

DOI: 10.33741/3083-6883.43.06

УДК 616-006.441+616-001.17

АУТОІМУННИЙ ГЕМОЛІТИЧНИЙ КОМПОНЕНТ ХВОРИХ НА ІНДОЛЕНТНУ ЛІМФому: РЕЗУЛЬТАТИ ІМУНОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Мироненко Г. А., Тимошенко У. В., Сівкович С. О.,
Сергута С. Ю., Аладьєва О. М.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Анотація

Вступ. Аутоімунні цитопенії можуть суттєво впливати на загальний прогноз та тактику лікування неходжкінських лімфом. Відносна поширеність проблеми аутоімунного гемолізу та аутосенсibiliзації серед пацієнтів з індолентними В-клітинним неходжкінськими лімфомами (В-НХЛ) потребує більш глибокого її вивчення та аналізу.

Мета. Встановити частоту аутоімунного гемолітичного процесу у пацієнтів з індолентними В-НХЛ, залежно від ступеня агресивності захворювання та надати оцінку імуногематологічним лабораторним маркерам гемолізу.

Матеріали і методи. Обстежено 16 первинних хворих на індолентні В-НХЛ з I-IV стадією захворювання. Серед обстежених – 8 чоловіків (віком від 37 до 75 років) і 8 жінок (вік – від 38 до 78 років). Вибірка референтної групи налічувала 28 зразків венозної крові практично здорових осіб. Використано методи: гематологічні (загальний аналіз крові), імуногематологічні (гелевий мікрометод, Bio-Rad, США), біохімічні (визначення рівня білірубину, осмотичної та перекисної резистентності еритроцитів).

Результати. У 25% пацієнтів з індолентними В-НХЛ діагностований аутоімунний гемолітичний компонент: як правило, виявлялися антитіла без клінічних проявів гемолізу у низькій концентрації, гемолізинові форми переважали аглютинінові втрисі. Аутоімунна антиеритроцитарна реакція комплементарного типу спостерігалась у пацієнтів з III стадією захворювання, холодкові аглютиніни і холодкові кислотні гемолізени – з IV стадією, теплові кислотні гемолізени – з I та II стадіями. Зниження осмотичної резистентності еритроцитів зафіксовано у 37% пацієнтів, зниження перекисної резистентності еритроцитів – у 100%.

Висновки. У 25% пацієнтів з індолентними В-НХЛ були ознаки формування аутоімунного гемолітичного процесу з внутрішньосудинним механізмом руйнування еритроцитів. Прослідковується тенденція щодо схильності його розвитку у жінок та осіб похилого віку. Активація аутоімунного гемолізу при індолентних В-НХЛ (особливо з холодовими формами антитіл та комплементарним типом аутоімунної реакції) супроводжує агресивний перебіг захворювання і вимагає корекції тактики лікування.

Ключові слова. Аутосенсibiliзація, індолентні неходжкінські лімфоми, аутоімунні антиеритроцитарні антитіла.

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC COMPONENT IN PATIENTS WITH INDOLENT LYMPHOMA: RESULTS OF IMMUNOHEMATOLOGICAL RESEARCH

**Myronenko H. A., Tymoshenko U. V., Sivkovych S. O., Serhutina S. Yu.,
Aladyeva O. M.**

*State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and
Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

Abstract

Introduction. Autoimmune cytopenias can significantly affect the overall prognosis and treatment tactics of non-Hodgkin lymphomas. The problem of autoimmune hemolysis and autosensitization among patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) requires deeper study and analysis.

Aim. The aim was to establish the frequency of autoimmune hemolytic process in patients with indolent B-NHL according to the degree of aggressiveness of the disease and to assess immunohematological laboratory markers of hemolysis.

Materials and methods. We examined 16 patients with indolent B-NHL with stage I-IV of the disease. They were 8 men (aged from 37 to 75 years) and 8 women (aged from 38 to 78 years). The reference group consisted of 28 venous blood samples from healthy individuals. The following methods were used: hematological (complete blood count), immunohematological (gel micromethod, Bio-Rad, USA), biochemical (determination of bilirubin level, erythrocyte osmotic and peroxide stability).

Results. 25% of patients with indolent B-NHL had an autoimmune hemolytic component. As a rule, antibodies were detected without clinical manifestations of hemolysis, at low concentrations, hemolysin forms prevailed over agglutinin forms three times. An autoimmune antierythrocyte reaction of the complementary type was observed in patients with stage III of the disease, cold agglutinins and cold acid hemolysins was observed in patients with stage IV, warm acid hemolysins were observed in patients with stages I and II. 37% of patients had a decrease of erythrocyte osmotic stability, 100% of patients had a decrease of erythrocyte peroxide stability.

Conclusions. 25% of patients with indolent B-NHL had signs of autoimmune hemolytic process formation with intravascular mechanism of erythrocyte destruction. There is a tendency towards its development in women and the elderly. Activation of autoimmune hemolysis (especially with cold forms of antibodies and complementary type of autoimmune reaction) accompanies aggressive course of indolent B-NHL and requires correction of treatment tactics.

Keywords: autosensitization, indolent non-Hodgkin lymphoma, autoimmune antierythrocyte antibodies.

Вступ

Аутоімунні гемолітичні анемії (АІГА) є типовим ускладненням неходжкінських лімфом (НХЛ). Так, згідно ряду досліджень, приблизно у

п'ятої частини пацієнтів з АІГА розвивається лімфома, а у 7–10 % пацієнтів з лімфомою АІГА є супутньою, що вказує на клініко-патологічний зв'язок між обома захворюваннями [1]. Складний двонаправлений зв'язок між аутоімуними захворюваннями та лімфопроліферативними розладами вже давно перебуває в центрі уваги дослідників та лікарів. Хоча нові досягнення патологічної біології підтвердили їхню роль у розвитку лімфопроліферативних захворювань, результати щодо впливу АІГА на прогноз лімфоми досі є суперечливими [2, 3].

50 % випадків НХЛ, які асоціюються з АІГА, складають індолентні типи лімфом, переважно це – фолікулярна лімфома та дрібноклітинна В-клітинна НХЛ (лімфома із малих лімфоцитів) [4]. Особливо важко піддаються терапії пацієнти, у яких встановлено асоціацію з холодовою формою АІГА [5]. Індолентні лімфоми характеризуються в'ялим, тривалим клінічним перебігом і становлять 35–45 % серед усіх НХЛ. В-клітинні індолентні лімфоми включають: фолікулярну лімфому (ФЛ), лімфому маргінальної зони (МЗЛ), лімфому із малих лімфоцитів (МЛЛ), лімфоплазмочитарну лімфому (ЛПЛ), причому ФЛ та МЗЛ є найбільш частими її варіантами [6]. В свою чергу, частота аутоімуних проявів (зокрема АІГА з масивною спленомегалією), при МЗЛ є найбільшою і досягає 18 % [7, 8]. Патогенез АІГА при НХЛ складний і остаточно не з'ясований, адже аутоімуні цитопенії можуть виникати будь-коли протягом перебігу лімфопроліферативного захворювання: до встановлення діагнозу лімфоми, під час встановлення діагнозу лімфоми та після встановлення діагнозу або лікування лімфоми, іноді будучи її наслідком [7, 9]. Так, у великому ретроспективному дослідженні було продемонстровано, що цей діагноз передував розвитку лімфоми у 65 % пацієнтів, був супутнім у 27 % випадків та розвинувся після лікування у 7 % пацієнтів [2].

Хоча аутоімуні цитопенії не мають самостійного прогностичного значення при НХЛ, проте вони можуть суттєво впливати на загальний

прогноз та тактику лікування. На відміну від азійських, європейські дослідження в області проблем аутоімунного гемолізу при В-НХЛ дуже обмежені, в першу чергу через меншу відносну частоту в європейській популяції, труднощі накопичення і обробки необхідних обсягів даних [10].

Мета. Встановити частоту аутоімунного гемолітичного процесу у пацієнтів з індолентними В-клітинними неходжкінськими лімфомами, залежність його від ступеня агресивності захворювання та надати оцінку імуногематологічним лабораторним маркерам гемолізу.

Матеріали і методи. Обстежено 16 первинних хворих на індолентну В-НХЛ з I–IV стадією захворювання. Пацієнти проходили обстеження і лікування у КНП «Київський міський центр нефрології і діалізу» у відділеннях онкогематології № 2 та новітніх технологій, а також у відділенні інтенсивної хіміотерапії ІГТ ННЦРМГО на базі гематологічного відділення № 1 Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 9» (КНП «КМКЛ № 9»).

Віковий діапазон склав від 37 до 78 років; серед обстежених – 8 чоловіків (віком від 37 до 75 років) і 8 жінок (вік – від 38 до 78 років). Вибірка референтної групи налічувала 28 зразків венозної крові практично здорових осіб. Діагноз індолентних В-НХЛ встановлювали на основі гістоморфологічних, гематологічних, біохімічних, радіологічних досліджень, імуногістохімічних досліджень, біопсії пухлинного осередка органів або м'яких тканин.

При плануванні роботи отримані позитивні рішення комітету з медичної етики інституту щодо відповідності дотримання етичних стандартів у наукових дослідженнях із залученням людини, що відповідає принципу Гельсінської Декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конвенції Ради Європи про захист прав та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини та відповідним Законам України. Пацієнти, які були обстежені,

надали письмову згоду на участь у наукових клінічних дослідженнях (випробуваннях).

При проведенні досліджень використовували наступні методичні прийоми, методи, тести і засоби: загальноклінічні (анамнестичні дані, об'єктивний огляд), гематологічні (загальний аналіз крові), імуногематологічні (визначення аутоімунних антиеритроцитарних антитіл і продуктів деградації комплементу). Теплові антитіла визначали у прямому і непрямому антиглобулінових тестах гелевим мікрометодом на ID-картках LISS/Coombs (IgG+C3d), Bio-Rad, США. Визначення класів імуноглобулінів IgG, IgA, IgM та залишкових субкомпонентів комплементу C3d і C3c – на ID-картках DC-Screening I, Bio-Rad, США. Холодові антитіла визначали, використовуючи ID-карти NaCl, Enzyme Test and Cold Agglutinins, Bio-Rad, США. Визначення монофазних кислотних теплових та холодних гемолізинів мікрометодом здійснювали в сироватці крові пацієнтів [11]. Біохімічні методи включали дослідження резистентності цитоплазматичної мембрани (ЦПМ) еритроцитів до осмотичної деструкції, визначення показників білірубину та його фракцій. Осмотичну резистентність еритроцитів (ОРЕ) визначали у зразках гепаринізованої крові у наступних розведеннях NaCl: 0,1 %; 0,2 %; 0,3 %; 0,35 %; 0,4 %; 0,45 %; 0,5 %; 0,55 %; 0,6 %; 0,65 %; 0,7 %; 0,75 %; 0,85 %. Відсоток гемолізу в надосадовій рідині дослідних зразків визначали за формулою [12]. **Перекисну резистентність еритроцитів (ПРЕ)** визначали згідно А. с. СССР № 1704083^{[А. л.1][УТ2]}, відсоток гемолізу у зразках крові розраховували за формулою [13].

Обробка та аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою пакету статистичних програм Statistica 6.1., визначали середнє значення ($M \pm m$).

Результати та їх обговорення

Для оцінки наявності можливого гемолізу – компенсованого (без наявності жовтяниці за рахунок підвищення рівня непрямого білірубину та

зниження кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну), так і декомпенсованого (з наявністю відповідних клініко-лабораторних ознак) було проаналізовано окремі показники периферичної крові та біохімічних досліджень.

Так, у таблиці 1 наведено показники загального аналізу крові 16 первинних хворих на індолентні В-НХЛ, які були взяті з історій хвороби.

Таблиця 1. Показники червоної крові пацієнтів з індолентними В-НХЛ

№ з/п	Показник	Межі нормальних коливань показника	Загальна група первинних хворих на індолентні В-НХЛ, $M \pm m$ (n = 16)	Відсоток пацієнтів з відмінним від нормальних значень показником
1	Кількість еритроцитів, $\times 10^{12}/л$	чол. – 4,5-5,1 жін. – 3,7-4,7	$3,95 \pm 0,20$	зниження 50
2	Вміст гемоглобіну, г/л	чол. – 130-169 жін. – 120-140	$118,70 \pm 6,70$	зниження 56,2
3	Кольоровий показник	0,85-1,10	$0,90 \pm 0,02$	гіпохромна анемія 25,0 нормохромна анемія 43,7

У 93,7 % (n = 15) хворих на індолентні В-НХЛ величина показників загального білірубину та його фракцій була в межах загальноприйнятої норми. Тільки у однієї пацієнтки з В-НХЛ маргінальної зони, ІVА ст. (ускладненою АІГА з холодowymi аглютинінами), вони перевищували загальноприйняту норму більше, ніж у два рази (табл. 2).

Таблиця 2. Деякі показники біохімічних досліджень крові первинних пацієнтів з індолентними В-НХЛ

№ з/п	Показник	Межі нормальних коливань показника	Загальна група первинних хворих на індолентну В-НХЛ, $M \pm m$ (n = 16)	Відсоток пацієнтів з підвищеним значенням показника
1	Білірубін загальний, мкмоль/л	8,5 – 20,5	$13,87 \pm 3,07$	6,3
2	Білірубін прямий, мкмоль/л	0,9 – 4,3	$3,61 \pm 0,50$	6,3
3	Білірубін непрямий, мкмоль/л	1,7 – 17,1	$10,33 \pm 2,6$	6,3

Зниження ОРЕ зафіксовано у 7 (37 %) хворих на індолентні В-НХЛ, також виявлено збільшення відсотка гемолізу у зразках крові, порівняно з референтною групою. Зниження ПРЕ виявлено у 100 % хворих. Аналіз показників осмотичної деструкції еритроцитів у пацієнтів з позанормовим підвищення відсотка гемолізу порівняно з референтною групою описано в таблиці 3. В нормі у зразках крові максимальна ОРЕ знаходилися на рівні від 0,35 % до 0,40 % розчину NaCl, мінімальна – на рівні від 0,50 % до 0,55 % розчину NaCl [12].

Підвищений відсоток гемолізу при дослідженні перекисної резистентності еритроцитів вказує на деградацію гліцерофосфоліпідів біліпідного шару мембрани еритроцитів, що призводить до зменшення еластичності, збільшення осмотичної крихкості та фрагментації ЦПМ. Внаслідок чого відбувається збільшення проникності клітинної мембрани до гемоглобіну [14]. У пацієнтів з індолентними В-НХЛ зафіксоване трикратне підвищення відсотка гемолізу при аналізі ПРЕ порівняно з референтною

групою (табл. 3), це свідчить про наявність деструктивних змін у гліцерофосфоліпідах еритроцитарної ЦПМ хворих на індолентні В-НХЛ, які призвели до зниження осмотичної стійкості еритроцитів.

Таблиця 3. Показники осмотичної та перекисної резистентності еритроцитів периферичної крові хворих на індолентні В-НХЛ

Групи спостереження	ОРЕ			ПРЕ
	Max	Min	0,5 % р-н NaCl	
Хворі на Індолентну В-НХЛ, n=16	0,40 ± 0,01	0,55 ± 0,01	14,30 ± 4,60*	33,50 ± 3,45*
Референтна група, n = 28	-	-	2,71 ± 0,32 (n = 28)	9,45 ± 0,44 (n = 20)

Примітка. * – P < 0,05 порівняно з референтною групою.

Аутоімунний гемолітичний компонент виявлено у 25 % пацієнтів з індолентними В-НХЛ (табл.4), частка цього ускладнення є аналогічною серед хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому, визначення якої відбувалося у попередніх дослідженнях [15].

Таблиця 4. Імунологічні показники аутоімунного гемолізу у пацієнтів з індолентними В-НХЛ

Залишкові субкомпоненти комплементу та серологічна характеристика антитіл		Відсоток пацієнтів
C3d або C3c		5
Холодові аглютиніни		5
Кислотні гемолізینی	холодові	10
	теплові	5
Теплові аглютиніни	IgM	–
	IgG	–
	IgG/C3	–
Загалом		25

Встановлено трикратне переважання гемолізинових форм антиеритроцитарних форм антитіл над аглютиніновими та холодкових – над тепловими, що свідчить про переважання внутрішньосудинного механізму імунного гемолізу у хворих на індолентні форми В-НХЛ. Проте, зважаючи на малий об'єм досліджень, ми можемо попередньо трактувати результати як орієнтовні.

Атоїмунна антиеритроцитарна реакція комплементарного типу спостерігалась у пацієнтів з III стадією захворювання, холодкові аглютиніни і холодкові кислотні гемолізینی – з IV стадією, теплові кислотні гемолізینی – з I та II стадіями. Наразі не встановлено асоціативного зв'язку морфологічного варіанту індолентних лімфом із певним типом антиеритроцитарних антитіл через обмежену кількість спостережень.

У всіх пацієнтів з аутоїмунною реакцією комплементарного типу виявлено виражений гемолітичний компонент – зниження мінімальної ОРЕ до 0,55 % або 0,60 % розчину NaCl. Слід зазначити, що описані пацієнти ще не отримували специфічного лікування, і в кожного четвертого спостерігалася готовність до аутоїмунного гемолітичного процесу (антитіла без клінічних проявів гемолізу, низька концентрація), на таке явище звертають увагу і інші дослідники [7, 16]. Тільки у однієї пацієнтки із розгорнутою клінічною картиною хвороби холодкових аглютинінів (МЗЛ, IVA стадія) антиеритроцитарні антитіла виявлялися у високому титрі (1:2000) та з великим діапазоном температурної активності (4 °C – 32 °C).

Сучасні дослідження показують, що аутоїмунні прояви, діагностовані після початку захворювання, можуть бути вираженням порушеної імунної відповіді, спричиненої лімфою, а їхній вплив – на прогноз безпосередньо пов'язаний з чутливістю до лікування, особливо у випадку аутоїмунних цитопеній [2]. Симптоматичні аутоїмунні стани є показанням до лікування, особливо при хронічних лімфопроліферативних захворюваннях. Лікування обирається залежно від переважаючого стану: аутоїмунне захворювання

(імуносупресивна терапія) або лімфома (терапія лімфом). Стероїди та антитіла до CD20 ефективні проти обох станів і можуть пригнічувати аутоімунне ускладнення протягом тривалого періоду. Скринінг на наявність основних аутоімунних станів є частиною обстеження лімфом, оскільки в таких випадках слід уникати або використовувати з обережністю ряд окремих препаратів, таких як імуномодулятори та інгібітори контрольних точок [7].

Нами встановлено деякі статеві-вікові особливості пацієнтів із аутоімунізацією: частка жінок із симптоматичною АІГА серед обстежених нами пацієнтів складала 80 %, таку ж частку становили і пацієнти похилого віку (старше 60 років). Істотне переважання жіночої статі та вікових пацієнтів відмічають і інші дослідники [10].

Отже, пацієнти з індолентними лімфомами та ознаками формування аутоімунного гемолітичного процесу потребують ретельнішого моніторингу та індивідуалізованих схем лікування.

Висновки

1. У 25 % хворих на індолентні НХЛ виявлено імуногематологічні ознаки аутоімунних антиеритроцитарних реакцій. Встановлено трикратне переважання гемолізинових форм антиеритроцитарних форм антитіл над аглютиніновими та холодкових над тепловими, що свідчить про формування переважно внутрішньосудинного механізму імунного гемолізу у таких пацієнтів.
2. Активація гемолізу при індолентних В-НХЛ (холодові форми аутоімунних антиеритроцитарних антитіл, комплементарний тип аутоімунної реакції, зменшення резистентності еритроцитарної мембрани до осмотичної деструкції) супроводжувала агресивний перебіг захворювання, що вимагає корекції тактики лікування.

3. У хворих на індолентні В-НХЛ спостерігалася тенденція до залежності ризику розвитку аутоімунізації від статі та віку – мало місце п'ятикратне переважання пацієнтів жіночої статі та осіб старше 60 років.

4. Індолентні В-НХЛ супроводжувалися деструктивними змінами еритроцитарної мембрани, що проявлялося підвищенням відсотку гемолізу при дослідженні ПРЕ (100 %) у зразках крові хворих, незалежно від наявності антиеритроцитарних антитіл.

Інформація про джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи Інституту гематології та трансфузіології ННЦРМГО «Дослідити рівень гемолізу у хворих на індолентну В-неходжкінську лімфому залежно від гістоморфологічної структури та імуногістохімічного варіанту пухлини» (№ державної реєстрації 0123U103260).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Zhou JC, Wu MQ, Peng ZM, Zhao WH, Bai ZJ. Clinical analysis of 20 patients with non-Hodgkin lymphoma and autoimmune hemolytic anemia. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 Feb [cited 2025 Sep 7];99(7):1139-49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7035012/> DOI: 10.1097/MD.00000000000019015.
2. Masciopinto P, Dell'Olio G, De Robertis R, Specchia G, Musto P, Albano F. The Role of Autoimmune Diseases in the Prognosis of Lymphoma *J Clin Med* [Internet]. 2020 Oct [cited 2025 Sep 7];9(11):3403. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3403> DOI: 10.3390/jcm9113403.
3. Taalab M., Menshawy N., Khalifa R. IBCL-146 persistent autoimmune hemolytic anemia complicating splenic marginal zone lymphoma: a case report. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* [Internet]. 2024 Sep [cited 2025 Sep 7];24(1):S493. Available from: https://www.researchgate.net/publication/383640163_Persistent_Autoimmune_Hemolytic_Anemia_Complicating_Splenic_Marginal_Zone_Lymphoma_A_Case_Report DOI: 10.1016/S2152-2650(24)00851-6.
4. Xing L, Zhao M, Wang Y, Feng Y, Qu Y, Duan N, et al. Characteristics of patients with autoimmune haemolytic anaemia secondary to lymphoproliferative disorder: a single-centre retrospective analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec [cited 2025 Sep 7]; 9: 19716. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6928151/> DOI: 10.1038/s41598-019-56162-y.
5. Khosroshahi BN, Jafari M, Vazini H, Ahmadi A, Shams K, Kholoujini M. Cold autoimmune hemolytic anemia due to high-grade non Hodgkin's B-cell lymphoma with weak response to rituximab and chemotherapy regimens. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* [Internet]. 2015 Jul [cited 2025 Sep 7];9(3):157-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26261701/>.
6. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal

- analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. Am J Hematol. [Internet]. 2015 Sep [cited 2025 Sep 7];90(9):790-5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24086/>
DOI: [10.1002/ajh.24086](https://doi.org/10.1002/ajh.24086).
7. Porpacz E, Jäger U. How I manage autoimmune cytopenias in patients with lymphoid cancer. Blood [Internet]. 2022 Mar [cited 2025 Sep 7];139(10):1479-88. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/139/10/1479/476881/How-I-manage-autoimmune-cytopenias-in-patients>
DOI: [10.1182/blood.2019003686](https://doi.org/10.1182/blood.2019003686).
8. Suriar J, Aye M, Musadiq MM, Cabot JS Splenic marginal zone lymphoma with autoimmune hemolytic anemia. J Med Therap [Internet]. 2018 [cited 2025 Sep 7]; 2(1):1-5. Available from: <https://www.oatext.com/pdf/JMT-2-123.pdf>
DOI: [10.15761/JMT.1000123](https://doi.org/10.15761/JMT.1000123).
9. Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. Leukemia [Internet]. 2016 Feb [cited 2025 Sep 7];30(2):346-50. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4986508/>
DOI: [10.1038/leu.2015.273](https://doi.org/10.1038/leu.2015.273)
10. Hauswirth AW, Skrabas C, Schützinger C, Lechner K, Jäger U. Autoimmune hemolytic anemias, Evans' syndromes, and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas. Leuk Lymph. 2007 Jun;48(6):1139-49.
11. Спосіб визначення монофазних автоімунних кислотних теплових та холодних гемолізінів мікрометодом. Патент України No 99298. [Pavliuk RP, Tymoshenko UV, Myronenko HA, Lavrovska LN, inventors; State Institution "Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine" patent holder. Method for determining monophasic autoimmune acidic heat and cold hemolysins by micromethod. Patent Ukrainian No 99298. 2015 May 25. [in Ukrainian].
12. Базарнова МА, Морозова ВТ. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике. Киев: Выща школа; 1988. [Bazarnova MA., Morozova VT. Guide to practical training in clinical laboratory diagnostics. Kyev: Vishcha shkola; 1988 [in USSR].
13. Способ оценки перекисной резистентности эритроцитов. А. с. 1704083 [Hryhorovych NA, Mavrychev AS, Vyshkov HYu, Lisenko AA inventors; Method for assessing the peroxide resistance of erythrocytes. Patent USSR No 4726724/14/ 1992 Jun 7 [in USSR].
14. Alan HB. Tietz clinical guide to laboratory tests. 4th ed. USA: ELSEVIER; 2006.
15. Оцінка ризику розвитку автоімунних гемолітичних ускладнень у пацієнтів із дифузними в-великоклітинними лімфомами [Myronenko HA, Tymoshenko UV, Sivkovych SO, Serhutina SYu, Harkava KH. The risk assessment of development of autoimmune hemolytic complications in patients with diffuse large cell lymphomas. Hematology and blood transfusion. 2023 Nov; 42:174-87.
16. Grønbaek K, D'Amore F, Schmidt K. Autoimmune phenomena in non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma [Internet]. 1995 Jul [cited 2025 Sep 7];18(3-4):311-6. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/10.3109/10428199509059623?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
DOI: [10.3109/10428199509059623](https://doi.org/10.3109/10428199509059623).

Стаття надійшла 10.09.2025 р.

Контакти: Галина Мироненко immunogematolog@gmail.com