

Сучасний менеджмент лейкомоїдних реакцій

Д.В. Добрянський¹, Г.Л. Гуменюк^{2, 3}, П.Ф. Дудка¹, І.П. Тарченко¹, Т.І. Козар^{1, 4}, А.В. Кучарська¹, Т.А. Леонова¹

1. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
2. Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, м. Київ, Україна
3. Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
4. Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України, м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Лейкомоїдна реакція (ЛР) – це транзиторний гематологічний синдром реактивного характеру, за якого відзначається стійкий лейкоцитоз понад 50 000 клітин/мкл. ЛР може бути зумовлена різними причинами, включаючи інфекції, інтоксикації, злоякісні новоутворення, тяжкі крововиливи або гострий гемоліз.

Найчастішою формою ЛР є міелоїдна реакція, що трапляється у 80-90 % випадків. Діагностика ЛР ґрунтується на клінічному обстеженні та результатах лабораторних досліджень, включаючи загальний аналіз крові з розгорнутою лейкоцитарною формулою, визначення рівня лейкоцитарної лужної фосфатази, аспірацію та біопсію кісткового мозку.

Диференційна діагностика ЛР з іншими формами лейкозу є складним завданням. Для цього потрібно виконати ретельне обстеження, включаючи цитогенетичне дослідження та молекулярний аналіз гранулоцитів периферичної крові й кісткового мозку. Незважаючи на певні досягнення щодо диференційної діагностики ЛР, рівень смертності хворих у світі залишається високим, що потребує уваги лікарів різного профілю.

Лікування ЛР залежить від основної причини, яка її спричинила. У статті запропоновано діагностичний і лікувальний алгоритм за ЛР у разі її інфекційно-токсичного походження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лейкомоїдна реакція, хронічний мієлолейкоз, хронічний нейтрофільний лейкоз.

Modern management of leukemoid reactions

D.V. Dobrianskyi¹, G.L. Gumeniuk^{2, 3}, P.F. Dudka¹, I.P. Tarchenko¹, T.I. Kozar^{1, 4}, A.V. Kucharska¹, T.A. Leonova¹

1. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
2. National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
3. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
4. Kundiiiev Institute of Occupational Health of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. Leukemoid reaction (LR) is a transient hematological syndrome of reactive nature characterized by persistent leukocytosis of more than 50,000 cells/ μ L. LR can be caused by a variety of factors, including infections, intoxications, malignant neoplasms, severe hemorrhages, or acute hemolysis.

The most common form of LR is neutrophilic myeloid reaction, which occurs in 80-90 % of cases. The diagnosis of LR is based on clinical examination and laboratory test results, including complete blood count with differential leukocyte formula, determination of leukocyte alkaline phosphatase level, aspiration and biopsy of bone marrow.

Differential diagnosis of LR from other forms of leukemia is a challenging task. For this, it is necessary to conduct a thorough examination, including cytogenetic and molecular analysis of peripheral blood and bone marrow granulocytes. Despite certain advances in the differential diagnosis of LR, the mortality rate of patients in the world remains high, which requires the attention of doctors of various profiles.

Treatment of LR depends on the underlying cause that caused it. The article proposes a diagnostic and treatment algorithm for LR in the case of its toxico-infectious origin.

KEY WORDS: leukemoid reaction, chronic myelogenous leukemia, chronic neutrophilic leukemia.

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

Лейкемоїдна реакція (ЛР) – це транзиторий гематологічний синдром, який характеризується наявністю в периферичній крові стійкого лейкоцитозу понад 50 000 клітин/мкл, що не є наслідком гемобластозу [1]. Залежно від етіологічного чинника, реактивності гемопоетичної та імунної систем організму у відповідь на провокувальний фактор виокремлюють різні типи ЛР: мієлоїдний (еозинофільні, нейтрофільні, базофільні, метамієло-, мієло-, промієлоцитарні) та лімфоїдний (лімфоцитарні, плазмоцитарні, імунобластні, лімфомоноцитарні) [3].

Діагноз ЛР ґрунтується на виключенні хронічного мієлолейкозу (ХМЛ) і хронічного нейтрофільного лейкозу (ХНЛ). Відсутність незрілих клітин, базофілії або моноцитозу, транслокації bcr/abl і підвищення рівня лейкоцитарної лужної фосфатази (ЛЛФ) відрізняють ЛР від ХМЛ. ХНЛ є рідкісним, винятково мієлопроліферативним синдромом із несприятливим прогнозом. Диференційна діагностика між ЛР і ХНЛ може бути складною або навіть неможливою, оскільки обидва захворювання мають ідентичні морфологічні особливості, включаючи підвищений показник ЛЛФ і відсутність транслокації bcr/abl (так званої філадельфійської хромосоми) [2]. На сьогодні найчастішою формою ЛР, з якою доводиться стикатися лікарю загальної практики та проводити диференційну діагностику з ХМЛ, є нейтрофільна мієлоїдна ЛР.

Етіологія

Основними причинами ЛР є тяжкі інфекції, інтоксикації, злоякісні новоутворення, тяжкі крововиливи або гострий гемоліз (табл. 1) [18]. Різні інфекції, як-от коліт, спричинений *Clostridium difficile*, дисемінований туберкульоз і тяжкий шигельоз, можуть супроводжуватися ЛР. З огляду на результати когортних досліджень встановлено, що значно вищий рівень смертності (~50 %) у разі ЛР пов'язаний із наявністю коліту, спричиненого *C. difficile* [4]. У ході дослідження 111 дітей з інфекцією *Shigella dysenteriae* 1 типу виявлено 25 хворих, у яких було діагностовано ЛР. Її наявність свідчить про несприятливий прогноз, оскільки вона може супроводжувати гемолітико-уремічний синдром або передувати йому. ЛР також може виникнути після приймання деяких лікарських засобів (кортикостероїдів, міноцикліну, рекомбінантних гемопоетичних факторів росту) або токсинів (наприклад, етиленгліколю). Іншими рідкісними станами, що були описані як причини ЛР, є запалення брижі (мезентерит), мезентеріальна псевдопухлина, алкогольний стеатогепатит і заочеревинний крововилив [9].

Гранулоцитоз із помірним підвищенням кількості лейкоцитів >15 000 клітин/мкл за відсутності інфекції чи лейкемії в анамнезі є характерним для злоякісних новоутворень і водночас може спостерігатися при інших станах за відсутності органічної патології. Рівні >50 000 клітин/мкл або навіть >100 000 клітин/мкл трапляються рідко, переважно при паранеопластичному синдромі. ЛР можуть проявлятися одночасно зі злоякісним новоутворенням, на пізніх стадіях захворювання, але здатні розвиватися задовго до встановлення основного діагнозу.

ЛР, асоційовані зі злоякісними новоутвореннями, зазвичай спостерігаються при карциномах, особливо при раку легень і нирок. У дослідженні 227 пацієнтів із карциномою легень у 33 осіб (14,5 %) було діагностовано лейкоцитоз, пов'язаний із пухлиною, а в 6 (2,6 %) – ЛР [19]. Лише іноді

Таблиця 1. Основні причини ЛР

1. Генералізовані або тяжкі інфекції (наведено декілька основних чинників)

- Коліт, спричинений *C. difficile*
- Дисемінований туберкульоз
- Тяжка форма шигельозу

2. Злоякісні новоутворення

- Карциноми (легень, ротоглотки, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи)
- Лімфома Ходжкіна
- Меланома
- Саркома

3. Медикаменти

- Кортикостероїди
- Міноциклін (антибіотик ряду тетрацикліну)
- Рекомбінантні гемопоетичні фактори росту

4. Інтоксикація

- Етиленгліколь
- Уремія
- Отруєння чадним газом (CO)

5. Сильний крововилив або гострий гемоліз

- Заочеревинний крововилив

6. Інше

- Мезентеріальна запальна псевдопухлина
- Алкогольний стеатогепатит

ЛР спостерігається у зв'язку з іншими неопластичними захворюваннями, як-от лімфома Ходжкіна, меланома та саркома. У низці випадків описано ЛР, пов'язані з меланомою, пухлинами ротоглотки, шлунково-кишкового тракту й сечостатевої системи. Точний механізм розвитку ЛР у зв'язку з новоутворенням повністю не з'ясований [5]. Імовірно, що різні цитокіни, які нерегулярно виробляються пухлинними клітинами, включаючи гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор (GM-CSF) та інтерлейкін-6 (IL-6), можуть лежати в основі патогенезу ЛР у таких умовах. Різні специфічні методи лікування злоякісного новоутворення, як-от хірургічне видалення, хімотерапія та променева терапія, часто призводять до зниження кількості лейкоцитів. Однак у таких пацієнтів, як повідомляється, ЛР корелює з агресивним клінічним перебігом і зниженням тривалості життя [6].

Діагностична оцінка

До ЛР відносять етап «виходу» з агранулоцитозу. Картина кісткового мозку в цих випадках імітує гострий лейкоз. У крові спостерігається майже повна відсутність зрілих гранулоцитів. Зазвичай відзначається пов'язана з агранулоцитозом інфекція. У сумнівних випадках потрібно почекати декілька днів для формування остаточного діагнозу: під час виходу з агранулоцитозу склад крові нормалізується й потреби в повторній пункції кісткового мозку не буде, при гострому лейкозі в крові збережеться гранулоцитопенія і для уточнення її характеру необхідна пункція кісткового мозку.

У разі поєднання ЛР і супутньої поліцитемії або тромбоцитозу потрібно діагностувати загальні мієлопроліферативні захворювання. Однак основна причина ЛР зазвичай

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

очевидна. Лікар має ретельно зібрати анамнез, який разом із ґрунтовним фізикальним оглядом і процедурами візуалізації може дати суттєві підказки для встановлення діагнозу злоякісного новоутворення чи генералізованої інфекції. За відсутності цих станів важливо не забувати опитувати пацієнта про потенційно можливий вплив ліків або токсинів [7].

Утім, є випадки, коли лікар-клініцист не може виключити інші суттєві причини ЛР без спеціального обстеження. Діагностика ЛР складається з виключення клональних неспецифічних цитогенетичних порушень і спеціальних аналізів для виявлення інших причин. Визначення абсолютної кількості лейкоцитів і лейкоцитарної формули, рівнів ЛЛФ, вітаміну В₁₂ у сироватці крові, біопсія й аспірація кісткового мозку, цитогенетичні дослідження й імунофенотипування периферичної крові та кісткового мозку, а також сироваткові рівні гемопоетичних факторів росту можуть допомогти відрізнити ЛР від ХМЛ. Оскільки

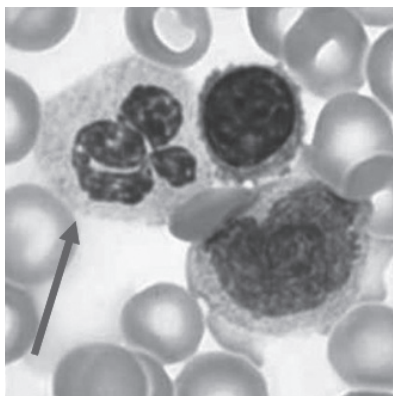
ХНЛ і ЛР мають ідентичні морфологічні особливості, дослідження клональності нейтрофілів крові можуть допомогти продемонструвати моноклональність нейтрофілів у ХНЛ на відміну від поліклональних ЛР (табл. 2). Може знадобитися подальша динамічна клінічна оцінка, а також лабораторні та візуалізаційні тести для діагностики основної інфекції або прихованої пухлини [9].

Для виключення мієлопроліферативного синдрому потрібний експертний аналіз периферичного мазка. При ХМЛ є більше незрілих клітин, базофілів і еозинофілів (так звана базофільно-еозинофільна асоціація). При ХНЛ спостерігається виражений нейтрофіліоз без незрілих клітин і на відміну від ЛР мієлоцити, метамієлоцити та ядерні еритроцити трапляються рідко. Крім того, при дослідженні мазка периферичної крові у хворого з ЛР дуже часто можна виявити дегенеративні форми лейкоцитів: токсична зернистість (рис. 1), тільця Деле (рис. 2), зерна Амато, цитоплазматичні та ядерні вакуолі (рис. 3) в нейтрофілах [11].

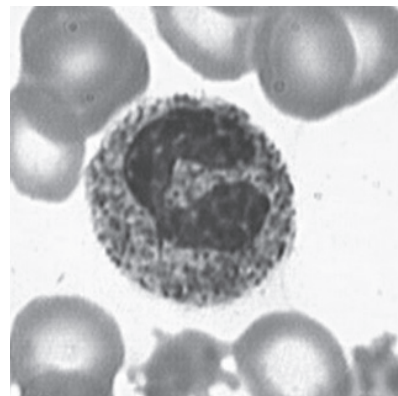
Таблиця 2. Диференційна діагностика ЛР, ХМЛ і ХНЛ [2]

	ЛР	ХМЛ	ХНЛ
Периферична кров	Переважають зрілі лейкоцити, зсув лейкоцитарної формули вліво	Переважають незрілі клітини, базофіли й еозинофіли (базофільно-еозинофільна асоціація)	Незрілі клітини відсутні, переважають зрілі нейтрофіли
Рівень ЛЛФ	Високий	Низький	Високий
Сироватковий вітамін В ₁₂	Варіабельний	Високий	Високий
Кістковий мазок	Мієлоїдна гіперплазія, впорядковане дозрівання, нормальна морфологія	Базофілія, еозинофілія, моноцитоз, невелике збільшення бластів і ретикулінового фіброзу	Подібна морфологія до ЛР, ущільнений кістковий мозок, невелике підвищення ретикуліну
Цитогенетичний аналіз	Немає цитогенетичних аномалій	Транслокація bcr/abl	Цитогенетичні аномалії в 37 % випадків
Імунофенотипування	CD13 (+++), CD15 (+++), CD34 (-), HLA-DR (-)	CD13 (+++), CD15 (+++), CD34 (-), HLA-DR (+)	CD13 (+++), CD15 (+++), CD34 (-), HLA-DR (+)
Сироватковий G-CSF	Високий	Низький	Низький
Клональне дослідження	Поліклональне	Моноклональне	Моноклональне

Примітка: (+++) – висока експресія поверхневого антигена.



«Нормальний» нейтрофіл (стрілка)



Нейтрофіл із токсичною зернистістю

Рис. 1. Токсична зернистість

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

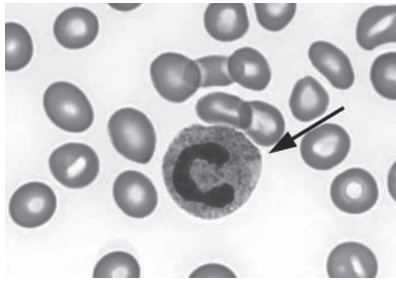


Рис. 2. Тільця Деле (Князькова – Деле)

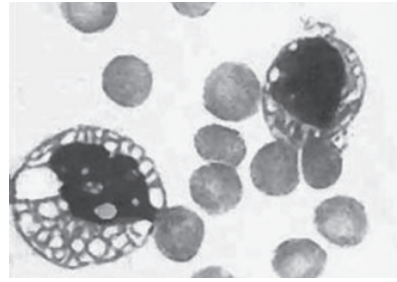
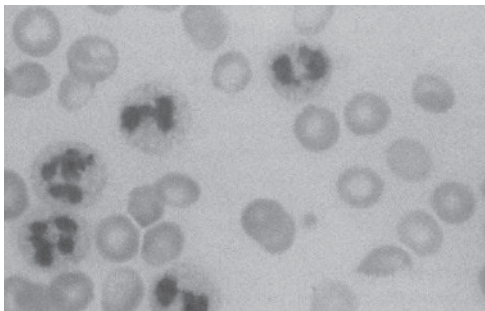
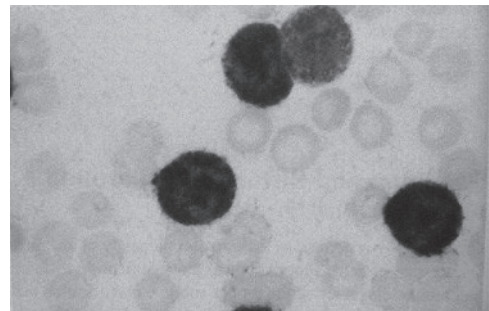


Рис. 3. Вакуолізація цитоплазми та ядра лейкоцитів



ЛЛФ-негативна реакція



ЛЛФ-позитивна реакція

Рис. 4. Оцінка ЛЛФ

ЛЛФ – це фермент, присутній у цитоплазматичних мікосомах нейтрофілів, промієлоцитів, метамієлоцитів і мієлоцитів, але відсутній у лімфоцитах і моноцитах (рис. 4). Незрілі нейтрофіли при ХМЛ є функціонально дефективними, мають знижені показники ЛЛФ. Стимульовані нейтрофіли ЛР мають підвищені показники ЛЛФ. У разі ХНЛ низькі показники ЛЛФ є винятком.

Сироватковий вітамін V_{12} і здатність до його зв'язування

Рівні вітаміну V_{12} зазвичай підвищені при ХМЛ і ХНЛ. Раніше експерти відзначали, що пацієнти з ЛР мають переважно нормальні значення вітаміну V_{12} , але нещодавнє спостереження за хворими з ЛР з одночасним дослідженням рівнів G-CSF показало, що рівні вітаміну V_{12} були теж високими [17].

Аспірація та біопсія кісткового мозку

Збільшення клітинності (за рахунок нормальних клітин, що не мають ознак клітинної атипії) з мієлоїдною гіперплазією є основною картиною ЛР. На відміну від гострого лейкозу, коли спостерігаються виражена проліферація та впорядковане дозрівання всіх нормальних мієлоїдних елементів із нормальною морфологією. Фіброзу немає. Подібні морфологічні ознаки наявні при ХНЛ, але біопсія кісткового мозку показує невелике посилення ретикулінового фіброзу й допомагає диференціювати його від реактивного процесу. Для ХМЛ характерними ознаками є базофілія, еозинofilія, моноцитоз або навіть мінімальний відсоток бластів і ретикуліновий фіброз [16].

Цитогенетичне дослідження та молекулярний аналіз гранулоцитів периферичної крові й кісткового мозку

Виявлення «філадельфійської хромосоми» в каріотипі або виявлення транслокації $t(9;22)$ (створення онкогена bcr/abl) за допомогою молекулярних методів є ознакою ХМЛ і виключає ХНЛ. Проте менш ніж 10 % випадків становлять атипові мієлопроліферативні захворювання. У такому разі можуть бути задіяні еритроїдний і мегакаріоцитарний ряди. Дослідники виявляли цитогенетичні аномалії в 37 % випадків ХНЛ, найчастішим з яких виявилось ураження 20-ї хромосоми, тоді як у більшості випадків зафіксовано нормальний каріотип. У хворих із ЛР не виявляють аномалії каріотипу [12].

Імунофенотипування периферичної крові та кісткового мозку

Імунофенотипування дає можливість виключити наявність гострої мієлоїдної лейкемії або прогресування ХМЛ до появи «бластного кризу». Імунофенотип демонструє характерні «знахідки» при лейкеміях. Гранулоцити на FS/SS-скатерограмах периферичної крові та гранулоцити на SS/CD45-скатерограмах кісткового мозку визначають позитивний результат дослідження. Зрілі нейтрофіли експресують поверхневі антигени CD13 і CD15 на рівні >95 %, тоді як вони абсолютно негативні для CD34 та HLA-DR. Експресія CD34 може вказувати на наявність гострого лейкозу або мієлодиспластичного синдрому. Клітини при ХМЛ можуть бути позитивними на HLA-DR, що не спостерігається при ЛР [15].

Сироваткові рівні гемопоетичних факторів росту

G-CSF, GM-CSF та IL-6 не включені в звичайну діагностичну роботу, їх визначення за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) було використано фахівцями для демонстрації зв'язку між цитокінопродукувальними пухлинами та розвитком ЛР [13]. Ці глікопротеїни зазвичай секретуються моноцитами, макрофагами, ендотеліальними клітинами та фібробластами. До їхніх функцій належать регуляція росту та диференціації гемопоетичних клітин-попередників і функціональна активація зрілих нейтрофілів і макрофагів. ЛР через пухлину, що продукує GM-CSF, характеризується вираженою еозинофілією. Пацієнти з ХМЛ і ХНЛ мають низькі рівні G-CSF; це свідчить про те, що неопластичний гранулопоез може чинити супресорний ефект на синтез G-CSF [8].

Аналіз гена рецептора андрогена людини (HUMARA)

Аналіз HUMARA допомагає дослідити закономірності інактивації гена рецептора андрогена людини в X-хромосомі. При мієлопроліферативних синдромах, включаючи ХМЛ і ХНЛ, нейтрофіли виявляють моноклональність, тоді як у разі реактивних процесів відзначається поліклональна картина [13].

Бактеріологічний (культуральний) метод дослідження

Пошук інфекційного збудника включає взяття посівів кількох рідин і тканин, особливо крові, мокротиння й кісткового мозку, на бактерії та мікобактерії. Здійснюють також посів калу, оскільки коліт, спричинений *Shigella spp.* або *C. difficile*, є одним із класичних прикладів інфекційно-асоційованої ЛР [14].

Візуалізаційні дослідження та біопсія

Щоб виявити приховану інфекцію або злоякісне новоутворення, потрібно виконати ультразвукове дослідження (УЗД) і комп'ютерну томографію (КТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ) грудної клітки та черевної порожнини [10]. Щойно діагностовано солідну пухлину, біопсія має супроводжуватися спеціальним імуногістохімічним фарбуванням для виявлення можливої експресії рецепторів G-CSF або GM-CSF, що підтверджує наявність цитокінопродукувальної пухлини.

Зважаючи на складність диференційної діагностики ЛР з іншими формами лейкозу, потрібний структурований і ретельний підхід. На сьогодні велике діагностичне значення мають: біопсія зі спеціальним імуногістохімічним фарбуванням, молекулярне та цитогенетичне дослідження кісткового мозку, імунофенотипування кісткового мозку, аналіз гена рецептора андрогена людини.

Для підтвердження діагнозу ЛР потрібно виконати:

- загальний аналіз крові з розгорнутою лейкоцитарною формулою;
- визначення рівня ЛЛФ;
- аспірацію та біопсію зі спеціальним імуногістохімічним фарбуванням для виявлення можливої експресії рецепторів G-CSF або GM-CSF кісткового мозку;
- цитогенетичне дослідження та молекулярний аналіз гранулоцитів периферичної крові й кісткового мозку;
- імунофенотипування периферичної крові та кісткового мозку;

- визначення сироваткових рівнів гемопоетичних факторів;
- аналіз гена рецептора андрогена людини (HUMARA) для дослідження клональності;
- візуалізаційні дослідження (УЗД, КТ, МРТ) грудної клітки та черевної порожнини.

Найважливішим інструментом у розрізненні ХМЛ і ЛР є молекулярна діагностика та відсутність транслокації t(9;22) (виникнення онкогена bcr/abl). Діагностична оцінка завершується виявленням основного захворювання, що допоможе в плануванні надалі оптимальної терапевтичної стратегії.

Алгоритм діагностики та терапії інфекційно-токсичних станів, які супроводжуються ЛР

1. Ідентифікація етіологічного чинника.
 - Оцінка вираженості клінічних проявів інфекції або інтоксикації.
 - Збір анамнезу (в тому числі анамнезу інфекційних захворювань, алергічних реакцій, прийому лікарських засобів).
 - Ретельне фізикальне обстеження.
 - Лабораторні й інструментальні дослідження.
2. Застосування антибактеріальних, протівірусних або протигрибкових препаратів відповідно до етіологічного чинника.
 - Вибір препаратів з урахуванням чутливості збудника.
 - Призначення препаратів у рекомендованих дозах і режимах.
3. Застосування кортикостероїдів (преднізолон 1 мг/кг/добу) в разі значного лейкоцитозу (>100 000/мкл) або розвитку сепсису. Тривалість терапії – до зменшення кількості лейкоцитів (<100 000/мкл).
4. Застосування антагоністів рецепторів IL-6 (тоцилізумаб 8 мг/кг 1 раз на тиждень) у разі неефективності кортикостероїдів або розвитку серйозних побічних ефектів від їх застосування.
 - Початкова доза тоцилізумабу – 8 мг/кг 1 раз на тиждень.
 - Тривалість терапії – до нормалізації кількості лейкоцитів (<100 000/мкл).
5. Дезінтоксикаційна/інфузійна терапія (розчин Реосорбілакту, Рінгера, Рінгер-лактатний, Трисоль та ін.).

Висновки

Діагностика ЛР може бути складною через її схожість з іншими захворюваннями. Для підтвердження діагнозу ЛР потрібно виконати комплексне обстеження, включаючи загальний аналіз крові з розгорнутою лейкоцитарною формулою, визначення рівня ЛЛФ, біопсію й аспірацію кісткового мозку, цитогенетичне дослідження та молекулярний аналіз гранулоцитів периферичної крові й кісткового мозку, імунофенотипування периферичної крові та кісткового мозку, визначення сироваткових рівнів гемопоетичних факторів і аналіз гена рецептора андрогена людини.

Найважливішим інструментом у диференційній діагностиці ЛР і ХМЛ є молекулярна діагностика та відсутність транслокації t(9;22) (виникнення онкогена bcr/abl).

Лікування ЛР, спричиненої інфекцією, потребує ідентифікації збудника й визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, а також адекватної проти-запальної та дезінтоксикаційної терапії.

Література

1. Свінцицький А.С., Абрагамович О.О., Боднар П.М. та ін. Внутрішня медицина. Порадник лікарю загальної практики: навч. посіб. / за ред. проф. А.С. Свінцицького. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 1033 с.
2. Сиволап В.Д., Каленський В.Х., Лашкул Д.А. Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів. – Запоріжжя, 2016. – 10 с.
3. Амосова К.Н. Внутрішня медицина. Том 1. – К., 2009. – С. 948-985.
4. Portich J.P., Faulhaber G.A.M. Leukemoid reaction: A 21st-century cohort study. *Int. J. Lab. Hematol.* 2019; 00: 1-6.
5. Sakr R., Renneville A., Saada V., et al. Next-generation sequencing discriminates myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms from paraneoplastic leukemoid reaction in cancer patients with hyperleukocytosis. *Leuk. Lymphoma.* 2018; 59 (7): 1742-1745.
6. McCoach C.E., Rogers J.G., Dwyre D.M., Jonas B.A. Paraneoplastic leukemoid reaction as a marker of tumor progression in non-small cell lung cancer. *Cancer Treat. Commun.* 2015; 4: 15-18.
7. Fujiwara A., Higashiyama M., Kanou T., et al. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) producing malignant pleural mesothelioma: report of a case. *Thorac. Cancer.* 2015; 6 (1): 105-109.
8. Yasui H., Sato K., Takeyama Y., et al. Granulocyte colony-stimulating factor-producing carcinoma of unknown primary site. *Case Rep. Oncol.* 2014; 7 (3): 780-788.
9. Abukhiran I.A., Jasser J., Syrbu S. Paraneoplastic leukemoid reactions induced by cytokine-secreting tumours. *J. Clin. Pathol.* 2020; 73 (6): 310-313.
10. Qasrawi A., Tolentino A., Abu Ghanimeh M., Abughanimeh O., Albadarin S. BRAF V600Q-mutated lung adenocarcinoma with duodenal metastasis and extreme leukocytosis. *World J. Clin. Oncol.* 2017; 8 (4): 360-365.
11. Jameel P.Z., Lohiya S., Dongre A., Damke S., Lakhkar B.B. Concurrent diabetic ketoacidosis and pancreatitis in paediatric acute lymphoblastic leukemia receiving L-asparaginase. *BMC Pediatrics.* 2020; 20 (1).
12. Alves Barbosa O., Guimarães Andrade T., de Almeida Sousa M.D., Correi J.W. COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukaemia with pseudohypoxemia. *EJCRIM.* 2020; 7.
13. Abdalhadi A.M., Alshurafa A., Alkhatib M., Aboukamar M., Yassin M.A. Confirmed coronavirus disease-19 (COVID-19) in a male with chronic myeloid leukemia complicated by febrile neutropenia and acute respiratory distress syndrome. *Case Rep. Oncol.* 2020 May 19; 13 (2): 569-77.
14. Mitra A., Dwyre D.M., Schivo M., Thompson G.R., Cohen S.H., Ku N., et al. Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection. *Am. J. Hematol.* 2020 Aug; 95 (8): 999-1000.
15. Santos M.F., Alexandre-Pires G., Pereira M.A., Gomes L., Rodrigues A.V., Basso A., et al. Immunophenotyping of peripheral blood, lymph node, and bone marrow t lymphocytes during canine leishmaniosis and the impact of antileishmanial chemotherapy. *Front. Vet. Sci.* 2020; 7: 375.
16. Warpe S.J., Wader J., Warpe B.M. Bone marrow aspiration and bone marrow biopsy in hematological disorders. *Biomed. Pharmacol. J.* 2020; 13 (2).
17. Unlu A., et al. Predictive value of serum vitamin B₁₂ elevation in acute leukemia [Akut lösemilerde serum vitamin B₁₂ yuksekliginin prediktif degeri]. *Pamukkale Medical Journal.* 2023 Apr; 103.
18. Szuber N., Elliott M., Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management. *Am. J. Hematol.* 2020; 95: 212-224.
19. Sakka V., Tsiodras S., Giamarellos-Bourboulis E.J., Giamarellou H. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *Eur. J. Intern. Med.* 2016 Oct; 17 (6): 394-8.

References

1. Svintsitskiy A.S., Abrahamovych O.O., Bodnar P.M. ta in. Vnutrishnia medytyna. Poradnyk likariu zahalnoi praktyky: navch. posib. / za red. prof. A.S. Svintsitskoho. Kyiv: VSV "Medytyna", 2014. 1033 p.
2. Syvolap V.D., Kalenskiy V.Kh., Lashkul D.A. Osnovy diahnostyky, likuvannya ta profilaktyky osnovnykh khvorob krovi ta krovotvornykh orhaniv. Zaporizhzhia, 2016. 10 p.
3. Amosova K.N. Vnutrishnia medytyna. Tom 1. Kyiv, 2009. P. 948-985.
4. Portich J.P., Faulhaber G.A.M. Leukemoid reaction: A 21st-century cohort study. *Int. J. Lab. Hematol.* 2019; 00: 1-6.
5. Sakr R., Renneville A., Saada V., et al. Next-generation sequencing discriminates myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms from paraneoplastic leukemoid reaction in cancer patients with hyperleukocytosis. *Leuk. Lymphoma.* 2018; 59 (7): 1742-1745.
6. McCoach C.E., Rogers J.G., Dwyre D.M., Jonas B.A. Paraneoplastic leukemoid reaction as a marker of tumor progression in non-small cell lung cancer. *Cancer Treat. Commun.* 2015; 4: 15-18.
7. Fujiwara A., Higashiyama M., Kanou T., et al. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) producing malignant pleural mesothelioma: report of a case. *Thorac. Cancer.* 2015; 6 (1): 105-109.
8. Yasui H., Sato K., Takeyama Y., et al. Granulocyte colony-stimulating factor-producing carcinoma of unknown primary site. *Case Rep. Oncol.* 2014; 7 (3): 780-788.
9. Abukhiran I.A., Jasser J., Syrbu S. Paraneoplastic leukemoid reactions induced by cytokine-secreting tumours. *J. Clin. Pathol.* 2020; 73 (6): 310-313.
10. Qasrawi A., Tolentino A., Abu Ghanimeh M., Abughanimeh O., Albadarin S. BRAF V600Q-mutated lung adenocarcinoma with duodenal metastasis and extreme leukocytosis. *World J. Clin. Oncol.* 2017; 8 (4): 360-365.
11. Jameel P.Z., Lohiya S., Dongre A., Damke S., Lakhkar B.B. Concurrent diabetic ketoacidosis and pancreatitis in paediatric acute lymphoblastic leukemia receiving L-asparaginase. *BMC Pediatrics.* 2020; 20 (1).
12. Alves Barbosa O., Guimarães Andrade T., de Almeida Sousa M.D., Correi J.W. COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukaemia with pseudohypoxemia. *EJCRIM.* 2020; 7.
13. Abdalhadi A.M., Alshurafa A., Alkhatib M., Aboukamar M., Yassin M.A. Confirmed coronavirus disease-19 (COVID-19) in a male with chronic myeloid leukemia complicated by febrile neutropenia and acute respiratory distress syndrome. *Case Rep. Oncol.* 2020 May 19; 13 (2): 569-77.
14. Mitra A., Dwyre D.M., Schivo M., Thompson G.R., Cohen S.H., Ku N., et al. Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection. *Am. J. Hematol.* 2020 Aug; 95 (8): 999-1000.
15. Santos M.F., Alexandre-Pires G., Pereira M.A., Gomes L., Rodrigues A.V., Basso A., et al. Immunophenotyping of peripheral blood, lymph node, and bone marrow t lymphocytes during canine leishmaniosis and the impact of antileishmanial chemotherapy. *Front. Vet. Sci.* 2020; 7: 375.
16. Warpe S.J., Wader J., Warpe B.M. Bone marrow aspiration and bone marrow biopsy in hematological disorders. *Biomed. Pharmacol. J.* 2020; 13 (2).
17. Unlu A., et al. Predictive value of serum vitamin B₁₂ elevation in acute leukemia [Akut lösemilerde serum vitamin B₁₂ yuksekliginin prediktif degeri]. *Pamukkale Medical Journal.* 2023 Apr; 103.
18. Szuber N., Elliott M., Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management. *Am. J. Hematol.* 2020; 95: 212-224.
19. Sakka V., Tsiodras S., Giamarellos-Bourboulis E.J., Giamarellou H. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *Eur. J. Intern. Med.* 2016 Oct; 17 (6): 394-8.

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Добрянський Дмитро Вікторович

Доцент кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Канд. мед. наук.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9513-9966

Гуменюк Галина Львівна

Професор кафедри фізіотерії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика; старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

Дудка Петро Федорович

Професор кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Д-р мед. наук, професор.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6286-0178

Тарченко Інна Петрівна

Асистентка кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Канд. мед. наук.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2955-0201

Козар Т.І.

Студент 6-го курсу Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; лаборант Лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин Інституту медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України.

75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0009-0004-5529-6758

Кучарська А.В.

Студентка 6-го курсу Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

34, пр-т Берестейський, м. Київ, 03057, Україна.

Леонова Т.А.

Студентка 6-го курсу Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

34, пр-т Берестейський, м. Київ, 03057, Україна.

Dobrianskyi Dmytro Viktorovych

Associate professor of the department of internal medicine № 3, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

PhD.

26, Chornykh Zaporozhtsiv str., Kyiv, 01025, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9513-9966

Gumeniuk Galyna Lvivna

Professor of phthysiology and pulmonology department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; senior researcher of the department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases, National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine.

MD, professor.

10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

Dudka Petro Fedorovych

Professor of the department of internal medicine № 3, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

MD, professor.

26, Chornykh Zaporozhtsiv str., Kyiv, 02125, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6286-0178

Tarchenko Inna Petrivna

Assistant of the department of internal medicine № 3, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

PhD.

26, Chornykh Zaporozhtsiv str., Kyiv, 02125, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2955-0201

Kozar T.I.

A student of the 6th year, Bogomolets National Medical University; laboratory assistant of the Laboratory of industrial toxicology and occupational hygiene in the use of chemical substances, Kundiiiev Institute of Occupational Health of the NAMS of Ukraine.

75, Saksahanskoho str., Kyiv, 01033, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0009-0004-5529-6758

Kucharska A.V.

A student of the 6th year, Bogomolets National Medical University.

34, Beresteyskyi ave., Kyiv, 03057, Ukraine.

Leonova T.A.

A student of the 6th year, Bogomolets National Medical University.

34, Beresteyskyi ave., Kyiv, 03057, Ukraine.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Добрянський Дмитро Вікторович

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

E-mail: ddobr@meta.ua