

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>	Гострі лейкозії
<i>Курс</i>	IV
<i>Факультет</i>	Медичний №1, медичний №2

1. Актуальність теми:

Гострі лейкемії на теперішній час є однією з найважливіших проблем сучасної медицини у зв'язку з чіткою тенденцією до підвищення захворюваності як дорослого, так і дитячого населення. Гострі лейкемії посідають ведуче місце у структурі онкологічних захворювань та складають 3 % всіх злоякісних новоутворень. На гостру лімфоїдну лейкемію хворіє 80-90 % дітей, на гостру мієлоїдну лейкемію – 80 % після 40 років. Незважаючи на те, що за останні десятиліття медична наука внесла значний вклад у рішення питань етіології, патогенезу, діагностики, лікування гострих лейкемій, вони продовжують займати одне з перших місць серед найбільш важких захворювань людини, що дають великий відсоток смертності, особливо в дитячому і молодому віці. Клінічна різноманітність дебюту, особливостей перебігу різних видів гострих лейкемій, серйозність прогнозу для здоров'я та життя хворих, обумовлюють необхідність більш глибокого вивчення даної проблеми.

2. Конкретні цілі:

- аналізувати поширеність гострих лейкемій;
- визначити етіологію та патогенез гострих лейкемій;
- класифікувати гострі лейкемії, аналізувати їх типову клінічну картину;
- скласти схему діагностичного пошуку, визначити та запропонувати необхідний об'єм та послідовність методів обстеження пацієнта при підозрі на гостру мієлоїдну та лімфоїдну лейкемії;
- вміти проводити обстеження хворого (опитування, огляд, пальпація, перкусія, аускультация) і обґрунтувати попередній діагноз;
- скласти план додаткового обстеження хворого при підозрі на мієлоїдну та лімфоїдну лейкемії;
- обґрунтовувати застосування основних інвазивних та неінвазивних діагностичних методів, що застосовуються при обстеженні пацієнтів з гострими лейкеміями, показання і протипоказання для їх проведення та можливі ускладнення;
- трактувати отримані результати додаткових методів дослідження – загальноклінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові, цитохімічного дослідження клітин крові і/або кісткового мозку, мієлограми, імунофенотипування клітин кісткового мозку та периферичної крові, дослідження спинномозкової рідини та ін.;
- провести диференціальну діагностику і обґрунтувати клінічний діагноз;
- знати принципи лікування, реабілітації, профілактики гострих лейкемій;
- оцінити прогноз та працездатність при гострих лейкозах;
- демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

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

Назви дисциплін	попередніх	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 змінні 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 гострих лейкемій

6. Фармакологія	Знати фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів, які призначаються при гострих лейкозах. 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 гострих лейкозів, 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. Гостра лейкоз	гетерогенна група пухлинних захворювань, які характеризуються первинним ураженням морфологічно незрілими кровотворними (бластними) клітинами кісткового мозку та інфільтрацією елементами пухлини різних тканин і органів
2. Лейкеміди	лейкемічна інфільтрація шкіри у вигляді червонувато-синіх, світло-коричневих або кольору шкіри утворень, що можуть виступати над поверхнею або бути на рівні шкіри
3. Лейкемічний провал	відсутність перехідних форм в лейкограмі між бластами та зрілими клітинами
4. Нейролейкоз	лейкемічна інфільтрація мозкових оболонок
5. Повна ремісія	нормальне співвідношенні усіх паростків кровотворення, відсутність екстрамедулярних уражень, 5 % і менше бластних клітин в аспіраті кісткового мозку, кількості нейтрофілів у периферичній крові 1,5 Г/л, а тромбоцитів – 100 Г/л і більше
6. Індукція ремісії	редукція пулу лейкомічних клітин до рівня, який не виявляється при світловій мікроскопії кісткового мозку
7. Одужання	повна ремісія без будь-яких подій протягом 5 років (безрецидивне 5-річне виживання)

4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Визначення гострої лейкозії;
2. Сучасні погляди на етіологію, патогенез гострої лейкозії;
3. Класифікація гострих лейкозів;
4. Основні клініко-лабораторні синдроми при гострих лейкозах;
5. Критерії діагнозу гострої мієлоїдної та лімфоїдної лейкозів;
6. Диференціальна діагностика;
7. Ускладнення гострих лейкозів;
8. Основні принципи терапії, реабілітації, профілактики гострих лейкозів;
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 гострої лейкозії 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:

Гостра лейкемія (ГЛ) – гетерогенна група пухлинних захворювань, які характеризуються первинним ураженням морфологічно незрілими кровотворними (бластними) клітинами кісткового мозку та інфільтрацією елементами пухлини різних тканин і органів.

Етіологія. Сучасні теорії виникнення гострих лейкемій свідчать про їх поліетіологічне походження. Відомо, що на фоні генетичних порушень, таких як хвороба Дауна, анемія Фанконі, синдроми Блума, Клайнфельтера, Віскотта-Олдрича, рівень захворюваності на ГЛ вищий. Епідеміологічними дослідженнями встановлено виникнення «сімейної ГЛ» в однойцевих близнюків. Проте генетичні порушення розглядаються як підґрунтя для лейкемій, що розвиваються під впливом хімічних чинників, опромінення або вірусу.

Причиною ГЛ може бути неконтрольований вплив іонізуючої радіації, що підтверджується зростанням захворюваності серед населення після атомного бомбардування японських міст Хіросіми та Нагасакі. На забруднених територіях унаслідок випробування ядерної зброї, в промисловості та медицині, де застосовується атомна енергетика, зафіксовано випадки «радіаційних лейкемій» з характерними для них хромосомними абераціями, а також розвинення вторинних лейкемій після застосування променевої терапії при лікуванні хвороби Годжкіна, спондилітів тощо.

Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про те, що ГЛ може виникати через тривале неконтрольоване застосування бутадіону, левоміцетину, цитостатичних препаратів, а також контакт із хлорованими фарбами, метилетілкетон, бензолом, пестицидами.

Вірусну теорію походження лейкемій у птахів та гризунів доведено виділенням вірусу Гросса мишей та вірусу Рауса курей. Ці віруси здатні ініціювати пухлинний процес не тільки в їхніх носіїв, але й у мавп та трансформувати гемопоетичні клітини людини в культурі тканини. Науково підтверджено роль вірусу у виникненні Т-клітинної лейкемії та лімфоми Беркитта в людини, при порушенні імунітету і, особливо, функції протипухлинного нагляду.

Вірусна теорія припускає, що в геномі кожної клітини закладена інформація у вигляді ДНК-провірусу, тотожна інформації в геномі онковірусу. В нормі ДНК-провірус (онкоген) перебуває в стані спокою і передається у спадок. Лише під впливом канцерогенних факторів при порушенні імунного, генетичного та гормонального гомеостазу організму онкоген активується і зумовлює трансформацію клітини.

Патогенез. На сьогодні абсолютно доведено клональне походження пухлини, тобто розвиток її з однієї мутованої клітини, котрі на початковому етапі є однорідними - моноклонова (доброякісна) стадія. Клонові зміни каріотипу виявляються приблизно у 60-80 % випадків гострих лейкемій. Проте нащадки клітин цього клону мають високу здатність до мутації, утворюючи таким чином субклони. Поява субклонів свідчить про перехід пухлини в злоякісну стадію.

Перехід від доброякісної до злоякісної стадії при різних формах гемобластозів відбувається з неоднаковою частотою та інтервалом. У мутованій стовбуровій клітині порушується механізм проліферації та диференціювання. Внаслідок цього відбувається неконтрольована проліферація лейкемічної клітини і вона починає превалювати над нормальним клоном гемопоєзу. При досягненні лейкемічним клоном певної маси гальмується диференціювання нормального клону стовбурових клітин за принципом зворотного зв'язку. Це пригнічує кровотворення, в результаті чого розвиваються анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія. Так, для утворення 1 кг злоякісного клону клітин потрібно 3,5 роки, що підтверджується епідеміологічними спостереженнями. Перший пік захворюваності на лейкемії в дітей фіксується у 2-4 роки.

У випадках, коли спостерігаються клони клітин з хромосомними аномаліями, кількість цих клітин відповідає кількості бластів у досліджуваному кістковому мозку. В період ремісії відсоток клітин з аномальним каріотипом значно зменшується або зовсім відсутній. Зникнення з кісткового мозку клону молодих клітин з хромосомними порушеннями свідчить про ефективність терапії. Залишкові патологічні клітини аномального клону можуть бути виявлені лише молекулярними методами ПЛР або FISH.

Сьогодні існує поняття молекулярна ремісія та молекулярний рецидив.

У патогенезі лейкемій важливу роль відіграють процеси метастазування мутованих стовбурових клітин, здатних до переносу та імплантації на стадії як доброякісного, так і злоякісного розвитку.

Оселяючись у різних органах та тканинах, мутовані клітини зумовлюють формування екстрамедулярного вогнища кровотворення, що клінічно проявляється гепато- та спленомегалією, лімфаденопатією, лейкемідами на шкірі, нейтролейкеміями.

Робочою класифікацією у сучасній гематології прийнята франко-американо-британська (ФАБ) класифікація, яка базується на цитоморфологічних і, частково, цитохімічних критеріях. Загальноприйнятим є поділ на мієлоїдні (ГМЛ) та лімфоїдні лейкемії (ГЛЛ) залежно від походження бластів.

КЛАСИФІКАЦІЯ ГОСТРИХ МІЄЛОЇДНИХ ЛЕЙКЕМІЙ (ФАБ-КЛАСИФІКАЦІЯ)

- M0 – гостра недиференційована мієлоїдна лейкемія;
- M1 – гостра мієлоїдна лейкемія без ознак дозрівання;
- M2 – гостра мієлоїдна лейкемія з ознаками дозрівання;
- M3 – гостра промієлоцитарна лейкемія;
- M3м – мікрогранулярна гостра промієлоцитарна лейкемія;
- M4 – гостра мієломонобластна лейкемія;
- M4е – еозинофільний варіант гострої мієломонобластної лейкемії;
- M5a – гостра монобластна лейкемія без ознак дозрівання;
- M5b – гостра моноцитοїдна лейкемія з ознаками дозрівання;
- M6 – гостра еритроїдна лейкемія;
- M7 – гостра мегакаріоцитарна лейкемія.

Цитологічна класифікація ГЛЛ (за ФАБ-класифікацією)

- L1 - малі лімфобласти з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, з ядром правильної форми (інколи розщепленим), що має 1-2 нечітко візуалізовані нуклеоли або без них;
- L2 - великі гетерогенні лімфобласти з більшою кількістю блідої цитоплазми, неправильної форми ядром (інколи розщепленим), що має чітко візуалізовані декілька нуклеол;
- L3 - великі лімфобласти (як при лімфомі Беркіта) з ядром неправильної форми (у вигляді кола чи овалу), великою виразною нуклеолою (однією або двома), широкою базофільною і вакуолізованою цитоплазмою.

Імунологічна класифікація ГЛЛ

- В-клітинна ГЛЛ: пре-пре-В (рання пре-В); common (загальна В); пре-В; дозріла В.
- Т-клітинна ГЛЛ: пре-пре-Т; пре-Т; кортикальна Т; дозріла Т.
- Біфенотипічна ГЛЛ (з експресією Т- та В-клітинних маркерів).
- Гібридна (аберантна) ГЛЛ (з експресією мієлоїдних маркерів).
- Змішано-клітинна ГЛЛ.
- З недиференційованих лімфоїдних клітин-попередниць (ні-Т ні-В ГЛЛ).

Класифікація гострих лейкемій за стадіям перебігу патологічного процесу:

1. *Початкова стадія* має прихований та компенсований перебіг, без чіткої клініко-гематологічної картини.
2. *Розгорнута стадія* характеризується значним пригніченням нормального кровотворення, високим вмістом бластних клітин у кістковому мозку.
3. *Повна ремісія* характеризується вмістом бластних клітин у кістковому мозку, меншим 5%, або загальною кількістю лімфоїдних елементів, меншою 30%. Показники периферичної крові близькі або нормальні протягом не менше одного місяця. Екстрамедулярних лейкемічних інфільтратів не існує.
4. *Одержання* – повна ремісія без будь-яких подій протягом 5 років (безрецидивне 5-річне виживання).
5. *Рецидив* – повернення захворювання до показників 1 стадії внаслідок активації залишкового лейкемічного пула. У кістковому мозку – бластоз, у периферичній крові – частіше цитопенія.

Виділяють ранній рецидив, коли він реєструється раніше, ніж через 30 місяців від початку терапії, але раніше, ніж через 6 місяців від закінчення основного курсу терапії. Інколи виділяють ще поняття дуже раннього рецидиву - який розвивається раніше ніж 18 місяців від початку терапії. Пізнім вважається той рецидив, який виникає більш ніж через 30 місяців від початку терапії.

6. Термінальна стадія – повне виснаження нормального кровотворення та резистентність пухлини до цитостатичної терапії.

Класифікація по періодам - початковий період: I гострий період – 1) повна клініко-гематологічна ремісія, 2) неповна клініко-гематологічна ремісія: → II гострий період – 1) клініко-гематологічна ремісія, 2) exitus.

Розгорнута стадія гострої лейкемії характеризується п'ятьма основними синдромами.

Основні клінічні синдроми гострої лейкемії: гіперпластичний, геморагічний, анемічний, інтоксикаційний, синдром інфекційних ускладнень, виразково-некротичний.

Основними проявами гіперпластичного синдрому є помірне та безболісне збільшення лімфатичних вузлів, печінки та селезінки. Лейкеміди – лейкемічна інфільтрація шкіри у вигляді червонувато-синіх, світло-коричневих або кольору шкіри утворень, що можуть виступати над поверхнею або бути на рівні шкіри, біль у трубчастих кістках, гіперплазія ясен. У термінальній стадії або при рецидиві може спостерігатися лейкемічна інфільтрація легенів (лейкемічний пульмоніт), мозкових оболонок (нейролейкемія), яєчок, яєчників, сітківки, кишківника, серцевого м'яза, ясен.

Геморагічний та анемічний синдроми розвиваються внаслідок лейкемічної гіперплазії та інфільтрації кісткового мозку злоякісними клітинами, що пригнічує нормальне кровотворення. Анемічний синдром зумовлює такі симптоми, як адинамія блідість шкіри та слизових оболонок, тахікардія, запаморочення, болі в ділянці серця.

Геморагічний синдром може проявлятися окремими крововиливами в шкіру або петехіальною висипкою. Іноді це помірні або профузні носові, маткові кровотечі, кровоточивість ясен та геморагії на слизових оболонках рота, склер. Найтяжчим ускладненням є крововилив у речовину головного мозку.

Інтоксикаційний та інфекційний синдроми зумовлюють гарячку, болі в кістках. Інфекційні ускладнення спостерігаються у 80-85% хворих на ГЛ і можуть бути спровоковані бактеріальними, вірусними та грибковими чинниками.

Виразково-некротичний синдром – виразки слизових оболонок порожнини рота, ясен, мигдаликів (при мієлоїдних варіантах).

Особливістю клінічної картини гострої промієлоцитарної лейкемії є виражений геморагічний синдром (дебют з ДВЗ-синдрому), кровотечі (маткові, носові, ясневі), геморагії у місцях травм.

Особливістю перебігу гострої еритробластної лейкемії є гіперхромна анемія (не зумовлена дефіцитом віт. В12), кількість ретикулоцитів в нормі, гіпербілірубінемія (за рахунок непрямой фракції).

Діагностика:

- аналіз периферичної крові, де визначається анемія, тромбоцитопенія, бластні клітини, кількість лейкоцитів варіює від зниження до значного підвищення;
- біохімічне дослідження крові (визначення рівня загального білка, білірубину та його фракцій, креатиніну, сечовини, трансаміназ, лактатдегідрогенази);
- визначення електролітного складу крові (K^+ , Na^+ , Cl^-);
- кістково-мозкова пункція з підрахунком мієлограми (бластів більше 20 %);
- цитохімічне дослідження клітин крові і/або кісткового мозку (реакції на мієлопероксидазу (МПО), судан чорний Б (СЧБ, реакція на ліпіди), хлорацетатестеразу (ХАЕ), альфа-нафтилацетеразу (НАЕ), реакція на глікоген (PAS-реакція), та гістологічне дослідження кісткового мозку;
- імунофенотипування клітин кісткового мозку та периферичної крові за допомогою моноклональних антитіл, що дозволяє верифікувати субтип гострої лейкемії у 98% випадків, навіть при незначній кількості бластів;
- цитогенетичне дослідження клітин кісткового мозку та периферичної крові;

- типування за HLA (якщо хворий може бути кандидатом для алотрансплантації),
- загально-клінічне та цитологічне дослідження спинномозкової рідини;
- коагулограма;
- рентгенологічне дослідження органів грудної клітки;
- ультразвукове дослідження органів малого тазу, черевної порожнини, заочеревинного простору.

Рекомендовані (бажані) дослідження

- Молекулярно-біологічне дослідження клітин кісткового мозку та периферичної крові з визначенням транскриптів AML1/ETO, CBF β /MYH11, PML/RAR α (при гострій мієлоїдній лейкемії) та транскрипту *bcr/abl*, реаранжування TCR α/β або $\gamma\delta$, генів важких та легких ланцюгів Ig (при гострій лімфобластній лейкемії).

Діагноз гострої мієлоїдної лейкемії встановлюється при визначенні в аспіраті кісткового мозку (в окремих випадках у периферичній крові) 20 та більше відсотків бластних клітин. Мінімальними діагностичними критеріями ГМЛ є наявність у бластних клітинах паличок Ауера, позитивної реакції на мієлопероксидазу, високої активності хлорацетатестерази та неспецифічної естерази. При імунофенотипуванні на поверхні субстратних клітин повинно визначатись 2 чи більше мієлоїдних маркери та менше, ніж 2 лімфоїдних маркери. Діагноз гострої нелімфобластної лейкемії з мінімальними ознаками диференціювання (M0) і гострої мегакаріобластної лейкемії (M7) встановлюється при визначенні у бластних клітинах експресії специфічних для цих варіантів захворювання антигенів. Доцільно використовувати як цитохімічне так і імунофенотипове дослідження для уточнення варіанту захворювання.

ЦИТОЛОГІЧНА ТА ЦИТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПІДТИПІВ ГОСТРИХ МІЄЛОЇДНИХ ЛЕЙКЕМІЙ ЗА FAB-КЛАСИФІКАЦІЄЮ

Підтип ГМЛ	Кількість бластів		Еритро-каріоцити	Морфологія клітин	Цитохімічні ознаки
	Серед всіх ядерних клітин	Серед нееритроїдних клітин			
M0	> 30	> 90	< 50	Низько диференційовані, < 10% промієлоцитів або моноцитів	< 3% МПО, СЧБ (-), ХАЕ (-), PAS (-)
M1	> 30	> 90	< 50	Низько диференційовані, < 10% промієлоцитів або моноцитів	> 3% МПО, СЧБ (-/+), ХАЕ (-/+), НАЕ (-), PAS (-)
M2	> 30	30 – 89	< 50	> 10% промієлоцитів, мієлоцитів, < 20% моноцитоподібних клітин	МПО (++), СЧБ (++), ХАЕ (-/+), НАЕ (-), PAS (-)
M3	> 30	30 – 89	< 50	> 20% патологічних промієло-цитів, наявність паличок Ауера	МПО (++), СЧБ (++), ХАЕ (+), НАЕ (-), PAS (-)
M4	> 30	30 – 79	< 50	> 20% промоно- або моноцитів, > 20% клітин гранулоцитарного паростка, у крові > 5·10 ⁹ /л моноцитів	МПО (+/+), СЧБ (+/+), ХАЕ (+/+), НАЕ (+) чутлива до інгібітору, PAS (-)
M5a	> 30	> 80*	< 50	> 80% моноцитоподібних клітин складають монобласти	МПО (-/+), СЧБ (-), ХАЕ (-), НАЕ (+++) чутлива до інгібітору, PAS (-)
M5b	> 30	> 80*	< 50	< 80% моноцитоподібних клітин складають монобласти, переважають промоноцити і моноцити	МПО (-), СЧБ (-), ХАЕ (-/+), НАЕ (+++) чутлива до інгібітору, PAS (-/+)
M6	> 30	> 30	> 50	Мегалобласти, багатоядерні еритробласти і бласти мієлоїдного ряду	МПО (-/+), СЧБ (-/+), ХАЕ (-), НАЕ (-), PAS (+++)
M7	> 30		< 50	Клітини з високим ядерноцитоплазматичним співвідношенням (нагадують L ₁ або L ₂ бласти), з ознаками дисплазії, цитоплазма гіпогранулярна, інколи по периферії бластів візуалізуються тромбоцити, у крові фрагменти ядер мегакаріоцитів, мієлофіброз.	МПО (-), СЧБ (-), ХАЕ (-/+), НАЕ (-/+), чутлива до інгібітору, PAS (-/+), МПО (+) при електронній мікроскопії

Примітка. * - включаючи монобласти, промоноцити і моноцити.

Диференційний діагноз ГЛ проводять з:

- апластичною анемією (для апластичної анемії характерні: відсутність гіперпластичного синдрому, в мієлограмі – поодинокі клітини: лімфоцити, еритробласти; в трепанобіоптатах – жирова тканина заміщує мієлоїдну тканину);
- агранулоцитозом (відсутні анемічний, гіперпластичний та геморагічний синдроми; в периферичній крові відсутні бластні клітини; враховувати дані мієлограми);
- з інфекційним мононуклеозом (ангіна, лихоманка, збільшення печінки, селезінки, лімфатичних вузлів, лейкоцитоз із моноцитозом; відсутність анемічного та геморагічного синдрому; в гемограмі поряд з лімфоцитозом і моноцитозом спостерігаються мононуклеари; дані мієлограми);
- гемолітичною анемією (ГА) (помірне збільшення ретикулоцитів, наявність у крові еритрономобластів) і мегалобластними (ціанокобаламін- та фолієво-дефіцитною анеміями за наявністю в мієлограмі еритрокаріоцитів з мегалобластними рисами) у разі гострого еритромієлозу (ГЕ). Але при ГА ретикулоцитоз більш виражений, бласти в периферичній крові відсутні, а в мієлограмі їх кількість не перевищує 5%, відсутня атиповість еритроїдних елементів. При ціанокобаламін- та фолієводефіцитній анеміях мегалобласти відрізняються від мегалобластоїдних елементів ГЕ за структурою ядра і цитоплазми; цитоморфологічне дослідження патологічних клітин дає можливість визначити PAS-позитивну субстанцію при ГЕ.

Прогностичні фактори

Найважливішими прогностичними чинниками, що визначають стратегію лікування у первинних хворих на ГМЛ, є:

- вік;
- відповідь на індукційну терапію (швидкість і повнота);
- група ризику згідно виявлених цитогенетичних аномалій;
- ступінь гіперлейкоцитозу (несприятливий при лейкоцитозі > 100 Г/л);
- наявність чи відсутність мутацій гена тирозинкінази FLT3 (якщо проводилось дослідження).

Показання до стаціонарного лікування є:

1. Важкий загальний стан хворого, що вимагає трансфузії концентрату тромбоцитів, парентеральної антиінфекційної терапії.
2. Проведення курсу полі хіміотерапії (ПХТ), інтенсивної хіміотерапії.
3. Трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин.

Етапи лікування:

1. Індукція ремісії – редукція пулу лейкемічних клітин до рівня, який не виявляється при світловій мікроскопії кісткового мозку.
2. Консолідація (інтенсифікація) ремісії – ліквідація «залишкової хвороби».
3. Підтримуюча терапія – попередження рецидиву (тривалий прийом ХП або поєднання з курсами ПХТ).
4. Профілактика нейролейкемії.
5. Лікування рецидиву.
6. Лікування резистентних форм.

Лікування всіх варіантів ГМЛ за винятком гострої промієлоцитарної лейкемії

Індукція ремісії:

Якщо не визначена група прогнозу за результатами цитогенетичного дослідження, індукція ремісії проводиться за схемою «7+3»

- ❖ ідарубіцин (12 мг/м²/добу) або мітоксантрон (12 мг/м²/добу), або даунорубіцин (60 мг/м²/добу) в/в у 1-3-й день;
- ❖ цитарабін – 100-200 мг/м²/добу у тривалій в/в у 1-7-й день.

У хворих з підтипами М4 та М5 в усіх вікових групах додатково вводиться етопозид 75 мг/м²/добу (в середньому 100 мг/добу) в/в 60 хвилинною інфузією у 1-7-й день (у хворих віком понад 60 років – на 1-5-й день).

Окремі варіанти лікування пацієнтів, придатних для проведення інтенсивної хіміотерапії^a

Придатні для проведення інтенсивної хіміотерапії	Індукція	Консолідація^a	Підтримуюча Терапія
ГМЛ з мутацією <i>FLT3</i>	Даунорубіцин 60 мг/м ² в/в дні 1-3; або ідарубіцин 12 мг/м ² в/в дні 1-3; та цитарабін 100-200 мг/м ² /добу в/в дні 1-7; плюс мідостаурин 50 мг кожні 12г ПО дні 8-21 Повторна індукція: або 2-й цикл «7+3», або режим, що містить вищу дозу цитарабіну, кожний плюс мідостаурин, перевага надається останньому у пацієнтів без відповіді на 1-й цикл	3-4 цикли IDAC 1000-1500 мг/м ² в/в (500-1000 мг/м ² , якщо ≥60 років) протягом 3 год. кожні 12 год. дні 1-3; плюс мідостаурин 50 мг кожні 12 год. п/о дні 8-21 (в усіх циклах) ^b	Мідостаурин 50 мг кожні 12 год. п/о дні 1-28, кожні 4 тижні, протягом 12 циклів ^c
Без мутації <i>FLT3</i> ^d	Даунорубіцин 60 мг/м ² в/в дні 1-3, ідарубіцин 12 мг/м ² в/в дні 1-3, або мітоксантрон 12 мг/м ² в/в дні 1-3; та цитарабін 100-200 мг/м ² /добу в/в дні 1-7 Повторна індукція: або 2-й цикл «7+3», або режим, що містить вищу дозу цитарабіну, перевага надається останньому - у пацієнтів без відповіді	3-4 цикли IDAC 1000-1500 мг/м ² в/в (500-1000 мг/м ² , якщо ≥60 років) протягом 3 год кожні 12г дні 1-3	

Контрольна аспірація/біопсія кісткового мозку проводиться через 7-10 днів після завершення індукційної терапії для підтвердження гіпоплазії кровотворення, та на момент відновлення гемопоєзу – для засвідчення ремісії. За відсутності гіпоплазії через 7-10 днів, повторна аспірація/біопсія проводиться через 7-14 днів для виявлення можливої персистенції лейкемії.

Якщо після першого курсу ремісії не досягнуто – з інтервалом 3-4 тижні проводиться другий аналогічний індукційний курс, але доцільно паралельне введення філграстиму 5 мкг/кг п/ш з дня 0 до дня +7 курсу.

Лікування гострої промієлоцитарної лейкемії

Індукція ремісії:

- даунорубіцин – 50-60 мг/м²/добу для хворих віком до 60 років та 30 мг/м²/добу для хворих віком понад 60 років або ідарубіцин – 12 мг/м²/добу в/в 15 хвилинною інфузією 3 дні + третиноїн 45 мг/м²/добу до досягнення повної ремісії.
- Якщо у хворого визначається лейкопенія доцільно розпочати лікування третиноїном в монорежимі для мінімізації коагулологічних розладів, а хіміопрепарати почати вводити з 3-4 дня індукційного лікування.

Консолідація ремісії проводиться в залежності від встановлених на момент діагностики груп ризику: низький (к-ть лейкоцитів < 10 Г/л, к-ть тромбоцитів > 40 Г/л), проміжний (к-ть лейкоцитів < 10 Г/л, к-ть тромбоцитів < 40 Г/л), високий (к-ть лейкоцитів > 10 Г/л):

- для груп низького та проміжного ризику – два або три антрацикліновмісні курси ХТ (7+3);
- для групи високого ризику – курси з проміжними дозами цитарабіну (1 г/м²), наприклад НАМ.

Підтримання ремісії проводиться протягом 2 років за одною з запропонованих схем:

- схема 1: третиноїн 45 мг/м²/добу 15 днів кожних 3 місяці, меркаптопурин 100 мг/м²/добу постійно та метотрексат 10 мг/м²/1 раз на тиждень.
- схема 2 (чергування курсів і третиноїдів, тобто проводиться курс, через місяць призначається третиноїн, таким чином перерва між курсами становить 9 тижнів):
 - ідарубіцин – 12 мг/м²/добу для хворих віком до 60 років (редукція дози на 1/3 для хворих віком понад 60 років) в/в 15 хвилинною інфузією протягом 2 днів + цитарабін 100 мг/м² два рази на день в/в або п/ш протягом 5 днів + третиноїн 45 мг/м²/добу *per os* 5 днів;
 - цитарабін 100 мг/м² двічі на день в/в або п/ш протягом 5 днів + циклофосамід 800 мг/м² в/в крапельно в 1-й день + третиноїн 45 мг/м²/добу *per os* 5 днів;
 - цитарабін 100 мг/м² двічі на день в/в або п/ш протягом 5 днів + меркаптопурин 60 мг/м² два рази на день протягом 5 днів + третиноїн 45 мг/м²/добу *per os* 5 днів.

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА В-ГЛІ ГРУПИ СТАНДАРТНОГО РИЗИКУ

При наявності транслокації t(9;22) до лікування додати інгібітори тирозинкінази (імаїніб 800 мг/добу або дазатиніб 140 мг/добу)

1. Індукція ремісії (1-а фаза) у 1-4-й тиждень (Ін-1):

- вінкрисдин 2 мг/добу в/в струменево у 1, 8, 15, 22-й день;
- даунорубіцин 45 мг/м²/добу (у хворих віком понад 35 років – 25 мг/м²/добу) в/в 30-хвилинною інфузією у 1, 8, 15, 22-й день;
- преднізолон 60 мг/м²/добу *per os* за 3 прийоми у 1-28-й день, з 29-го дня доза зменшується протягом тижня до повної відміни;
- аспарагіназа 5 000 ОД/м²/добу в/в 60-хвилинною інфузією кожний другий день з 15-го до 28-го дня; у хворих з алергічною реакцією на аспарагіназу в анамнезі показано застосування пегаспаргази у дозі 1000 ОД/м² на 15-й день;
- метотрексат 15 мг інтратекально у 1-й день.

При досягненні ремісії у хворих на ГЛЛ (кількість бластів < 5 % у контрольній мієлограмі на 28-й день індукції ремісії) проводять наступні етапи лікування. У випадку відсутності ремісії проводять лікування як і хворих високої групи ризику, починаючи з 1-ої фази індукції ремісії.

2. Індукція ремісії (2-а фаза) на 5-8-й тиждень (Ін-2):

- циклофосамід 1000 мг/м²/добу в/в 60-хвилинною інфузією у 29, 43 і 57-й день;
- цитарабін 75 мг/м²/добу в/в 60-хвилинною інфузією у 31-34, 38-41, 45-48, 52-55-й день;
- меркаптопурин 60 мг/м²/добу *per os* з 29 по 56-й день;
- метотрексат 15 мг + цитарабін 40 мг + дексаметазон 4 мг інтратекально у 29, 36, 43, 50-й день.

3. Профілактика нейролейкемії на 9-12 тиждень (ТГТ):

- опромінення голови у дозі 24 Гр.

4. Рання консолідація ремісії (HD-Mtx+Asp) на 13-й тиждень:

- метотрексат 1500 мг/м²/добу в/в (1/10 дози вводять протягом 30 хвилин і 9/10 дози – в наступні 23,5 години) у 1-й і 15-й день;
- аспарагіназа 10 000 МО/м²/добу в/в 60-хвилинною інфузією у 2-й і 16-й день;
- меркаптопурин 25 мг/м²/добу *per os* у 1-5-й і 15-19-й день.

5. Рання консолідація (Vp+Ara-C) на 17-й тиждень:

- цитарабін 75 мг/м²/добу в/в 60-хвилинною інфузією у 1-5-й день;
- етопозид 60 мг/м²/добу в/в 60-хвилинною інфузією у 1-5-й день;
- профілактика нейролейкемії - метотрексат 15 мг + цитарабін 40 мг + дексаметазон 4 мг інтратекально у 1-й день.

6. Реіндукція ремісії (1-а фаза) на 21-24-й тиждень (Р-1):

- вінкристин 2 мг/добу в/в струменево у 1, 8, 15, 22-й день реіндукції;
- доксорубіцин 25 мг/м²/добу в/в 30-хвилинною інфузією у 1, 8, 15, 22-й день реіндукції;
- преднізолон 60 мг/м²/добу **per os** за 3 прийоми з 1-го по 28-й день реіндукції, з 29-го дня доза зменшується протягом тижня до повної відміни;
- профілактика нейролейкемії - метотрексат 15 мг + цитарабін 40 мг + дексаметазон 4 мг інтратекально у 1-й і 28-й день реіндукції.

7. Реіндукція ремісії (2-а фаза) на 25-26-й тиждень (P-2):

- циклофосфамід 650 мг/м²/добу в/в 60-хвилинною інфузією у 29-й день реіндукції;
- цитарабін 75 мг/м²/добу в/в 60-хвилинною інфузією у 31-34, 38-41-й день реіндукції;
- тіогуанін 60 мг/м²/добу **per os** з 29-го по 42-й день реіндукції.

8. Пізня консолидація ремісії (HD-Mtx+Asp) на 33-й і 45-й тижні:

- метотрексат 1500 мг/м²/добу в/в (1/10 дози вводять протягом 30 хвилин і 9/10 дози – в наступні 23,5 годин) у 1-й і 15-й день;
- аспарагіназа 10 000 МО/м²/добу в/в 60-хвилинною інфузією у 2-й і 16-й день;
- меркаптопурин 25 мг/м²/добу **per os** у 1-5-й і 15-19-й день.

Примітка. Інфузійне забезпечення високих доз метотрексату і введення кальцію фоліанту описано вище (п.4).

9. Пізня консолидація (Vp+Ara-C) на 39-й і 51-й тижні:

- цитарабін 75 мг/м²/добу в/в 60-хвилинною інфузією у 1-5-й день;
- етопозид 60 мг/м²/добу в/в 60-хвилинною інфузією у 1-5-й день;
- профілактика нейролейкемії - метотрексат 15 мг + цитарабін 40 мг + дексаметазон 4 мг інтратекально у 1-й день.

10. Введення меркаптопурину і метотрексату (6-MP+Mtx) на 29-31-й, 37-й, 40-43-й, 49-й і 52-й тижні:

- меркаптопурин 60 мг/м²/добу **per os** щодня;
- метотрексат 20 мг/м²/добу в/в у 1-й день тижня.

ПІДТРИМАННЯ РЕМІСІЇ

Тривалість підтримуючої терапії – з 13-го до 30-го місяця з дня початку лікування (варіант А або В).

Варіант А:

- меркаптопурин 60 мг/м²/добу **per os** кожний день;
- метотрексат 20 мг/м²/добу в/в або **per os** 1 раз на тиждень;
- профілактика нейролейкемії - метотрексат 15 мг + цитарабін 40 мг + дексаметазон 4 мг інтратекально у 1-й день з 14-го місяця кожні 2 місяці;
- цитологічний контроль кісткового мозку кожні 6 місяців.

Варіант В:

Такий же, як і варіант А, з наступними особливостями:

- відміна меркаптопурину і метотрексату у 18-й, 24-й і 30-й місяці;
- перерви меркаптопурину і метотрексату на останньому тижні 14, 16, 20, 22, 26, 28-го місяців;
- включення ротаційних блоків поліхіміотерапії;
- профілактика нейролейкемії - метотрексат 15 мг + цитарабін 40 мг + дексаметазон 4 мг інтратекально у 1-й день 14-, 16-, 20-, 22-, 26- і 28-го місяців;
- цитологічний контроль кісткового мозку кожні 6 місяців.

Лікування хворих на В-ГЛЛ групи високого ризику та Т-ГЛЛ має такі ж етапи лікування, як і В-ГЛЛ групи стандартного ризику з деякими відмінностями в поєднанні препаратів та дозуванні.

Терапія супроводу:

- хворі під час нейтропенії повинні бути ізольовані в палатах-боксах, проводити регулярний догляд за ротовою порожниною, включаючи полоскання з антисептиками,
- алопуринол 10-12 мг/кг/добу **per os** у три прийоми,
- трансфузії концентрату еритроцитів при рівні Hb < 70 г/л,
- трансфузії концентрату тромбоцитів при кількості тромбоцитів < 50,0 Г/л,

- антиеметична (антагоністи серотонінових рецепторів – ондасетрон, гранісетрон, тропісетрон. Ондасетрон застосовується в дозі 8 мг внутрішньовенно струйно за 30 хвилин до введення цитостатиків) та седативна терапія;
- з метою профілактики септичних ускладнень призначають антибіотики широкого спектру дії, комбінацію з двох антибіотиків таких як неоміцин і колістин, або ципрофлоксацин. Профілактику грибкових інфекцій проводять оральним флуконазолом, профілактику вірусної інфекції – ацикловіром. Обов'язкове проведення такої профілактики хворим з рівнем нейтрофілів $< 0,2$ Г/л,
- за наявності гарячки у хворих з нейтропенією використовують антибіотики наступних груп: цефалоспорины, аміноглікозиди, карбопеніми, фторхінолони, макроліди,
- високоефективними є синергічні комбінації антибіотиків (аміноглікозид + β -лактамний пеніцилін) або комбінований антибактеріальний препарат широкого спектру дії цефоперазон/сульбактам, що поєднує потужність цефалоспоринової 3-го покоління з інгібітором β -лактамаз, в/в фосфоміцин (при тяжкому перебігу інфекцій у комбінаціях з іншими антибіотиками, частіше з β -лактамами), імipенем/циластатин натрію, ертапенем,
- одночасно призначають вориконазол, флуконазол або амфотерицин (довенно), посаконазол. При гострих системних інфекціях рекомендується короткий курс Г-КСФ (ленограстим, філграстим) у дозі 5 мкг/кг/добу,
- дезінтоксикаційна та інфузійна терапія – проводиться кристалоїдами та розчином 5 % глюкози до 2-4 л на добу, а також гіперосмолярними препаратами Сорбітол + натрію лактат + натрію хлорид + кальцію хлорид + калію хлорид + магнію хлорид (чергувати по 200,0 мл в/в щодня або через день під контролем добового діурезу до 3-4 введень).

Критерії ремісії: повна ремісія констатується у разі нормального співвідношення усіх паростків кровотворення, відсутності екстрамедулярних уражень і визначенні 5 % і менше бластних клітин в аспіраті кісткового мозку, та кількості нейтрофілів у периферичній крові $1,5$ Г/л, а тромбоцитів – 100 Г/л і більше.

Після виписки зі стаціонару хворі повинні знаходитись під диспансерним спостереженням гематолога. Після завершення протипухлинної терапії контрольні огляди з розгорнутим аналізом крові кожні 3 місяці протягом першого року, пізніше – 2 рази на рік.

Матеріали для самоконтролю:

А. Завдання для самоконтролю:

1. Який препарат входить в поліхіміотерапію тільки для лікування гострої промієлоцитарної лейкемії?
 - А. третиноїн
 - В. вінкрисдин
 - С. преднізолон
 - Д. L-аспарагіназа
 - Е. метотрексат
2. Які зміни в аналізах периферичної крові характерні для гострого лімфобластного лейкозу?
 - А. лейкоцитоз
 - В. анемія
 - С. тромбоцитопенія
 - Д. лейкопенія
 - Е. все перераховане вірно
3. Гепатоспленомегалія при гострому лейкозі є проявом:
 - А. анемічного синдрому
 - В. геморагічного синдрому
 - С. синдрому інфекційних ускладнень
 - Д. гіперпластичного синдрому
 - Е. інтоксикаційного синдрому
4. Основною причиною розвитку геморагічного синдрому при лейкозі є:
 - А. розвиток геморагічного васкуліту
 - В. тромбоцитопенія
 - С. дефіцит плазмових прокоагулянтів

Д. збільшення селезінки

Е. все перераховане

5. Для гострого лімфобластного лейкозу характерна позитивна цитохімічна реакція на:

А. судан чорний Б

В. мієлопероксидазу

С. глікоген

Д. хлорацетат естеразу

Е. все перераховане

Відповіді: 1- А, 2 – Е, 3 – Д, 4 – В, 5 – С.

Б. Задачі для самоконтролю:

1. Дівчина 27 років скаржиться на біль в горлі, підвищення температури тіла до 38°C, загальну слабкість. Протягом 10 днів лікувалась амбулаторно з приводу ангіни, без ефекту. Об'єктивно: температура - 38,8°C, бліда, на слизовій рота та м'якого піднебіння - геморагічні висипання, ясна кровоточать. Лімфатичні вузли не збільшені. Печінка +2 см. Селезінка +4 см. У загальному аналізі крові: Нв - 75 г/л, еритроцити - $2,6 \times 10^{12}/л$, лейкоцити - $37 \times 10^9/л$, бластні клітини - 90 %, еозинофіли - 0 %, паличкоядерні - 1 %, сегментоядерні - 7 %, лімфоцити - 2 %, моноцити - 0 %, тромбоцити - $50,0 \times 10^9/л$, ШОЕ - 60 мм/год. Мієлопероксидаза в бластах позитивна, хлорацетат естераза позитивна, неспецифічна естераза позитивна, PAS реакція негативна. Який найбільш вірогідний діагноз?

А. гострий мієлобластний лейкоз

В. гострий мієломонобластний лейкоз

С. гострий промієлоцитарний лейкоз

Д. гострий монобластний лейкоз

Е. гострий еритромієлоз

2. Хворий 37 років, ліквідатор ЧАЕС, скаржиться на загальну слабкість, наявність поодиноких синців на шкірі. У загальному аналізі крові: Нв - 60 г/л, еритроцити - $2,4 \times 10^{12}/л$, лейкоцити - $2,3 \times 10^9/л$, бластні клітини - 39 %, еозинофіли - 4 %, паличкоядерні - 8 %, сегментоядерні - 25 %, лімфоцити - 18 %, моноцити - 6 %, тромбоцити - $30,0 \times 10^9/л$, ШОЕ - 52 мм/год. У мієлограмі - 56 % бластних клітин. Який найбільш вірогідний діагноз?

А. гострий лейкоз

В. гіпопластична анемія

С. хронічна променева хвороба

Д. агранулоцитоз

Е. В12-дефіцитна анемія

3. Хворий Д., 28 років, лікувався протягом 3-х тижнів з приводу стоматиту без ефекту при наростаючій слабкості, пітливості. Об'єктивно: температура тіла 38,8 °С, шкірні покриви бліді, вологі. Гіперплазія ясен, виразково-некротичний стоматит. Підщелепні лімфовузли збільшені, безболісні. В крові: ер. - $3,0 \times 10^{12}/л$, Нв - 95 г / л, КР - 0,95, лейкоц. - $14,5 \times 10^9/л$, бласти - 32 %, пал. - 1 %, сегм. - 39 %, лімф. - 20 %, мон. - 8 %, тромб. - $90,0 \times 10^9/л$, ШОЕ - 24 мм/год. Цитохімічне дослідження: реакція на глікоген позитивна. Який діагноз?

А. гострий недиференційований лейкоз

В. гострий еритромієлоз

С. хронічний лімфолейкоз

Д. гострий лімфобластний лейкоз

Е. лімфогрануломатоз

4. Хворий Д., 28 років, лікувався протягом 3-х тижнів з приводу стоматиту без ефекту при наростаючій слабкості, пітливості. Об'єктивно: температура тіла 38,8 °С, шкірні покриви бліді, вологі. Гіперплазія ясен, виразково-некротичний стоматит. Підщелепні лімфовузли збільшені, безболісні. В крові: ер. - $3,0 \times 10^{12}/л$, Нв - 95 г / л, КР-0,95, лейкоц. - $14,5 \times 10^9/л$, бласти - 32% пал. - 1 %, сегм. - 39 %, лімф. - 20 %, мон. - 8 %, тромб. - $90,0 \times 10^9/л$, ШОЕ - 24 мм/год. Цитохімічне дослідження: реакція на глікоген позитивна. Через 3 дні у хворого з'явилися головні болі, нудота, блювота, парез нижніх кінцівок. Яке дослідження потрібно провести для підтвердження даного ускладнення?

А. ехоенцефалографію

- В. елетроенцефолографію
- С. люмбальну пункцію
- Д. реоенцефалографію
- Е. все перераховане

5. Хвора 20 р. скаржиться на загальну слабкість, запаморочення, головний біль, підвищення температури тіла до 38°C. Об'єктивно: температура тіла 37,8°C, шкіра та видимі слизові бліді, зів без змін. Пальпуються збільшені до 2-х см підщелепні та шийні лімфовузли, щільні, неболючі. Патологічних змін внутрішніх органів немає. У гемограмі: Нв – 85 г/л, еритроцити – $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $3,3 \times 10^9$ /л, бластні клітини – 34 %, еозинофіли – 0 %, паличкоядерні – 3 %, сегментоядерні – 18 %, лімфоцити – 44 %, моноцити – 1 %, тромбоцити – $60,0 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 47 мм/год. Пероксидаза в бластах відсутня, реакція на глікоген в бластах позитивна. Який найбільш вірогідний діагноз?

- А. лімфогрануломатоз
- В. гострий еритромієлоз
- С. хронічний лімфолейкоз
- Д. гострий недиференційований лейкоз
- Е. гострий лімфобластний лейкоз

Відповіді: 1- В, 2 – А, 3 – Д, 4 – С, 5 – Е.

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. Стандарт медичної допомоги «Гострий мієлоїдний лейкоз», затверджений наказом МОЗ України №1873 від 30.10.2023

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