

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

1. Актуальність теми:

Аналіз статистичних даних та епідеміологічних досліджень за останні роки чітко фіксує невпинне зростання рівня захворюваності лімфом та мієломної хвороби у світі.

Грубий показник захворюваності за останні 10 років на лімфому Ходжкіна в Україні складає 2,5 випадків на 100000 населення, стандартизований показник (світовий стандарт) складає 2,3 випадки на 100000 населення, середній вік від 15 до 49 років. Грубий показник захворюваності на неходжкінські лімфоми в Україні - 5,2 на 100000 населення (6 випадків чоловічого та 4,8 жіночого населення), стандартизований показник – 3,6 випадки на 100 000 населення (4,6 чоловічого та 2,8 жіночого населення), пік захворюваності відмічається у віковій групі від 60 до 79 років.

Мієломна хвороба складає 1 % від усіх злоякісних захворювань та 10 % – в структурі гемобластозів. Грубий показник захворюваності на мієломну хворобу в Україні склав 1,7 випадка на 100000 населення, світовий стандарт - 1,1 випадка на 100000 населення, більшість випадків припадає на людей, віком понад 60 років.

Дані захворювання характеризуються важкістю перебігу, стадійністю, різноманітністю клінічних проявів і тому виникають іноді значні труднощі у діагностиці. Проблема лікування хворих на лімфоми та мієломної хвороби – одна з найактуальніших у сучасній онкогематології. Прогноз і тривалість життя хворих залежить від морфологічного варіанту пухлини, поширеності процесу, первинної локалізації, факторів прогнозу. Тому дуже важливо студентам знати механізми виникнення лімфом та мієломної хвороби, їх різноманітні форми та клінічні синдроми, методи діагностики та лікування з метою попередження ускладнень і тяжкого перебігу захворювань.

2. Конкретні цілі:

- аналізувати поширеність лімфом, мієломної хвороби;
- визначити етіологію, патогенез лімфом та мієломної хвороби;
- класифікувати лімфоми та мієломну хворобу, аналізувати їх типову клінічну картину;
- скласти схему діагностичного пошуку, визначити та запропонувати необхідний об'єм та послідовність методів обстеження пацієнта при підозрі на лімфому та мієломну хворобу;
- вміти проводити обстеження хворого (опитування, огляд, пальпація, перкусія, аускультация) і обґрунтувати попередній діагноз;
- скласти план додаткового обстеження хворого при підозрі на лімфому та мієломну хворобу;
- обґрунтовувати застосування основних інвазивних та неінвазивних діагностичних методів, що застосовуються при обстеженні пацієнтів з лімфомами та мієломною хворобою, показання і протипоказання для їх проведення та можливі ускладнення;
- трактувати отримані результати додаткових методів дослідження – загальноклінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові, мієлограми, імунофенотипування клітин кісткового мозку та периферичної крові, цитологічного/гістологічного дослідження пунктату лімфовузла та ін.;
- провести диференціальну діагностику і обґрунтувати клінічний діагноз;
- знати принципи лікування, реабілітації, профілактики лімфом та мієломної хвороби;
- оцінити прогноз та працездатність при лімфомах та мієломній хворобі;
- 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 гемопоєзу; 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 лімфом, мієломної хвороби
6. Фармакологія	Знати фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів, які призначаються при лімфомах, мієломній хворобі. 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 лімфом, мієломної хвороби, 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. Неходжкінські лімфоми	солідні пухлини, що походять з лімфоїдної тканини, найчастіше – з лімфатичних вузлів, в основі яких лежить злоякісна клональна трансформація В-, Т- чи НК-клітин на різних стадіях їх диференціації
2. Лімфома Ходжкіна	первинне пухлинне захворювання лімфатичної системи, що супроводжується, насамперед, збільшенням лімфатичних вузлів, у яких на фоні клітинного поліморфізму виявляють атипові багатоядерні клітини Рід-Штернберга та одноклітинні клітини Ходжкіна, що становлять разом лише 1-2 % маси уражених лімфатичних тканин
3. Мієломна хвороба	злоякісне захворювання, в основі якого лежить моноклональна проліферація клітин В-лімфоїдного паростка гемопоезу, зокрема плазмочитів, що продукують однорідний імуноглобулін, найчастіше класу G або A
4. Білок Бенса -Джонса	легкі ланцюги парапротеїну в сечі
5. М-градієн (М-компонент)	компактна смуга моноклональних імуноглобулінів (парапротеїнів) отримана шляхом електрофорезу парапротеїну
6. Ексцизійна біопсія	видалення цілого органу або патологічного утворення, здійснюване в результаті хірургічного втручання

4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Визначення неходжкінських лімфом, лімфоми Ходжкіна, мієломної хвороби;
2. Сучасні погляди на етіологію, патогенез неходжкінських лімфом, лімфоми Ходжкіна, мієломної хвороби;
3. Класифікація лімфом та мієломної хвороби;
4. Основні клініко-лабораторні синдроми при неходжкінських лімфомах, лімфомі Ходжкіна, мієломній хворобі;
5. Критерії діагнозу неходжкінських лімфом, лімфоми Ходжкіна, мієломної хвороби;
6. Диференціальна діагностика;
7. Ускладнення неходжкінських лімфом, лімфоми Ходжкіна, мієломної хвороби;
8. Основні принципи терапії, реабілітації, профілактики неходжкінських лімфом, лімфоми Ходжкіна, мієломної хвороби;
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 лімфом, мієломної хвороби 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:

Неходжкінські лімфоми (НХЛ; non-Hodgkin's lymphomas) - це солідні пухлини, що походять з лімфоїдної тканини, найчастіше – з лімфатичних вузлів, в основі яких лежить злоякісна клональна трансформація В-, Т- чи НК-клітин на різних стадіях їх диференціації. Особливостями НГЛ, що об'єднують цілу низку лімфоїдних пухлин різного ступеня злоякісності (grade), є надзвичайна різноманітність їх локалізації та поширення, характеру клінічного перебігу, чутливості до лікування та прогнозу.

Лімфома Ходжкіна (ЛХ; Hodgkin's lymphoma) – первинне пухлинне захворювання лімфатичної системи, що супроводжується, насамперед, збільшенням лімфатичних вузлів, у яких на фоні клітинного поліморфізму виявляють атипові багатоядерні клітини Рід-Штернберга та одноклітинні клітини Ходжкіна, що становлять разом лише 1-2 % маси уражених лімфатичних тканин.

Етіологія НХЛ дотепер ще остаточно не з'ясована. Вважається можливою участь у виникненні різного типу лімфом інфекційних агентів. Вірус Епштейна-Барра є причиною розвитку так званої класичної, або ендемічної, лімфоми Беркитта, поширеної в ендемічно малярійних регіонах Африки.

Вірус імунодефіциту значно підвищує ризик виникнення НХЛ. Дослідженнями національного ракового інституту США засвідчено, що ступінь ризику залежить від фактора часу: у хворих на СНІД або ВІЛ-інфекції з клінічними проявами він становить 8 % у перші 2 роки та 19 % через 3 роки від початку антивірусної терапії.

Т-клітинний лімфоїдний вірус І типу людини (HTLV-I) було виділено Gallo та описано на початку 70-х років T.Uchiyama як фактор, що спричиняє розвиток Т-клітинної лейкемії/лімфоми. Встановлено, що передача інфекції відбувається вертикально за наявності інфікованих лімфоцитів у материнському молоці та горизонтально при статевих контактах. Можлива передача кров'ю донора.

Є повідомлення про участь у виникненні НХЛ герпесвірусу людини VI типу, проте ці свідчення ще вивчаються. Певну роль у розвитку НХЛ можуть відігравати фактори зовнішнього середовища, такі як пестициди (гербіциди, інсектициди, фунгіциди та ін.).

Первинний та вторинний імунодефіцити - важливі чинники у формуванні НХЛ. Виявляється чіткий зв'язок між імуною дисфункцією та частотою розвитку НХЛ при низці спадкових імунодефіцитних синдромів: синдроми Віскотта-Олдрича, Чедіака-Хігаші, Клайнфельтера атаксія-телеангіектазія.

Найбільший ризик виникнення НХЛ становить застосування імуносупресивної терапії при проведенні трансплантації органів. У цих випадках НХЛ розвивається в 46 разів частіше, ніж у загальній популяції.

Встановлено чіткий взаємозв'язок між частотою НХЛ та автоімунними захворюваннями: при ревматоїдному артриті ризик зростає в 2-3 рази, при синдромі Фелті - в 2-13 разів.

Не доведено впливу на частоту виникнення НЗЛ іонізуючої радіації, ультрафіолетового опромінення та родинного зв'язку.

Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні ЛХ, етіологія цього захворювання, як і більшості пухлинних процесів, залишається остаточно не з'ясованою. З поміж великої кількості факторів, що можуть спровокувати пухлинну трансформацію, визначають основні, найбільш суттєві. До них належать: генетичні аномалії; вірусні інфекції (вірус Епштейна-Барра, РНК-

ретровіруси); неадекватність імунного захисту; умови життя. Однак і при цьому можна говорити лише про підвищення ризику, більшу або меншу ймовірність неоплазії, а не про абсолютну значущість цих факторів у розвитку хвороби.

Патогенез. Патогенез злоякісних лімфом складається з багатьох етапів. Факторами можуть бути хронічна антигенна стимуляція, вроджені чи набуті імунодефіцитні стани, вірусні інфекції. Первинною онкогенною подією, з якої починається лімфогенез, вважають її генетичні порушення на самих ранніх етапах. Прикладами первинних онкогенних подій є транслокації в 11-й і 14-й хромосомах при лімфомі з клітин мантийної зони, в 14-й і 18-й хромосомах при фолікулярній лімфомі. До вторинних онкогенних подій відносять генетичні порушення, що з'являються в динаміці пухлинного процесу. У більшості випадків це пошкодження генів, відповідальних за нормальний клітинний цикл. В цілому генетичні пошкодження при лімфомах ділять на дві категорії: активація протоонкогенів і інактивація генів - супресорів пухлинного росту. При лімфомах протоонкоген зазвичай переміщений в область генів-імуноглобулінів, де постійно експресується під впливом нових для нього стимулів.

Транслокації виникають випадково і такі клітини зазвичай гинуть. Злоякісна лімфома виникне тільки в тому випадку, якщо хромосомна транслокація виявиться в певній субпопуляції лімфоцитів і на певному етапі їх диференціювання. Кожен етап дозрівання лімфоцитів відбувається в результаті реалізації певних генетичних програм.

Визначення цих антигенів називається імунофенотипування, самі антигени є кластерами диференціювання. Для постановки реакції імунофенотипування використовують панель високоспецифічних антитіл. Встановлено, що кожен вид злоякісної лімфоми має специфічний імунофенотип, що характеризується особливим набором кластерів диференціювання, до яких створено понад тисячу СД-антитіл. Ідентифікація специфічних маркерів для В- і Т-лімфоцитів дозволяє визначити лінію походження практично всіх типів неходжкінських лімфом. Встановлено, що в 90-95% випадків злоякісні лімфоми відбуваються з В-лінії.

В основу патогенезу ЛГ покладено пухлинну трансформацію лімфатичної клітини, яка походить переважно з лімфоцитів зародкового центру фолікула та лімфатичних вузлів. В імунному фенотипі основними маркерами є експресовані CD15, CD30, а в Т-клітинній лінії - CD4. Під впливом етіологічного чинника В-лімфоцити втрачають спроможність до основної функції - секреції Ig і, крім того, стають більш стійкими перед апоптозом (запрограмована загибель клітини). Трансформовані таким чином, вони нагромаджуються й руйнуються Т-лімфоцитами. На певному етапі пул Т-лімфоцитів виснажується, клітинна ланка імунітету не спроможна адекватно контролювати аномальний клон, наслідком чого є прогресивний ріст пухлини. Саме тому деякими клініцистами ЛХ розглядається як імунне захворювання, оскільки початково в його основі закладено імунний конфлікт. Надалі до патологічного процесу залучаються лімфатичні вузли, групи лімфатичних вузлів, потім - система груп, в тому числі селезінка і тимус, пізніше метастазування поширюється на екстранодальні (не лімфоїдні) органи та тканини, тобто виходить за межі лімфатичної системи. Поширення пухлинних клітин з первинного вогнища відбувається переважно лімфогенно та меншою мірою гематогенно. Таке уявлення про патогенез ЛХ було покладено в основу розробки сучасних схем хіміо- та променевої терапії, в яких враховано зони регіонарного метастазування та розуміння необхідності знищення пухлинного клону не локально, а по всьому пухлинному полю.

Згідно класифікації ВООЗ розрізняють наступні лімфопроліферативні захворювання: неоплазії з В-клітин, Т-клітин, НК-клітин, а також Лімфома Ходжкіна.

КЛАСИФІКАЦІЯ ЗЛОЯКІСНИХ ЛІМФОМ

1. Класифікація новоутворень із зрілих В-клітин, Т-клітин, НК-клітин ВООЗ (2008).

Пухлини із зрілих (периферичних) В-клітин:

- Хронічний лімфолейкоз/лімфома з малих лімфоцитів;
- В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз;
- В-клітинна лімфома маргінальної зони селезінки;
- Волосатоклітинний лейкоз;
- Лімфома із ураженням селезінки, некласифікована:
 - Дифузна дрібноклітинна В-клітинна лімфома червоної пульпи селезінки;
 - Варіант волосатоклітинного лейкозу;

- Лімфоплазмочитарна лімфома;
 - Макроглобулінемія Вальденстрема;
 - Хвороби важких ланцюгів:
 - Хвороба α -важких ланцюгів;
 - Хвороба γ -важких ланцюгів;
 - Хвороба μ -важких ланцюгів;
 - Плазмоклітинна мієлома;
 - Солітарна кісткова плазмочитома;
 - Позакісткова плазмочитома;
 - Екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони MALT-типу;
 - Нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони;
 - Нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони дитячого віку;
 - Фолікулярна лімфома;
 - Фолікулярна лімфома дитячого віку;
 - Первинна лімфома із ураженням фолікулярних центрів шкіри;
 - Мантіїноклітинна лімфома;
 - Дифузна В-великоклітинна лімфома:
 - В-великоклітинна лімфома багата Т-клітинами/гістіоцитами;
 - Первинна В-великоклітинна лімфома ЦНС;
 - Первинна шкірна В-великоклітинна лімфома з локалізацією на нижніх кінцівках
 - ЕБВ+дифузна В-великоклітинна лімфома людей похилого віку;
 - Дифузна В-великоклітинна лімфома асоційована з хронічним запаленням;
 - Лімфоїдний гранулематоз;
 - В-великоклітинна лімфома середостіння;
 - Інтравакулярна В-великоклітинна лімфома;
 - ALK+ В-великоклітинна лімфома;
 - Плазмобластна лімфома;
 - В-великоклітинна лімфома, що виникає при HHV8-асоційованій мультицентричній хворобі Кастлмана;
 - Первинна лімфома плевральних порожнин;
 - Лімфома Беркіта;
 - Некласифікована В-клітинна лімфома з ознаками, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфомою та лімфомою Беркіта;
 - Некласифікована В-клітинна лімфома з ознаками, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфомою та класичною лімфомою Ходжкіна;
- Пухлини з Т-клітин та НК-клітин:**
- Т-клітинний пролімфоцитарний лейкоз;
 - Т-великоклітинний лімфолейкоз із грануловмістких клітин;
 - Агресивний НК-лейкоз;
 - Системне EBV+Т лімфопроліферативне захворювання дитячого віку
 - Фотодерматоз вакцинiformно-подібна лімфома
 - Т-клітинна лімфома/лейкоз дорослих (HTLV1+);
 - Екстранодальна НК-/Т-клітинна лімфома, назальний тип;
 - Т-клітинна лімфома асоційована з ентеропатією;
 - Гепатоспленічна Т-клітинна лімфома;
 - Підшкірна панікулоподібна Т-клітинна лімфома;
 - Грибовидний мікоз;
 - Синдром Сезарі;
 - Первинне шкірне CD30+ Т-клітинне лімфопроліферативне захворювання:
 - Лімфоматоїдний папулоз;
 - Первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома;
 - Первинна шкірна γ - δ Т-клітинна лімфома;

- Первинна шкірна CD8+ агресивна епідермотропна цитотоксична Т-клітинна лімфома;
- Первинна шкірна CD4+ дрібноклітинна/середньоклітинна Т-клітинна лімфома;
- Периферична Т-клітинна лімфома, некласифікована;
- Ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома;
- Анапластична ALK+ великоклітинна лімфома;
- Анапластична ALK- великоклітинна лімфома;

Лімфома Ходжкіна;

- Лімфома Ходжкіна, лімфоїдне переважання, нодулярний варіант;
- Класична лімфома Ходжкіна:
 - Нодулярний склероз;
 - Багата лімфоцитами;
 - Змішано-клітинний тип;
 - Лімфоїдного виснаження;

Лімфопроліферативні захворювання, що пов'язані з імунodefіцитом:

- Лімфопроліферативні захворювання, асоційовані з первинними порушеннями;
- Лімфоми асоційовані з ВІЛ-інфекцією;
- Пострансплантаційні лімфопроліферативні захворювання (ПТЛЗ):
 - Плазматична гіперплазія ПТЛЗ подібні до інфекційного моноклеозу;
 - Поліморфічні ПТЛЗ;
 - Мономорфічні ПТЛЗ (В та Т/НК-клітинні типи);
 - ПТЛЗ типу класичної лімфоми Ходжкіна;

2. Імунофенотипи окремих видів лімфом:

- 2.1. Лімфома Ходжкіна;
- 2.2. Фолікулярна лімфома;
- 2.3. НХЛ маргінальної зони;
- 2.4. Мантійноклітинна лімфома;
- 2.5. Дифузна В-великоклітинна лімфома;
- 2.6. Лімфома Беркіта;
- 2.7. Периферичні Т-клітинні НХЛ;
- 2.8. Грибовидний мікоз.

Стадіювання лімфом здійснюється за системою Ann Arbor в Модифікації Costwold:

Стадія I – ураження однієї лімфатичної зони або структури (IE) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органу або тканини в межах одного сегменту.

Стадія II – ураження двох або більше лімфатичних зон по одну сторону діафрагми (наприклад, середостіння – одна зона, корень легені окремо від середостіння – самостійна зона) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органу або тканини та їх регіонарних лімфатичних вузлів з ураженням інших лімфатичних зон по ту ж сторону діафрагми або без нього. Для 2-ї стадії варто вказати число уражених лімфатичних зон, наприклад II(4).

Стадія III – ураження лімфатичних вузлів або структур з обох боків діафрагми, що може поєднуватись з локалізованим ураженням одного екстралімфатичного органу або тканини (ШЕ) або з ураженням селезінки, або з ураженням й того, й іншого (ШЕ,S). Ураження верхніх абдомінальних лімфатичних вузлів (ворота печінки, селезінка) – стадія III.1 і нижніх абдомінальних (парааортальних, мезентеріальних) – стадія III.2.

Стадія IV – дисеміноване ураження одного або декількох екстралімфатичних органів, з ураженням лімфатичних вузлів або без нього, чи ізольоване ураження екстралімфатичного органу з ураженням окремих лімфатичних вузлів. Наявність метастазів в печінку або кістковий мозок – завжди IV стадія.

«S» позначають ураження селезінки;

«E» позначають екстранодальне ураження в межах одного сегменту;

«X» позначають масивне ураження лімфатичних вузлів та/або будь-які пухлинні маси діаметром більше 10 см.

Окремо виділяють симптоми інтоксикації:

«В» – наявність одного й більше з таких клінічних симптомів, як нічний профузний піт, температура тіла 38°C не менш 3 днів підряд без ознак запального процесу, зниження маси тіла на 10 % за останні 6 місяців хвороби;

«А» – відсутність зазначених вище симптомів. Шкірна сверблячка виключена із симптомів інтоксикації.

Клінічна картина НХЛ. НХЛ починається з появи одного пухлинного вузла та поширюється з часом лімфогенним та гематогенним метастазуванням. Первинне пухлинне вогнище зазвичай локалізується в лімфатичному вузлі (нодальне ушкодження) - 45-50% або органах та тканинах (селезінка - 30-40%, шлунково-кишковий тракт - 10-24 %, кістковий мозок 30-40%) - екстранодальне ураження. На початку захворювання лімфатичні вузли щільні, безболісні, не спаяні зі шкірою та навколишніми тканинами, при прогресуванні патологічного процесу утворюються конгломерати. Клінічні прояви захворювання зумовлені локалізацією пухлинних вогнищ. При ураженні лімфатичних вузлів шиї та середостіння може спостерігатися стиснення стравоходу й трахеї, що утруднює проходження їжі та спричиняє кашель. Стиснення великих судин грудної порожнини (частіше в задньомедіастинальному просторі) зумовлює застій у системі верхньої порожнистої вени. Спостерігається ціаноз та набряк верхньої половини тіла обличчя з порушенням дихання й тахікардією. Великі лімфатичні вузли черевної порожнини, що містяться у функціонально важливих зонах, можуть зумовлювати кишкову непрохідність, застій у портальній системі та порушення лімфовідтоку з нижньої половини тіла, що спричиняє розвиток асцити, набряків нижніх кінцівок та статевих органів, крім того може виникати механічна жовтяниця, порушення сечовиділення.

Основними клінічними проявами лімфопроліферативного процесу в носоглотці є утруднення носового дихання та погіршення слуху. Лімфоїдні пухлини в носоглотці мають бугристу поверхню, блідо-рожевий колір, вони швидко ростуть, можуть проростати до решітчастого лабіринту, у верхньощелепову пазуху, очну ямку, спричинюючи екзофтальм. Глоточні мигдалики можуть значно збільшуватись, іноді майже змикатися між собою, з подальшим утворенням виразок.

Лімфома шкіри проявляється по-різному. Можливе утворення солітарного пухлинного вузла в товщі шкіри та підшкірній жировій клітковині або утворення маленького внутрішньошкірного вузлика з подальшим їх розмноженням. Зазвичай ці лімфатичні вузли різні за розміром, щільні, безболісні, можуть розташовуватись групами та зливатися в щільні інфільтрати з бугристою поверхнею, схильні до утворення виразок. Шкіра над ними має темно-червоне ціанотичне забарвлення. Перші симптоми лімфоми шкіри часто схожі на дерматит, і хворі тривалий час лікуються в дерматолога.

Для пухлин шлунково-кишкового тракту специфічних, притаманних тільки НХЛ, клінічних ознак немає. Хворі скаржаться на нудоту, погіршення апетиту, зменшення маси тіла. Такі скарги можуть бути при будь-якій пухлині у шлунково-кишковому тракті. Вираженість клінічних проявів захворювання зумовлена локалізацією та формою росту пухлини.

Найчастіше зустрічається лімфома шлунка та тонкої кишки - як при ізольованому, так і при поєднаному залученні їх у патологічний процес. У 2/3 хворих лімфома травного тракту є першою ознакою захворювання (первинне ураження). Виникнення пухлини вторинного походження відбувається переважно метастатичним шляхом майже у 90% випадків. Інфільтративна форма росту пухлини зустрічається найчастіше - у 50 % хворих, майже у 15% випадків спостерігається виразкова форма пухлини, котра може ускладнюватися кровотечею, перфорацією, перитонітом та кишковою непрохідністю. Прогноз за таких ускладнень несприятливий.

Ізольована, первинна лімфома ЦНС зустрічається у 10 % випадків. Клінічна картина може бути мало вираженою та залежить від локалізації пухлини. Утворення поодинокого або множинних пухлинних утворень у речовині головного мозку супроводжується неврологічними симптомами, що можуть виникати при ураженні тих чи інших відділів головного мозку. При залученні до патологічного процесу оболонок головного мозку розвиваються ознаки, що нагадують менінгіт, головний біль, нудота, блювота, позитивні менінгеальні симптоми. Прогноз первинної лімфоми ЦНС несприятливий. Злоякісний перебіг мають також первинні лімфоми яєчка, яєчників, кісток, молочної залози.

Клінічна картина ЛХ. ЛХ як злоякісному неопластичному захворюванню, притаманні основні пухлинні феномени: пухлинна прогресія, проліферація та інтоксикація. Саме від ступеня їх вираженості, зрештою, залежить клінічна картина. Симптоматика захворювання передусім визначається віком пацієнта, поширеністю пухлинного клону в лімфатичній системі та глибиною ураження внутрішніх органів аж до значного порушення їх функції. Крім того, негативно впливає на клінічний перебіг процесу і супутня, не пов'язана з основним захворюванням патологія.

На фоні досить варіабельної клінічної симптоматики можна визначити основні, найхарактерніші клінічні прояви ЛГМ: ураження лімфатичних вузлів; ураження внутрішніх органів та тканин; автоімунні зрушення; прояви інтоксикації.

Лімфатичні вузли при ЛХ уражаються найчастіше (до 90 %), особливо наддіафрагмальні - шийні, надключичні, пахові, медіастинальні. Взагалі, можливе ураження вузла будь-якої локалізації. При пальпації вузли можуть бути як безболісними, так і болючими. На початкових стадіях - м'якої консистенції з подальшим ущільненням аж до кам'янистості. За умов залучення до патологічного процесу капсули, вузли зливаються в конгломерати, інколи значних розмірів, зрощуються з навколишніми тканинами (м'язами, підшкірною клітковиною, шкірою), можуть тиснути на нервові закінчення та судини.

Селезінка залучається до грануломатозного процесу на різних стадіях розвитку майже у 50 % випадків. Вона стає доступною для пальпації, інколи болюча. У деяких випадках можливі імунні розлади та прояви гіперспленізму (гемоліз, тромбоцитопенія). Слід зазначити, що не завжди ступінь ураження селезінки відповідає ступеневі спленомегалії. Інколи, навіть при дифузній пухлинній трансформації, спленомегалії може не бути зовсім або вона може бути мінімальною.

Легенева локалізація ЛХ майже така сама за частотою, як і селезінкова. Процес може бути одно-та/або двохстороннім, як правило, супроводжується збільшенням лімфатичних вузлів, часто із залученням плеври. Хворі потерпають від кашлю, задухи, у важких випадках - аж до легеневої недостатності, особливо за умов гідротораксу. Перкуторна та аускультативна картина типова для інфільтративного ураження легенів.

Крім того, первинно або на певному етапі розвитку хвороби можливе ураження структур кістяка, найчастіше грудини та поперекового відділів, рідше грудного, ребер та інші локалізації. Клінічно це супроводжується появою болю за типом корінцевого або проходить асимптоматично. При ураженні печінки симптоматика може відповідати картині гепатиту з наявністю типово локалізованого болю та жовтяниці. У важких випадках порушення функції печінки може вкрай негативно вплинути на перебіг захворювання і навіть спричинити смерть хворого.

До патологічного процесу можуть залучатися інші органи, що супроводжується певними клінічними проявами. Тимус - слабкість, підвищення температури тіла; шлунково-кишковий тракт - болі, шлункова та кишкова диспепсія; шкіра - свербіння, мацерація, інфільтративне ураження зі зміною кольору шкіри, можливий розвиток псоріазу; кістковий мозок - анемія, геморагії; молочні залози - набряк, збільшення розміру залози. Частота виникнення патології невелика, приблизно 1-10 %, і вкрай рідко є первинною локалізацією. Крім того, для ЛХ **характерні ознаки інтоксикації**. До них належать: слабкість; підвищення температури тіла без певної причини та добової залежності; пітливість, інколи дуже значна, особливо в нічні години; зменшення маси тіла.

Верифікація діагнозу лімфом:

1.Хірургічна біопсія вогнища ураження з цитологічним/гістологічним дослідженням матеріалу, мазків-відбитків. Якщо матеріал неналежної якості – повторна (до трьох разів) біопсія до отримання результатів належної якості;

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

Протипоказання до оперативного втручання: стан пацієнта за шкалою ECOG 4 бали. При стані пацієнта за шкалою ECOG 3 бали і менше питання про можливість діагностичного

оперативного втручання вирішується індивідуально. Пункційна біопсія є припустимою лише в окремих випадках для отримання цитологічного матеріалу з метою верифікації процесу у пацієнтів, які потребують призначення протипухлинного лікування за життєвими показаннями. Після покращення стану пацієнта питання про можливість діагностичного оперативного втручання вирішується повторно;

2. Імуногістохімічне дослідження матеріалу біопсії;

3. Стерильна пункція/трепанобіопсія кісткового мозку з наступним морфологічним дослідженням матеріалу;

З метою уточнення стадії злоякісного новоутворення та обґрунтування плану лікування пацієнта:

1. Лабораторні дослідження:

а) Клінічний аналіз крові (загальний) з обов'язковим визначенням ШОЕ;

б) Біохімічний аналіз крові (ЛДГ, загальний білок, креатинин, сечовина, АЛТ, АСТ, глюкоза);

в) Коагулограма;

г) Обстеження на сифіліс, ВІЛ;

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

е) Загальний аналіз сечі;

є) β -2 мікроглобулін;

ж) Визначення білкових фракцій методом електрофорезу (кількість Мпротеїну) та імунофіксація сироватки крові та сечі (при підозрі на 23 макроглобулінемію Вальденстрема);

з) Визначення вірусу Епштейна-Барра при підозрі щодо лімфоми Беркіта – вірусу Епштейна-Барра при ВІЛ-асоційованих та Т/NK-клітинних лімфомах, в окремих випадках при периферичних Т-клітинних лімфомах.

2. Інструментальні дослідження:

а) КТ ший, органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу з внутрішньовенним введенням контрасту. Особливості виконання та оцінки результатів КТ: необхідно зазначити два діаметри лімфатичних вузлів та новоутворень (найбільшого і перпендикулярного до нього), виділити максимум 6 вузлів домінантних (задовгі 1,5 см та ширші 1 см), та 4 недомінантних (менші за вказані розміри) лімфатичних вузла та вогнища уражень, а також оцінювані вогнища (плеврит, перикардит, асцит, ураження кісток, проростання органів, плеври, перикарду тощо), розміри селезінки, печінки;

б) УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору, малого тазу – за показаннями (при неможливості зробити КТ);

в) ЕКГ/Ехо-КС;

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

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

е) Остеосцинтиграфія – при симптомах ураження кісток;

є) При підозрі ураження параназальних синусів, молочної залози, яєчок, периорбітальної області, ЦНС, паравerteбральної області, кісткового мозку, ВІЛ/СНІДі – люмбальна пункція.

Оцінка прогностичних індексів для визначення групи ризику (за міжнародними прогностичними індексами).

Організувати консиліум у складі спеціалістів: онколога гематолога, лікаря з променевої терапії, хірурга-онколога для визначення плану лікування.

Бажані

1. Імунофенотипування.

2. Цитохімічне дослідження мазків кісткового мозку та периферичної крові.

3. Молекулярно-генетичні маркери для визначення генних мутацій, мутації bcl-2, bcl-1, c-myc – за показаннями.

4. Цитогенетичний або FISH-аналіз t(14;18); t(3;v); t(8;14); t(11;14) – за показаннями.

5. Визначення вірусу Епштейна-Барра.

6. Консультація спеціаліста з репродуктивної медицини з питань збереження дітородної функції перед спеціальним лікуванням за бажанням пацієнта.

7. Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ).

Диференційно-діагностичні критерії

Критерій/ нозологія	ЛХ	ХЛЛ	НХЛ	Інфекційний мононуклеоз
Первинна локалізація	лімфоїдні органи або екстранодальні органи	кістковий мозок	лімфоїдні органи або екстранодальні органи	лімфатичні вузли
Пухлинний субстрат	клітини Березовського- Штернберга	зрілі лімфоцити	зрілі лімфоцити	пухлинного субстрату немає
Лімфаденопатія	наявна	наявна	наявна	наявна
Консистенція лімфатичних вузлів	від м'якої до дуже щільної	еластично-м'які	середньо-еластичні	щільні
Конгломерати лімфатичних вузлів	наявні, зв'язані з нарколишніми тканинами	зрідка, не зв'язані з нарколишніми тканинами	зрідка, не зв'язані з нарколишніми тканинами	відсутні
Кістковий мозок	специфічних змін немає	значний лімфоцитоз	специфічних змін немає	незначний ліфоцитоз, моноцитоз
Інтотоксикація	наявна	можлива	можлива	Наявна
Периферична кров	специфічних змін немає	лейкоцитоз, лімфоцитоз	специфічних змін немає	лейкоцитоз, мононуклеари, можливі плазматичні клітини

Спеціальне протипухлинне лікування залежно від стадії захворювання, наявності супутньої патології, віку і тяжкості стану пацієнта передбачає застосування таких методів як хіміотерапія, променева терапія, хірургічне лікування та їх комбінації.

Протипоказання до спеціального протипухлинного лікування:

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

Оцінка відповіді на терапію здійснюється за критеріями CHESON 1999, при доступності ПЕТ – CHESON 2007.

Оцінка стану пацієнта за шкалами Карновського та ECOG

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

Схеми поліхіміотерапії

ABVD: доксорубіцин 25 мг/м² в/венно 1,15 дні, блеоміцин 10 мг/м² в/венно 1,15 дні, вінбластин 6 мг/м² в/венно 1,15 дні, дакарбазин 375 мг/м² в/венно 1,15 дні;

BEACOPP: блеоміцин 10 мг/м² в/венно 1 день, етопозид 100 мг/м² в/венно 1-3 дні, доксорубіцин 25 мг/м² в/венно 1 день, циклофосфамід 650 мг/м² в/венно 1 день, вінкрестин

1,4 мг/м² (макс – 2мг) в/венно 1 день, прокарбазин 100 мг/м² перорально 1-7 дні, преднізолон 40 мг/м² перорально 1-14 дні;

ВЕАСОРР-14: блеоміцин 10 мг/м² в/венно 8 день, етопозид 100 мг/м² в/венно 1-3 дні, доксорубіцин 25 мг/м² в/венно 1 день, циклофосфамід 650 мг/м² в/венно 1 день, вінкрисдин 1,4 мг/м² (макс – 2мг) в/венно 8 день, прокарбазин 100 мг/м² перорально 1-7 дні, преднізолон 40 мг/м² перорально 1-8 дні, Г-КСФ 5 мкг/кг підшкірно 9-11 дні;

ВЕАСОРР інтенсифікована (з ескалацією доз): блеоміцин 10 мг/м² в/венно 8 день, етопозид 200 мг/м² в/венно 1-3 дні, доксорубіцин 35 мг/м² в/венно 1 день, циклофосфамід 1250 мг/м² в/венно 1 день, вінкрисдин 1,4 мг/м² (макс – 2мг) в/венно 8 день, прокарбазин 100 мг/м² перорально 1-7 дні, преднізолон 40 мг/м² перорально 1-14 дні, Г-КСФ 5 мкг/кг підшкірно 9-11 дні;

СОРР/ABVD: циклофосфамід 650 мг/м² в/венно 1 та 8 дні, вінкрисдин 1,4 мг/м² (макс – 2мг) в/венно 1 та 8 дні, прокарбазин 100 мг/м² перорально 1-14 день, преднізолон 40 мг/м² перорально 1-14 дні, доксорубіцин 35 мг/м² в/венно 28 та 42 дні, блеоміцин 10 мг/м² в/венно 28 та 42 дні, вінбластин 6 мг/м² в/венно 28 та 42 дні, дакарбазин 375 мг/м² в/венно 28 та 42 дні;

СОРР/ABV: циклофосфамід 500 мг/м² в/венно 1 день, вінкрисдин 1,4 мг/м² (макс – 2мг) в/венно 1 день, прокарбазин 100 мг/м² перорально 1-7 день, преднізолон 40 мг/м² перорально 1-14 дні, доксорубіцин 35 мг/м² в/венно 8 день, блеоміцин 10 мг/м² в/венно 8 день, вінбластин 6 мг/м² в/венно 8 день;

ЕРОСН: етопозид 50 мг/м² на добу в/в інфузією 24 години – день 1-4, вінкрисдин 0.4 мг/м² на добу в/в інфузією 24 години – день 1-4, доксорубіцин 10 мг/м² на добу в/в інфузією 24 години – день 1-4, циклофосфамід 750 мг/м² на добу в/венно – день 5, преднізолон 60 мг/м² на добу перорально день 1-5;

R-ЕРОСН: ритуксимаб 375 мг/м² в/венно 1 день, етопозид 50 мг/м² в/венно 1-4 дні, тривала інфузія, доксорубіцин 10 мг/м² в/венно 1-4 дні, тривала інфузія, вінкрисдин 0,4 мг/м² (макс – 2 мг) в/венно 1-4 дні, тривала інфузія, циклофосфамід 750 мг/м² в/венно 5-й день, преднізолон 60 мг/м² перорально -5 дні;

R-HyperCVAD: ритуксимаб 375 мг/м² в/в 1 день, Цикл А (1-й, 7-й, 13-й, 19-й тижні): циклофосфамід по 300 мг/м² в/в двічі/добу 1-3 дні (з месною), вінкрисдин 1,4 мг/м² (макс – 2мг) в/венно 4-й, 11-й дні, доксорубіцин 25 мг/м² в/в (24 год) 4-5 дні, дексаметазон 40 мг 1-4, 11-14 дні, месна 600 мг/м² в/в 1-3 дні (тривала інфузія), Цикл В (4-й, 10-й, 16-й, 22-й тижні): ритуксимаб 375 мг/м² в/в 1 день, метотрексат 1,0 г/м² в/в протягом 24 годин в 1-й день (з кальцієм фоліаном - через 12 год після метотрексату), цитарабін 3,0 г/м² в/в 2 год. двічі/добу 2-3 дні;

R-IVAC: ритуксимаб 375 мг/м² в/в 1 день, етопозид 60 мг/м² в/в 1 год 1-5 дні іфосфамід 1500 мг/м² в/в 1 год 1-5 дні, месна 360 мг/м² в/в 1 год. (разом з іфосфамідом), пізніше 360 мг/м² кожні 3 год. впродовж 24 год, цитарабін 2 г/м² в/в 3 год. кожні 12 год. 1-2 дні, метотрексат 12 мг/м² і/т 6-ий день (+ кальцієм фоліант 12 мг перорально – через 24 год), Г-КСФ 5 мкг/кг п/шкірно – з 7 дня до досягнення ANC>1x10⁹/л;

Терапія супроводу при лікуванні пацієнтів з неходжкінськими лімфомами та лімфомою Ходжкіна:

1. Профілактика та лікування анемії. Терапія еритропоетинами (ЕП) призначається пацієнтам з лімфомами при анемії, яка виникла внаслідок хіміотерапевтичного лікування та не зумовлена іншими чинниками при зниженні рівня гемоглобіну < 100 г/л. Онкологічні хворі в термінальній стадії не підлягають терапії еритропоетинами. При терапії *еритропоетином* найбільш ефективним є застосування по 40 тис. ОД щотижня підшкірно, при неефективності терапії через 4 тижні підвищити дозу до 60 тис. ОД щотижня. Альтернативний режим застосування: 150 ОД/кг 3 рази на тиждень, при неефективності терапії через 4 тижні підвищити дозу до 300 ОД/кг 3 рази на тиждень. При застосуванні *дарбепоетину* початкова доза складає 6,75 мкг/кг один раз у три тижні або 2,25 мкг/кг один раз на тиждень. Корекція дози, тривалість терапії та відміна ЕП проводиться згідно з інструкцією для медичного застосування препарату. Трансфузія еритроцитарної маси має бути ретельно обґрунтованою, проводиться пацієнтам з анемією для підтримання рівню гемоглобіну у межах 70-90 г/л. У пацієнтів із симптомами гіпоксії, гострою крововтратою з ознаками гемодинамічної

нестабільності рівень гемоглобіну має бути у межах 80-100 г/л, а при гострих коронарних синдромах більшим 100 г/л. Терапія при абсолютному та функціональному дефіциті заліза – проводиться симптоматично згідно протоколу.

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

3. Профілактика та лікування інфекції при нейтропенії, що розвинулась внаслідок хіміотерапевтичного лікування. З метою попередження контакту з екзогенними мікроорганізмами пацієнтів, у яких передбачається тривала нейтропенія, необхідно термічно обробляти їжу; пацієнтів ізолювати в окремі палати, а медичний персонал повинен працювати в масках, ліки краще вводити через постійний венозний катетер. Медикаментозна профілактика інфекцій показана при кількості нейтрофілів $< 0,1/\text{мкл}$ ($< 0,1 \times 10^9/\text{л}$) або $< 1,0/\text{мкл}$, при очікуваній тривалості нейтропенії >7 днів, а також при поширеному ураженні слизових оболонок або шкіри, бронхообструктивному синдромі, інфекціях, пов'язаних з нейтропенією, в анамнезі та інших факторах ризику. Бажано встановити "мікробіологічний профіль" пацієнта до початку ХТ (зробити бактеріологічні посіви з поверхні шкіри, слизових оболонок ротоглотки, носових ходів, піхви/препуціального мішка, прямої кишки). Пацієнтам групи високого ризику профілактично призначають протимікробні лікарські засоби:

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

Для попередження та боротьби з нейтропенією призначається Г-КСФ.

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

План ведення пацієнтів з ФН:

1. Обстеження з метою уточнення характеру інфекції, яке включає:
 - ретельний огляд пацієнта та місця венозного катетеру;
 - бактеріологічне дослідження крові, сечі, мазки з носоглотки, ротоглотки, ушкоджених ділянок шкіри та копрокультура;
 - визначення антитіл до вірусу простого герпесу (HSV) та цитомегаловірусу (CMV), вірусологічне дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР);
 - рентгенографія/КТ легень та/або МРТ черевної порожнини, головного мозку, придаткових пазух носу.
2. Забезпечення постійного венозного доступу, якщо венозний катетер не був встановлений до цього моменту.
3. Не пізніше ніж впродовж 2 год з моменту появи симптомів ФН призначити емпіричну антибактеріальну терапію препаратами широкого спектру дії:

а) Пацієнти з низьким ризиком розвитку інфекційних ускладнень ФН, можуть отримувати антибіотики перорально (амоксацилін/клавуланова кислота + ципрофлоксацин).

б) Пацієнтам з високим ризиком розвитку інфекційних ускладнень ФН призначають антибіотики в/в;

в) Оцінка ефективності протимікробного лікування проводиться через 3 доби (при клінічному погіршенні стану пацієнта – раніше):

- нормалізація температури тіла після початку протимікробної терапії та її збереженні впродовж 3 діб у пацієнта з низьким ризиком інфекційних ускладнень (нормалізація рівня нейтрофілів) – можна перейти на антибіотики перорально (наприклад, фторхінолони);
- якщо за нормальної температури тіла зберігається високий ризик інфекційних ускладнень (нейтрофіли $< 0,1/\text{мкл}$, мукозит) – протимікробне лікування потрібно продовжувати;
- при збереженні лихоманки впродовж 3 діб на тлі призначеної протимікробної терапії – зміна лікарського засобу;
- після визначення збудника - модифікація схеми протимікробної терапії за результатами мікробіологічного дослідження.

г) Припинення протимікробної терапії проводиться при нормальній температурі тіла впродовж 3 діб, відсутності вогнищ інфекції, клінічній стабільності пацієнта та рівня нейтрофілів $> 1000/\text{мкл}$.

д) Якщо зберігається підвищена температура тіла, незважаючи на зміну протимікробних препаратів, необхідно продовжувати діагностичний пошук збудника з одночасним призначенням чутливих до нього антибіотиків.

4. Призначення супровідної інфузійної терапії (2-3 л/м² на добу).

5. Призначення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (Г-КСФ) по 5 мкг/кг на добу п/шкірно.

5. Профілактика та лікування мукозитів. Принципово важливо під час протипухлинного лікування щоденно дотримуватись гігієнічних правил догляду за ротовою порожниною. Для видалення зубного нальоту та підтримання вологості слизової оболонки рекомендується полоскання порожнини рота слабким розчином натрію гідрокарбонату (1/2 ч. ложки харчової соди на 1 склянку кип'яченої води), сольовим розчином (1 ч. ложка натрію хлориду на 1,0 л теплої води) або 0,12 % розчином хлоргексидину 2–3 рази на день, розчинами хлорофіліпту, гексєтидину, після полоскання не можна вживати їжу або пити впродовж 30 хв. Слід уникати полоскань, які містять алкоголь чи фенол. Їжа має бути механічно, хімічно та термічно щадною. При виявленні збудника мукозиту, стоматиту або перидонтиту лікування проводиться за загальними принципами терапії інфекцій. Якщо збудник не встановлено, рекомендовано полоскання розчином повідон-йоду. При кандидозі показано місцеве лікування флуконазолом впродовж 7 – 10 днів та прийом 250 мг перорально 1 раз на день протягом 5 днів. Для симптоматичного зняття болю призначають полоскання ротової порожнини кожні 4 год. знеболюючими розчинами. При вираженому болю призначаються системні анальгетики, включаючи опіоїдні препарати.

6. Профілактика та лікування диспепсичного синдрому. Адекватна протиблювотна терапія обов'язково повинна проводитись профілактично та розпочинатися у перший день застосування ХТ. При високо- та середньоеметогенній ХТ обов'язкове призначення комбінації дексаметазону з метоклопрамідом або з антагоністами серотонінових рецепторів (ондансетрон, тропісетрон). Для попередження гострої та відстроченої нудоти і блювання при високо- або середньоеметогенній ХТ призначають апрепітант (у комбінації з іншими протиблювотними препаратами). Для профілактики нудоти та блювання при низькоеметогенній ХТ призначають дексаметазон та/або метоклопрамід.

Профілактика закрепів: добова норма рідини повинна складати не менше 8 склянок (1600 мл) при відсутності протипоказань (набряки, гіпертонія). Необхідно обмежити вживання жирів, жирного м'яса, сиру та солодощів, вживати страви з нежирної яловичини, птиці, риби, овочів, а також продукти, що містять немелені зерна злаків (наприклад, «Геркулес»). Показані щоденні помірні фізичні навантаження. *Лікування:* симптоматично призначають проносні засоби: натрію пікосульфат, лактулоза, макрогол. Як ургентний засіб можуть бути призначені очисні клізми.

Лікування діареї здійснюється з урахуванням патогенезу діареї. Призначають препарати що пригнічують перистальтику кишечника (лоперамід). При больовому синдромі призначають анальгетики та спазмолітики (дротаверин, платифілін, метамізол натрію тощо). При діареї, яка триває більше 48 год., призначають октреотид. При поєднанні діареї з лихоманкою призначають антибіотики та проводять інфузійну терапію з метою компенсації електролітних порушень та запобігання гіповолемії та гіповолемічного шоку. Показаннями для проведення оральної регідrataції є початкові прояви діареї та помірне (III ст.) зневоднення.

7. Профілактика та лікування токсичних флебітів та екстравазації хіміопрепаратів як ускладнень хіміотерапії. Токсичні флебіти та екстравазації (вихід поза межі кров'яного русла) хіміопрепаратів (ХП) є найбільш поширеними місцевими токсичними наслідками ХТ. Токсичний флебіт обумовлений дією препарату на стінку судини зсередини, екстравазація – дією ХП на оточуючі тканини при перфорації судини. **Профілактика** токсичних флебітів та екстравазації ХП:

- Перед початком інфузії необхідно попередити пацієнта про можливі ускладнення ХТ та повідомити, на що слід звертати увагу і в яких випадках потрібно звертатися за медичною допомогою.
- Введення ХП має здійснюватися лише у закладах спеціалізованої допомоги досвідченим та кваліфікованим персоналом.
- Застосування того чи іншого виду катетерів (периферичний або центральний венний, артеріальний, імплантована інфузійна система венозного доступу - порт) повинно відповідати місцю їх встановлення.
- Обираючи судину для встановлення катетеру, слід уникати згинів та рухливих місць. Місце встановлення катетеру не повинно містити життєво важливих структур. Перевагу слід віддавати великій інтактній вені з задовільним кровотоком (оптимально – зона передпліччя).
- Інфузійний розчин ХП повинен готуватися відповідно до правил, зазначених в інструкції для застосування ХП.
- Швидкість інфузії обирається адекватно пропускній здатності вени, загальному об'єму інфузії, особливо при одночасному введенні кількох ХП, а також відповідно рекомендаціям зазначеним в інструкції для застосування ХП.
- Якщо венозний доступ на периферичній вені недостатній або незадовільний, слід розглянути можливість встановлення центрального венозного катетеру (ЦВК) або порту.

Лікування токсичного флебіту: негайно зупинити введення ХП та зняти катетер; оцінити місце пошкодження щодо наявності набряку, гіперемії, температури, пружності шкіри, суб'єктивних відчуттів та провести диференційну діагностику ускладнення з алергічною реакцією; маркувати місце пошкодження кульковою ручкою як відправну точку для подальшого моніторингу; при необхідності – призначити антигістамінні лікарські засоби; симптоматичне лікування місцевих проявів флебіту; системно призначають антикоагулянти прямої дії; симптоматичне лікування больового синдрому при відсутності протипоказань; щоденний огляд місця пошкодження. Тривалість лікування від 14 днів до 1-2 місяців.

Лікування екстравазації ХП з периферичного венозного катетеру: негайно зупинити введення ХП; оцінити місце пошкодження судини щодо наявності набряку, гіперемії, температури, пружності шкіри, суб'єктивних відчуттів, а саме болю, відсутності чутливості; шприцем повільно видалити кров та залишкову рідину з місця екстравазації, не тиснучи на місце ураження та працюючи у захисних окулярах і гумових рукавичках; видалити катетер та маркувати місце пошкодження кульковою ручкою як відправну точку для подальшого моніторингу; накласти стерильну серветку на місце пошкодження; привести кінцівку у підвищене положення; при наявності пухирів на кінцівці аспірувати їх вміст стерильною голкою; місцево – холодний компрес, при екстравазації ХП алкалоїдів барвінку - теплий компрес; антидот до екстравазованого ХП (за наявності); при необхідності – призначити знеболюючі та антигістамінні лікарські засоби; щоденний огляд місця пошкодження.

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

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

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

3. При недостатньому сечовиділенні вводять фуросемід одноразово 1,0 мг/кг (до 10,0 г/кг/день), при необхідності – 20,0 % розчин манітолу, допаміну 3,0-5,0 мкг/кг/хв. до отримання необхідного діурезу. При низькому значенні альбуміну вводять 10,0-20,0 % розчин альбуміну людини до ліквідації його дефіциту. 4. Якщо рН сечі < 6,5, проводиться в/венна інфузія натрію гідрокарбонату 60,0 ммоль/л інфузії (1,0 ммоль = 1,0 мл 7,5 % розчину). Щільність сечі має бути < 1010, а рН сечі слід утримувати в діапазоні 6,5-7,0, що підвищує розчинність сечової кислоти. Ці показники бажано вимірювати при кожному сечовиділенні, або принаймні кожні 3 години.

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

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

Критерії відповіді на терапію у пацієнтів із злоякісними лімфомами (CHESON, 2007) (при доступності ПЕТ)

Повна відповідь (ПВ). Повне зникнення усіх визначених ознак захворювання, а також симптомів захворювання, якщо такі були перед початком лікування:

1. якщо не було перед початком лікування ПЕТ- або ФДГ-позитивних вогнищ – після лікування резидуальна маса може бути будь-яких розмірів при ПЕТ-негативному дослідженні.

2. якщо ПЕТ не проводилася або була негативна, ЛВ які були більше 1,5 см повинні зменшитися до 1,5 см в найбільшому діаметрі, а якщо від 1,1 та до 1,5 см в найбільшому діаметрі та більше 1,0 см в найкоротшому діаметрі – повинні зменшитися до 1,0 см в короткому діаметрі після лікування.

- Селезінка та/або печінка – якщо вони були збільшені перед лікуванням пальпаторно або по КТ, не повинні визначатися (такими ж методами), а ЛВ пов'язані з лімфою повинні зникнути. При цьому визначення ураження селезінки часто затруднене за рахунок того, що нормальна за розмірами селезінка може бути уражена лімфою, а збільшена селезінка може відображати особливості анатомії, ОЦК, використання ГКСФ, а також за іншими причинами, не пов'язаними з лімфою.

- КМ, якщо був уражений перед лікуванням – повторна біопсія КМ, зразок біопсії повинен бути більше 20 мм. Якщо не визначається морфологічно – ІГХ, якщо ІГХ «-», то проточною цитометрією визначається невеликий клон лімфоцитів та відповідь не вважається повною, поки не отримані дані про відсутність ураження.

Часткова відповідь (ЧВ).

- Зменшення суми діаметрів 6 найбільших домінантних вогнищ за 2-ма перпендикулярними діаметрами; по можливості вибирати вогнища з різних областей тіла та включати медіастинальні та ретроперитоніальні області.

- Відсутність збільшення розмірів інших вогнищ, печінки та селезінки.

- >50 % зменшення суми діаметрів (для одного л/в найбільшого поперечного діаметра); відсутність збільшення розмірів печінки або селезінки.
- КМ необхідно оцінювати, якщо він був позитивний до лікування.
- Пацієнти, які досягли ПВ за вище перерахованими критеріями, але із ураженням КМ – відносяться до ЧВ.
- Відсутність нових вогнищ захворювання:
 - 1- якщо не проводилося перед лікуванням ПЕТ або не було ФДГ-позитивних вогнищ – після лікування ПЕТ може бути позитивним мінімум в 1-му ураженому вогнищі.
 - 2 - якщо ПЕТ не проводилося при лімфомі або ПЕТ-негативна, то використовуються КТ критерії.

Стабілізація захворювання(С3). Не відповідає критеріям ПВ, ЧВ, але й не відповідає прогресії захворювання. Пацієнтам, яким ПЕТ на початку не проводилося або ПЕТ – негативна: оцінювати результати тільки за КТ. Якщо ПЕТ сигнал поступає із раніше виявлених за ПЕТ вогнищ.

Рецидив захворювання (після ПВ)/Прогресія захворювання (після ЧВ, С3).

- Поява нових вогнищ більше 1.5 см в будь-якому діаметрі під час або після лікування, навіть якщо інші вогнища зменшуються в розмірах. Підвищене накопичення ФДГ в раніше не уражених областях, вважається прогресією або рецидивом тільки після підтвердження іншими методами (біопсія). У пацієнтів з лімфомою без ураження легень, нові позитивні вогнища частіше всього доброякісні, тому терапевтичне лікування не повинно бути оснований тільки на ПЕТ без ПГЗ.
- >50 % збільшення суми діаметрів більше, ніж одного л/в або >50 % збільшення максимального діаметра л/в, короткий діаметр був більше 1 см.
- ПЕТ-позитивна, які були «+» перед лікуванням. ПЕТ «+» перед початком лікуванням, окрім випадків, коли вогнища на початку менше 1.5 см в найбільшому діаметрі, вони не визначаються ПЕТ-системами.
- Вимірювальні екстранодальні вогнища повинні оцінюватися за аналогією з л/в. Селезінка вважається лімфовузлом.

Якщо захворювання можна оцінити тільки якісно, наприклад плевральний ексудат або ураження КМ – фіксується тільки наявність/відсутність.

Мієломна хвороба (МХ), або генералізована плазмоцитома, або хвороба Рустицького – Калера, або множинна мієлома (ММ) – злоякісне захворювання, в основі якого лежить моноклональна проліферація клітин В-лімфоїдного паростка гемопоєзу, зокрема плазмоцитів, що продукують однорідний імуноглобулін, найчастіше класу G або A. ММ характеризується проліферацією плазматичних клітин у кістковому мозку, наявністю моноклонального протеїна у сироватці і/або в сечі, а також деструктивними змінами кісток.

Етіологія. Причини, що зумовлюють виникнення МХ, дотепер не з'ясовані. Припускається, що потенційними факторами ризику є такі: контакт із радіоактивними речовинами, вірусами, пестицидами, бензолом, деякими органічними речовинами, що можуть спричинити МХ, але за умови генетичної схильності, пов'язаної з дефектом Т-клітинної супресорної функції. Расові розбіжності у частоті захворюваності на МХ можуть бути підтвердженням генетичної схильності до захворювання.

Патогенез. Патологічний клітинний пул при МХ являє собою кінцевий етап диференціювання моноклона, ранні стадії якого перебувають на рівні пре-В, про-В-лімфоцитів стовбурової кровотворної клітини. Тобто при МХ субстратом пухлинної трансформації є клітина-попередниця В-лімфоцитів, яка хоча і злоякісна, здатна диференціюватись до кінцевої форми-плазмоцита, який секретує моноклональний імуноглобулін A, G, E, D та білок Бенс-Джонса (Bj).

Цитогенетогенетичні аномалії FISH методом виявляються у майже 90 % хворих. Характерними є транслокація (t)14q 32 (switch-регіон Н ланцюга Ig), порушення 11q, моносомія 13 або делеція 13 q, реаранжировка 11q13, транслокація (t)11;32 та q13; q32, делеція 17p. Цитогенетичні зміни мають прогностичне значення, особливо прогностично несприятливими є моносомія 13, делеція 13 q, реаранжировка 11q13. Виявлення множинних кількісних та структурних змін одного хворого свідчать про рефрактерність до терапії.

Регуляція росту мієломного вогнища відбувається за рахунок ряду LB, що продукується в основному стромальними клітинами кісткового мозку та почасти автокринно самими мієломними клітинами. IL-6 є основним стимулятором проліферації та диференціювання мієломних клітин і клітин-попередниць пухлинного клону. Високий рівень IL-6 у сироватці крові та велика кількість рецепторів до IL-6 на поверхні плазматичних клітин спостерігаються при агресивній формі МХ. Такі цитокіни, як ІМ-КСФ, ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-5, стимулюють проліферацію плазматичних клітин, а ІМ-КСФ та ІЛ-1 посилюють активність ІЛ-6, ІЛ-3 та ІЛ-5, стимулюють продукцію мієломними клітинами рецепторів до ІЛ-6. Основним імунофенотиповим маркером плазматичних (мієломних) клітин є експресія CD138 (синдекан-1) разом із високою експресією CD38 та відсутністю CD19. Крім того, пухлинні мієломні клітини експресують CD56, CD79a, CD43, EMA. В ході прогресування хвороби наростає експресія CD528.

Класифікація:

Міжнародна система стадіювання множинної мієломи за ISS

I стадія	$\beta 2$ -мікроглобулін $< 3,5$ мг/л та альбумін сироватки $> 3,5$ г/дл
II стадія	$\beta 2$ -мікроглобулін $< 3,5$ мг/л та альбумін сироватки $< 3,5$ г/дл або $\beta 2$ -мікроглобулін $3,5-5,5$ мг/л
III стадія	$\beta 2$ -мікроглобулін $> 5,5$ мг/л

Визначення стадії множинної мієломи за Durie-Salmon

Показник	Стадія I: усі критерії відповідають	Стадія II: 1 або більше критеріїв відповідають	Стадія III: 1 або більше критеріїв відповідають
Гемоглобін	>100 г/л	85-100 г/л	<85 г/л
Кальцій	<3.0 ммоль/л	<3.0 ммоль/л	>3.0 ммоль/л
М-протеїн			
IgA	<30 г/л	30-50 г/л	>50 г/л
IgG	<50 г/л	50-70 г/л	>70 г/л
Легкі ланцюги в сечі (білок Бен-Джонса)	<4 г/добу	4-12 г/добу	12 г/добу
Рентгенографія кісток	Норма		Ураження 3-х зон
Субкласифікація	Стадія А Стадія Б	Креатинін сироватки <200 ммоль/л Креатинін сироватки ≥ 200 ммоль/л	

Клінічна картина. В клінічній картині МХ окреслюються 2 фази патологічного процесу: 1 фаза - характеризується соматичною компенсацією, відсутністю або повільним прогресуванням кістково-деструктивного процесу, нормальними показниками периферійної крові, стабільно невисокими показниками Ріг - це відносно доброякісний період; 2 фаза - активації патологічного процесу – швидка руйнація кісток, утворення метастазів у внутрішніх органах, наростання анемії, еритрокаріоцитозу, високого плазмобластозу.

Клінічні ознаки захворювання досить різноманітні. Хворі, як правило, скаржаться на постійний біль у кістках, спині та попереку, що поєднується зі зменшенням зросту та остеопорозом (особливо в чоловіків та в жінок до періоду менопаузи). Можлива компресія спинного мозку та спинномозкових нервів з виникненням відповідної неврологічної симптоматики (аж до нижнього парапарезу та порушення функції тазових органів). Звичайним явищем для пацієнтів є патологічні переломи. Як правило, мієлома проявляється множинними літичними пухлинами в кістках, остеопорозом та дифузним плазмоцитозом кістковому мозку. Значна кількість патологічного моноклонального імуноглобуліну (мієломні білки), клітинами, циркулює в плазмі, внаслідок чого може збільшуватися об'єм та загальна в'язкість крові (гіпервіскозний синдром). Клініка даного синдрому: кровоточивість слизових оболонок (носові та кровотечі із ясен), геморагічна ретинопатія, розширення вен сітківки, порушення периферійного кровотоку, синдром Рейно; зі сторони нервової системи (головний біль, запаморочення, ністагм, зниження слуху, атаксії, парестезії, диплопія); серцева недостатність; геморагічні прояви (синці та пурпура).

Мієломні білки взаємодіють з факторами згортання крові та, огортаючи тромбоцити, впливають на їхню функцію й підсилюють кровоточивість. Також патологічні імуноглобуліни можуть відкладатися в міокарді, нервах (периферійна полінейропатія), нирках (нефросклероз, ниркова недостатність), призводити до амілоїдозу внутрішніх органів. Крім мієломного білка, плазматичні клітини мають здатність також продукувати різні цитотоксичні фактори, наприклад фактор, який активізує функцію остеокластів. Остеокласти зумовлюють резорбцію кісткової тканини, в результаті чого з'являються болі в кістках, патологічні переломи та виникає гіперкальціємія. Гіперкальціємія при ММ пов'язана з продукцією плазматичними клітинами остеобластактивуючого фактору. Важливий рівень не загального, іонізованого кальцію. Клінічні прояви - поліурія, закрепи, нудота і блювання, летаргія, мозкові порушення, дегідратація, кома.

У клінічній картині ММ можуть мати місце такі клінічні симптоми і синдроми:

- 1) ураження кісток: звичайно упорна, незрозуміла біль в спині, поодинокий (солітарний) або множинні осередки деструкції в плоских кістках, можливий дифузний остеопороз;
- 2) ураження нирок (мієломна нефропатія, або парапротеїнемічна нирка): протеїнурія і поступово розвивається ниркова недостатність;
- 3) анемія (як правило, нормоцитарна нормохромна), рідше лейкопенія і тромбоцитопенія;
- 4) гіперкальціємія;
- 5) рецидивуючі або хронічні бактеріальні інфекції;
- 6) синдром підвищеної в'язкості крові: кровоточивість слизових оболонок, крововиливи в сітківку очей, порушення периферичного кровотоку з розвитком синдрому Рейно, можливо трофічні виразки і гангренни дистальних відділів кінцівок;
- 7) симптоми здавлення спинного мозку або його корішків;
- 8) ознаки амілоїдозу з розвитком нефротичного синдрому і резистентної до терапії серцевої недостатності;
- 9) випадково виявлене стійке підвищення ШОЕ або в'язкості плазми.

Діагностична програма.

Лабораторні дослідження:

1. Загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням формули, тромбоцитів та ШОЕ (анемія, лейкопенія або тромбоцитопенія, прискорення ШОЕ);
2. Біохімічне дослідження крові із визначенням рівня загального білку, креатиніну, сечовини, кальцію, загального, прямого та непрямого білірубіну, ЛДГ, бета 2-мікроглобуліну, сечової кислоти, СРБ;
3. Визначення білкових фракцій методом електрофорезу (кількість М-протеїну);
4. Аспірація кісткового мозку;
5. Трепанобіопсія кісткового мозку (за необхідності);
6. Визначення рівня білка у добовій сечі та білка Бенс-Джонса;
7. Визначення рівня та типу нормальних імуноглобулінів IgG, IgA, IgM в сироватці крові та сечі.

Інструментальні методи дослідження:

1. Рентгенографія кісток скелету: черепа та усіх відділів хребта (шийного, грудного, поперекового) в прямій та боковій проєкціях, плечових, стегнових кісток та тазу, кісток грудної клітки (ребра, лопатки, ключиці);
2. МРТ при підозрі на компресію спинного мозку;
3. Консультація спеціаліста з репродуктивної медицини з питань збереження дітородної функції перед хіміотерапевтичним лікуванням за бажанням хворого.

За необхідності:

1. Остеосцинтиграфія;
2. УЗД органів черевної порожнини;
3. КТ ший, ОГК, ОЧП та малого тазу з в/в посиленням.

Бажані дослідження:

1. Імунофіксація білків сироватки крові та сечі.
2. Імунофенотипування патологічних клітин кісткового мозку.
3. Імуногістохімічне дослідження (ІГХД) біоптату вогнища патологічного ураження.

4. Цитогенетичне дослідження клітин кісткового мозку.

5. Молекулярні дослідження клітин кісткового мозку.

Діагноз симптоматичної ММ встановлюється за наявності:

- наявність плазматичних клітин в кістковому мозку $\geq 10\%$ та/або плазмацитоми, підтвердженої гістологічно);
- наявність моноклонального парапротеїну в сироватці ($\text{IgG} \geq 3 \text{ г/дл}$ або $\text{IgA} \geq 1 \text{ г/дл}$) та/або в сечі (білок Бенс-Джонса $\geq 1 \text{ г/24 г.}$);
- наявність однієї з дисфункцій внутрішніх органів внаслідок множинної мієломи (CRAB):
 - [C] – збільшення рівня кальцію в крові (кальцій сироватки $> 10,5 \text{ мг/л}$ або вище норми),
 - [R] – ниркова недостатність (рівень креатиніну в сироватці $> 2 \text{ мг/100 мл}$),
 - [A] – анемія (рівень гемоглобіну $< 10 \text{ г/100 мл}$ або $2 \text{ г} < \text{норми}$),
 - [B] – літичні ураження кісток або остеопороз.

Діагноз ММ за відсутності специфічних клінічних проявів може бути запідозрений на підставі оцінки гематологічних показників (загальний гемоглобін, кількість еритроцитів, рівень лейкоцитів, тромбоцитів, ШОЕ, а також рівня загального білка, креатиніну та сечовини) за результатами клінічного аналізу периферичної крові та літичних уражень кісток за результатами рентгенологічного дослідження. Крім злоякісних новоутворень, при яких до патологічного процесу залучаються кістки, деструкції можуть бути обумовлені гіперпаратиреозом, хворобою Педжета, інфекційними захворюваннями (остеомієліт, туберкульоз).

Диференційна діагностика. Початкова стадія мієломної хвороби нерідко проходить під «маскою» неврологічних захворювань, захворювань нирок, іноді - анемії нез'ясованого генезу. Дослідження пунктату кісткового мозку, білків сироватки та сечі дозволяють встановити діагноз.

Іноді викликає труднощі диференціація мієломної хвороби та доброякісної парапротеїнемії. Основними відмінними ознаками доброякісної парапротеїнемії є відсутність мієломно-клітинної проліферації, пригнічення кровотворення, деструктивних процесів у кістках, відсутність білка Бенс-Джонса, нормальна або підвищена концентрація нормальних імуноглобулінів. Однак на початкових стадіях МХ ці критерії не є визначальними, лише клінічне спостереження за їх еволюцією дозволяє встановити діагноз: при МХ зміни наростають, а при доброякісних парапротеїнеміях залишаються без змін.

МХ потрібно також диференціювати з локальними онкологічними хворобами (пухлинами спинного мозку, нирок), амілоїдозом, метастазами пухлин у кістки, хронічним гломерулонефритом, туберкульозом хребта і кісток, інфекційними хворобами (бруцельозом), остеопорозом.

Лікування. Вибір лікування ММ визначається за віком та загальним станом пацієнта (перш за все необхідно визначити, чи є пацієнт кандидатом для проведення високодозової хіміотерапії (ВДХТ) з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин (АТСК), наявністю супутньої патології, також додатковими даними, які характеризують окремі властивості пухлини і організму пацієнта. Перед призначенням лікування обов'язкова морфологічна верифікація діагнозу, визначення стадії захворювання, групи ризику.

Протипоказання до спеціального протипухлинного лікування:

- а) Порушення функції печінки, нирок, серцево-судинної системи важкого ступеня.
- б) Прояви будь-якого типу токсичності протипухлинного лікування (III-IV ступеню за СТСАЕ до усунення проявів токсичності).

Пацієнти з ММ поділяються на: кандидатів та не кандидатів на АТСК. Кандидатами на АТСК вважаються хворі на активну ММ віком до 65 років за відсутності тяжкої супутньої патології. В окремих випадках за рішенням клініки, що проводить АТСК, вік пацієнта може бути понад 65 років.

Курси ПХТ для кандидатів на АТСК: VAD, DAV, DVD, TD, TbiD, TCD, VD, PAD, VTD, високі дози дексаметазону/метилпреднізолон (пульс-терапія).

Курси ПХТ для не кандидатів на АТСК: MP, високі дози дексаметазону/метилпреднізолон (пульс-терапія), TMP, TD, TbiD. VMP, VAD, VTD.

Курси ПХТ для пацієнтів похилого віку: низькі дози МР/ТМР, низькі дози дексаметазону, TCD, TbiD, VCD.

Підтримуюча терапія: Тривала монотерапія талідомідом або бортезомібом.

Схеми лікування при рецидиві/прогресії: MM: V-MPT, BP, VMP, VTD, VCD, VD, TDD, TCD, TD, VAD, монотерапія талідомідом або бортезомібом.

Схеми поліхіміотерапії:

- **VAD:** вінкрістін 0,5 мг/д в/в 24-годинна інфузія 1-4 дні, доксорубіцин 9 мг/м²/д в/в 24-годинна інфузія 1-4 дні, дексаметазон 40 мг/д перорально або в/в 1-4, 9-12, 17-20 дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день;
- **DVD:** вінкрістін 0,5 мг/д в/в 24-годинна інфузія 1-4 дні, дексаметазон 40 мг/д перорально 1-4 дні, доксорубіцин 9 мг/м² 24-годинна інфузія 1-4 дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день;
- **TD:** талідомід 100-200 мг/д перорально постійно, дексаметазон 40 мг/д 1-4, 12-15 дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день;
- **TCD:** талідомід 100-200 мг/д перорально постійно, циклофосфамід 500 мг/д перорально 1-й, 8-й, 15-й дні, дексаметазон 40 мг/д перорально 1-4-й, 12-15-й дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день;
- **Високі дози дексаметазону/метил преднізолон (пульс-терапія) – схема вибору при ХНН:** дексаметазон 40 мг/д перорально або в/в 1-4-й, 9-12-й, 17-20-й дні, метилпреднізолон 1,0 г/м²/д (макс. 1,5 г) перорально 1-5 дні. Гемодіаліз. Наступний курс розпочинається на 22-й день;
- **HDM:** мелфалан 200 мг м²/д в/в 1-й день або мелфалан 100 мг м²/д в/в 1-2-й дні;
- **МР:** мелфалан 9 мг/м²/д (0.25 мг/кг) перорально 1-4-й дні, преднізолон 1-2 мг/кг/д (макс. 100 мг) 1-4-й дні. Наступний курс розпочинається на 29-42-й день;
- **ТМР:** мелфалан 9 мг/м²/д 1-4-й дні, преднізолон 60 мг/м²/д р.о 1-4-й дні, талідомід 100-200 мг/д перорально 1-28-й днів. Наступний курс розпочинається на 29-й день;
- **Низькі дози дексаметазону:** дексаметазон 20 мг/д перорально тривало;
- **Монотерапія талідомідом:** талідомід 50-100 мг/д перорально, тривало – до появи ознак або прогресії захворювання, або до появи ознак токсичності лікування III-IV ступеня;
- **TDD:** талідомід 100-200 мг/д перорально постійно, доксорубіцин ліпосомальний 40 мг/м² в/в 1-й день, дексаметазон 40 мг/д перорально 1-4-й, 9-12-й дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день;
- **TbiD:** талідомід 100-200 мг перорально 1-21-й дні, кларитроміцин 250 мг 2 р/д перорально постійно, дексаметазон 40 мг/д перорально 1-4-й, 15-18-й дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день;
- **VD (схема вибору при ХНН):** бортезоміб 1.3 мг/м²/д в/в 1,4,8,11 дні, дексаметазон 40 мг/д перорально 1,2,4,5,8,9,11,12 дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день;
- **PAD:** бортезоміб 1.3 м²/д в/в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й дні, дексаметазон 40 мг/д перорально 1-4-й, доксорубіцин 9 мг/м²/д 24-годинна інфузія 1-4-й дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день;
- **VTD:** бортезоміб 1.3 мг/м²/д в/в 1,4,8,11-й дні, дексаметазон 40 мг/д перорально 1-4-й, 9-12-й дні, талідомід 200 мг/д перорально 1-21-й дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день;
- **VMP:** бортезоміб 1.3 мг/м²/д в/в 1, 4, 8, 11-й дні, мелфалан 9 мг/м²/д перорально 1-4-й дні, преднізолон 60 мг/м²/д перорально 1-4-й дні. Наступний курс розпочинається на 22-й день;
- **VCD:** бортезоміб – 1,3 мг/м²/д в/в, 1,4, 8, 11-й, дексаметазон 20 мг/д перорально 1-2,4-5,8-9, 11-12-й, циклофосфан 50 мг/д перорально 1-11-й дні, 11 циклів терапії. Наступний курс розпочинається на 22-й день;
- **Монотерапія бортезомібом:** бортезоміб 1,3 мг/м²/д в/в 1 раз на тиждень тривало до появи ознак або прогресії захворювання, або до появи ознак токсичності лікування III-IV ступеня;
- **BP:** бендамустин 120-150 мг/м²/д в/в 1-2-й дні, преднізолон 60 мг м²/д в/в або перорально 1-4-й дні. Наступний курс розпочинається на 29-й день;

- **V-MPT:** бортезоміб 1.3 мг/м²/д в/в 1, 4, 15, 22-й дні, мелфалан 6 мг/м²/д перорально 1-5-й дні, преднізолон 60 мг/м²/д р.о 1-5-й дні, талідомід 100 мг/д перорально постійно. Наступний курс розпочинається на 29-й день.

Критерії відповіді на лікування у пацієнтів із множинною мієломою згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з мієломи (IMWG), 2011:

1. **сПВ (строга повна відповідь)** - ПВ, як визначено нижче плюс нормальне співвідношення вільних легких ланцюгів імуноглобулінів, а також відсутність клональних клітин в кістковому мозку при проведенні дослідження методом імуногістохімії, імунофлюоресценції;
2. **ПВ (повна відповідь)** - негативні результати дослідження сироватки крові та сечі методом імунофіксації та відсутність будь-яких проявів плазматитоми в тканинах та <5 % плазматичних клітин в кістковому мозку;
3. **Дуже добра часткова Відповідь (ддЧВ)** - М-протеїн визначається в сироватці крові та сечі методом імунофіксації та не визначається за допомогою електрофорезу або відмічено зниження ≥ 90 % М-протеїну в сироватці плюс рівень М - протеїну в сечі <100 мг/24 год.;
4. **ЧВ (часткова відповідь)** - ≥ 50 % зниження рівня М- протеїну в сироватці крові та зниження М-протеїну в добовій сечі ≥ 90 % або до <200 мг/24 год;
5. **Без змін або стабілізація** - Не відповідає критеріям повної відповіді, дуже доброї часткової відповіді, часткової відповіді або прогресії захворювання;
6. **Прогресія захворювання** - Клінічний рецидив відповідає одному з наступних критеріїв:

Прямі ознаки загострення захворювання та/або порушення в органах- мішенях:

- а) поява нових плазматом м'яких тканин або нових кісткових уражень;
- б) доведене збільшення в розмірах існуючих плазматом або кісткових уражень;
- в) доведене збільшення означає 50% (як мінімум 1,0 см) збільшення періодично вимірююваного діаметру вогнища ураження;
- г) гіперкальціємія ($>11,5$ мг/100мл) (2,65 ммоль/л);
- д) зниження рівня гемоглобіну ≥ 2 мг/100 мл або більше).

Рецидив після ПВ (використовується лише якщо кінцевою метою дослідження є визначення безпідйного виживання) - Будь- який один або декілька наступних критеріїв: поява М-протеїну в сироватці крові та сечі при дослідженні методом імунофіксації або електрофорезу; збільшення $\geq 5\%$ плазматичних клітин в кістковому мозку; поява будь-яких інших ознак прогресії захворювання (це може бути нова плазматитома, літчні ураження кістки або гіперкальціємія).

Терапія супроводу – це заходи та методи, що допомагають пацієнту та його родині впоратися з раком та його лікуванням від попередньої діагностики і тривалої терапії до одужання, тривалої хронічної хвороби або смерті та важкої втрати. Це допомагає пацієнту отримати максимальну користь від лікування та якомога кращу якість життя з наслідками захворювання. Їй надається рівний пріоритет поряд з діагностикою та лікуванням. Терапія супроводу може застосовуватись при кожній схемі лікування ММ залежно від клінічних проявів хвороби.

1. Медикаменти, що гальмують резорбцію кісток: золедроновая кислота (4 мг кожні 28-30 днів), памідронова кислота (90 мг кожні 28-30 днів), клодронова кислота (1600 мг, кожні 28-30 днів). Тривалість лікування – до 2-х років. Також зменшують кістковий біль та профілактика переломів.

2. Медикаменти, що стимулюють еритропоез: у пацієнтів зі стійкою симптоматичною анемією (як правило, концентрація гемоглобіну < 110 г/л), у яких дефіцит кровотворення був виключений, слід розглядати пробне лікування стимуляторами еритропоезу (СЕР), можна обрати один з дарбепоетинів (6 х 25 мкг/кг кожні 3 тижні), епоетин-альфа (40 000 МО один раз на тиждень або епоетин-бета (30 000 МО один раз на тиждень) підшкірно. Можна розглядати подвоєння дози через 4 тижні у хворих зі збільшенням гемоглобіну < 10 г / л . Лікування СЕР має бути припинено після 6-8 тижнів, якщо не отримано підвищення рівня гемоглобіну. Концентрація гемоглобіну не повинна підніматися вище 120 г/л. Пацієнти з анемією, що викликана нирковою недостатністю повинні

отримати пробне лікування СЕП. Справжній або функціональний дефіцит заліза, що може виникнути під час лікування СЕП усувається внутрішньовенним введенням препаратів заліза.

3. При синдромі гіперв'язкості особливо в випадку парапротеїнемічної коми, доцільне проведення плазмаферезу. Показаннями до проведення є: парапротеїнемічна кома, клінічні прояви (кровоточивість, підвищення артеріального тиску, порушення зору, неврологічні порушення), підвищення рівня загального білка вище 120 г/л. Плазмаферез проводиться щоденно або через день. В якості інфузійної терапії використовують розчини електролітів, при гіпоальбумінемії – розчини альбуміну.

4. При гіперкальціємії для посилення діурезу з метою пригнічення каналцевої реабсорбції натрію та калію та збільшення екскреції кальцію використовують розчини електролітів у поєднанні із сечогінними засобами. Показано негайне проведення системної ХТ та призначення бісфосфонатів (найбільш рекомендована золедроновна кислота). Призначення глюкокортикостероїдів також повинно призначатися під контролем рівню кальцію. Також слід пам'ятати про забезпечення активного способу життя хворих, тому що тривала іммобілізація зазвичай посилює гіперкальціємію.

5. Локальна променева терапія є найбільш ефективним лікуванням позакісткових уражень та її слід розпочинати якомога швидше, бажано протягом 24 годин з моменту встановлення діагнозу. Рекомендована доза 30 Гр за 10 фракцій.

6. Хірургічне втручання рекомендується для екстреної декомпресії в умовах кісткової компресії та/або для стабілізації хребта. Проведення вертебропластики або кіфопластики можна розглядати для пацієнтів з постійним болем.

7. Для зменшення кісткового болю та профілактики переломів використовують бісфосфонати (памідронова, золедроновна кислоти). Додатково можуть бути призначені анагетика та інгібітор остеокластів кальцитонін. Середня доза морфіну (або еквівалент середньої дози інших опіоїдів) у хворих з поширеним раком, яких лікують спеціалісти з паліативної медицини, становить близько 120 мг/добу. Тому рекомендується, що якщо загальна добова доза опіюїду у пацієнта з мієломою перевищує цю середню дозу, то це має бути причиною для обговорення з пацієнтом або направлення його до місцевої команди з паліативної допомоги (ця гранична доза еквівалентна приблизно 60 мг 2 рази на день морфіну перорально; 30 мг 2 рази на день оксикодону перорально; 25 мкг/год пластир фентанілу). При патологічних переломах можливо використання променевої терапії та хірургічного лікування. Локальна променева терапія корисна з метою знеболення; рекомендується доза 8 Гр за одну фракцію.

Матеріали для самоконтролю:

А. Завдання для самоконтролю:

1. Який симптом не входить до переліку В-симптомів інтоксикації при лімфомі Ходжкіна?

А. свербіж шкіри

В. підвищення температури тіла 38°C не менш 3 днів підряд без ознак запального процесу

С. нічний профузний піт

Д. зниження маси тіла на 10 % за останні 6 місяців хвороби

Е. вірно а, с

2. Який з перерахованих факторів не сприяє виникненню неходжкінських лімфом?

А. вірус Епштейна-Барра

В. гормональні порушення

С. вірус імунодефіциту людини

Д. *Helicobacter pylori*

Е. вірус гепатиту С

3. Яка стадія лімфому Ходжкіна по класифікації Ann Arbor встановлюється, якщо уражені праві пахові і пахові лімфатичні вузли, інтоксикаційні симптоми відсутні?

А. ІІВ

В. ІІВ

С. ІА

Д. ІІА

Е. IV

4. Які показники відповідають III стадії множинної мієломи за ISS?

А. $\beta 2$ -мікроглобулін $< 3,5$ мг/л та альбумін сироватки $> 3,5$ г/дл

В. $\beta 2$ -мікроглобулін $< 3,5$ мг/л та альбумін сироватки $< 3,5$ г/дл

або $\beta 2$ -мікроглобулін $3,5-5,5$ мг/л

С. $\beta 2$ -мікроглобулін $> 5,5$ мг/л

Д. $\beta 2$ -мікроглобулін $3,5-5,5$ мг/л та альбумін сироватки $< 3,5$ г/дл

Е. $\beta 2$ -мікроглобулін $> 5,5$ мг/л та альбумін сироватки $> 3,5$ г/дл

5. Клітини Березовського-Штернберга-Ріда є наслідком трансформації:

А. В-лімфоцитів зародкового центру фолікула лімфовузла

В. лейкоцитів

С. плазмоцитів

Д. стовбурової клітини

Е. Т-кілерів

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

Б. Задачі для самоконтролю:

1. У жінки В., 40 років, з сечокам'яною хворобою з'явився біль в грудному відділі хребта. Об'єктивно: болючість при постукуванні по грудному відділу хребта. У легенях везикулярне дихання. АТ 130/80 мм рт. ст. Печінка +2 см. В загальному аналізі крові: Нб – 94 г/л, еритроцити – $3,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $6,6 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 44 мм/год. В загальному аналізі сечі: відносна щільність – 1017, білок – 2,4 г/л, лейкоцити – 2-3 в п/з, еритроцити – 0-2 в п/з. Ваш попередній діагноз?

А. амілоїдоз нирок

В. мієломна хвороба

С. гострий гломерулонефрит

Д. хронічна ниркова недостатність

Е. хронічний гломерулонефрит

2. Хворий О., 34 років, скаржиться на профузний нічний піт, втрату ваги за останні 3 міс на 9 кг, свербіж шкіри, температура тіла 38°C останні 5 днів. При огляді: зниженого харчування, шкіра бліда. На шиї та в пахових ділянках пальпуються щільноеластичні лімфатичні вузли близько 1 см в діаметрі, не спаяні з шкірою, малорухливі, безболісні. Який найбільш ймовірний діагноз?

А. лімфома Беркіта

В. хронічний лімфаденіт

С. метастази раку

Д. лімфогранулематоз

Е. лімфосаркома

3. Жінка 68 років госпіталізована зі скаргами на болі в кістках, особливо ребрах, загальну слабкість. Об'єктивно: шкіра та видимі слизові оболонки бліді, біль при натискуванні на кістки грудної клітки. В аналізі крові: НБ - 82 г/л, еритроцити - $2,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити - $6,11 \times 10^9$ /л, ШОЕ - 73 мм/год., глюкоза крові - 7,2 ммоль/л, креатинін - 112 мкмоль/л, загальний білок - 100 г/л; гама - глобуліни 48 %. В аналізі сечі: відн. щільність - 1025, білок - 4,5 г/л, лейкоцити - 25-30 у п/з, еритроцити - 0-3 у п/з, білок Бенс - Джонса (+). Який діагноз найбільш імовірний у даному випадку?

А. хронічний пієлонефрит

В. діабетичний гломерулосклероз

С. мієломна хвороба

Д. хронічний гломерулонефрит

С. амілоїдоз нирок

4. Хворий К., 25 років, поступив в клініку зі скаргами на загальну слабкість, пітливість, свербіж шкіри, схуднення, збільшення підщелепних, шийних, пахових, пахових лімфовузлів. Об'єктивно: гепатомегалія. Біопсія лімфовузлів: гігантські клітини Березовського-Штернберга-Ріда, поліморфноклітинна гранульома, утворена лімфоцитами, ретикулярними клітинами,

нейтрофілами, еозинофілами, фіброзною тканиною, плазматичними клітинами. Який найбільш ймовірний діагноз?

- А. лімфогранулематоз
- В. метастази раку в лімфовузлі
- С. туберкульоз лімфатичних вузлів
- Д. макрофолікулярная форма ретикульозу
- Е. лімфоретикулосаркома

5. Хворий 53-х років звернувся до невропатолога зі скаргами на біль в попереку. З приводу радикуліту проведено курс фізіотерапевтичного лікування. Однак стан хворого не покращився. Хворому проведено рентгенографію кісток хребта і таза, знайдено остеопороз і значні кісткові "пробоїни". В крові помірна нормохромна анемія, в сечі - протеїнурія. Загальний білок крові - 107 г/л. Про яке захворювання слід думати в першу чергу?

- А. сечокам'яна хвороба
- В. гострий радикуліт
- С. метастази у кістці
- Д. лімфогранулематоз
- Е. множинна мієлома

Відповіді: 1- В, 2 – Д, 3 – С, 4 – А, 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. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Множинна мієлома», затверджений наказом МОЗ України №710 від 02.11.2015
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна», затверджений наказом МОЗ України №866 від 08.10.2013

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