля синусоїдів та трабекул, у 30 % ретикуліновий фіброз;
- молекулярне дослідження (JAK2): V617F мутація виявляється у 95 % пацієнтів з СП;
- цитогенетичне дослідження: не є рутинним при СП, але у 30 % пацієнтів мають аномалії, найбільш типовим є 20q-, +8, +9, 7-, 10-;
- біохімічне дослідження крові: визначення сироваткового еритропоєтину, ферритину, лужної фосфатази, а також рівня сечовини.

Діагностичні критерії СП (ВООЗ, 2008): великі критерії: 1. гемоглобін > 185 Г/л для чоловіків, > 165 Г/л для жінок; 2. наявність JAK2-V617F або подібних мутацій; **малі критерії:** 1. трьохлінійна проліферація кісткового мозку; зміни рівня еритропоєтину в сироватці крові; збільшення числа колоній в культурі тканини.

Диференційний діагноз слід проводити між СП та вторинними абсолютними еритроцитозами. Вторинні еритроцитози можуть виникати при генералізованій тканинній гіпоксії – хронічні обструктивні захворювання легенів, вроджені «сині» вади серця, артеріовенозні співустя, ожиріння - синдром Піквіка, надмірне паління (карбоксигемоглобінемія), гемоглобінопатії з підвищеним спорідненням до кисню, дефіцит 2,3-дифосфоглицерату в еритроцитах.

При пухлинах - гіпернефроїдний рак нирок, гемангіобластома мозочка, гепатома, міома матки, пухлини (або гіперплазії) коркового та мозкового шарів наднирників, аденома та киста гіпофізу, маскулінізуючі пухлини яєчників. При локальній ішемії нирок - кисти нирок (солітарні, множинні), гідронефроз, стеноз ниркової артерії, відторгнення ниркового трансплантату.

На початку захворювання СП у частини хворих перебіг хвороби безсимптомний. Прогностичними факторами, які погіршують прогноз є: підвищення кількості тромбоцитів > 1 500 Г/л (може приводити до розвитку кровотеч, але не тромбозів); підвищена кількість лейкоцитів > 15 Г/л та рівень JAK2-V617F мутацій, який є ризиком для розвитку тромбозів.

Показами для призначення лікування є прогресія хвороби: рівень гемоглобіну > 165-185 г/л; кількість лейкоцитів > 15 Г/л; підвищення кількості тромбоцитів; наявність трьохросткової гіперплазії в трепанаті кісткового мозку; підвищений рівень еритропоєтину, феритину; спленомегалія; аномальний каріотип; наявність JAK2-V617F мутації.

Лікування СП залежить від наявних прогностичних факторів: 1) Пацієнти з **низьким ризиком розвитку тромбозів** підлягають: невідкладним ексфузіям еритроцитів для зниження рівня гемоглобіну та нормалізації гематокриту, які проводяться кожні 2-3 дні (у осіб

похилого віку двічі на тиждень); призначенню *кислоти ацетилсаліцилової* 75-100 мг щоденно (при відсутності уражень шлунку), що суттєво знижує ризик крововиливів, емболій, тромбозів магістральних судин, смерті від кардіоваскулярних причин; **2)** Пацієнтам з **проміжним ризиком розвитку тромбозів** проводиться індивідуалізована терапія. Так, у пацієнтів молодших 40 років при наявності лейкоцитозу, тромбоцитозу, спленомегалії доцільно проведення циторедукційної терапії із застосуванням *інтерферону-α* та *гідроксикарбаміду*; **3)** Пацієнтам з **високим ризиком розвитку тромбозів** призначається гідроксикарбамід, починаючи з 15-20 мг /кг/день до зниження гематокриту до 0,45 і кількості лейкоцитів не нижче 3 Г/л. Контроль за показниками проводиться кожні 2 тижні, а потім кожні три тижні необхідно утримувати стабільні показники крові. *Інтерферон-α* дозволяє контролювати еритроцитоз і приводить до зниження кількості лейкоцитів, зменшення розмірів селезінки. Призначають по 3 млн ОД кожний день, до нормалізації гематокриту, що дозволяє редукувати дозу до підтримуючої. Препарат рекомендований для лікування пацієнтів молодших 40 років, жінок, які годують груддю та вагітних. *Анагредид* впливає на визрівання мегакаріоцитів, що приводить до зменшення кількості тромбоцитів. Призначається в дозі 2-3 мг/день, терапевтичний ефект настає через 14-21 день. При розвитку мієлофіброзу на пізніх стадіях СП показана симптоматична терапія: при анемічному синдромі – гемотрансфузії, призначення рекомбінантних еритропоєтинів, при вираженому дискомфорті, повторних інфарктах селезінки або гіперспленізмі - спленектомія. Часто після операції розвивається гепатомегалія за рахунок вогнищ екстрамедулярного кровотворення. Трансформація захворювання у гостру лейкемію вимагає застосування програмної поліхіміотерапії.

Ускладнення СП. При *тромбозах* використовуються протитромботичні засоби варфарин 5-10 мг/добу перші 2 дні, потім дозу корегують в залежності від рівня показника протромбінового часу, кислота ацетилсаліцилова 0,3-0,5 г/добу, особливо рекомендується після інсультів, дипіридамола (0,025 в табл.) 1-2 табл. тричі на добу, тиклопідин 1 табл. двічі на добу, пентоксифілін 1 табл. тричі на добу. При артеріальній гіпертензії застосовують адреноблокатори, інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту та ін. Циторедукційна терапія рекомендується у всіх пацієнтів з гострими васкулярними порушеннями. При *геморагіях* застосування протитромботичної терапії дозволяє уникнути розвитку геморагічних ускладнень. Ці ускладнення асоціюються з високим числом тромбоцитів. *Частим ускладненням СП є свербіж*, для якого не існує адекватного лікування. Можливо застосування антигістамінних препаратів (ципрогептадин по 4-16 мг в день), H_2 –антагоністи (фамотидин 400 мг), інтерферон - α (по 3 млн ОД тричі на тиждень), пароксетин (20 мг/день), або фототерапія з псораленом, або УФ-опромінення. *Еритромегалія* розвивається внаслідок мікрovasкулярних порушень і ефективним є застосування кислоти ацетилсаліцилової в дозі 300-500 мг/день.

Критерії повної ремісії: нормалізація рівня гемоглобіну; кількість тромбоцитів <400 Г/л; відсутність лейкемічної інфільтрації в периферичній крові та трепанобіоптаті; відсутність інших симптомів, притаманних СП; нормалізація розмірів органів.

Критерії часткової ремісії: зменшення органомегалії на 50 %; нормалізація показників периферичної крові.

Рецидив та лейкемічна трансформація захворювання: використання альтернативних методів лікування при рецидиві СП.

Після виписки зі стаціонару хворі повинні перебувати під диспансерним наглядом у гематолога. Контрольні огляди з розгорненим аналізом крові кожний місяць при досягненні стабілізації стану, при погіршенні стану госпіталізація та застосування всіх вище зазначених методів лікування.

Матеріали для самоконтролю:

А. Завдання для самоконтролю:

1. Для хронічного мієлолейкозу характерна транслокація хромосом:

A. 9; 22

B. 9; 21

C. 9; 20

D. 8; 22

E. 7; 22

2. Який метод дослідження використовується для визначення наявності транскриптів *bcr-abl* та їх рівня у хворих на хронічний мієлолейкоз?

- A. молекулярно-генетичний
- B. цитогенетичний
- C. мутаційний
- D. цитохімічний
- E. FISH

3. Чим характеризується II стадія хронічного лімфоїдного лейкозу за класифікацією Rai (1975 р.):

- A. лімфоцитозом та гепатомегалією та/або спленомегалією (+/- лімфаденопатією)
- B. лімфоцитозом + тромбоцитопенією (тромбоцити < 100 Г/л)
- C. лімфоцитозом + гепатомегалією
- D. лімфоцитозом + лімфаденопатією
- E. лімфоцитозом та анемією (гемоглобін менш ніж 110 г/л) +/- лімфаденопатією, спленомегалією та/або гепатомегалією

4. Які критерії для визначення хронічного мієлоїдного лейкозу бластної кризи відповідно до рекомендацій ВООЗ?

- A. вірними є відповіді B, C, D
- B. бласти в крові або кістковому мозку ≥ 20 %
- C. екстрамедулярне ураження, крім селезінки
- D. великі викиди або кластери бластів у біоптатах кісткового мозку
- E. вірними є відповіді B, D

5. До загальних симптомів без ознак інфекції при хронічному лімфолейкозі відноситься:

- A. все перераховане
- B. лихоманка $\geq 38^{\circ}\text{C} \geq 2$ тижнів
- C. нічні спітніння протягом 1 місяця
- D. ненавмисна втрата ваги ≥ 10 % за 6 місяців
- E. ECOG ≥ 2

Відповіді: 1-A, 2 – D, 3 – E, 4 – C, 5 – B.

Б. Задачі для самоконтролю:

1. Хворий 58 років відмічає появлення збільшених лімфатичних вузлів: шийних, підпахових; загальну слабкість. Хворіє біля трьох років. При обстеженні лімфовузли шийні, потиличні, підпахові – розміром 3х4 см, безболісні, м'які, неспаяні. Шкіра над ними без змін. З боку інших органів та систем патології не виявлено. Загальний аналіз крові: еритроцити $4,8 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв - 132 г/л, лейкоцити $75 \times 10^9/\text{л}$, еозинофіли – 2 %, паличкоядерні - 4%, сегментоядерні – 12 %, лімфоцити – 76 %, моноцити – 6 %, тині Боткіна-Гумпрехта в полях зору. Який попередній діагноз?

- A. хронічний лімфолейкоз.
- B. реактивний лімфаденіт.
- C. лімфогранулематоз.
- D. злоякісна лімфома.
- E. метастази раку в лімфатичні вузли.

2. Хворий, 47 років, переніс ГРЗ, після чого тривалий час зберігався субфебрилітет. Через 2 місяці почала турбувати загальна слабкість, біль у лівому боці, тяжкість у животі зліва. При обстеженні: шкіра бліда, збільшення всіх груп лімфатичних вузлів, збільшені селезінка та печінка. Загальний аналіз крові: еритроцити $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв – 90 г/л, кольоровий показник 1,0, лейкоцити - $74 \times 10^9/\text{л}$, бластні клітини – 34 %, мієлоцити – 2 %, метамієлоцити – 3 %, паличкоядерні – 5 %, сегментоядерні – 27 %, еозинофіли – 4 %, базофіли – 3 %, лімф. – 18 %, моноцити – 4 %, тромбоцити - $360 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ-37 мм/год. Ваш попередній діагноз?

- A. лімфогранулематоз
- B. гострий лейкоз
- C. хронічний лімфолейкоз
- D. хронічний мієлолейкоз (бластний криз)
- E. лейкемоїдна реакція за мієлоїдним типом

3. Хворий В., 38 років, скаржиться на загальну слабкість, субфебрилітет, збільшення лімфатичних вузлів, носові кровотечі, біль в кістках. Об'єктивно: блідість шкіри і слизових, пальпуються збільшені безболісні лімфовузли, стерналгія, печінка +2 см, селезінка +5 см, безболісна. В загальному аналізі крові: еритроцити - $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb - 84 г/л, лейкоцити - $58 \times 10^9/\text{л}$, еозинофіли - 1 %, базофіли - 0 %, паличкоядерні - 2 %, сегментоядерні - 12 %, лімфоцити - 83 %, лімфобласти - 2 %, клітини Боткіна-Гумпрехта, ШЗЕ – 57 мм/год. Який найбільш ймовірний діагноз?

- А. гострий лімфолейкоз
- В. гострий мієлолейкоз
- С. хронічний мієлолейкоз
- Д. лімфогранулематоз
- Е. хронічний лімфолейкоз

4. Хворий К., 27 років, близько року відмічає втому, пітливість, важкість у лівому підребер'ї, особливо після їжі. Об'єктивно: збільшення селезінки, печінки. В загальному аналізі крові: еритроцити - $3,3 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb - 94 г / л, КП - 0,87, лейкоцити - $100 \times 10^9/\text{л}$, еозинофіли - 5 %, базофіли - 6 %, промієлоцити - 10 %, мієлоцити - 12 %, метамієлоцити - 11 %, паличкоядерні - 16 %, сегментоядерні - 21 %, лімфоцити - 14 %, моноцитів - 5 %, тромбоцити - $545,0 \times 10^9/\text{л}$, ШЗЕ - 42 мм/год. Який найбільш ймовірний діагноз?

- А. лімфогранулематоз
- В. хронічний лімфолейкоз
- С. хронічний мієлолейкоз
- Д. гострий лейкоз
- Е. мієломна хвороба

5. Хворий Р., 66 років, скаржиться на загальну слабкість, пітливість, схуднення на 10 кг за 2 роки. Збільшені печінка, селезінка та всі групи лімфовузлів. В загальному аналізі крові: еритроцити - $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb - 85 г / л, лейкоцити - $133 \times 10^9/\text{л}$, еозинофіли - 2 %, базофіли - 1 %, паличкоядерні - 2 %, сегментоядерні - 5 %, лімфоцити - 86 %, лімфобласти - 4 %, ШОЕ - 36 мм/год. Проба Кумбса позитивна. Який найбільш ймовірний діагноз?

- А. гострий мієлолейкоз
- В. хронічний лімфолейкоз
- С. хронічний мієлолейкоз
- Д. лімфогранулематоз
- Е. гострий лімфолейкоз

Відповіді: 1- А, 2 – D, 3 – E, 4 – C, 5 – B.

Література

Основна:

1. Внутрішні хвороби: у 2 частинах. Частина 1. Розділи 1–8: підручник / Л.В. Глушко, С.В. Федоров, І.М. Скрипник та ін. ; за ред. проф. Л.В. Глушка. – К. : ВСВ «Медицина», 2019. – 680 с.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хронічний мієлоїдний лейкоз», затверджений наказом МОЗ України №711 від 02.11.2015
3. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз», затверджений наказом МОЗ України №1635 від 09.09.2022

Додаткова:

1. Бульда В.І., Родіонова І.О., Дземан Н.А. Гематологічні захворювання в клінічній практиці. – Київ: Медкнига, 2023. – 196 с.
2. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: посібник: у 3-х т. Т.1 / за ред. С. Ралстон, Я. Пенман, М. Стрекен, Р. Гобсон; наук. ред. пер.: В. Ждан, Л. Бабінець, Л. Пасієшвілі, В. Величко, Н. Михайловська. – пер. 23-го англ вид. – Київ : ВСВ "Медицина", 2020. – 258 с.
3. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: посібник: пер. 23-го вид.: у 3 т. Т.2 / за ред. К.В. Юрко – Київ: ВСВ «Медицина», 2020. – 257 с.
4. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: посібник: пер. 23-го англ. вид.: у 3 т. Т.3 / за ред. С. Ралстона, Я. Пенмана, М. Стрекена, Р. Гобсона; наук. ред. пер.: І. Скрипник, О.

Курята, Л. Соколова, Р. Скрипник, Г.Кожина, Я. Кутасевич, М. Щербина, О. Абатуров, Л. Бабінець, І. Галайчук, Ю. Кобеляцький, Л. Ляповець. – К.: ВСВ «Медицина», 2021. – 642 с.

5. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування / За ред. проф. Ю.М. Мостового. – 29-те вид., доп. – і перероб. Вінниця: Костюшин В.В., 2023. – 800 с.

Методичну розробку склала:

к.мед.н.,асистент Ірина КУДРЯ