

# Рання діагностика хронічної мієлоїдної лейкемії в практиці сімейного лікаря з урахуванням коморбідності

Л. В. Хімїон, І. М. Майкут-Забродська

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

**Мета роботи:** підвищення рівня знань спеціалістів первинної медичної допомоги щодо клінічних і лабораторних ознак хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ) для формування клінічної настороженості та своєчасної діагностики захворювання. Проведено огляд сучасної наукової літератури з акцентом на роль лікаря загальної практики – сімейного лікаря у виявленні ХМЛ, зокрема за наявності супутніх захворювань. Проаналізовано сучасні дані щодо патофізіології ХМЛ, ролі філадельфійської хромосоми, химерного гена *BCR-ABL1* та перспектив таргетної терапії з використанням інгібіторів тирозинкінази. Узагальнено діагностичні критерії, зміни в загальному аналізі крові (підвищення кількості лейкоцитів, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення кількості базофілів та еозинофілів, підвищення або зниження кількості тромбоцитів), а також диференційно-діагностичні підходи до оцінювання лейкоцитозу й тромбоцитозу. Продемонстровано, що близько половини випадків ХМЛ виявляється випадково під час виконання загального аналізу крові. Ранні клінічні ознаки є неспецифічними (підвищена втомлюваність, пітливість у нічний час, збільшення селезінки), а тому потребують високого рівня клінічної настороженості. Описано вплив супутніх захворювань, зокрема цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, неалкогольної жирової хвороби печінки, псоріатичного артриту, на перебіг ХМЛ і вибір таргетної терапії. Узагальнено дані щодо ролі  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів, мітохондріального обміну речовин і молекул середньої маси як потенційних біомаркерів інтоксикації та резистентності до лікування. Запропоновано таблицю діагностичної цінності клінічних симптомів і лабораторних показників для первинної медичної ланки.

Урахування мультиморбідності при ХМЛ є критичним для своєчасної діагностики, безпечного лікування та довгострокового нагляду. Підвищення настороженості лікарів загальної практики – сімейних лікарів щодо змін у загальному аналізі крові й неспецифічних клінічних симптомів сприятиме своєчасній діагностиці ХМЛ.

**Ключові слова:** хронічна мієлоїдна лейкемія, сімейна медицина, діагностика, мультиморбідність, первинна медична допомога.

## Early diagnosis of chronic myeloid leukemia in primary medical care taking into account comorbidity L. V. Khimion, I. M. Maikut-Zabrodska

**The objective:** to increase the level of knowledge of primary healthcare professionals regarding the clinical and laboratory features of chronic myeloid leukemia (CML), with the aim of increasing vigilance for the timely diagnosis of the disease.

A review of modern scientific literature was conducted with emphasis on the role of general practitioners and family physicians in detecting CML, particularly, in patients with comorbidities. The study summarizes current data about the pathophysiology of CML, the role of the Philadelphia chromosome and the *BCR-ABL1* fusion gene, and the therapeutic prospects of targeted therapy using tyrosine kinase inhibitors. Diagnostic criteria and hematologic findings (increased leukocyte count, left shift of the leukocyte formula, increased basophils and eosinophils, increased or decreased platelet count), as well as differential diagnostic approaches to the assessment of leukocytosis and thrombocytosis, were summarized.

It was found that about half of CML cases are diagnosed incidentally during routine complete blood count testing. Early clinical signs are nonspecific (fatigue, night sweats, splenomegaly), necessitating high clinical vigilance. The influence of comorbidities such as diabetes mellitus, ischemic heart disease, non-alcoholic fatty liver disease, and psoriatic arthritis on the CML course and therapeutic decision-making is discussed. Data on the potential role of  $\gamma\delta$  T lymphocytes, mitochondrial metabolism, and medium mass molecules as markers of intoxication and treatment resistance are reviewed. A reference table of diagnostic value for clinical and laboratory indicators in primary care is presented.

The consideration of multimorbidity is crucial for the timely diagnosis, safe treatment, and long-term management of patients with CML. Raising awareness among general practitioners – family doctors regarding blood test abnormalities and nonspecific symptoms may facilitate earlier CML diagnosis.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, family medicine, diagnosis, multimorbidity, primary health care.

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є мієлопроліферативним новоутворенням, частота якого становить близько 15% усіх випадків лейкемії у дорослих та близько 0,5% усіх нових діагнозів лейкемії загалом. У світі захворюваність на ХМЛ коливається в межах 0,7–1,8 випадку на 100 000 населення, а кількість пацієнтів із діагностованою ХМЛ сягає 5 млн [1–4]. Медіана віку на момент вста-

новлення діагнозу залежить від демографічної структури населення, стану системи охорони здоров'я, економічного рівня розвитку та інших чинників у різних регіонах і варіює від 35 до 65 років [5, 6], що свідчить про те, що значна частина пацієнтів на момент виявлення ХМЛ уже має супутні захворювання або високий ризик їх розвитку. Ці епідеміологічні дані підкреслюють, що, хоча ХМЛ не

належить до найпоширеніших онкологічних захворювань, лікарі первинної ланки, зокрема сімейні лікарі, неминуче стикатимуться з такими пацієнтами у своїй практиці.

Знання щодо клініко-лабораторних ознак ХМЛ, які у 50% пацієнтів виявляються випадково під час рутинного огляду та найпростішого лабораторного обстеження, сприятимуть ранній діагностиці захворювання, що є необхідним для своєчасного лікування, яке істотно покращує виживаність пацієнтів і частоту досягнення ремісії [3]. Це, своєю чергою, потребує від сімейного лікаря високого рівня настороженості щодо неспецифічних симптомів та вміння правильно інтерпретувати зміни в загальному аналізі крові (ЗАК).

Прорив у лікуванні ХМЛ, пов'язаний із впровадженням інгібіторів тирозинкінази (ІТК), кардинально змінив прогноз для пацієнтів, наблизивши їхню тривалість життя до загальнопопуляційної [7–10]. Це, своєю чергою, призвело до збільшення кількості пацієнтів, які живуть із ХМЛ тривалий час [5, 6].

Як наслідок, сімейні лікарі дедалі частіше залучаються не лише до процесу ранньої діагностики, але й до довгострокового ведення цих пацієнтів. Таке ведення включає моніторинг можливих побічних ефектів ІТК, а також активне управління супутніми захворюваннями, які можуть виникати або загострюватися на тлі основного захворювання та його лікування [11–15]. Таким чином, роль первинної ланки медичної допомоги трансформується від переважно діагностичної функції до активної участі в комплексному довготривалому супроводі пацієнтів із ХМЛ, що особливо важливо в контексті зростання частки мультиморбідних пацієнтів.

**Мета роботи:** підвищення рівня знань спеціалістів первинної медичної допомоги щодо клінічних і лабораторних ознак ХМЛ для формування клінічної настороженості та своєчасної діагностики захворювання.

ХМЛ є клональним мієлопроліферативним захворюванням, патогенетичною основою якого є специфічна хромосомна аномалія – так звана філадельфійська хромосома (Ph-хромосома), що утворюється внаслідок реципрокної транслокації генетичного матеріалу між довгими плечима хромосом 9 та 22 – t(9;22)(q34;q11.2) – і призводить до формування химерного гена *BCR-ABL1*, який кодує однойменний білок із конститутивно активованою тирозинкіназою активністю [1, 2]. Аномальна тирозинкіназна активність *BCR-ABL1* є ключовим рушійним фактором патогенезу ХМЛ, оскільки вона стимулює неконтрольовану проліферацію мієлоїдних клітин і пригнічує їх апоптоз (запрограмовану загибель клітин) [1, 2].

Клінічний перебіг ХМЛ традиційно поділяють на три фази: хронічну фазу (ХФ), фазу акселерації та бластний криз [1, 2]. Переважну більшість випадків (близько 85–90%) діагностують саме у ХФ. Розуміння патогенезу ХМЛ є фундаментальним для усвідомлення механізму дії таргетної терапії (зокрема ІТК) та важливості молекулярного моніторингу відповіді на лікування. Сімейний лікар має бути обізнаним про фазовість перебігу захворювання, оскільки клінічні прояви, агресивність ХМЛ та підходи до лікування суттєво відрізняються залежно від фази. Критично важливим є раннє виявлення ХМЛ під час ХФ, оскільки саме в цій фазі відповідь на терапію є найкращою, а прогноз – найсприятливішим.

Хоча наявність Ph-хромосоми та/або химерного гена *BCR-ABL1* є діагностичним маркером ХМЛ, результати деяких досліджень (наприклад, вивчення мітохондріального метаболізму [16–18] та ролі  $\gamma\delta$ -Т-клітин [19–22] при ХМЛ) вказують на існування додаткових, незалежних від *BCR-ABL1* механізмів. Вони можуть впливати на персистенцію лейкемічних стовбурових клітин (ЛСК) та розвиток резистентності до терапії [17]. Попри високу ефективність ІТК, ЛСК можуть залишатися в організмі та з часом призводити до рецидивів захворювання. Для свого виживання ЛСК можуть використовувати альтернативні метаболічні шляхи, зокрема окисне фосфорилування (ОФ) в мітохондріях [17]. Крім того, певну роль у контролі ХМЛ відіграє імунна система, зокрема  $\gamma\delta$ -Т-клітини [19–22]. Ці незалежні від *BCR-ABL1* механізми можуть стати мішенями для розроблення нових терапевтичних стратегій, спрямованих на повну ерадикацію ЛСК та досягнення одужання пацієнтів. Для сімейного лікаря це означає, що в майбутньому можуть з'явитися нові аспекти моніторингу або підтримувальної терапії, пов'язані з цими механізмами, особливо у пацієнтів із коморбідністю, які можуть впливати на метаболічний та імунний статуси.

Проблема коморбідності й мультиморбідності набуває особливої значущості в контексті ХМЛ, враховуючи віковий профіль пацієнтів та довготривалий характер захворювання і його лікування [23]. Дослідження охоплюють метаболічні порушення (включно з впливом на гіперметаболічний стан, спричинений ХМЛ, та метаболічними змінами під дією ІТК) [24], ураження нирок (як вихідну коморбідність, так і нефротоксичність ІТК) [25], серцево-судинні захворювання (артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця та інші кардіоваскулярні події, пов'язані з ІТК) [15], аутоімунні та ревматологічні стани (зокрема псоріатичний артрит [26] та гіперурикемію [27]), а також неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) [28, 29]. Важливою складовою досліджень є аналіз впливу ІТК на наявні коморбідності та обґрунтування вибору конкретного ІТК з урахуванням індивідуального профілю пацієнта та його супутніх захворювань [23].

Отже, ХМЛ не слід розглядати як ізольоване захворювання. Навпаки, її необхідно оцінювати в контексті загального стану здоров'я пацієнта з урахуванням усього спектра коморбідності. Супутні захворювання можуть суттєво впливати на клінічну картину ХМЛ, ускладнювати діагностичний пошук, обмежувати вибір терапевтичних опцій, впливати на переносимість лікування та визначати довгострокові наслідки і якість життя пацієнтів. Це особливо актуально для лікарів первинної ланки, які щоденно стикаються з веденням пацієнтів із мультиморбідністю.

Інтеграція дослідницьких напрямів дозволяє сформулювати припущення, що виходить за межі простого врахування побічних ефектів ІТК. Певні коморбідності можуть не лише співіснувати з ХМЛ, а й потенційно модулювати її біологію або відповідь на терапію через спільні патогенетичні шляхи. Наприклад, хронічне запалення, характерне для багатьох ревматологічних та аутоімунних захворювань (як-от псоріатичний артрит [26]), або метаболічні порушення (цукровий діабет (ЦД) [11], НАЖХП [28, 29], гіперурикемія [27]) можуть формувати

специфічне мікрооточення кісткового мозку, що впливає на ЛСК. Дослідження мітохондріального метаболізму [16–18] та ролі  $\gamma\delta$ -Т-клітин [19–22] при ХМЛ свідчать про важливість клітинного метаболізму та імунної відповіді в патогенезі ХМЛ.

Отже, цілком імовірно, що коморбідна патологія може безпосередньо впливати на перебіг ХМЛ через модуляцію запальних, метаболічних та імунних шляхів, які перетинаються. Це є важливим напрямом майбутніх досліджень, що може сприяти розробленню нових стратегій стратифікації ризику та персоналізованих терапевтичних підходів для пацієнтів із коморбідною ХМЛ.

#### **Клінічні прояви ХМЛ: від безсимптомного перебігу до маніфестних ознак («червоні прапорці»)**

Раннє виявлення ХМЛ є ключовим фактором успішного лікування, проте воно часто ускладнюється неспецифічністю або навіть відсутністю симптомів на початкових стадіях захворювання. Приблизно у 50% пацієнтів ХМЛ діагностується випадково під час проведення ЗАК з інших причин, за відсутності будь-яких скарг [3]. Це підкреслює важливість рутинних лабораторних обстежень та уважного ставлення до будь-яких, навіть мінімальних, відхилень.

Коли симптоми все ж з'являються, вони часто є неспецифічними й можуть включати загальну слабкість, підвищену втомлюваність, зменшення маси тіла без видимої причини, надмірну нічну пітливість [1, 2]. Одним із найбільш характерних, хоча й не завжди ранніх, симптомів є відчуття важкості, розпирання або дискомфорту у лівому підбер'ї. Це відчуття зазвичай пов'язане зі збільшенням розмірів селезінки (спленомегалією), яка є найчастішою фізикальною знахідкою при об'єктивному обстеженні пацієнта з ХМЛ [1, 2]. Іноді спленомегалія може досягати значних розмірів, спричиняючи біль унаслідок інфаркту селезінки.

Рідше, переважно за значного підвищення рівня лейкоцитів (лейкоцитоз, зазвичай при кількості лейкоцитів понад  $100 \times 10^9/\text{л}$ ), можуть виникати більш специфічні та тривожні симптоми, як-от порушення зору, задишка, пріапізм [24]. До інших можливих, але менш специфічних ознак, належать субфебрильна або фебрильна температура тіла, блідість шкірних покривів (унаслідок анемії), підвищена схильність до утворення синців або кровотеч (наприклад, носових), біль у кістках або суглобах (артралгії), болочість груднини при пальпації (стернальна болочість), що може свідчити про гіперплазію кісткового мозку [1, 2]. Унаслідок прискореного обміну нуклеїнових кислот через масивний розпад пухлинних клітин може розвиватися гіперурикемія, яка іноді проявляється нападами подагри [1, 2].

Неспецифічність більшості ранніх симптомів ХМЛ створює значні труднощі для своєчасної діагностики на рівні первинної ланки медичної допомоги. Сімейний лікар повинен проявляти високу клінічну настороженість, особливо у випадках поєднання кількох із зазначених симптомів, їх тривалого персистування або прогресування. Виявлення спленомегалії під час пальпації живота є надзвичайно важливим «червоним прапорцем», який вимагає негайного подальшого обстеження.

Наявність таких супутніх захворювань, як серцево-судинна патологія, ІЦД або хронічні запальні стани, може додатково ускладнювати діагностику. Симптоми,

подібні до ранніх проявів ХМЛ (наприклад, втома, загальна слабкість), можуть бути помилково зараховані до вже наявних хронічних хвороб. Це потенційно може призводити до затримки у встановленні правильного діагнозу ХМЛ, особливо у мультиморбідних пацієнтів. Таким чином, у пацієнтів із кількома хронічними захворюваннями, яких часто ведуть сімейні лікарі, ризик діагностичної затримки ХМЛ може бути вищим за відсутності належної пильності та ретельної диференційної діагностики при появі нових або незрозумілому погіршенні наявних неспецифічних скарг.

#### **Значення ЗАК та мазка периферичної крові у скринінгу й ранньому виявленні захворювання**

ЗАК з підрахунком лейкоцитарної формули (ЛФ) та мікроскопією мазка периферичної крові є ключовим первинним лабораторним тестом, що дозволяє запідозрити ХМЛ. Характерними змінами в ЗАК, які свідчать про можливу ХМЛ, є:

- *лейкоцитоз* – кількість лейкоцитів часто перевищує  $25 \times 10^9/\text{л}$ , а медіанне значення на момент діагностики може становити  $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$ ; водночас лейкоцитоз може бути й менш вираженим [30];
- *нейтрофіліоз зі зсувом ЛФ вліво* – у мазку крові спостерігається збільшення частки незрілих форм гранулоцитів, як-от мієлоцитів, промієлоцитів, метамієлоцитів; кількість бластних клітин у ХФ ХМЛ зазвичай не перевищує 5–10% [3];
- *базофілія* – абсолютне та/або відносне збільшення кількості базофілів є дуже характерною ознакою ХМЛ [1, 2];
- *еозинофілія* – також часто спостерігається збільшення кількості еозинофілів [1, 2];
- *кількість тромбоцитів* може бути різною – підвищеною (тромбоцитоз), нормальною або, рідше, зниженою (тромбоцитопенія) [1, 2];
- *анемія*, часто легкого або помірного ступеня, зазвичай нормохромна нормоцитарна [1, 2].

Фахівець, який аналізує мазок периферичної крові, у своєму висновку часто вказує на підозру щодо ХМЛ на підставі виявлених морфологічних змін [30]. Важливо пам'ятати, що іноді ХМЛ може мати атипові прояви, наприклад, дебютувати з ізольованого тромбоцитозу за нормального або лише мінімально підвищеного рівня лейкоцитів [30].

Сімейний лікар повинен уміти правильно інтерпретувати зазначені зміни в ЗАК. Поєднання лейкоцитозу зі зсувом ЛФ вліво та/або наявністю базофілії чи еозинофілії є високопродиктивними ознаками, що потребують подальшого обстеження для виключення або підтвердження ХМЛ. Необхідно також враховувати ймовірність атипових дебютів захворювання, щоб не пропустити діагноз.

Повторне виявлення стійкого, навіть помірного, лейкоцитозу та/або тромбоцитозу незрозумілої етіології у дорослого пацієнта, особливо за наявності будь-яких неспецифічних симптомів або виявленої спленомегалії, слід розглядати як абсолютне показання для консультації гематолога. В ідеалі, або у разі затримки консультації гематолога, доцільно розглянути можливість проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення транскрипту *BCR-ABL1* [30]. Надмірна фіксація на лабораторних нормах без урахування динаміки показників і

загального клінічного контексту може призводити до діагностичної помилки та затримки у встановленні діагнозу ХМЛ. Хоча рекомендації часто вказують на доцільність проведення ПЛР за рівня лейкоцитів  $> 25 \times 10^9/\text{л}$  [30], поріг для підозри може бути нижчим, особливо у пацієнтів із коморбідністю, що ускладнює клінічну картину, або при персистенції менш виражених, але стійких змін у ЗАК.

**Діагностична цінність (чутливість, специфічність) ключових симптомів та лабораторних показників**

Оцінка діагностичної цінності окремих симптомів і лабораторних показників є важливою для обґрунтованої підозри на ХМЛ на первинній ланці медичної допомоги. Хоча специфічні кількісні дані щодо чутливості та специфічності кожного окремого симптому (наприклад, втоми чи зменшення маси тіла) при ХМЛ є низькими через їхню загальну неспецифічність, комбінація певних клінічних ознак та характерних змін у ЗАК значно під-

вищує ймовірність встановлення правильного діагнозу. Наявність транскрипту *BCR-ABL1*, що виявляється молекулярно-генетичними методами, є патогномонічною, тобто діагностичною ознакою ХМЛ [1, 2].

Ключовими клініко-лабораторними ознаками, що мають найвищу діагностичну цінність, є поєднання стійкого лейкоцитозу (особливо  $> 20\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$ ) зі зсувом ЛФ вліво, абсолютної базофілії та/або еозинофілії, а також спленомегалії, виявленої під час фізикального обстеження [1, 2].

Для кращого розуміння сімейними лікарями значення кожного симптому чи лабораторного відхилення узагальнено орієнтовну діагностичну цінність ключових ранніх ознак і тестів ХМЛ (таблиця). Слід зазначити, що точні показники чутливості та специфічності можуть варіювати в різних дослідженнях і популяціях, а наведена таблиця має на меті надати узагальнене уявлення.

**Орієнтовна діагностична цінність ранніх клінічних ознак та лабораторних досліджень ХМЛ для первинної ланки медичної допомоги**

Ознака/тест	Орієнтовна чутливість	Орієнтовна специфічність	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату	Примітки та джерела
<b>Симптоми</b>					Неспецифічні, цінність зростає при поєднанні та персистенції
Втома/слабкість	Висока	Низька	Низька	Помірна	Дуже поширений симптом при багатьох станах [30]
Зменшення маси тіла (немотивоване)	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна	Більш специфічний, якщо значне та швидке [30]
Нічна пітливість	Помірна	Помірна	Помірна	Помірна	Неспецифічний симптом; діагностична цінність зростає при персистенції та поєднанні з втомою і немотивованим зменшенням маси тіла [30]
Абдомінальний дискомфорт/повнота (ліве під掖ер'я)	Помірна/висока	Помірна/висока	Помірна/висока	Помірна	Часто пов'язаний зі спленомегалією [30]
<b>Фізикальні знахідки</b>					
Спленомегалія (пальпаторна)	Висока (у симптомних пацієнтів)	Висока	Висока	Помірна/висока	Ключова фізикальна знахідка [1, 2]
<b>ЗАК</b>					
Лейкоцитоз $> 25 \times 10^9/\text{л}$	Висока	Помірна	Помірна/висока	Помірна	Потрібна диференційна діагностика [30]
Зсув ЛФ вліво (міелоцити+)	Висока	Висока	Висока	Помірна/висока	Характерно при ХМЛ, менш типово для реактивних станів [1, 2]
Абсолютна базофілія ( $> 0,2 \times 10^9/\text{л}$ або $> 2\text{--}3\%$ )	Висока	Дуже висока	Дуже висока	Помірна/висока	Дуже характерна ознака ХМЛ [1, 2]
Абсолютна еозинофілія	Помірна/висока	Помірна	Помірна	Помірна	Часто трапляється, але менш специфічна, ніж базофілія [1, 2]
Тромбоцитоз ( $> 450 \times 10^9/\text{л}$ )	Помірна	Низька/помірна	Низька/помірна	Помірна	Може бути при ХМЛ, але також при багатьох інших станах [1, 2]
Ізольований тромбоцитоз (як єдина аномалія)	Низька (при ХМЛ)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Атипова презентація ХМЛ, потребує виключення інших МПН [18]
<b>Молекулярна діагностика</b>					
ПЛР на <i>BCR-ABL1</i>	Дуже висока ( $\approx 100\%$ )	Дуже висока ( $\approx 100\%$ )	Дуже висока ( $\approx 100\%$ )	Дуже висока ( $\approx 100\%$ )	Золотий стандарт для підтвердження діагнозу [1, 2] (виконується після підозри, а не як скринінг першої лінії)

Примітки: значення чутливості, специфічності та прогностичної цінності є орієнтовними й можуть змінюватися; Н/Д – немає даних у наданих джерелах або потребує специфічних досліджень на первинній ланці; ЗАК – загальний аналіз крові; ХМЛ – хронічна мієлоїдна лейкемія; ЛФ – лейкоцитарна формула; МПН – мієлопроліферативні новоутворення; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.

Таблиця створена для того, щоб допомогти сімейним лікарям структурувати процес ухвалення рішень під час роботи з пацієнтами, які мають неспецифічні скарги або відхилення в ЗАК. Розуміння відносної діагностичної цінності різних ознак може сприяти зменшенню як гіпердіагностики (необґрунтованих направлень), так і, що є більш критичним, гіподіагностики (пропуску випадків ХМЛ).

#### **Диференційна діагностика лейкоцитозу та тромбоцитозу на первинній ланці медичної допомоги**

Лейкоцитоз та тромбоцитоз є поширеними лабораторними знахідками в практиці сімейного лікаря, і лише невелика їх частка пов'язана з ХМЛ. Тому надзвичайно важливою є ретельна диференційна діагностика.

Лейкоцитоз може бути реактивним або пухлинним (клональним).

*Реактивний лейкоцитоз* є найчастішою причиною і може бути зумовлений:

- інфекціями (бактеріальними, вірусними, грибковими, паразитарними);
- запальними процесами (автоімунними захворюваннями, травмами, опіками, некрозами тканин);
- фізіологічним стресом (фізичним навантаженням, емоційним стресом, вагітністю);
- лікарськими засобами (кортикостероїдами, літіймісними препаратами, β-агоністами);
- тютюнопалінням;
- аспленією.

При реактивному лейкоцитозі зазвичай переважають зрілі нейтрофіли, можуть спостерігатися токсична зернистість нейтрофілів, тільця Дьолье, однак виражений зсув ЛФ вліво до промієлоцитів та мієлоцитів, а також абсолютна базофілія не є характерними [3]. Активність лейкоцитарної лужної фосфатази зазвичай підвищена при реактивних станах, на відміну від ХМЛ, для якої характерне її зниження або відсутність (хоча цей тест наразі використовується рідко).

*Пухлинний (клональний) лейкоцитоз* може бути ознакою:

- ХМЛ (характерні зсув ЛФ вліво, базофілія, еозинофілія, наявність Ph-хромосоми);
- інших мієлопроліферативних новоутворень (МПН), зокрема справжньої поліцитемії, есенціальної тромбоцитемії, первинного мієлофіброзу;
- гострих лейкоемій (наявність значної частки бластних клітин);
- хронічного мієломоноцитарного лейкозу;
- хронічного нейтрофільного лейкозу;
- лейкоемійних реакцій, які можуть імітувати ХМЛ, але зазвичай мають ідентифіковану причину (наприклад, тяжка інфекція, деякі солідні пухлини) і не відзначаються наявністю Ph-хромосоми [3].

Тромбоцитоз (кількість тромбоцитів  $> 450 \times 10^9/\text{л}$ ) також поділяється на первинний (клональний) та вторинний (реактивний).

*Вторинний (реактивний) тромбоцитоз* є більш поширеним і може бути зумовлений:

- залізодефіцитною анемією;
- гострими та хронічними запальними процесами (інфекціями, автоімунними захворюваннями, травмами, хірургічними втручаннями);

- крововтратою;
- станом після спленектомії;
- деякими злоякісними новоутвореннями (негематологічними).

*Первинний (клональний) тромбоцитоз* є ознакою МПН, а саме:

- есенціальної тромбоцитемії (найчастіша причина клонального тромбоцитозу);
- ХМЛ (тромбоцитоз може бути одним із проявів);
- справжньої поліцитемії;
- первинного мієлофіброзу.

Ключовим для сімейного лікаря є збір детального анамнезу, ретельне фізикальне обстеження, аналіз мазка периферичної крові (з особливою увагою до морфології клітин усіх ростків кровотворення, наявності зсуву ЛФ вліво та базофілії), а також виключення найпоширеніших реактивних причин. Персистуючий лейкоцитоз або тромбоцитоз незрозумілої етіології, особливо в поєднанні з іншими «червоними прапорцями», вимагає направлення пацієнта до гематолога.

У пацієнтів із вже відомою коморбідністю, яка сама по собі може зумовлювати реактивний лейкоцитоз або тромбоцитоз (наприклад, хронічні запальні захворювання, зокрема ревматоїдний артрит або псоріатичний артрит [26]), диференційна діагностика стає особливо складною. Лікар (як і сам пацієнт) може схилитися до пояснення змін у показниках крові загоршенням уже наявного захворювання. Однак, якщо ступінь лейкоцитозу (тромбоцитозу) є непропорційно високим для конкретної коморбідності або якщо в мазку крові з'являються ознаки, нетипові для простої реактивної зміни (наприклад, виражений зсув ЛФ вліво до незрілих форм, абсолютна базофілія, персистенція змін попри адекватне лікування основного захворювання), це повинно викликати серйозну підозру на супутній гематологічний процес, зокрема ХМЛ. Це підкреслює важливість не лише знання типових причин змін у крові, але й уміння розпізнавати «нетиповий» або «надмірний» для конкретної клінічної ситуації патерн, що може вказувати на розвиток ХМЛ.

Як було зазначено раніше, наявність множинних супутніх захворювань (мультиморбідність) створює значні виклики для ранньої діагностики ХМЛ на рівні первинної медичної допомоги. Неспецифічні симптоми ХМЛ, як-от втома, слабкість, зменшення маси тіла, можуть легко «маскуватися» проявами вже наявних хронічних хвороб. Аналогічно, інтерпретація змін у ЗАК (наприклад, лейкоцитозу або тромбоцитозу) може бути ускладнена за наявності хронічного запального процесу, який сам по собі може спричинити реактивні зміни гемограми.

Підхід, що враховує мультиморбідність, який є характерним для сімейної медицини й послідовно простежується в дослідженнях, є критично важливим для уникнення діагностичних помилок та оптимізації ведення таких пацієнтів. Перспектива, що наголошує на значущості мультиморбідності, вимагає від сімейного лікаря не просто механічного «додавання» діагнозу ХМЛ до вже наявного переліку проблем пацієнта. Натомість необхідний інтегративний підхід, який передбачає розуміння потенційних синергічних або антагоністичних взаємодій між ХМЛ, її лікуванням та іншими супутніми захворюваннями.

Мультиморбідність є радше нормою, ніж винятком, для багатьох пацієнтів, особливо осіб літнього віку, в яких часто діагностується ХМЛ. Простий «адитивний» підхід до ведення таких пацієнтів, коли кожне захворювання лікується окремо без урахування їхнього взаємовпливу, може бути не лише неефективним, але й потенційно шкідливим через ризик поліпрагмації, небажаних лікарських взаємодій та суперечливих терапевтичних цілей. Підхід, що фокусується на коморбідній ХМЛ, вимагає від лікаря інтегративного клінічного мислення. Для сімейного лікаря це означає необхідність постійного аналізу того, як ХМЛ та її лікування (зокрема ІТК) вплинуть на перебіг наявних коморбідностей (наприклад, контроль ЦД або артеріальної гіпертензії), і навпаки – як супутні захворювання та їх лікування впливають на вибір, ефективність і переносимість терапії ХМЛ. Це потребує не лише глибоких знань, але й тісної співпраці з гематологом та іншими вузькими спеціалістами, а також активного залучення пацієнта до процесу ухвалення рішень щодо його здоров'я. Такий комплексний підхід може передбачати частіший моніторинг стану пацієнта, своєчасні міждисциплінарні консультації та розроблення індивідуалізованих планів ведення, що враховують усі аспекти здоров'я конкретної людини.

Попри значний прогрес у розумінні патогенезу та лікуванні ХМЛ, аналіз літератури й наукових інтересів дозволяє виокремити низку прогалин у знаннях і суперечливих питань, які потребують подальших досліджень, особливо на перетині ХМЛ, коморбідностей та фундаментальних біологічних механізмів.

Зокрема, залишаються нез'ясованими такі питання:

- **точні механізми впливу специфічних коморбідностей на біологію ХМЛ.** Як саме такі стани, як псоріатичний артрит, НАЖХП або хронічна хвороба нирок (ХХН), впливають на мікрооточення кісткового мозку, поведінку ЛСК та їхню відповідь на терапію ІТК? Чи існують спільні молекулярні шляхи, які модулюються як коморбідністю, так і лейкоциним процесом?
- **Довгостроковий вплив різних ІТК на розвиток та прогресування коморбідностей.** Більшість даних щодо побічних ефектів ІТК походить із клінічних досліджень, які часто мають обмежену тривалість і суворі критерії включення та виключення. Необхідні довгострокові спостережні дослідження в реальній клінічній практиці для оцінки кумулятивного впливу ІТК на ризик розвитку нових коморбідностей або погіршення перебігу вже наявних.
- **Роль мітохондріального метаболізму та  $\gamma$ -Т-клітин у пацієнтів із ХМЛ та різними коморбідними профілями.** Як наявність, наприклад,

ЦД (що впливає на мітохондріальну функцію) або автоімунного захворювання (яке змінює імунний статус) модифікує залежність ЛСК від ОФ або активність  $\gamma$ -Т-клітин у пацієнтів із ХМЛ? Чи може це впливати на ефективність стандартних ІТК або нових таргетних препаратів?

Однією з ключових прогалин сучасних знань залишається відсутність стандартизованих, науково обґрунтованих підходів до оцінки та ведення мультиморбідності в контексті ХМЛ, які виходили б за межі простого вибору ІТК на основі однієї або двох домінуючих коморбідностей. У реальній клінічній практиці пацієнти часто мають декілька супутніх захворювань одночасно, через що постає питання: як оптимально вести пацієнта з ХМЛ, який одночасно має, наприклад, ішемічну хворобу серця, ЦД та ХХН? Який ІТК буде найбезпечнішим і найефективнішим у такій складній клінічній ситуації? Як правильно пріоритизувати лікування різних станів, щоб уникнути поліпрагмації та негативних взаємодій? Наразі недостатньо чітких інтегрованих клінічних настанов для таких комплексних сценаріїв. Це обґрунтовує необхідність проведення спеціалізованих досліджень і розроблення комплексних програм ведення пацієнтів, що інтегрують зусилля гематологів, сімейних лікарів, кардіологів, ендокринологів, нефрологів та інших спеціалістів. Дослідження можуть закласти важливу наукову основу для створення комплексних і персоналізованих підходів до ведення пацієнтів із ХМЛ та мультиморбідністю.

Цей огляд, попри прагнення до всебічності, має певні обмеження, зумовлені характером доступних наукових даних. По-перше, кількісні дані щодо чутливості та специфічності окремих неспецифічних симптомів ХМЛ (як-от втома або зменшення маси тіла) саме в умовах первинної медичної допомоги є обмеженими, оскільки більшість досліджень зосереджена на пацієнтах із вже встановленим діагнозом. По-друге, хоча вплив поширених коморбідностей (серцево-судинних захворювань, ЦД, ХХН) на перебіг ХМЛ та вибір ІТК активно вивчається, дані щодо впливу деяких менш поширених або специфічних коморбідностей можуть бути фрагментарними або базуватися на невеликих серіях випадків. По-третє, інтеграція фундаментальних дослідницьких перспектив (зокрема мітохондріального метаболізму,  $\gamma$ -Т-клітин) у практичні рекомендації для сімейних лікарів наразі залишається радше перспективою майбутнього, ніж усталеною практикою, оскільки багато з цих аспектів перебувають на етапі наукових досліджень. Зрештою, цей огляд базується на аналізі наданих джерел та загальнодоступної наукової літератури й не є результатом проведення власного систематичного огляду з метааналізом, що могло б надати більш точні кількісні оцінки.

#### Відомості про авторів

**Хімійон Людмила Вікторівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 469-33-96. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7699-8725

**Майкут-Забродська Іванна Михайлівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (096) 605-50-56. E-mail: ivanna\_zabrodskaya@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3945-3608

## Information about the authors

**Khimion Liudmyla V.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 469-33-96. *E-mail:* ludmilahimion@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7699-8725

**Maikut-Zabrodska Ivanna M.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (096) 605-50-56. *E-mail:* ivanna\_zabrodska@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3945-3608

## ПОСИЛАННЯ

- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2024;99(11):2191-212. doi: 10.1002/ajh.27443.
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: A review. *JAMA.* 2025;333(18):1618-29. doi: 10.1001/jama.2025.0220.
- Eden RE, Coviello JM. Chronic Myelogenous Leukemia [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/>.
- Lokesh KN, Pehalajani JK, Loknatha D, Jacob LA, Babu MCS, Rudresha AH, et al. CML in elderly: Does age matter? *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020;36(1):47-50. doi: 10.1007/s12288-019-01143-4.
- National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and Results Program. Chronic Myeloid Leukemia – Cancer Stat Facts [Internet]. SEER; 2022. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html>.
- American Cancer Society. Key Statistics for Chronic Myeloid Leukemia (CML) [Internet]. American Cancer Society; 2025. 12 p. Available from: [https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html?utm_source=chatgpt.com).
- Thomson RJ, Moshirfar M, Ronquillo Y. Tyrosine Kinase Inhibitors [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563322/>.
- Combarel D, Dousset L, Bouchet S, Ferrer F, Tetu P, Lebbe C, et al. Tyrosine kinase inhibitors in cancers: Treatment optimization – Part I. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024;199:104384. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104384.
- Ferrer F, Tetu P, Dousset L, Lebbe C, Ciccolini J, Combarel D, et al. Tyrosine kinase inhibitors in cancers: Treatment optimization – Part II. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024;200:104385. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104385.
- Guilhot F, Hehlmann R. Long-term outcomes of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2025;145(9):910-20. doi: 10.1182/blood.2024026311.
- Saussele S, Haverkamp W, Lang F, Koschmieder S, Kiani A, Jentsch-Ullrich K, et al. Ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute leukemia: Recommendations of a German expert consensus panel with focus on cardiovascular management. *Acta Haematol.* 2020;143(3):217-31. doi: 10.1159/000501927.
- Stempel JM, Shallis RM, Wong R, Podtsev NA. Challenges in management of older patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2024;65(9):1219-32. doi: 10.1080/10428194.2024.2342559.
- Vardell VA, Ose J, Rets AV, Tantravahi SK, Patel AB. Chronic myelomonocytic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia: A National analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024;24(12):843-51. doi: 10.1016/j.clml.2024.07.013.
- Yalçın C, Orhan B, Candar Ö, Çubukçu S, Güllü Koca T, Hunutlu FÇ, et al. A comparison of the effect of three different comorbidity indices on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2025;16:20406207251323701. doi: 10.1177/20406207251323701.
- Nodzon L, Fadol A, Tinsley S. Cardiovascular Adverse events and mitigation strategies for chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Adv Pract Oncol.* 2022;13(2):127-42. doi: 10.6004/jadpro.2022.13.2.4.
- De Beauchamp L, Himonas E, Helgason GV. Mitochondrial metabolism as a potential therapeutic target in myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2022;36(1):1-12. doi: 10.1038/s41375-021-01416-w.
- Khalaf A, de Beauchamp L, Kalkman E, Rattigan K, Himonas E, Jones J, et al. Nutrient-sensitizing drug repurposing screen identifies lomerizine as a mitochondrial metabolism inhibitor of chronic myeloid leukemia. *Sci Transl Med.* 2024;16(751):eadi5336. doi: 10.1126/scitranslmed.adi5336.
- Zarou MM, Rattigan KM, Sarnello D, Shokry E, Dawson A, Iannicello A, et al. Inhibition of mitochondrial folate metabolism drives differentiation through mTORC1 mediated purine sensing. *Nat Commun.* 2024;15(1):1931. doi: 10.1038/s41467-024-46114-0.
- Molina-Aguilar R, Montiel-Cervantes LA, Anguiano-Peñaloza SV, Lezama R, Vela-Ojedra J, Reyes-Maldonado E.  $\gamma\delta$  T cells number, CD200, and Flt3 expression is associated with higher progression free survival in patients with chronic myeloid leukemia. *Arch Med Res.* 2020;51(3):194-203. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.01.013.
- Chang YC, Chiang YH, Hsu K, Chuang CK, Kao CW, Chang YF, et al. Activated naive  $\gamma\delta$  T cells accelerate deep molecular response to BCR-ABL inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2021;11(11):182. doi: 10.1038/s41408-021-00572-7.
- Sawaisorn P, Tangchaikereee T, Chan-On W, Leepiyasakulchai C, Udomsangpetch R, Hongeng S, et al. Antigen-Presenting cell characteristics of human  $\gamma\delta$  T lymphocytes in chronic myeloid leukemia. *Immunol Invest.* 2019;48(1):11-26. doi: 10.1080/08820139.2018.1529039.
- Knight A, Piskacek M, Jurajda M, Prochazkova J, Racil Z, Zackova D, et al. Expansions of tumor-reactive Vdelta1 gamma-delta T cells in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Immunol Immunother.* 2023;72(5):1209-24. doi: 10.1007/s00262-022-03312-3.
- Batar P, Alizadeh H, Rokszin G, Abonyi-Toth Z, Demeter J. Comorbidities and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a real-world, nationwide, retrospective study from Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2024;30:1611497. doi: 10.3389/pore.2024.1611497.
- Damon LE, Andreadis CB. Chronic Myeloid Leukemia. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2025. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3495&sectionid=288481197>.
- Benkhadra M, Ghasoub R, Hajeomar R, Alshurafa A, Qasem NM, Saglio G, et al. Caught in the Crossfire: Unmasking the Silent Renal Threats of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel).* 2024;17(1):92. doi: 10.3390/cancers17010092.
- Sebbag E, Lauper K, Molina-Collada J, Aletaha D, Asklung J, Gente K, et al. 2024 EULAR points to consider on the initiation of targeted therapies in patients with inflammatory arthritis and a history of cancer. *Ann Rheum Dis.* 2024;ard-2024-225982. doi: 10.1136/ard-2024-225982.
- Gartenberg A, Winkel M, Leonard N. Spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with chronic myeloid leukemia treated successfully with allopurinol. *Am J Emerg Med.* 2024;78:242.e1-e3. doi: 10.1016/j.ajem.2023.11.010.
- Pérez-Lamas L, de Paz Arias R, Díaz RMA, Montero LFC, Payer ÁR, Sierra M, et al. Hepatotoxicity as dose-limiting toxicity of the combination of bosutinib and atezolizumab in patients with chronic myeloid leukemia. Results of the ZEROLMC study. *Ann Hematol.* 2024;103(10):4045-55. doi: 10.1007/s00277-024-05662-7.
- Locher BN, Löwe P, Christen F, Damm F. Detection and Characterization of Clonal Hematopoiesis. *Methods Mol Biol.* 2025;2865:449-74. doi: 10.1007/978-1-0716-4188-0\_20.
- Optimal Care Pathways. Blood Cancer – Chronic myeloid leukaemia [Internet]. Available from: <https://optimalcarepathways.com.au/ocp-cml-pathways/>.

Стаття надійшла до редакції 21.07.2025. – Дата першого рішення 24.07.2025. – Стаття подана до друку 01.09.2025