МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини

Кваліфікаційна робота

магістра

на тему: ОСОБЛИВОСТІ ФІЗІОЛОГО-БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ЧОЛОВІКІВ ПОХИЛОГО ВІКУ З ГОСТРОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ ФОРМАМИ ЛІМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗУ

Виконала: студентка 2 курсу, групи 8.0914-з-дн
спеціальності 091 Біологія та біохімія
освітньої програми Біологія

Семенюк Л. О.

Керівник к.б.н., доц. Григорова Н. В.

Рецензент к.б.н., доц. Новосад Н. В.

Запоріжжя – 2026

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет біологічний

Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини

Рівень вищої освіти магістр

Спеціальність 091 Біологія та біохімія

Освітня програма Біологія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедрою Кущ О. Г.

« 5 » грудня 2024 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Семенюк Любові Олександрівні

1. Тема роботи Особливості фізіолого-біохімічних показників крові у чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфобластного лейкозу Features of Physiological and Biochemical Blood Parameters in Elderly Men with Acute and Chronic Forms of Lymphoblastic Leukemia

керівник роботи Григорова Наталя Володимирівна, к.б.н., доцент

затверджена наказом ЗНУ від « 28 « березня 2025 р. № 454-с

2. Строк подання студентом роботи лютий 2026 року

3. Вихідні дані до роботи Фізіолого-біохімічні показники крові у чоловіків з гострою та хронічною формами лімфобластного лейкозу

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): 1) визначити загальну кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, кольоровий показник, показники гематокриту, лейкоцитарної формули, ШОЕ і рівень гемоглобіну в крові хворих осіб; 2) визначити концентрації загального білка, глюкози, загального холестерину та β-ліпопротеїдів у сироватці крові хворих осіб.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):Табл. 3.1-3.4 – Показники червоної крові у хворих чоловіків похилого віку; Табл. 3.5-3.8 – Показники білої крові у хворих чоловіків похилого віку; Табл. 3.9 – Концентрація загального білка в крові хворих чоловіків; Табл. 3.10 – Концентрація глюкози в крові хворих чоловіків; Табл. 3.11 і 3.12 – Концентрація ліпідів у крові хворих чоловіків похилого віку.

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Гороховський Є. Ю., к.б.н., доцент		

7. Дата видачі завдання 5 грудня 2024 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
11.	Поповнення джерел літератури за темою кваліфікаційної роботи	Грудень 2024	виконано
22.	Формування розділу «Огляд літератури», «Матеріали та методи дослідження»	Лютий 2025	виконано
33.	Аналіз гематологічних та біохімічних показників крові	Квітень 2025	виконано
44.	Формування бази даних результатів експериментальних досліджень	Вересень 2025	виконано
55.	Статистичний аналіз експериментальних даних	Листопад 2025	виконано
66.	Формування експериментальної частини, оформлення кваліфікаційної роботи	Грудень 2025	виконано
77.	Оформлення матеріалів до захисту, попередній захист кваліфікаційної роботи	Лютий 2026	виконано

Студентка _____ Л. О. Семенюк

Керівник роботи _____ Н. В. Григорова

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер _____ Є. Ю. Гороховський

РЕФЕРАТ

Дана робота викладена на 70 сторінках друкованого тексту, містить 12 таблиць та 1 рисунок. Список літератури включає 68 джерел, в тому числі, 50 джерел латиницею.

Об’єкт дослідження – гематологічні та біохімічні показники крові чоловіків похилого віку при лімфобластому лейкозі.

Методи дослідження: гематологічні, біохімічні, статистичні.

У результаті дослідження були виявлені характерні гематологічні (загальної кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, рівня гемоглобіну, ШОЕ, кольорового показника, гематокриту та лейкоцитарної формули) та біохімічні (концентрації загального білка, глюкози, загального холестерину, β-ліпопротеїдів) зміни в крові осіб, хворих на гострий та хронічний лімфолейкоз, що можна використовувати для диференційної діагностики цих форм захворювання.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше в порівняльному аспекті проведені гематологічні та біохімічні дослідження крові у чоловіків похилого віку м. Запоріжжя з різними формами лімфобластному лейкозі.

Значущість роботи – поглиблення уявлень про патофізіологічні механізми прогресування лімфобластного лейкозу в похилому віці; застосований системний підхід до оцінки сукупності гематологічних і біохімічних показників як маркерів діагностичної та прогностичної значущості.

Отримані результати сприяють проведенню заходів профілактики, діагностики та патогенетичного лікування лімфолейкозу.

ЛІМФОБЛАСТНИЙ ЛЕЙКОЗ, ФОРМА ЗАХВОРЮВАННЯ, ПОХИЛИЙ ВІК, ПОКАЗНИКИ КРОВІ

ABSTRACT

This work is presented on 70 pages of printed text, contains 12 tables and 1 figures. The list of references includes 68 sources, including 50 sources in Latin.

The object of the study is hematological and biochemical blood parameters of elderly men with lymphoblastic leukemia.

The purpose of the work is to establish characteristic changes in physiological and biochemical blood parameters in elderly men with various forms of lymphocytic leukemia and to determine their diagnostic and prognostic significance.

Research methods: hematological, biochemical, statistical.

As a result of the study, characteristic hematological (total number of erythrocytes, leukocytes, platelets, hemoglobin level, ESR, color index, hematocrit and leukocyte formula) and biochemical (concentration of total protein, glucose, total cholesterol, β-lipoproteins) changes in the blood of patients with acute and chronic lymphocytic leukemia were identified, which can be used for differential diagnosis of these forms of the disease.

The scientific novelty of the work lies in the fact that for the first time in a comparative aspect, hematological and biochemical blood tests were conducted in elderly men of Zaporizhzhia with various forms of lymphoblastic leukemia.

The significance of the work is the deepening of ideas about the pathophysiological mechanisms of lymphoblastic leukemia progression in old age; a systematic approach was applied to the assessment of the set of hematological and biochemical indicators as markers of diagnostic and prognostic significance.

The obtained results contribute to the implementation of measures for the prevention, diagnosis and pathogenetic treatment of lymphoblastic leukemia.

LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, FORM OF THE DISEASE, ADVANCED AGE, BLOOD INDICATORS

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ……..……7
ВСТУП……..……9
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ……...…….……12
1.1 Лімфобластний лейкоз: етіологія та патогенез.....….....12
1.2 Клінічні особливості гострої та хронічних форм лімфобластного лейкозу……....16
1.3 Лабораторні показники крові при лейкозах у чоловіків похилого віку…....19
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……25
2.1 Організація досліджень…….……....……25
2.2 Методи дослідження……...……...……25
2.2.1 Гематологічні методи дослідження крові…….....……....26
2.2.2 Біохімічні методи дослідження крові…….....……29
2.3 Статистична обробка отриманих результатів……...…...……31
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА……..……33
3.1 Загальна характеристика вибірки пацієнтів……..…...……...33
3.2 Гематологічні показники крові чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфобластного лейкозу…….....34
3.3 Біохімічні показники крові при гострій та хронічних формах лімфобластного лейкозу у літніх чоловіків……48
4 ОХОРОНА ПРАЦІ……..……...55
ВИСНОВКИ……...……60
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……...62
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ…….……...64

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

В-ЛБЛ – В-лімфобластний лейкоз

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЛБЛ – гострий лімфобластний лейкоз

ЛБЛ – лімфобластний лейкоз

Т-ЛБЛ – Т-лімфобластний лейкоз

ХЛБЛ – хронічний лімфобластний лейкоз

ШОЕ − швидкість осідання еритроцитів

ЯЦС – ядерно-цитоплазматичне співвідношення

ALL – acute lymphoblastic leukemia (гострий лімфобластний лейкоз)

BCR-ABL1 – химерний ген, що утворюється при транслокації t(9;22)

BOLD – trial acronym

CDKN2A/B – гени, що регулюють клітинний цикл і проліферацію

CNS – central nervous system, центральна нервова система

ETP-ALL – early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (гострий лімфобластний лейкоз з раннього Т-попередника)

FBXW7 – ген, що регулює деградацію білків і впливає на Т-клітини

GMALL (German Multicenter Adult ALL Group) – німецька група з лікування дорослого ALL

GMALL BOLD trial – дозо-зменшена хіміотерапія з послідовним блінатумомабом

HDL – ліпопротеїни високої щільності

IL-6, IL-10 – інтерлейкіни 6 та 10 (цитокіни)

IL7R – інтерлейкін-7 рецептор

JAK-STAT (Janus kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription) – сигнальний шлях

LDL – ліпопротеїни низької щільності

MRD – minimal residual disease (мінімальна залишкова хвороба)

NOTCH1 – ген, що кодує білок, важливий для диференціації Т-лімфоцитів

Ph – Philadelphia chromosome (філадельфійська хромосома)

PRC2 – Polycomb Repressive Complex 2 (епігенетичний регулятор)

SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results, система епідеміологічного нагляду за раком

t(9;22)(q34;q11) – транслокація хромосом 9 і 22

TNF-α – фактор некрозу пухлин альфа

ВСТУП

Актуальність теми. Лімфобластний лейкоз (ЛБЛ) є однією з найпоширеніших форм злоякісних захворювань крові, яка характеризується клональною проліферацією та порушеннями диференціації лімфоїдних клітин. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ця патологія посідає провідне місце серед гемобластозів як у дитячій, так і у дорослій популяції [1, 2]. Особливої значущості проблема набуває у чоловіків похилого віку, де перебіг гострих і хронічних форм ЛБЛ має більш агресивний характер та супроводжується високим рівнем летальності [3, 4]. Наукове і практичне значення дослідження зумовлюється необхідністю пошуку нових діагностичних підходів та удосконалення існуючих методів моніторингу фізіолого-біохімічних показників крові, що є ключовими у прогнозуванні перебігу хвороби та ефективності терапії [5, 6].

Сучасний стан проблеми. Проблема ЛБЛ у чоловіків похилого віку є складною та багатогранною, що підтверджується численними вітчизняними та зарубіжними дослідженнями. У фундаментальних роботах Д. Арбера, Р. Хассержіана та Е. Кампо висвітлено сучасні підходи до класифікації та діагностики гострих і хронічних форм ЛБЛ, що стало основою для стандартизації діагностичних критеріїв [1, 2].

Вагомий внесок у дослідження молекулярних механізмів захворювання зробили Ф. Бейон-Кальдерон, С. Гонсалес-Гарсія та М. Торибіо, які проаналізували особливості імунних зрушень при Т-лімфобластному варіанті лейкозу [7]. П. Ананд та А. Гійомет-Аткінс показали, що у клітинах хворих на ЛБЛ співіснують як онкогенні, так і імунно-ухильні програми, що ускладнює перебіг патології [8]. Г. Андріє, М. Сімонін та С. Сміт встановили, що втрата функції PRC2 зумовлює вразливість до інгібіторів BET-білків, відкриваючи нові терапевтичні перспективи [9].

Значний прогрес у вивченні особливостей перебігу ЛБЛ у пацієнтів похилого віку належить таким дослідникам, як Н. Ґьокбугет, Е. Джаббур та Г. Кантарджян, які розробили віково-адаптовані протоколи терапії та показали суттєву різницю в результатах лікування у старших групах пацієнтів [6, 10, 11]. Дослідження Д. Рібери та А. Оріола підтверджують доцільність застосування субтип-орієнтованих схем лікування, які враховують вікові та біологічні особливості пацієнтів [12].

Вітчизняні вчені також зробили вагомий внесок у вивчення проблеми. Так, І. Щепотін, О. Колеснік та В. Кривецький у своїх роботах висвітлили поширеність злоякісних новоутворень серед населення України та акцентували увагу на відмінностях між міським і сільським населенням [13]. В. Матлан та Я. Шпарик запропонували сучасні клінічні рекомендації з діагностики та лікування онкогематологічних захворювань [14, 15].

К. Каррман і Б. Юганссон описали особливості Т-лімфобластного лейкозу у дітей, однак їхні результати мають значення і для аналізу вікових трансформацій патогенезу [16]. У свою чергу, С. Кім, Н. Бойсель і Т. Легуай звернули увагу на мутації сигнального шляху IL7R, що зумовлюють резистентність до трансплантації стовбурових клітин [17].

Отже, хоча накопичено значний обсяг даних про молекулярні, клінічні та імунологічні аспекти ЛБЛ, питання гематологічних і біохімічних змін у крові чоловіків похилого віку з різними формами захворювання досі залишаються недостатньо вивченими. Саме ця прогалина і визначає актуальність подальших досліджень у зазначеному напрямі.

Об’єкт дослідження – кров чоловіків похилого віку з гострою та хронічними формами ЛБЛ.

Предмет дослідження – гематологічні та біохімічні показники крові чоловіків похилого віку при ЛБЛ.

Мета роботи – вивчити гематологічні та біохімічні показники крові у чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами ЛБЛ.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися наступні завдання:

1) визначити та порівняти загальну кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну, кольоровий показник і гематокрит у крові осіб з різними формами ЛБЛ;

2) визначити та порівняти загальну кількість лейкоцитів, ШОЕ та показники лейкоцитарної формули в крові осіб з різними формами ЛБЛ;

3) визначити та порівняти загальну кількість тромбоцитів у крові осіб з різними формами ЛБЛ;

4) визначити та порівняти концентрацію загального білка в крові осіб з різними формами ЛБЛ;

5) визначити та порівняти концентрацію глюкози в крові осіб з різними формами ЛБЛ;

6) визначити та порівняти концентрацію загального холестерину та β-ліпопротеїдів у крові осіб з різними формами ЛБЛ.

Інформаційна база дослідження. Робота ґрунтується на аналізі клініко-лабораторних даних, отриманих у профільних лікувальних закладах. Використовувалось стандартне гематологічне обладнання та біохімічні аналізатори відповідно до сучасних протоколів [14, 18].

Наукова новизна роботи. Вперше в порівняльному аспекті проведені гематологічні та біохімічні дослідження крові у чоловіків похилого віку м. Запоріжжя з різними формами ЛБЛ.

Теоретичне значення роботи – поглиблення уявлень про патофізіологічні механізми прогресування ЛБЛ у похилому віці.

Практична цінність роботи полягає у можливості використання результатів дослідження для оптимізації індивідуальних схем моніторингу та лікування пацієнтів.

Апробація результатів та публікації. Результати дослідження були представлені для заочної участі в 7-й Міжнародній науково-практичній конференції «Modern perspectives on global scientific solutions» (м. Берген, Норвегія, 26-28 січня 2026 року), за підсумками проведення якої були опубліковані в збірнику тез цієї конференції.

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Лімфобластний лейкоз: етіологія та патогенез

Лімфобластний лейкоз (ЛБЛ) є злоякісним клональним захворюванням кровотворної системи, що характеризується проліферацією та накопиченням у кістковому мозку, периферичній крові та лімфоїдних органах морфологічно незрілих лімфоїдних клітин – бластів [14]. За визначенням І. Щепотіна та співавт., ЛБЛ розглядається як одна з найагресивніших форм гемобластозів, що призводить до глибоких порушень гомеостазу організму та швидкої генералізації пухлинного процесу [13].

Вперше термін «гострий лімфобластний лейкоз» був введений у гематологічну практику в середині XX століття завдяки працям Р. Вірхова та пізніше деталізовано в класифікаціях Ф. Моллісона та Г. Дамешка. Подальший розвиток морфологічних та цитохімічних методів у 60–70-х роках XX століття дозволив відокремити ЛБЛ від інших гострих лейкозів, а впровадження імунологічних методів у 80-х роках дало можливість здійснювати більш точну імунопрофілювання бластних клітин [1]. Згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров’я (WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2016; оновлення 2022 та 2024 рр.), ЛБЛ визначається як гетерогенна група лімфоїдних неоплазій, що походять від попередників В- або Т-лімфоцитів та характеризуються блоком диференціації на ранніх етапах лімфопоезу [1, 2, 10, 19]. Д. Арбер та колеги наголошують, що сучасна діагностика ЛБЛ ґрунтується не лише на морфології, але й на виявленні специфічних генетичних та молекулярних аномалій, які мають діагностичне і прогностичне значення [1].

Серед українських дослідників В. Матлан підкреслює, що ЛБЛ у структурі онкогематологічних захворювань займає провідне місце серед дитячого населення, проте у похилому віці ця патологія характеризується гіршими результатами лікування через наявність супутніх хвороб і знижену

толерантність до інтенсивної хіміотерапії [14, 15]. Подібної думки дотримуються Н. Гьокбюгет та співавт., які у своїх рекомендаціях Європейської лейкемічної мережі (ELN) наголошують, що перебіг ЛБЛ у дорослих старшого віку відзначається вищою частотою рецидивів та нижчим рівнем загальної виживаності, що пов’язано з молекулярно-генетичними особливостями пухлинного клону [10]. Тому сучасне визначення ЛБЛ базується на інтеграції морфологічних, імунологічних та молекулярно-генетичних характеристик пухлинних клітин. Це дозволяє виділити низку клініко-біологічних підтипів, що мають відмінний прогноз та вимагають індивідуалізованих підходів до лікування [8, 10, 20].

Етіологічні чинники розвитку лімфобластного лейкозу (ЛБЛ) є мультифакторіальними. Провідну роль відіграють генетичні та епігенетичні порушення, що призводять до активації онкогенів та інактивації генів-супресорів пухлинного росту [8, 9]. За даними Ч.-Х. Пуя та В. Еванса, понад 70% випадків ЛБЛ у дітей і дорослих пов’язані зі специфічними хромосомними аберраціями, зокрема транслокацією t(9;22)(q34;q11) (BCR-ABL1), t(12;21)(p13;q22) (ETV6-RUNX1), реаранжуванням гена MLL та іншими [21].

Дослідження А. Анад та співавт. із застосуванням single-cell RNA-seq показали, що клітини ЛБЛ характеризуються високою пластичністю, поєднуючи ознаки онкогенних та імунноївних програм [8]. Водночас А. Штенгель та співавт. відзначили, що у більшості пацієнтів із В-лімфобластним варіантом виявляються мутації у генах, які контролюють розвиток В-клітин, зокрема PAX5, IKZF1, CDKN2A/B, що корелює з несприятливим прогнозом [22]. Особливе значення мають порушення у сигнальних шляхах. Зокрема, активація IL7R/JAK-STAT, NOTCH1 та PI3K/AKT є характерною для Т-лімфобластних форм ЛБЛ [23]. За даними Х. Інаби та співавт., ці порушення спричиняють неконтрольовану проліферацію та блок диференціації Т-лімфоїдних клітин [24].

Серед зовнішніх факторів ризику видокремлюють:

- іонізуюче випромінювання – показано в роботах Р. Долла та Р. Вейкфорда, що навіть низькі дози підвищують ризик виникнення гострих лейкозів;

- хімічні агенти (бензол, цитостатики) – за даними М. Сміта (2010), бензол спричиняє хромосомні перебудови у гемопоетичних клітинах;

- вірусні інфекції (вірус Епштейна–Барр, HTLV-1) – доведено у роботах М. Грівза, який висунув «гігієнічну гіпотезу» щодо ролі вірусних агентів у запуску онкогенезу у дітей [25].

У дітей і дорослих похилого віку особливе значення мають спадкові синдроми. Так, синдром Дауна асоціюється з підвищеною частотою мутацій у гені GATA1, що зумовлює високий ризик розвитку гострих лейкозів. Синдром Лі–Фраумені, зумовлений мутаціями гена TP53, також розглядається як фактор підвищеної схильності до розвитку ЛБЛ [26].

Вагомий внесок у вивчення етіології ЛБЛ зробили й українські дослідники. Так, за даними І. Щепотіна та співавт., у пацієнтів похилого віку в Україні відзначається більш агресивний перебіг ЛБЛ, що пояснюється поєднанням генетичних змін та несприятливих екологічних чинників [13]. У дослідженнях Д. Глузмана наголошується на ролі урбанізаційних факторів та хронічної інтоксикації довкілля у підвищенні ризику гемобластозів серед дорослого населення. Розвиток ЛБЛ зумовлений складною взаємодією генетичних, епігенетичних та зовнішніх чинників. Їх поєднання визначає клінічний перебіг захворювання, чутливість до терапії та прогноз для пацієнтів.

Патогенез лімфобластного лейкозу (ЛБЛ) базується на злоякісній трансформації лімфоїдних попередників унаслідок генетичних перебудов – транслокацій, делецій, ампліфікацій та мутацій [1, 5]. Найбільш відомою є транслокація t(9;22)(q34;q11) із утворенням химерного гена BCR-ABL1 (рис. 1.1), що характерно для В-лімфобластного лейкозу дорослих, та асоціюється з поганим прогнозом і агресивним клінічним перебігом [5]. Серед інших частих генетичних змін при Т-лімфобластному лейкозі виділяють мутації генів NOTCH1, FBXW7, CDKN2A/B, які порушують регуляцію проліферації та

апоптозу Т-клітин [17, 27]. Виявлено також участь транскрипційних факторів PAX5, IKZF1, ETV6 у блокуванні диференціації В-клітин [11]. Пухлинний клон лімфобластів активно витісняє нормальні клітини кровотворного ростка у кістковому мозку, що веде до розвитку панцитопенії: анемії, тромбоцитопенії та нейтропенії, а також до порушення імунного контролю [14, 26]. Ураження мікрооточення кісткового мозку, включно з порушенням взаємодії стовбурових клітин із мезенхімальними та ендотеліальними клітинами, спричиняє цитокіновий дисбаланс, що призводить до імунної дисфункції та частих інфекційних ускладнень у пацієнтів [20].

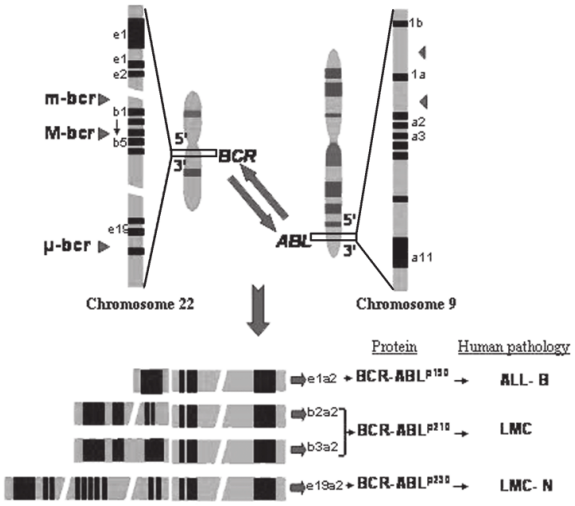


Рисунок 1.1 – Транслокація t(9;22) з утворенням Філадельфійської хромосоми та химерного гена BCR-ABL1 [5]

Велику роль у патогенезі ЛБЛ відіграють епігенетичні механізми: гіпометиляція ДНК, модифікації гістонів, порушення роботи комплексів PRC2, що підтримують блок диференціації бластних клітин і формують стійкість до хіміотерапії [9, 28]. Окрім генетичних та епігенетичних факторів, патогенетично важливими є зовнішні чинники, такі як вплив іонізуючого випромінювання, хімічних агентів (бензол, цитостатики) та вірусні інфекції (вірус Епштейна-Барр, HTLV-1), які можуть запускати або прискорювати онкогенез [13, 25].

Отже, ЛБЛ є поліетіологічним та гетерогенним захворюванням, патогенез якого включає взаємодію генетичних, епігенетичних та мікрооточувальних механізмів. Це визначає агресивний перебіг, варіабельність клінічних форм та різну чутливість до терапії. Розуміння цих механізмів є критично важливим для розробки таргетної терапії та персоніфікованих підходів до лікування пацієнтів.

1.2 Клінічні особливості гострої та хронічних форм лімфобластного лейкозу

Гострий ЛБЛ є високопрогресуючим злоякісним захворюванням кровотворної системи, що характеризується швидким неконтрольованим розмноженням морфологічно незрілих лімфобластів у кістковому мозку, периферичній крові та, за потреби, у селезінці, печінці й лімфовузлах [1, 14, 15]. За визначенням В. Матлана та Я. Шпарика, гострий ЛБЛ – це клонапластичне захворювання, яке супроводжується стрімким розвитком панцитопенії, підвищеною схильністю до інфекційних ускладнень та органної дисфункції [14, 15].

Клінічна картина гострого ЛБЛ у дорослих та осіб похилого віку характеризується раптовим початком та проявами гематологічної недостатності: анемією (втома, слабкість, блідість шкіри), тромбоцитопенією (синці, кровотечі, епістаксиси) та нейтропенією (часті бактеріальні та грибкові інфекції) [3, 5, 6]. Значну роль відіграють симптоми інтоксикації: лихоманка, нічна пітливість, швидке схуднення, болі у кістках та суглобах. Дослідження Е. Нороньї та співавт. показали, що у пацієнтів похилого віку клінічний перебіг гострого ЛБЛ ускладнюється високою частотою коморбідних станів, що підвищує ризик індукційної терапевтичної токсичності та смертності [29].

Особливості клінічного перебігу також залежать від імунологічного фенотипу. В-лімфобластний варіант у дорослих часто асоціюється з

транслокацією t(9;22)(q34;q11), що формує химерний ген BCR-ABL1, що визначає агресивний перебіг, високий ризик ранньої рецидивності та потребу в таргетній терапії тирозинкіназними інгібіторами [5, 10, 11, 30]. Крім того, часті цитогенетичні аномалії В-ЛБЛ включають транслокації t(12;21), t(1;19) та делеції генів, що регулюють апоптоз і проліферацію клітин [1, 2, 31].

Т-лімфобластний варіант ЛБЛ характеризується мутаціями генів NOTCH1, FBXW7 та CDKN2A/B, що призводять до блокади диференціації Т-лімфоцитів та підвищеної проліферативної активності [17, 27, 32, 33]. Клінічно це проявляється високим лейкоцитозом у периферичній крові, збільшенням тимусу та формуванням медіастинальної маси, що може ускладнювати дихання та викликати синдром верхньої порожнистої вени [16, 17, 23].

Дослідження М. Бернса та співавт. підкреслюють, що наявність фенотипу ETP (early T-cell precursor) і IL7R-мутованих субклонів асоціюється з несприятливим прогнозом, високим ризиком резистентності до стандартної хіміотерапії та потребою у використанні інноваційних підходів, включно з таргетною терапією та імунотерапією [17, 21, 23, 27, 34, 35].

Особливістю перебігу гострого ЛБЛ у літніх пацієнтів є поєднання агресивного клонапластичного процесу з високою частотою супутніх захворювань (серцево-судинні, метаболічні, інфекційні), що підвищує ризик індукційної токсичності та терапевтичної летальності [3, 6, 36]. Аналіз GMALL показав, що коморбідні стани прямо корелюють із підвищеною індукційною смертністю у пацієнтів старше 55 років [36].

Аспектом патогенезу є також епігенетичні зміни (гіпометилювання ДНК, модифікації гістонів), які підтримують блокаду диференціації бластів і сприяють резистентності до терапії [9, 28, 37]. Порушення мікрооточення кісткового мозку, дисбаланс цитокінів та імунна дисфункція є додатковими факторами, що обумовлюють високу частоту інфекційних ускладнень [20, 38].

Таким чином, гострий ЛБЛ характеризується швидким клонапластичним ростом, різко вираженою панцитопенією, високою агресивністю клінічного перебігу та потребує індивідуалізованого підходу до лікування із врахуванням

імунологічного фенотипу, цитогенетичних та епігенетичних особливостей пухлини.

Хронічні форми лімфобластного лейкозу (ХЛБЛ) є відносно рідкісними та характеризуються повільним прогресуванням на відміну від агресивного гострого ЛБЛ. За даними А. Дінмохамеда та співавт., клінічний перебіг хронічного ЛБЛ відзначається менш вираженою панцитопенією, поступовим підвищенням лейкоцитів у периферичній крові та низькою інтенсивністю симптомів загальної інтоксикації, що значно ускладнює ранню діагностику [5].

Типовими клінічними ознаками ХЛБЛ є поступово наростаюча лімфаденопатія, спленомегалія та легкі прояви загальної інтоксикації, такі як слабкість, незначна лихоманка та нічна пітливість [39]. Тривалість хронічного перебігу може вимірюватися місяцями або навіть роками, однак при трансформації в агресивну форму – бластний криз – клінічні прояви набувають ознак гострого ЛБЛ із швидким наростанням панцитопенії, лихоманки та тяжких уражень лімфоїдних органів [3, 6, 10, 11].

Патогенетично обидві форми ЛБЛ супроводжуються дисфункцією кістковомозкового мікрооточення та порушенням нормального гематопоезу. Дослідження Р. Кантарджян та співавт. і Х. Сігел та співавт. показали, що хронічні форми ЛБЛ супроводжуються підвищеною секрецією цитокінів, пригніченням імунної відповіді та частими інфекційними ускладненнями, що значно впливає на прогноз без своєчасної терапії [20, 25, 36].

Сучасні дані свідчать про ключову роль епігенетичних механізмів, таких як гіпометилювання ДНК і модифікації гістонів, які підтримують блокаду диференціації лімфобластів та сприяють резистентності до хіміотерапії. Ці механізми підкреслюють необхідність інтегрованого терапевтичного підходу із застосуванням таргетних і імунотерапевтичних стратегій [9, 28, 40].

В- та Т-клітинні підтипи хронічного ЛБЛ відрізняються не лише генетичними та цитогенетичними аномаліями, але й клінічним перебігом. В-ЛБЛ у дорослих зазвичай асоціюється з транслокацією BCR-ABL1, тоді як Т-ЛБЛ частіше містить мутації генів NOTCH1, FBXW7 та CDKN2A/B, що

впливає на швидкість проліферації лімфобластів і клінічні прояви [5, 10, 17, 27, 41].

Дослідження Н. Гьокбюгет та співавт. показують, що хронічні форми ЛБЛ у дорослих мають більш сприятливий прогноз за відсутності трансформації в бластн кризу, проте високий ризик ускладнень залишається через генетичну гетерогенність пухлинного клону та наявність коморбідних станів [6, 10]. Своєчасне застосування персоналізованих терапевтичних стратегій, включаючи сучасні таргетні препарати та імунотерапію (наприклад, блінатумомаб, інотузумаб), значно покращує виживаність і якість життя пацієнтів [11, 40, 42, 43, 44].

Отже, клінічні особливості гострого та хронічного ЛБЛ відрізняються швидкістю розвитку, вираженістю симптомів та лабораторними характеристиками. Однак спільними залишаються порушення гематопоезу, імунна дисфункція та потреба у персоналізованій терапії з урахуванням генетичних, цитогенетичних та епігенетичних змін пухлинного клону.

1.3 Лабораторні показники крові при лейкозах у чоловіків похилого віку

Лейкози у чоловіків похилого віку характеризуються вираженими порушеннями гематопоезу та змінами біохімічного складу крові, що відображає як порушення функцій кісткового мозку, так і системні метаболічні розлади. Гострий та хронічний лімфобластний лейкоз у цій віковій групі супроводжується специфічними фізіолого-біохімічними змінами, які мають важливе діагностичне та прогностичне значення [3, 6, 14].

Лейкози у чоловіків похилого віку визначаються як клонапластичні захворювання кровотворної системи, що характеризуються порушенням нормального гематопоезу, інфільтрацією кісткового мозку атиповими клітинами та системними проявами інтоксикації [45]. За визначенням

В. Матлана та Я. Шпарика, лейкози супроводжуються панцитопенією або варіабельними змінами лейкоцитарної лінії, що залежить від клінічної форми захворювання [14, 15]. Феномен панцитопенії у чоловіків похилого віку пояснюється не лише зростанням клонів атипових лімфобластів у кістковому мозку, а й порушенням мікрооточення гемопоетичних стовбурових клітин, що відзначають Ф. Байон-Кальдерон та співавт. у контексті імунних та цитокінових дисбалансів [7].

У чоловіків похилого віку при лейкозах еритроцитарна лінія характеризується зниженням рівня гемоглобіну та гематокриту, що клінічно проявляється анемією, втомою, слабкістю та блідістю шкіри [3, 5]. П. Ананд та співавт. підкреслюють, що анемія у похилому віці часто поєднується з коморбідними станами, що ускладнює діагностичну інтерпретацію та корелює з підвищеним ризиком терапевтичної токсичності [8]. Лейкоцитарна лінія змінюється залежно від форми лейкозу: при гострому ЛБЛ відзначається виражений лейкоцитоз, що формується за рахунок збільшення числа атипових лімфобластів у периферичній крові, тоді як при хронічній формі спостерігається помірний лейкоцитоз із повільним наростанням кількості клітин [3, 5, 46]. М. Ліцов та співавт. зазначають, що високий рівень лейкоцитів у похилому віці є прогностично несприятливим фактором, пов’язаним із підвищеною частотою інфекційних ускладнень та ризиком трансформації у бластний криз [47].

Тромбоцитарна лінія характеризується тромбоцитопенією, що зумовлює підвищену кровоточивість, легке утворення синців та спонтанні кровотечі, і є важливим прогностичним маркером, який потребує моніторингу під час будь-якої терапії [3, 6, 20]. Морфологічні зміни клітин включають появу атипових лімфобластів з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, нерівномірною структурою хроматину та наявністю ядерних включень, що свідчить про блокаду диференціації лімфоцитів та патологічне проліферування клонів [17, 27, 48]. К. Моріта та співавт. відзначають, що специфічні морфологічні ознаки дозволяють прогнозувати агресивність захворювання та

обирати оптимальні терапевтичні стратегії, включно з таргетними та імунотерапевтичними підходами [27].

У похилому віці при лейкозах відзначаються виражені імунологічні порушення, які включають дисбаланс Т- та В-лімфоцитів, підвищення рівня прозапальних цитокінів (IL-6, TNF-α) та зниження імунного нагляду, що визначає часті інфекційні ускладнення та підвищену летальність без своєчасної терапії [20, 28, 49, 50].

Таким чином, клініко-лабораторні показники у чоловіків похилого віку при лейкозах характеризуються комплексними змінами еритроцитарної, лейкоцитарної та тромбоцитарної ліній, морфологічними та імунологічними порушеннями, що дозволяє прогнозувати перебіг захворювання та обирати персоналізовані терапевтичні стратегії.

Біохімічний профіль крові у чоловіків похилого віку при лейкозах демонструє комплексні системні метаболічні зміни, що відображають порушення обміну речовин, функціональну активність печінки, нирок та загальну адаптацію організму до онкологічного процесу. За визначенням В. Матлана та Я. Шпарика, лейкози супроводжуються дисбалансом катаболічних і анаболічних процесів, що призводить до порушення білкового, ліпідного та енергетичного обміну [14, 15].

Показники білкового обміну у пацієнтів похилого віку відзначаються підвищенням рівня β_2-мікроглобуліну, що асоціюється з високою проліферативною активністю лімфобластів та масою клітинних клонів, а також з імунною дисфункцією [29, 51]. Зниження загального білка та альбуміну пояснюється посиленим катаболізмом, зменшенням синтезу в печінці та хронічним запальним станом, що підтверджують спостереження Г. Рафей та співавт. [20]. Зменшення альбуміну також корелює з підвищеною терапевтичною токсичністю та ризиком розвитку набряків і серцево-судинних ускладнень.

Ліпідний спектр крові у похилому віці характеризується змінами холестеринових фракцій: зниженням високощільного холестерину (HDL) та

підвищенням низькощільного (LDL), що відображає системне запалення, порушення ліпідного обміну та підвищену тромбоемболічну небезпеку [3, 22]. Дослідження Г. Габезас підтверджують, що дисбаланс ліпопротеїнів у пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями може сприяти прогресуванню судинних ускладнень та знижувати ефективність терапевтичних заходів.

Печінкові ферменти – АЛТ, АСТ та лужна фосфатаза – у більшості випадків демонструють помірне підвищення, що відображає субклінічну інтоксикацію організму та можливу інфільтрацію печінки лейкозними клітинами [5, 20]. А. Ананд та співавт. зазначають, що навіть невисокі підвищення ферментів можуть бути маркером ранніх змін функціональної активності печінки та потребують динамічного моніторингу під час терапії [8].

Ниркові показники, зокрема креатинін і сечовина, можуть бути підвищеними через порушення обміну азотистих речовин, метаболічну інтоксикацію або нефротоксичність протипухлинних препаратів [3, 29]. Підвищення цих показників особливо важливе у чоловіків похилого віку, адже воно корелює з ризиком розвитку гострої ниркової недостатності та ускладнює проведення хіміотерапії [20].

Цитокіновий профіль у хворих демонструє виражене підвищення прозапальних та імуносупресивних медіаторів – IL-6, IL-10 та TNF-α, що відображає активацію системного запалення та імунну дисфункцію [20, 28, 52]. П. Таваколі Ширазі та співавт. підкреслюють, що зміни цитокінового профілю корелюють із частотою інфекційних ускладнень, швидкістю прогресування лейкозу та резистентністю до хіміотерапії [28].

У чоловіків похилого віку на клініко-лабораторні показники крові при лейкозах значно впливає вікове зниження функціональної активності органів і систем, а також наявність коморбідних станів. Часто спостерігаються гіпертонія, цукровий діабет, серцево-судинні патології та хронічні захворювання нирок і печінки, що модифікують клінічний перебіг лейкозу і призводять до змін у біохімічному профілі крові [29, 36]. Як відзначають Н. Гьокбюгет та співавт., у старшій віковій групі зниження клубочкової фільтрації

нирок та печінкових ферментів збільшує ризик токсичності протипухлинної терапії та ускладнює підтримуюче лікування [6, 53].

Вікові зміни гематопоезу включають зниження еритропоетичної активності, що призводить до більш вираженої анемії, а також зменшення регенераторної здатності кісткового мозку, що сприяє розвитку панцитопенії або дисбалансу лейкоцитарної лінії [3, 20]. Крім того, у похилому віці спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів (IL-6, TNF-α), що посилює системне запалення та сприяє імунодефіциту, що підтверджують дані П. Таваколі Ширазі та співавт. [28].

Метаболічні порушення, характерні для літніх пацієнтів, проявляються змінами білкового та ліпідного обміну, зокрема підвищенням β_2-мікроглобуліну, зниженням загального білка та альбуміну, а також дисбалансом холестеринових фракцій [20, 22, 29]. Вони пов’язані як із самою патологією лейкозу, так і з віковими змінами органів-мішеней для метаболізму, що ускладнює клінічне ведення пацієнтів похилого віку. Вік не тільки впливає на вираженість гематологічних та біохімічних порушень, а й визначає індивідуальні ризики терапевтичної токсичності, що робить персоналізацію лікування критичною у цій групі пацієнтів.

Сучасна гематологія акцентує увагу на комплексній оцінці фізіолого-біохімічних та молекулярних показників у пацієнтів похилого віку з лейкозами. Використання молекулярних і цитогенетичних маркерів, таких як BCR-ABL1, NOTCH1 та CDKN2A/B, у поєднанні з клініко-гематологічними та біохімічними даними дозволяє точно оцінити ризик прогресування захворювання, передбачити токсичність терапії та оптимізувати лікувальні стратегії [5, 10, 17, 27, 40, 54].

Підходи сучасної медицини передбачають інтеграцію лабораторних даних з даними про коморбідність, вікові зміни функції печінки і нирок, а також цитокінові профілі для персоналізації терапії. Це дозволяє визначати оптимальні дози протипухлинних препаратів, прогнозувати частоту ускладнень та підвищувати ефективність лікування у літніх пацієнтів [6, 20, 28, 36, 53].

Отже, гематологічний і біохімічний профілі крові у чоловіків похилого віку з лейкозами відображає комплекс порушень гематопоезу, метаболічних процесів і імунного статусу, що підкреслює необхідність персоналізованого підходу до діагностики, моніторингу та терапії. Це дозволяє не лише покращити прогноз виживання, а й зменшити ризик терапевтичної токсичності та поліпшити якість життя пацієнтів.

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Організація досліджень

Предметом дослідження є гематологічні та біохімічні показники крові чоловіків похилого віку (60–69 років) з гострими та хронічними формами ЛБЛ. Вибірка дослідження складалася з 45 осіб:

- 15 чоловіків похилого віку з гострою формою ЛБЛ;
- 15 чоловіків похилого віку з хронічною формою ЛБЛ;
- 15 здорових чоловіків похилого віку (контрольна група).

Всі учасники дослідження проходили лікування або обстеження у профільних онкогематологічних відділеннях. Підбір пацієнтів здійснювався відповідно до критеріїв включення та виключення, що забезпечувало репрезентативність та достовірність отриманих даних.

Дослідження охоплювало зміни гематологічних та біохімічних показників крові, що дозволяє оцінити гематологічні та біохімічні особливості перебігу ЛБЛ у чоловіків похилого віку та визначити їх діагностичне й прогностичне значення.

2.2 Методи дослідження

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дослідження був застосований комплекс клініко-лабораторних методів, що є стандартними для гематологічної практики в державних лікувальних закладах і відповідають наказам МОЗ України щодо діагностики гемобластозів [14].

2.2.1 Гематологічні методи дослідження крові

Загальний клінічний аналіз крові (ЗКАК) є основним скринінговим методом діагностики та моніторингу лімфобластного лейкозу. У даному дослідженні він виконувався на першому етапі обстеження всіх пацієнтів.

Метод ґрунтується на імпедансному (кондуктометричному) принципі підрахунку клітин (метод Культера) та їх диференціації за розміром. Для підтвердження лейкограми обов’язково застосовувалось мікроскопічне дослідження.

Обладнання та матеріали:

1. Автоматичний гематологічний аналізатор. Використовувався напівавтоматичний аналізатор Mindray BC-20 (Mindray, Китай) або аналогічний (Celly, Італія). Дане обладнання забезпечує базовий підрахунок клітинних популяцій: загальна кількість лейкоцитів (WBC, $\times 10^9$/л); кількість еритроцитів (RBC, $\times 10^{12}$/л); концентрація гемоглобіну (HGB, г/л); гематокрит (HCT, %); кількість тромбоцитів (PLT, $\times 10^9$/л); розрахункові індекси (MCV, MCH, MCHC).

2. Мікроскоп: Мікроскоп біологічний XS-2610 LED MICROmed (Україна) з імерсійною системою (збільшення ×1000).

3. Центрифуга лабораторна ЦЛМН-2.

4. Стандартні набори фарб Романовського-Гімзи (азеур I, азеур II, розчин Гімзи) вітчизняного виробництва («Сервіс»).

5. Пробірки: вакуумні пробірки з $К_3$-ЕДТА або звичайні скляні пробірки з антикоагулянтом ЕДТА.

Хід дослідження:

1. Взяття матеріалу: венозна кров (≈2 мл) забиралася вранці, натще, з ліктьової вени в пробірки з антикоагулянтом $К_3$-ЕДТА. Пробірки ретельно перемішувалися плавним обертанням протягом 5-10 хв для запобігання утворенню згустків.

2. Автоматизований аналіз: проби з кров’ю аналізувалися на аналізаторі Mindray BC-20 згідно з інструкцією виробника. Апарат проводив підрахунок основних клітинних популяцій. Важливо зазначити, що дані аналізатори зазвичай не мають спеціалізованих каналів для точної ідентифікації бластних клітин. Їхня присутність часто відображається в графі «Атипові лімфоцити?» або супроводжується сигналом аларму «Бласти?», «Атипові лімфо?», що є індикатором для обов'язкового мікроскопічного контролю.

3. Приготування та фарбування мазків: мазки крові готувалися вручну на обезжирених предметних скельцях. Висушені на повітрі мазки фарбувалися за стандартною методикою Романовського-Гімзи: фіксація в розчині метанолу протягом 5 хвилин; фарбування розведеним розчином фарби Гімзи (1-2 краплі фарби на 1 мл дистильованої води) протягом 20-25 хв; промивання мазка проточною водою та висушування на повітрі.

4. Мікроскопічне дослідження (лейкоцитарна формула). Це був ключовий етап дослідження. Візуальна оцінка мазків проводилася досвідченим лаборантом-морфологом під імерсійним маслом (збільшення ×1000). Підрахунок лейкоцитарної формули виконувався «вручну» шляхом візуалізації та ідентифікації 100-200 клітин з послідовним переміщенням мазка згідно з правилом «зигзагу». Це дозволило: підтвердити наявність та провести морфологічну ідентифікацію бластних клітин (лімфобластів); визначити точний відсотковий вміст кожного типу лейкоцитів (нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів, базофілів); оцінити якісні зміни у клітинах (наявність азурофільної зернистості в бластах, дисплазія ядра, вакуолізація цитоплазми тощо); оцінити стан інших клітинних ліній (анізо- та пойкілоцитоз еритроцитів, розмір і грануляція тромбоцитів) [56, 57].

5. Статистична обробка: отримані абсолютні та відносні показники лейкограми вносилися в протокол дослідження для подальшої статистичної обробки. Мікроскопічне дослідження вважалося референтним («золотим стандартом») для підтвердження лейкемічного статусу.

Окрім автоматизованого підрахунку клітин та мікроскопічного дослідження лейкоцитарної формули, у роботі були використані наступні стандартні методи:

1. Визначення ШОЕ (швидкості осідання еритроцитів) методом Панченкова. Цитратну кров у капілярі Панченкова встановлювали у штатив суворо вертикально на 60 хвилин. Після закінчення часу за результатом вимірювали висоту стовпчика плазми над еритроцитами, що виражалось у мм/год.

2. Розрахунок кольорового показника (КП). Показник розраховувався за стандартною формулою на основі отриманих значень гемоглобіну та кількості еритроцитів: КП = (3 × HGB [г/л]) / перші три цифри кількості еритроцитів ($\times 10^{12}$/л). Нормальним вважався діапазон 0,85–1,15.

3. Якісна оцінка морфології еритроцитів і тромбоцитів. Під час мікроскопії мазка крові для лейкоцитарної формули паралельно проводився детальний огляд еритроцитарного та тромбоцитарного ростків. Для еритроцитів оцінювали ступінь анізо- та пойкілоцитозу, наявність патологічних форм (сфероцити, схизоцити). Для тромбоцитів – їх розмір, ступінь грануляції та наявність агрегатів.

4. Мікроцентрифужне визначення гематокриту (Ht). У випадках, коли автоматичний аналізатор давав недостовірний результат через наявність великої кількості бластних клітин, використовувався референтний метод. Капіляри з кров’ю центрифугували в спеціальній мікроцентрифузі протягом 5 хвилин. Відсоток об’єму еритроцитів від загального об’єму крові вимірювали за допомогою градуйованої шкали [56, 57].

2.2.2 Біохімічні методи дослідження крові

Біохімічне дослідження сироватки крові проводилось з метою оцінки функціонального стану внутрішніх органів (нирок, печінки), виявлення порушень обміну речовин та діагностики ускладнень, що супроводжують перебіг лімфобластного лейкозу та проведення хіміотерапії. Методи ґрунтуються на фотометричному принципі вимірювання оптичної густини забарвлених продуктів хімічних реакцій, каталізованих досліджуваними ферментами, або реакцій з утворенням кольорових комплексів. Вимірювання проводиться на біохімічному аналізаторі при специфічній довжині хвилі.

Обладнання та матеріали:

1. Напівавтоматичний біохімічний аналізатор. Використовувався фотометричний аналізатор Mindray BA-88A (Mindray, Китай). Ця модель поширені в державних лабораторіях через свою надійність та низьку експлуатаційну вартість.

2. Для калібрування та перевірки результатів у сумнівних випадках використовувався фотоколориметр КФК-3 або КФК-2 (Україна).

3. Для інкубації проб при заданій температурі використовувався суховізний термостат ШС-80-01.

4. Застосовувалися стандартні набори реагентів вітчизняного («Філісіт-Діагностика») та імпортного («Cormay», Польща; «НТІ», США) виробництва. Всі набори мали сертифікати відповідності та були придатними для використання на напівавтоматичних аналізаторах.

5. Допоміжне обладнання: механічні (DM-20) або електронні (Sartorius) аналітичні ваги, pH-метр, мірні колби, піпетки.

Хід дослідження:

1. Підготовка пацієнта та взяття матеріалу. Кров забиралася вранці натщесерце з ліктьової вени у об’ємі 4-5 мл у вакуумні пробірки типу Vacutainer без антикоагулянту або з гелем-сепаратором («жовта» кришка).

Пробірки маркувались і залишалися на 30-60 хв при кімнатній температурі для утворення згустку.

2. Отримання сироватки. Пробірки з кров'ю центрифугували на центрифузі ЦЛС-2 при 1500 об/хв протягом 15 хв. Після цього відділяли сироватку в чисті сухі епіндорфні пробірки для подальшого аналізу.

3. Проведення аналізу. Дослідження проводилися відповідно до інструкцій виробників наборів реагентів. Основним методом був кінетичний (для ферментів) та колориметричний (для субстратів). На аналізаторі Mindray BA-88A проводився послідовний аналіз проб за заданими програмами. Вимірювання оптичної густини проводилося автоматично, оператор вносив дані калібрування та контролю якості.

Досліджувані показники та використані методи:

1. Загальний білок визначався біуретовим методом. Утворення фіолетового комплексу іонів міді з пептидними зв'язками білків у лужному середовищі. Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації білка. Результат у г/л.

2. Для визначення концентрації глюкози в крові використовувався глюкозооксидазний метод. Окислення глюкози киснем повітря в присутності глюкозооксидази викликає утворення глюконової кислоти та перекису водню. Останній реагує з фенолом та 4-амінофеназоном у присутності пероксидази з утворенням хініноміна червоно-фіолетового забарвлення, для якого проводять фотометричне визначення. Виражається в ммоль/л [58].

3. Загальний холестерин у крові визначали ферментативним методом. У результаті ряду реакцій утворюється кольоровий комплекс з вільного та етерифікованого холестерину зразка. Проводять фотометричне вимірювання цієї сполуки. Одиниці вимірювання – ммоль/л.

4. Визначення концентрації β-ліпопротеїдів у крові проводили фотометричним методом і виражали в ммоль/л [59, 60].

Для кожного визначення проводився внутрішній контроль якості з використанням контрольних сироваток «Abnormal» та «Normal» («Lachema»).

Результати вважалися прийнятними, якщо значення контрольної сироватки не виходили за межі ±2SD.

2.3 Статистична обробка отриманих результатів

Усі розрахунки проводилися з дотриманням стандартів біостатистичного аналізу в медико-біологічних дослідженнях. Статистичну обробку проводили параметричним методом (t-критерій Стьюдента) [61].

Середнє арифметичне значення визначається за формулою (2.1):

$$\overline{X} = \sum \frac{Xi}{n} \tag{2.1}$$

де n – кількість випадків;

Σ – сума варіантів.

Середнє квадратичне відхилення розраховується за формулою (2.2):

$$\sigma = \pm \sqrt{\sum \frac{(x - x)^2}{(n-1)}} \tag{2.2}$$

Похибка середнього арифметичного значення обчислюється за формулою (2.3):

$$m_x = \frac{\sigma}{\sqrt{(n-1)}} \tag{2.3}$$

Достовірність різниці визначається за формулою (2.4):

$$t_d = \frac{\overline{X}_1 - \overline{X}_2}{\sqrt{m_{\overline{X}_1}^2 + m_{\overline{X}_2}^2}} \quad (2.4)$$

Показник вірогідності (Р) відшукується по таблиці Ст'юдента на підставі даних (t_d) [61].

Статистичну значущість результатів оцінювали на рівні довірчої ймовірності 95% ($p<0,05$ вважалося критичним рівнем для гіпотетичних перевірок).

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Загальна характеристика вибірки пацієнтів

Усі пацієнти з лімфобластним лейкозом перебували на лікуванні або диспансерному спостереженні в онкогематологічних відділеннях лікувальних закладів м. Запоріжжя протягом 2024–2025 років. Діагноз «лімфобластний лейкоз» та визначення форми захворювання (гостра або хронічна) були верифіковані відповідно до чинних клінічних протоколів та класифікації ВООЗ (2016 р., з оновленнями) на підставі комплексного обстеження, що включало: клінічний аналіз крові, морфологічне, цитохімічне та імунофенотипувальне дослідження пунктату кісткового мозку, цитогенетичний та молекулярно-генетичний аналіз за необхідності.

До критеріїв включення пацієнтів у дослідження належали: чоловіча стать, вік 60–69 років, верифікований діагноз ГЛБЛ або ХЛБЛ, наявність інформованої згоди на участь у дослідженні та обробку анонімізованих даних. Критерії виключення: наявність важкої супутньої патології у стадії декомпенсації (цукровий діабет, ниркова або печінкова недостатність тощо), що могла б суттєво вплинути на біохімічні показники крові; наявність інших онкологічних захворювань; проведення курсу хіміотерапії або променевої терапії протягом останніх 4 тижнів перед забором крові для дослідження (щоб уникнути впливу ліків на показники).

Група контролю формувалася з осіб, які пройшли профілактичний огляд, не мали ознак гострих чи хронічних захворювань у період взяття крові, а також гематологічних чи біохімічних відхилень за результатами аналізів.

Для всіх учасників дослідження був проведений комплекс лабораторних тестів, описаних у розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»: загальний клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, біохімічне дослідження сироватки крові (визначення загального білка, глюкози, загального холестерину

та β-ліпопротеїдів). Забір венозної крові проводився в стандартних умовах, вранці, натщесерце.

Статистична обробка отриманих результатів виконувалася окремо для кожної з трьох груп з використанням параметричного метода (t-критерій Стьюдента) для порівняння середніх значень між групами хворих і контролем. Рівень статистичної значущості встановлювали при $p<0,05$.

3.2 Гематологічні показники крові чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфобластного лейкозу

У даній частині представлені результати комплексного дослідження показників крові у чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами ЛБЛ. Аналізувалися гематологічні параметри, що відображають стан червоної та білої крові, та біохімічні маркери, що характеризують метаболічний статус.

Одним із основних компонентів діагностики лейкозів є оцінка стану еритроцитарного ростка кровотворення. Результати визначення загальної кількості еритроцитів у крові досліджуваних осіб наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Загальна кількість еритроцитів у крові чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфолейкозу ($\times 10^{12}$/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Гострий лімфолейкоз	Хронічний лімфолейкоз
1	2	3	4
1	5,5	2,1	3,4
2	4,8	2,5	2,8
3	5,0	2,9	3,5
4	4,9	2,3	3,2

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
5	4,7	2,8	3,5
6	5,5	2,1	3,3
7	4,6	1,9	3,0
8	4,2	2,2	3,1
9	5,1	2,5	3,3
10	5,4	2,0	2,9
11	4,7	2,7	3,2
12	5,0	2,2	3,0
13	4,6	2,5	3,4
14	5,9	2,1	3,0
15	4,2	1,9	2,8
$\overline{X}$	4,9	2,3	3,2
σ	±0,375	±0,259	±0,202
m	0,10	0,08	0,05
t_d		20,3	15,205
p		<0,001	<0,001

Як видно з таблиці 3.1, загальна кількість еритроцитів у крові чоловіків контрольної групи становила в середньому 4,9±0,10×10¹²/л, що відповідає фізіологічній нормі для цієї вікової категорії (3,8-5,8×10¹²/л). У осіб з гострою формою ЛБЛ досліджуваний показник був достовірно нижчим за контроль на 53% та становив у середньому 2,3±0,08×10¹²/л (p<0,001). При хронічній формі захворювання спостерігалося також достовірне зниження кількості еритроцитів – на 35% порівняно з контролем (3,2±0,05×10¹²/л; p<0,001). В обох випадках отримані результати виходили за нижню межу норми. Таким чином, розвиток ЛБЛ, особливо гострої форми, супроводжується вираженою еритропенією, що є основним патогенетичним фактором розвитку анемічного синдрому.

Аналіз рівня гемоглобіну в крові обстежених пацієнтів виявив подібну тенденцію (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Рівень гемоглобіну в крові чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфолейкозу (г/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Гострий лімфолейкоз	Хронічний лімфолейкоз
1	145	83	108
2	152	89	95
3	128	97	111
4	137	101	104
5	146	92	107
6	139	84	112
7	153	87	109
8	148	82	105
9	137	95	113
10	149	81	98
11	138	94	110
12	151	85	106
13	143	99	105
14	139	84	112
15	154	93	103
$\overline{X}$	143,9	89,7	106,5
σ	±7,47	±6,57	±5,15
m	1,93	1,7	1,33
t_d		21,1	15,955
p		<0,001	<0,001

Середній рівень гемоглобіну в контрольній групі становив 143,9±1,93 г/л, що не виходить за межі референтних значень для чоловіків похилого віку (129-174 г/л). У хворих на ГЛБЛ зареєстроване різке достовірне зниження концентрації гемоглобіну в крові – на 38% (89,7±1,7 г/л; $p<0,001$) порівняно з контролем. При хронічній формі захворювання також спостерігалося достовірне зниження досліджуваного показника на 26% (106,5±1,33 г/л; $p<0,001$). Встановлені середні цифри дослідженого показника в обох групах менше норми. Таке значне зниження рівня гемоглобіну свідчить про розвиток анемії, більш вираженої при гострому перебігу захворювання.

Для більш глибокої оцінки характеру анемії було визначено КП крові (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Кольоровий показник крові чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфолейкозу

Реєстраційний номер	Контроль	Гострий лімфолейкоз	Хронічний лімфолейкоз
1	2	3	4
1	0,91	1,13	1,06
2	1,08	1,15	0,97
3	0,85	1,12	0,91
4	1,11	1,17	1,15
5	0,94	1,12	0,87
6	0,99	1,16	0,92
7	0,88	1,10	1,14
8	0,96	1,13	1,02
9	0,91	1,17	1,13
10	1,0	1,12	0,96

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4
11	1,05	1,14	0,88
12	0,91	0,97	1,05
13	0,89	1,13	0,94
14	0,92	1,15	1,12
15	0,87	1,08	1,07
$\overline{X}$	0,95	1,12	1,01
σ	±0,08	±0,05	±0,10
m	0,02	0,01	0,03
t_d		4,543	1,667
p		<0,001	>0,05

У контрольній групі КП становив 0,95±0,02, що відповідає нормальним значенням (0,85-1,15). При гострій формі ЛБЛ спостерігалося статистично вірогідне підвищення цього показника порівняно з контролем на 18% до 1,12±0,01 ($p<0,001$), але його середні цифри входили в референтний діапазон. У хворих на хронічну форму перебігу захворювання середнє значення КП (1,01±0,03) відповідало нормі, але перевищувало контроль, однак ця різниця виявилася недостовірною ($p>0,05$). Отримані результати свідчать про нормохромний характер анемії при ЛБЛ. Підвищення КП у деяких випадках при ГЛБЛ може свідчити про гіперхромний характер анемії, що пов’язано з більш грубим порушенням синтезу гемоглобіну на тлі масового розмноження лейкемічних клітин.

Важливим інтегральним показником стану еритроцитарного ростка є гематокрит, результати визначення якого представлені в таблиці 3.4. Гематокрит у практично здорових осіб похилого віку становив у середньому 42,1±0,6%, що в межах норми (37-51%). У хворих на ГЛБЛ спостерігалося достовірне зниження цього показника на 32% (28,7±0,56%; $p<0,001$) порівняно з контролем. При цьому середні цифри показника також не відповідали нормі.

Таблиця 3.4 – Показник гематокриту в чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфолейкозу (%)

Реєстраційний номер	Контроль	Гострий лімфолейкоз	Хронічний лімфолейкоз
1	42	34	27
2	45	29	33
3	41	26	30
4	39	32	36
5	46	27	34
6	42	30	28
7	44	28	32
8	39	26	35
9	41	29	31
10	44	28	34
11	39	26	30
12	45	31	28
13	41	29	35
14	43	26	34
15	40	30	36
$\overline{X}$	42,1	28,7	32,2
σ	±2,34	±2,16	±3,11
m	0,6	0,56	0,8
t_d		16,15	9,9
p		<0,001	<0,001

При хронічному перебігу захворювання гематокрит також був достовірно нижчим за контроль на 24% (32,2±0,8%; p<0,001) і норму. Значне зниження гематокриту підтверджує тяжкість анемічного синдрому та свідчить про

зменшення об’ємної частки еритроцитів у крові, що може бути пов’язано як із їх зменшеною продукцією, так і з гемолітичним компонентом.

Таким чином, у хворих на ЛБЛ, особливо при гострій його формі, виявляються виражені порушення еритроцитарного ростка крові, що проявляються еритропенією, гіпогемоглобінемією та зниженням гематокриту, що обумовлює клінічну картину тяжкої анемії.

ЛБЛ є перш за все захворюванням лейкоцитарної лінії крові. Результати визначення загальної кількості лейкоцитів у обстежуваних груп наведено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Загальна кількість лейкоцитів у чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфолейкозу ($\times 10^9$ /л)

Реєстраційний номер	Контроль	Гострий лімфолейкоз	Хронічний лімфолейкоз
1	2	3	4
1	4,6	19,6	67,4
2	5,0	24,4	46,1
3	4,8	28,7	50,9
4	4,5	26,2	62,4
5	5,1	27,6	53,8
6	4,5	33,2	49,3
7	4,7	26,9	44,6
8	4,6	20,2	61,3
9	4,8	24,5	49,2
10	5,4	22,8	65,1
11	4,5	31,1	47,9
12	5,2	27,8	53,1
13	5,5	21,3	62,5

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
14	4,7	34,7	48,3
15	4,5	25,8	41,4
$\overline{X}$	4,8	26,3	53,6
σ	±0,32	±4,53	±8,1
m	0,08	1,17	2,09
t_d		18,333	23,331
p		<0,001	<0,001

Загальна кількість лейкоцитів у крові осіб контрольної групи становила в середньому 4,8±0,08×10^9/л, що не виходить за межі референтних значень (4-9×10^9 /л). На відміну від контрольної групи в обох групах хворих осіб отримані показники перевищували норму. У хворих на ГЛБЛ спостерігався виражений лейкоцитоз – показник був вищим за контроль у 5,5 разів і становив у середньому 26,3±1,17×10^9 /л (p<0,001).

Ще більш значне підвищення загальної кількості лейкоцитів виявлено при хронічній формі захворювання: у середньому 53,6±2,09×10^9/л, що в 11,2 рази перевищує контрольні значення (p<0,001).

Такий високий лейкоцитоз, особливо при хронічній формі, є патогномонічною ознакою лімфолейкозів і відображає масову проліферацію та вихід у периферичну кров лімфоїдних клітин.

При підрахунку лейкоцитарної формули в мазках периферичної крові практично здорових чоловіків похилого віку, що складали контрольну групу, спостерігалось 1,2±0,11% еозинофілів, 2,3±0,26% паличкоядерних нейтрофілів, 63,7±3,45% сегментоядерних нейтрофілів, 29,1±1,83% лімфоцитів і 3,7±0,29% моноцитів, що відповідає нормі.

У хворих на ГЛБЛ у мазках крові виявлялась значна кількість лімфобластів, зниження відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів на 48% (1,2±0,15%; p<0,01), сегментоядерних нейтрофілів – на 60% (25,7±1,26%;

p<0,001), моноцитів – 59% (1,5±0,13%; p<0,001), підвищення відсотка лімфоцитів на 36% (39,6±1,55%; p<0,001; табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Показники лейкоцитарної формули крові у чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфолейкозу (%)

Статистичні показники	Група обстежених осіб		
	Контроль (n=15)	Гострий лімфолейкоз (n=15)	Хронічний лімфолейкоз (n=15)
1	2	3	4
Лімфобласти, %			
$\overline{X}$		32	3,8
σ		±4,453	±0,898
$m_{\overline{X}}$		1,19	0,24
t_d		29,334	7,757
p		<0,001	<0,001
Пролімфоцити, %			
$\overline{X}$			6,8
σ			±2,132
$m_{\overline{X}}$			0,57
t_d			9,007
p			<0,001
Метамієлоцити, %			
$\overline{X}$			3,3
σ			±0,936
$m_{\overline{X}}$			0,25
t_d			6,6
p			<0,001

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4
Еозинофіли, %			
$\bar{X}$	1,2		
σ	±0,412		
$m_{\bar{X}}$	0,11		
t_d			
p			
Паличкоядерні нейтрофіли, %			
$\bar{X}$	2,3	1,2	2,4
σ	±0,973	±0,561	±0,823
$m_{\bar{X}}$	0,26	0,15	0,22
t_d		3,665	0,294
p		<0,01	>0,05
Сегментоядерні нейтрофіли, %			
$\bar{X}$	63,7	25,7	11,3
σ	±12,91	±4,714	±4,041
$m_{\bar{X}}$	3,45	1,26	1,08
t_d		7,546	14,495
p		<0,001	<0,001
Лімфоцити, %			
$\bar{X}$	29,1	39,6	70,4
σ	±6,848	±5,8	±12,236
$m_{\bar{X}}$	1,83	1,55	3,27
t_d		4,378	11,021
p		<0,001	<0,001

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4
Моноцити, %			
$\bar{X}$	3,7	1,5	2,0
σ	±1,085	±0,486	±0,674
$m_{\bar{X}}$	0,29	0,13	0,18
t_d		6,922	4,981
p		<0,001	<0,001

При ХЛБЛ лейкоцитарна формула мала наступний вигляд: наявність незрілих форм лімфоцитів (лімфобластів, пролімфоцитів, метамієлоцитів), збільшення відносної кількості лімфоцитів у 2,4 рази (70,4±3,27%; p<0,001), зменшення відсотка сегментоядерних нейтрофілів на 82% (11,3±1,08%; p<0,001) і моноцитів на 46% (2,0±0,18%; p<0,001).

Отримані середні цифри всіх показників лейкограми при ЛБЛ, за винятком відсоткового вмісту паличкоядерних нейтрофілів, виходять за межі референтних значень.

Таким чином, при ЛБЛ у лейкоцитарній формулі спостерігався різкий зсув до бластів (мієлобластів, лімфобластів) з наявністю проміжних форм клітин лімфоцитарного паростка при хронічному перебігу захворювання та так званого «лейкемічного зяяння», характерного для гострій формі цієї хвороби. Встановлено збільшення відсоткового вмісту лімфоцитів при обох формах ЛБЛ, зменшення відсоткового вмісту паличкоядерних нейтрофілів при ГЛБЛ, моноцитів і сегментоядерних нейтрофілів – при обох формах захворювання.

Динаміку запального процесу та змін у білковому складі плазми крові дозволяє оцінити показник ШОЕ, результати якого представлені в таблиці 3.7. ШОЕ у осіб контрольної групи становила в середньому 5,2±0,19 мм/год, що відповідає нормі для чоловіків похилого віку (1-10 мм/год). У хворих на ГЛБЛ спостерігалося різке прискорення ШОЕ – показник зростав у 9,5 разів, досягаючи в середньому 49,6±2,16 мм/год (p<0,001) і перевищуючи норму.

Таблиця 3.7 – Швидкість осідання еритроцитів у крові чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфолейкозу (мм/год)

Реєстраційний номер	Контроль	Гострий лімфолейкоз	Хронічний лімфолейкоз
1	6,5	47,9	25,9
2	4,8	33,5	16,7
3	5,6	48,1	22,1
4	4,1	59,6	16,3
5	4,9	41,3	19,8
6	6,2	62,7	18,6
7	5,0	46,9	17,9
8	6,3	57,2	20,3
9	4,4	49,8	18,1
10	5,8	54,6	26,7
11	5,1	44,3	19,2
12	4,6	56,2	18,5
13	4,8	49,4	21,2
14	4,2	38,6	17,6
15	5,4	53,5	16,9
$\overline{X}$	5,2	49,6	19,5
σ	±0,75	±8,36	±3,05
m	0,19	2,16	0,79
t_d		20,480	17,6
p		<0,001	<0,001

При хронічній формі захворювання ШОЕ також була достовірно вищою за контрольну – у 3,8 рази (19,5±0,79 мм/год; p<0,001). Значне прискорення ШОЕ свідчить про наявність у організмі вираженого запального або

некротичного процесу, гіперглобулінемії та інтоксикації, що є характерним для лейкемічного стану.

Одним із ключових ускладнень лімфолейкозів є геморагічний синдром, патогенетичною основою якого часто є тромбоцитопенія. Результати дослідження кількості тромбоцитів наведено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8 – Загальна кількість тромбоцитів у крові чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфолейкозу ($\times 10^9$ /л)

Реєстраційний номер	Контроль	Гострий лімфолейкоз	Хронічний лімфолейкоз
1	2	3	4
1	172	87	162
2	243	54	137
3	314	72	128
4	219	83	115
5	185	67	104
6	242	91	136
7	305	58	113
8	291	79	154
9	277	68	92
10	258	61	105
11	194	57	119
12	206	74	138
13	228	61	114
14	302	58	96
15	283	69,5	113
$\overline{X}$	247,9	69,5	121,7
σ	±40,992	±2,850	±20,173

Продовження табл. 3.8

1	2	3	4
m	10,94	15,78	5,39
t_d		10,348	<0,001
p		<0,001	<0,001

Загальна кількість тромбоцитів у контролі становила в середньому 247,9±10,94×10^9 /л (норма: 145-335×10^9 /л). У хворих на ГЛБЛ зареєстрована глибока тромбоцитопенія – показник знизився на 72% порівняно з контролем, досягнувши в середньому 69,5±15,78×10^9 /л (p<0,001). При хронічній формі захворювання також спостерігалося достовірне зниження кількості тромбоцитів у крові на 51% (121,7±5,39×10^9 /л; p<0,001). В обох випадках отримані показники виходять за нижню межу референтних значень.

Виражена тромбоцитопенія, особливо при гострому перебігу ЛБЛ, пояснюється пригніченням мегакаріоцитарного ростка кровотворення в кістковому мозку внаслідок його інфільтрації лейкемічними клітинами, що є прямим патогенетичним чинником підвищеної кровоточивості.

Отже, для ЛБЛ характерні грубі порушення лейкоцитарного та тромбоцитарного ростків крові: виражений лейкоцитоз, особливо при хронічній формі, що відображає основну суть захворювання; прискорення ШОЕ як маркер інтоксикації та диспротеїнемії; глибока тромбоцитопенія, особливо при гострому перебігу, що обумовлює ризик геморагічних ускладнень.

3.3 Біохімічні показники крові при гострій та хронічних формах лімфобластного лейкозу у літніх чоловіків

Порушення загального білкового обміну є одним з характерних проявів онкогематологічної патології. Результати визначення концентрації загального білка в сироватці крові представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 – Концентрація загального білка в сироватці крові чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфолейкозу (г/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Гострий лімфолейкоз	Хронічний лімфолейкоз
1	2	3	4
1	68	66	53
2	75	62	58
3	84	71	62
4	76	60	55
5	69	63	53
6	71	69	61
7	76	64	52
8	79	61	56
9	68	66	60
10	75	62	53
11	69	68	58
12	67	65	50
13	72	63	59
14	78	70	58
15	65	68	60

Продовження табл. 3.9

1	2	3	4
$\overline{X}$	72,8	65,2	56,4
σ	±5,476	±3,8	±3,9
m	1,46	0,98	1,0
t_d		4,316	9,266
p		<0,001	<0,001

Концентрація загального білка в крові контрольної групи становила в середньому 72,8±1,46 г/л, що в межах фізіологічної норми (65-85 г/л). У хворих на ГЛБЛ спостерігалося достовірне зниження цього показника на 10% (65,2±0,98 г/л; p<0,001), що при цьому залишалося в референтному діапазоні. При хронічній формі захворювання гіпопротеїнемія була ще більш вираженою: концентрація білка знизилася на 23% порівняно з контролем, досягнувши в середньому 56,4±1,0 г/л (p<0,001) та вишовши за нижню межу норми. Розвиток гіпопротеїнемії може бути пов’язаний зі зниженням синтетичної функції печінки на тлі інтоксикації, підвищеними втратами білка або катаболічним характером обміну речовин при пухлинному процесі.

Важливим показником енергетичного обміну є рівень глюкози в крові, результати вивчення якого представлені в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10 – Концентрація глюкози в крові чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфолейкозу (ммоль/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Гострий лімфолейкоз	Хронічний лімфолейкоз
1	2	3	4
1	4,3	4,4	4,7
2	4,9	5,1	5,4

Продовження табл. 3.10

1	2	3	4
3	4,4	4,7	5,0
4	5,6	4,9	5,3
5	4,8	5,3	4,9
6	5,0	4,9	5,1
7	4,7	5,2	5,5
8	4,2	5,6	5,1
9	5,3	5,1	5,3
10	4,9	5,4	5,8
11	5,2	4,8	5,2
12	4,6	5,6	4,5
13	5,4	5,0	4,6
14	4,7	5,3	4,9
15	4,5	4,4	5,3
$\overline{X}$	4,8	5,0	5,1
σ	±0,4	±0,38	±0,36
m	0,1	0,1	0,09
t_d		1,414	2,23
p		>0,05	<0,05

Середня концентрація глюкози в крові осіб контрольної групи становила 4,8±0,1 ммоль/л (норма: 3,3-5,9 ммоль/л). У другій групі обстежених хворих, на відміну від першої, спостерігалося невелике, але статистично вірогідне підвищення рівня глюкози. При гострій формі ЛБЛ цей показник становив 5,0±0,1 ммоль/л ($p>0,05$), при хронічній – 5,1±0,09 ммоль/л ($p<0,05$). Середні значення отриманих показників при ЛБЛ входили в референтний діапазон.

Таким чином, у обстежених чоловіків з ЛБЛ суттєвих порушень вуглеводного обміну не спостерігалося, на що вказують нормальні показники рівня глюкози в крові.

Порушення ліпідного обміну є частим супутником онкологічних процесів. Результати визначення концентрації загального холестерину в сироватці крові хворих осіб представлені в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11 – Концентрація загального холестерину в сироватці крові чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфолейкозу (ммоль/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Гострий лімфолейкоз	Хронічний лімфолейкоз
1	2	3	4
1	4,9	5,5	7,1
2	5,2	7,4	6,9
3	4,7	5,6	7,8
4	5,2	6,7	7,0
5	5,0	5,6	7,6
6	5,1	7,0	6,9
7	5,2	6,8	7,2
8	5,0	7,2	6,8
9	5,2	6,7	7,4
10	5,1	7,3	6,6
11	4,9	6,4	7,5
12	5,2	6,2	6,9
13	5,2	5,3	7,0
14	5,1	5,9	6,8
15	5,0	6,0	7,7
$\overline{X}$	5,1	6,4	7,1
σ	±0,144	±0,67	±0,36
m	0,04	0,17	0,09

Продовження табл. 3.11

1	2	3	4
t_d		7,444	10,287
p		<0,001	<0,001

Середній рівень загального холестерину в контрольній групі дорівнював 5,1±0,04 ммоль/л, що відповідає нормальним показникам для похилого віку (до 5,2 ммоль/л). У хворих на ГЛБЛ спостерігалося вірогідне підвищення концентрації холестерину на 25% до 6,4±0,17 ммоль/л (p<0,001). При хронічній формі захворювання показник зріс на 39% порівняно з контролем, досягнувши в середньому 7,1±0,09 ммоль/л (p<0,001). В обох групах середнє значення показника виходило за верхню межу референтного діапазону. Це може свідчити про порушення метаболізму ліпідів, зокрема їх катаболізму, або про зміни у функції печінки.

Для детальнішої оцінки ліпідного спектру досліджувався рівень β-ліпопротеїдів (ліпопротеїдів низької щільності), результати якого наведено в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12 – Концентрація β-ліпопротеїдів у сироватці крові чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфолейкозу (ммоль/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Гострий лімфолейкоз	Хронічний лімфолейкоз
1	2	3	4
1	2,3	4,2	6,3
2	3,4	5,1	6,1
3	2,6	4,6	5,4
4	2,9	3,7	6,0
5	2,4	5,1	5,6

Продовження табл. 3.12

1	2	3	4
6	2,8	4,7	5,3
7	3,5	4,8	5,5
8	4,6	3,2	5,7
9	2,7	4,9	5,4
10	5,1	5,3	5,6
11	3,7	4,4	6,1
12	4,9	5,2	5,5
13	3,6	6,3	6,3
14	2,5	5,9	5,4
15	4,8	6,2	6,1
$\overline{X}$	3,5	4,9	5,7
σ	±0,749	±0,548	±0,288
m	0,20	0,15	0,08
td		3,899	10,213
p		<0,001	<0,001

Концентрація β-ліпопротеїдів у контрольній групі становила в середньому 3,5±0,20 ммоль/л (норма: 1,6-4,5 ммоль/л). У хворих на ГЛБЛ спостерігалося достовірне підвищення цього показника на 40% до 4,9±0,15 ммоль/л ($p<0,001$). При хронічній формі захворювання рівень β-ліпопротеїдів був найвищим – 5,7±0,08 ммоль/л, що на 63% перевищувало контрольні значення ($p<0,001$). Виражене підвищення рівня атерогенних β-ліпопротеїдів свідчить про значні порушення ліпідного обміну та може бути одним із факторів підвищеного ризику судинних ускладнень у хворих на ЛБЛ, особливо при його хронічному перебігу.

Отже, у чоловіків похилого віку з ЛБЛ виявляються виражені гематологічні зміни, що мають діагностичне значення та залежать від форми захворювання. Для обох форм характерна анемія, тромбоцитопенія та

лейкоцитоз, однак ступінь цих змін різний: при гострій формі більш вираженими є анемія (зниження еритроцитів на 53%, гемоглобіну на 38%) і тромбоцитопенія (зниження на 72%), тоді як при хронічній формі на перший план виходить виражений лейкоцитоз (підвищення в 11,2 рази). ГЛБЛ характеризується переважно нормохромним типом анемії та значно прискореною ШОЕ (49,6 мм/год), що свідчить про тяжкий інтоксикаційний синдром і порушення білкового обміну. При хронічній формі анемія має менш виражений характер, а ШОЕ прискорена помірно (19,5 мм/год). У лейкоцитарній формулі спостерігався різкий зсув до лімфобластів з наявністю проміжних форм клітин лімфоцитарного паростка при ХЛБЛ і так званого «лейкемічного зяяння», характерного для гострого лімфолейкозу, високодостовірне збільшення відсоткового вмісту лімфоцитів на 36% при ГЛБЛ і в 2,4 рази при ХЛБЛ, зменшення відсоткового вмісту паличкоядерних нейтрофілів на 48% при ГЛБЛ, моноцитів і сегментоядерних нейтрофілів при обох формах лімфолейкозів – відповідно на 59 і 60 і 46 і 82%. Біохімічний аналіз виявив порушення метаболізму у хворих на ЛБЛ: гіпопротеїнемію при хронічній формі – 56,4 г/л та виражену гіперхолестеринемію з підвищенням рівня атерогенних β-ліпопротеїдів. Найбільш грубі зміни ліпідного обміну (підвищення холестерину до 7,1 ммоль/л і β-ліпопротеїдів до 5,7 ммоль/л) спостерігаються при хронічній формі захворювання.

Отримані результати підтверджують той факт, що комплексна оцінка гематологічних (кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, рівень гемоглобіну, ШОЕ, кольоровий показник, гематокрит) та біохімічних (загальний білок, глюкоза, загальний холестерин, β-ліпопротеїди) показників крові у чоловіків похилого віку дозволяє не лише констатувати факт лімфопроліферативного захворювання, а й провести диференційну діагностику між його гострою та хронічною формами. Це створює основу для оптимізації індивідуальної діагностичної тактики, оцінки тяжкості стану, прогнозування ризику ускладнень (анемічного, геморагічного, метаболічного) та обґрунтування патогенетично орієнтованої терапії.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ

Проведення наукового дослідження на тему «Особливості фізіолого-біохімічних показників крові у чоловіків похилого віку з гострою та хронічною формами лімфобластного лейкозу» у лабораторних умовах вимагало суворого дотримання комплексних заходів з охорони праці. Ця система правових, соціально-економічних, організаційних, санітарно-гігієнічних та профілактичних норм є фундаментальною для забезпечення безпеки життя, збереження здоров'я та підтримки працездатності на всіх етапах роботи [62, 63]. Основна мета цих правил – запобігти професійним захворюванням, виробничому травматизму та нещасним випадкам.

Перед початком експериментальної частини роботи зі мною був проведений обов'язковий ввідний інструктаж науковим керівником, доц. Григоровою Н. В., згідно з чинними інструкціями з охорони праці та пожежної безпеки. Недостатнє або поверхневе ознайомлення з принципами роботи обладнання, фізіко-хімічними властивостями реагентів та загальними правилами безпеки може призвести до серйозних аварійних ситуацій. Тому пильна увага та ретельне вивчення відповідних нормативних документів є обов'язковою умовою допуску до роботи.

Основним джерелом потенційної небезпеки під час виконання даного дослідження виступали: електрообладнання (аналізатори, центрифуги, мікроскопи), біологічний матеріал (кров пацієнтів), хімічні реактиви (фарбники, розчинники, реактиви для біохімічного аналізу), а також легкозаймисті сполуки. Відповідно до правил внутрішнього розпорядку, усі лабораторні маніпуляції проводилися виключно у присутності відповідального викладача або досвідченого лаборанта, що виключає можливість самостійних неконтрольованих дій.

Для мінімізації ризиків необхідно виконувати експерименти акуратно, з повним розумінням використовуваних методик. Допуск студентів до

самостійної роботи в лабораторії надається лише після проходження інструктажу з обов'язковим відзначенням у спеціальному журналі. Усі учасники процесу (студенти, лаборанти, викладачі) зобов'язані використовувати відповідний спецодяг: лабораторний халат, захисні окуляри, медичні маски та гумові рукавички, вибір яких залежить від конкретного виду операції, що виконується. Особливий інструктаж із застосування хімічних речовин, роботи з біологічними зразками та лабораторним обладнанням обов'язково фіксується у журналах обліку [64].

Важливим етапом підготовки є перевірка справності електромережі та обладнання. Перед роботою необхідно переконатися у наявності та цілісності захисного заземлення (занулення) на всіх електроприладах, у доступності та готовності первинних засобів пожежогасіння (вогнегасників, піску) та аптечки першої допомоги. Лише після ретельного ознайомлення з інструкціями до обладнання та отримання дозволу керівника можна розпочинати експериментальну роботу [65].

Організація робочого місця також включає створення належних умов освітлення. Як природне (сонячне), так і штучне (електричне) освітлення є критично важливими для збереження здоров'я зору, запобігання втомі та підтримки високої якості виконання точних маніпуляцій (наприклад, мікроскопії). Відповідно до норм, рівень освітленості на робочій поверхні має становити не менше 400 лк, хоча цей показник може корегуватися залежно від характеру роботи. Мікрокліматичні умови (температура, вологість) не повинні створювати додаткового стресу для організму працюючого [64].

Безпека експлуатації електрообладнання є пріоритетом. Усі використовувані прилади (гематологічний та біохімічний аналізатори, центрифуги, термостати) перед включенням перевірялися на відсутність видимих пошкоджень кабелів та вилків. Працювати дозволялося лише з апаратурою, що пройшла плановий профілактичний огляд та має відповідну маркування [66]. Електричні світильники обладнувалися захисними плафонами, а підключення допоміжної техніки здійснювалося через сертифіковані

штепсельні з’єднання. Переносні лампи мали напругу не вище 36 В. Усі електроустановки були захищені автоматичними вимикачами від короткого замикання [65].

У разі аварійної ситуації (поява напруги на корпусі приладу, ураження струмом, виникнення пожежі) необхідно вміти чітко діяти: негайно відключити живлення, використати вогнегасник, викликати спеціалізовані служби та вміти надати першу долікарську допомогу до прибуття медиків [65, 66]. Усвідомлення місцезнаходження засобів порятунку та вміння ними користуватися є обов’язковою вимогою.

Робота з хімічними речовинами вимагає додаткових запобіжних заходів. Усі співробітники повинні знати пожежонебезпечні та токсичні властивості використовуваних реактивів. Заборонялося використовувати відкритий вогень поблизу легкозаймистих рідин (ЛЗР). Операції, що супроводжуються виділенням шкідливих парів або газів, проводилися виключно у витяжних шафах зі справною вентиляцією. Відходи (відпрацьовані реактиви, зразки) збиралися в герметичну спеціальну тару для подальшої професійної утилізації. Після завершення експериментів посуд терміново промивався. Перед покиданням лабораторії обов’язковою є перевірка вимкнення всіх електроприладів, джерел води, закриття посудин з реактивами та увімкнення сигналізації [64, 49].

Створення безпечного мікроклімату в лабораторному приміщенні є важливим чинником продуктивної праці. Оптимальними для нашого дослідження були такі параметри: температура повітря 18-20 °С, відносна вологість 40-60%, швидкість руху повітря близько 0,2-0,3 м/с. Систематичне провітрювання забезпечувало підтримку нормального газового складу повітря (зокрема, концентрації кисню) та видалення надлишку вуглекислого газу, запобігаючи накопиченню шкідливих випарів. Слід було уникати протягів для запобігання переохолодженню [63, 65].

У разі травмування необхідно вміти правильно надати першу допомогу. При різаних ранах – очистити краї від забруднень, обробити антисептиком

(наприклад, спиртовим розчином йоду, уникаючи промивання самої рани водою), накласти стерильну пов’язку. При термічних опіках I-II ступеня – охолодити уражену ділянку, обробити її 96% етиловим спиртом та накласти стерильну суху або з протиопіковою маззю пов’язку [62, 68]. Критично важливою є правильна допомога при хімічних опіках: потрапляння кислот вимагає промивання великою кількістю води та нейтралізації 2-3% розчином соди, а при опіках лугами – промивання водою з подальшим прикладанням серветок, змочених розведеною оцтовою кислотою. Важливо пам’ятати, що деякі сполуки (наприклад, органічні сполуки алюмінію) реагують з водою з запаленням, тому їх змивають мінеральними оліями [62, 68].

Техніка безпеки при роботі з лабораторним посудом включає кілька правил: не наповнювати пробірки повністю, щоб уникнути розхльостування; не закривати їх пальцем під час струшування; при нагріванні спрямовувати отвір від себе та оточуючих. Миття посуду слід проводити обережно, уникаючи сильних ударів щіткою об дно. Інструменти, що контактували з біологічним матеріалом, після використання дезінфікувалися 1% розчином «Дезактину». Забороняється виливати в звичайну раковину концентровані кислоти, луги, отруйні або леткі речовини – їх попередньо нейтралізують або розбавляють. Зберігання реактивів проводилося згідно з класами небезпеки: ЛЗР – у металевій шафі, кислоти та луги – окремо на полицях витяжної шафи [63, 67].

Тривала робота з мікроскопом може спричинити зорове втомлення. Для його профілактики після аналізу кожної проби робилися короткі перерви, під час яких виконувалися вправи для очей (обертання, фокусування на віддалених об’єктах).

Оформлення результатів дослідження вимагало тривалої роботи з комп’ютерною технікою. При цьому дотримувалися норм організації робочого місця: площа на одну робочу станцію – не менше 6 м², відстань між моніторами – понад 1.5 м. Стіни приміщення мали матове фарбування пастельних тонів для зменшення контрастності. Температурний режим підтримувався в межах +22…+24 °C, забезпечувалася легка циркуляція повітря. Для запобігання

впливу електромагнітного випромінювання відстань від очей до екрану становила не менше 50-70 см. Через кожну годину інтенсивної роботи проводилися 10-15 хвилинні перерви з провітрюванням приміщення та виконанням фізичних вправ для м’язів шиї, спини та очей [64, 65].

Отже, ґрунтовне вивчення та неухильне дотримання правил охорони праці, пожежної безпеки, санітарно-гігієнічних норм та знання алгоритмів надання першої допомоги забезпечили безпечне проведення всіх етапів експериментального дослідження та дозволили уникнути будь-яких травмуючих ситуацій під час виконання кваліфікаційної роботи.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено глибокі порушення еритроцитарного паростка крові у хворих чоловіків похилого віку на обидві форми ЛБЛ, що вказує на тяжкість анемічного синдрому та проявляється порівняно з нормою та контрольною групою високодостовірним зниженням у крові загальної кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та гематокриту на 53, 38 і 32% відповідно при гострій захворювання, 35, 26 і 24% – хронічній його формі, при цьому середні значення КП входили в референтний діапазон.

2. Визначено характерні та диференційні зміни показників білої крові у хворих чоловіків з різними формами ЛБЛ: відносно норми та порівняно з контрольними величинами загальна кількість лейкоцитів і ШОЕ у крові хворих чоловіків збільшувалися при гострій формі ЛБЛ у 5,5 і 9,5 разів, хронічній формі ЛБЛ – у 11,2 і 3,8 разів ($p<0,001$), при цьому в лейкоцитарній формулі спостерігався різкий зсув до лімфобластів з наявністю проміжних форм клітин лімфоцитарного паростка при ХЛБЛ і так званого «лейкемічного зяяння», характерного для ГЛБЛ, високодостовірне збільшення відсоткового вмісту лімфоцитів на 36% при ГЛБЛ і в 2,4 рази при ХЛБЛ, зменшення відсоткового вмісту паличкоядерних нейтрофілів на 48% при ГЛБЛ, моноцитів і сегментоядерних нейтрофілів при обох формах лімфолейкозів – відповідно на 59 і 60%, 46 і 82%; встановлений характер змін обумовлений розвитком виражених інтоксикаційного і запального синдромів.

3. Встановлено наявність глибокої тромбоцитопенії, особливо вираженої при гострій формі ЛБЛ (високодостовірне зниження кількості тромбоцитів на 72% проти 51% при хронічній формі), що є ключовим патогенетичним чинником розвитку геморагічного синдрому у цієї категорії хворих.

4. Концентрація загального білка в крові осіб похилого віку при ГЛБЛ знижувалася на 10%, але не виходила за межі референтних значень, а при ХЛБЛ – була менше контролю на 23% ($p<0,001$) та відносно норми; виявлене

порушення білкового обміну, що проявлялося гіпопротеїнемією при хронічній формі захворювання, може свідчити про триваліший катаболічний вплив хвороби або більш грубе порушення синтетичної функції печінки.

5. У обстежених чоловіків з ЛБЛ суттєвих порушень вуглеводного обміну не спостерігалося, на що вказують нормальні показники рівня глюкози в крові.

6. Доведено значні порушення ліпідного обміну у чоловіків похилого віку з ЛБЛ, які проявлялися гіперхолестеринемією та підвищенням рівня атерогенних β-ліпопротеїдів: при гострій формі захворювання на 25 і 40%, хронічній його формі – 39 і 63% ($p<0,001$), що в другому випадку вказує на тривалі системні метаболічні зрушення та може асоціюватися з підвищеним ризиком судинних ускладнень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані дані свідчать, що комплексна оцінка ключових показників може служити орієнтовним інструментом для розмежування форм захворювання на етапі первинного обстеження. Виражена гіперхромна анемія з гострою тромбоцитопенією та стрімким прискоренням ШОЕ при помірному лейкоцитозі скоріше вказує на гострий процес, що вимагає термінового втручання. Натомість, виражений і стійкий лейкоцитоз з помірними змінами у червоній крові та супутніми порушеннями білкового та ліпідного обміну характерні для хронічного перебігу. Ці співвідношення доцільно враховувати при формуванні початкових гіпотез і плануванні терміновості та профілю додаткових інструментальних та морфологічних обстежень (наприклад, пункції кісткового мозку).

2. Для пацієнтів з встановленим діагнозом пропонується розробити персоналізований графік лабораторного контролю, який, крім стандартних гематологічних тестів, обов’язково включав би регулярне визначення біохімічних маркерів, що виявили найбільші відхилення. Для хворих на хронічну форму особливу увагу слід приділяти динаміці загального білка, холестерину та β-ліпопротеїдів як індикаторів метаболічного стресу. Для пацієнтів з гострою формою акцент у моніторингу має бути зроблений на показниках, що характеризують ризик ускладнень: частота визначення тромбоцитів (профілактика кровотеч), електролітів, сечовини, креатиніну та ЛДГ (попередження синдрому лізису пухлини). Такий підхід дозволить не лише відстежувати ефективність основної терапії, але й своєчасно корегувати супровідне лікування.

3. Результати дослідження підтверджують необхідність активної нутритивної підтримки та метаболічного супроводу. При виявленні гіпопротеїнемії, особливо у хворих на хронічний лейкоз, необхідно вчасно залучати дієтологів для корекції харчового раціону або призначення

спеціалізованих харчових сумішей. Помірна гіперглікемія потребує уваги для виключення дебюту цукрового діабету або стресової гіперглікемії, що може погіршувати загальний прогноз. Значне підвищення рівня атерогенних ліпідних фракцій у пацієнтів похилого віку є додатковим фактором ризику серцево-судинних катастроф, тому в протоколи супровідної терапії варто включити консультацію кардіолога та розгляд питання про безпеку та доцільність призначення ліпід-коригуючих препаратів.

4. Детально описані в роботі стандартизовані методики гематологічного та біохімічного дослідження з використанням доступного обладнання можуть бути взяті за основу для уніфікації процедур у лабораторіях різних рівнів. Особливу увагу слід приділити недоторканності етапу мікроскопічної верифікації лейкоцитарної формули при будь-яких алармах аналізатора або клінічних підозрах. Крім того, лабораторним фахівцям рекомендується при наданні результатів аналізів пацієнтам з підозрою на лейкоз акцентувати увагу лікаря-клініциста не лише на відхиленнях окремих показників, але й на їх сукупному паттерні, описаному в роботі, що може прискорити постановку попереднього діагнозу.

5. Отримані дані та їх інтерпретація мають значну освітню цінність. Матеріали дослідження доцільно використовувати при викладанні дисциплін «Біохімічні методи лабораторної діагностики», «Патологічна фізіологія» та «Гематологія» для студентів біологічних та медичних спеціальностей. На їх основі можна створювати навчальні клінічні випадки (кейси), де студенти будуть тренувати навички комплексної інтерпретації лабораторних синдромів – анемічного, геморагічного, інтоксикаційного, метаболічного – у контексті конкретного онкогематологічного захворювання. Це сприятиме формуванню системного мислення та кращій підготовці майбутніх фахівців до роботи з реальними пацієнтами.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Arber D. A., Orazi A., Hasserjian R. World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016. Vol. 127, No 20. P. 2391–2405.

2. Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016. Vol. 127, No 20. P. 2375–2390.

3. Geyer M. B., Hsu M., Devlin S. M. Overall survival among older US adults with ALL remains low despite modest improvement since 1980: SEER analysis. *Blood*. 2017. Vol. 129, No 13. P. 1878.

4. Sive J. I., Buck G., Fielding A. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII / ECOG 2993 trial. *British Journal of Haematology*. 2012. Vol. 157, No 4. P. 463–471.

5. Dinmohamed A. G., Szabó A., van der Mark M. Improved survival in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Netherlands: a population-based study on treatment, trial participation and survival. *Leukemia*. 2016. Vol. 30, No 2. P. 310–317.

6. Gökbuget N., Viardot A., Steffen B. Outcome of 841 older patients (>55 yrs) with newly diagnosed Ph/BCR-ABL negative ALL prospectively treated according to pediatric-based, age-adapted GMALL protocols. *Blood*. 2022. Vol. 140, No 1. P. 121–123.

7. Bayon-Calderon F., Toribio M. L., Gonzalez-Garcia S. Facts and Challenges in Immunotherapy for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. Vol. 21, No 20. P. 1–35.

8. Anand P., Guillaumet-Adkins A., Dimitrova V. Single cell RNA-seq reveals developmental plasticity with coexisting oncogenic and immune evasion programs in ETP-ALL. *Blood*. 2021. Vol. 137, No 18. P. 2463–2480.

9. Andrieu G. P., Kohn M., Simonin M. PRC2 loss of function confers a targetable vulnerability to BET proteins in T-ALL. *Blood*. 2021. Vol. 138, No 19. P. 1855–1869.

10. Gökbuget N., Boissel N., Chiaretti S. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024. Vol. 143, No 19. P. 1903–1930.

11. Kantarjian H., Short N. J., Jain N. Hyper-CVAD and sequential blinatumomab without and with inotuzumab in young adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia. *American Journal of Hematology*. 2025. Vol. 100, No 3. P. 402–407.

12. Ribera J. M., García O., Oriol A. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leukemia Research.* 2016. Vol. 1, No 41. P. 12–20.

13. Щепотін І. Б., Колеснік О. О., Кривецький В. В. Порівняльна характеристика стану ураження злоякісними новоутвореннями міського та сільського населення України. *Клінічна онкологія*. 2011. Т. 1, № 1. С. 4–8.

14. Онкогематологія. Класифікації, клінічні рекомендації. Режим медикаментозної терапії / за ред. В. Л. Матлан. Львів : Галицька видавнича спілка, 2009. 180 с.

15. Клінічна онкологія: посібник Бетезди : навч. посіб. 5-те вид., перероб. та доп. / за ред. Дж. Абрагам, Дж. Л. Галлі. Київ : Медицина, 2021. 944 с.

16. Karrman K., Johansson B. Pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017. Vol. 56, No 2. P. 89–116.

17. Kim R., Boissel N., Touzart A. Adult T-cell acute lymphoblastic leukemias with IL7R pathway mutations are slow-responders who do not benefit from allogeneic stem-cell transplantation. *Leukemia*. 2020. Vol. 34, No 7. P. 1730–1740.

18. Радіологія (променева діагностика та променева терапія) / за ред. М. М. Ткаченка. Київ : Книга плюс, 2011. 719 с.

19. Guru Murthy G. S., Pondaiah S. K., Abedin S., Atallah E. Incidence and Survival of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *Leukemia & Lymphoma*. 2019. Vol. 60, No 5. P. 1171–1178.

20. Rafei H., Kantarjian H. M., Jabbour E. J. Recent Advances in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia & Lymphom*a. 2019. Vol. 60, No 11. P. 2606–2621.

21. Burns M. A., Place A. E., Stevenson K. E. Identification of prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from DFCI ALL Consortium protocols 05-001 and 11-001. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021. Vol. 68, No 3. P. e28719. URL: https://doi.org/10.1002/pbc.28719

22. Gabezas G. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial. *Revista Clínica Española*. 2004. Vol. 204, No 12. P. 632–635.

23. Lodewijckx I., Cools J. Deregulation of the interleukin-7 signaling pathway in lymphoid malignancies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. Vol. 14, No 5. P. 1–18.

24. Dunsmore K. P., Winter S. S., Devidas M. Children's Oncology Group AALL0434: a phase III randomized clinical trial testing nelarabine in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38, No 28. P. 3282–3293.

25. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics 2018. *Cancer Journal for Clinicians.* 2019. Vol. 68, No 1. P. 7–30.

26. Kaushansky K. W. Hematology. Chicago : McGraw-Hill Professional, 2010. 2460 p.

27. Morita K., Jain N., Kantarjian H. Outcome of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma: Focus on Near-ETP Phenotype and Differential Impact of Nelarabine. *American Journal of Hematology*. 2021. Vol. 96, No 5. P. 589–598.

28. Tavakoli Shirazi P., Eadie L. N., Heatley S. L. The Effect of Co-Occurring Lesions on Leukaemogenesis and Drug Response in T-ALL and ETP-ALL. *British Journal of Cancer*. 2020. Vol. 122, No 1 4. P. 455–464.

29. Noronha E. P., Marques L. V. C., Andrade F. G. The profile of immunophenotype and genotype aberrations in subsets of pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers in Oncology*. 2019. Vol. 30, No 9. Article 316. URL: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00316

30. Kayser S., Sartor C., Luskin M. R. Outcome of relapsed or refractory acute B-lymphoblastic leukemia patients and BCR-ABL-positive blast cell crisis of B-lymphoid lineage with extramedullary disease receiving inotuzumab ozogamicin. *Haematologica*. 2022. Vol. 107, No 9. P. 2064–2071.

31. Gu Z., Churchman M., Roberts K. et al. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.* 2019, No 51. P. 296–307.

32. Genesca E., Morgades M., Montesinos P. Unique clinico-biological, genetic and prognostic features of adult early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020. Vol. 105, No 6. P. e294–e297. URL: https://doi.org/10.3324/haematol.2019.225078

33. Arber D., Hasserjian R., Orazi A. Classification of myeloid neoplasms/acute leukemia: global perspectives and the international consensus classification approach. *Am. J. Hematol.* 2022. Vol. 97, No 1. P. 514–518.

34. Duffield A. S., Mullighan C. G., Borowitz M. J. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Arch.* 2023. Vol. 482, No 1. P. 11–26.

35. Leonard J., Wolf J., Degnin M. Aurora A kinase as a target for therapy in TCF3-HLF rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2021. Vol. 106, No 11. P. 2990–2994.

36. Wermann W. K., Viardot A., Kayser S. Comorbidities are frequent in older patients with de novo acute lymphoblastic leukemia (ALL) and correlate with induction mortality: analysis of more than 1200 patients from GMALL data bases. *Blood*. 2018. Vol. 132, No 29. P. 660.

37. Roberts K., Mullighan C. The biology of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2020. Vol. 10, No 7. P. a034835. URL: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034835

38. Bumma N., Papadantonakis N., Advani A. S. Structure, development, preclinical and clinical efficacy of blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia. *Future Oncology*. 2015. Vol. 11, No 12. P. 1729–1739.

39. Quist-Paulsen P., Toft N., Heyman M. T-cell acute lymphoblastic leukemia in patients 1–45 years treated with the pediatric NOPHO ALL2008 protocol. *Leukemia*. 2020. Vol. 34, No 2. P. 347–357.

40. Wieduwilt M. J., Yin J., Kour O. Chemotherapy-free treatment with inotuzumab ozogamicin and blinatumomab for older adults with newly diagnosed, Ph-negative, CD22-positive, B-cell acute lymphoblastic leukemia: Alliance A041703. *Hemasphere.* 2023. Vol. 21, No 7. P. e08838b7.

41. Kimura S., Montefiori L., Iacobucci I. Enhancer retargeting of CDX2 and UBTF::ATXN7L3 define a subtype of high-risk B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2022. Vol. 139, No 24. P. 3519–3531.

42. Jabbour E., O'Brien S., Ravandi F., Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015. Vol. 125, No 26. P. 4010.

43. Jabbour E. J., Rousselot P., Gökbuget N. Inotuzumab ozogamicin as first-line therapy in acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2025. Vol. 25, No 5. P. e302-e309. URL: https://doi.org/10.1016/j.clml.2024.11.016

44. Jabbour E., Short N. J., Senapati J. Mini-hyper-CVD plus inotuzumab ozogamicin, with or without blinatumomab, in the subgroup of older patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphocytic leukaemia: long-term results of an open-label phase 2 trial. *Lancet Haematology*. 2023. Vol. 10, No 6. P. e433–e444. URL: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00150-1

45. Short N. J., Kantarjian H. Using immunotherapy and novel trial designs to optimise front-line therapy in adult acute lymphoblastic leukaemia: breaking with the traditions of the past. *Lancet Haematology*. 2023. Vol. 10, No 5. P. e382–e388. URL: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00094-7

46. Pincez T., Landry J-R., Roussy M. et al. Cryptic recurrent ACIN1-NUTM1 fusions in non-KMT2A-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2020. Vol. 59, No 2. P. 125–130.

47. Litzow M. R., Sun Z., Mattison R. J. Blinatumomab for MRD-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. *New England Journal of Medicine*. 2024. Vol. 391, No 4. P. 320–333.

48. Stelljes M., Raffel S., Alakel N. Inotuzumab ozogamicin as induction therapy for patients older than 55 years with Philadelphia chromosome–negative B-precursor ALL. *Journal of Clinical Oncology*. 2024. Vol. 42, No 3. P. 273–282.

49. Yoshimura S., Li Z., Gocho Y. Impact of age on pharmacogenomics and treatment outcomes of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2024. Vol. 42, No 29. P. 3478–3490.

50. Zaliova M., Winkowska L., Stuchly J. A novel class of ZNF384 aberrations in acute leukemia. *Blood Adv*. 2021. Vol. 5, No 21. P. 4393–4397.

51. Janet N., Kulkarni U., Arun A. Systematic application of fluorescence in situ hybridization and immunophenotype profile for the identification of ZNF384 gene rearrangements in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Lab. Hematol*. 2021. Vol. 43, No 4. P. 658–663.

52. Hirabayashi S., Butler E., Ohki K. Clinical characteristics and outcomes of B-ALL with ZNF384 rearrangements: a retrospective analysis by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. *Leukemia*. 2021. Vol. 35, No 11. P. 3272–3277.

53. Gökbuget N., Schwartz S., Faul C. Dose reduced chemotherapy in sequence with blinatumomab for newly diagnosed older patients with Ph/BCR::ABL negative B-precursor adult lymphoblastic leukemia (ALL): preliminary results of the GMALL BOLD trial. *Blood*. 2023. Vol. 142, No 1. P. 964–964.

54. Siegele B., Stemmer-Rachamimov A., Lilljebjorn H. N-terminus DUX4-immunohistochemistry is a reliable methodology for the diagnosis of DUX4-fused B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (N-terminus DUX4 IHC for DUX4-fused B-ALL). *Genes Chromosomes Cancer*. 2022. Vol. 61, No 8. P. 449–458.

56. Клінічна лабораторна діагностика / під ред. Л. Є. Лаповець. Київ :

Медицина, 2021. 504 с.

57. Бринза М. С., Карнаух Е. В., Прохорова О. С., Богун Н. Ю. Основи діагностики захворювань системи крові : ваші питання – наші відповіді : навч. посіб. Харків : ФОП Бровін О. В. «Стиль-Издат», 2022. 163 с.

58. Інструкція для визначення глюкози у біологічних рідинах глюкооксидазним методом. URL: https://micromed.ua/wp-content/ Glyukoza-F.pdf.

59. Клінічна лабораторна діагностика. Клінічна біохімія : підручник / В. Г. Хоперія та ін. Київ : ВПЦ «Київський університет», 2022. 600 с.

60. Інструкція до набору реактивів для визначення LDL холестерину у сироватці і плазмі крові прямим методом. URL: http://felicit.com.ua/wp-content/uploads/2018/11/%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1D0%A4.pdf.

61. Чепур С. С. Біометрія : навч. посіб. Ужгород : Вид-во УжНУ «Говерла», 2023. 196 с.

62. Зозуля І. С., Волосовець А. О. Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога : підручник. 5-те видання. Київ : Медицина, 2022. 560 с.

63. Охорона праці : навч. посіб. / В. С. Хмельовський та ін. Київ : Центр навчальної літератури, 2021. 594 с.

64. Пожарова О. В. Охорона праці : навч. посіб. Одеса : Національний університет «Одеська юридична академія», 2022. 86 с.

65. Серіков Я. О., Халмурадов Б. Д. Основи охорони праці. Київ : ЦУЛ, 2024. 250 с.

66. Правила пожежної безпеки в Україні. Державний реєстр нормативних актів з питань пожежної безпеки (Реєстр НАПБ). Київ : Пожежінформтехніка, 2001. 238 с.

67. Крюковська О. А., Левчук К. О. Охорона праці в галузі (для хімічних спеціальностей) : навч. посіб. / за ред. А. О. Толока. Дніпродзержинськ : ДТУ, 2011. 230 с.

68. Григус І. М., Романишин М. Я. Перша медична допомога. Львів : Новий Світ-2000, 2023. 176 с.