

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет медико-фармацевтичних технологій**  
**кафедра клінічної лабораторної діагностики, мікробіології**  
**та біологічної хімії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЛЕЙКОЗ: ГЕМАТОЛОГІЧНИЙ  
МОНІТОРИНГ ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи- ЛДм24(1,6д)  
спеціальності: 224.01 Технології медичної діагностики та  
лікування

освітньої програми Лабораторна діагностика

Анжеліка РАДЧЕНКО

**Керівник:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
клінічної лабораторної діагностики, мікробіології  
та біологічної хімії, к.м.н., доцент

Ганна ЛИТВИНЕНКО

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти кафедри  
клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та  
біологічної хімії, д.б.н., професор

Римма ЄРЬОМЕНКО

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційну роботу присвячено вивченню гематологічних показників при хронічному лімфолейкозі для оцінки перебігу захворювання та ефективності лікування. Підтверджено значення лабораторного моніторингу у ранньому виявленні й контролі прогресування патологічного процесу. Робота викладена на 47 сторінках, містить таблиці, рисунки, та список джерел.

*Ключові слова:* хронічний лімфолейкоз, гематологічний моніторинг, діагностика, лабораторні показники, лімфопроліферативне захворювання.

## ANNOTATION

The qualification work studies hematological indicators in chronic lymphocytic leukemia to assess disease progression and treatment effectiveness. The importance of laboratory monitoring in early detection and control of the pathological process is confirmed. The work includes 47 pages, tables, figures, and references.

*Key words:* chronic lymphocytic leukemia, hematological monitoring, diagnostics, laboratory parameters, lymphoproliferative disease.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЛЕЙКОЗ (Огляд літератури).....	9
1.1. Визначення та загальна характеристика хронічного лімфолейкозу.....	9
1.2. Епідеміологія та етіологія хронічного лімфолейкозу.....	14
1.3. Патогенез та особливості клінічного перебігу.....	22
Висновки до розділу I.....	28
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	30
2.1. Клінічна характеристика групи досліджуваних пацієнтів.....	30
2.2. Клініко-лабораторні та мікроскопічні методи дослідження крові групи досліджуваних пацієнтів.....	31
Висновки до розділу II.....	36
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ	38
3.1. Гематологічний моніторинг перебігу хронічного лімфолейкозу.....	38
Висновки до розділу III.....	44
ВИСНОВКИ.....	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	48

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

<b>ХЛЛ</b>	—	хронічний лімфлейкоз
<b>ЗАК</b>	—	загальний аналіз крові
<b>ШОЕ</b>	—	швидкість осідання еритроцитів
<b>RBC</b>	—	еритроцити
<b>ХМЛ</b>	—	хронічний мієлолейкоз
<b>PLT</b>	—	тромбоцити
<b>Ht</b>	—	гематокрит
<b>Hb</b>	—	гемоглобін
<b>WBC</b>	—	лейкоцити
<b>ЧЗК</b>	—	час зсідання крові
<b>КП</b>	—	кольоровий показник

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) є одним із найпоширеним типом лімфопроліферативних захворювань у дорослих, особливо серед осіб старшого віку. Незважаючи на значний прогрес у діагностиці та терапії останніх років, ХЛЛ залишається складним для лікування захворювання через високий рівень гетерогенності клінічного перебігу та біологічних характеристик пухлинних клітин [3, 4].

Захворювання характеризується повільним, але прогресуючим збільшенням числа лімфоцитів у периферичній крові та кістковому мозку. Основним інструментом моніторингу перебігу хвороби залишається клінічний аналіз крові, який дозволяє оцінювати динаміку лейкоцитозу, лімфоцитозу, анемії та тромбоцитопенії [1, 2].

Регулярний гематологічний моніторинг дає змогу своєчасно виявляти прогресування ХЛЛ, прогнозувати ризик розвитку ускладнень та обирати оптимальний момент для початку або корекції терапії. Аналіз динаміки показників крові, залишається доступним, інформативним та економічно обґрунтованим методом спостереження за пацієнтами [3, 5].

Найпоширенішою формою лейкозів у розвинених країнах із середньою захворюваністю близько 4 випадків на 100 тис. населення на рік є ХЛЛ. Переважно на ХЛЛ хворіють особи похилого віку, причому близько двох третин пацієнтів мають вік понад 60 років, тоді як випадки серед молодших осіб зустрічаються рідко і практично не фіксуються у дітей. Чоловіки хворіють у 2 рази частіше, ніж жінки [2, 12, 13].

За даними Національного канцер-реєстру України, у 2020 році було зареєстровано 1045 нових випадків ХЛЛ (582 — серед чоловіків, 463 — серед жінок), що становить 2,71 випадків на 100 тис. населення. На початок того ж року під спостереженням онкогематологів перебувало понад 10 тисяч пацієнтів із цим діагнозом [2, 12, 13].

В Україні питання своєчасної діагностики та адекватного лікування ХЛЛ є надзвичайно важливими через зростаючу кількість зареєстрованих випадків та необхідність адаптації міжнародних рекомендацій до національної клінічної практики [2, 5].

Незважаючи на розвиток таргетної терапії та молекулярних методів діагностики, класифікація стадії захворювання та оцінка відповіді на лікування в більшості клінічних протоколів базується на результатах гематологічного моніторингу. Це підкреслює актуальність досліджень, спрямованих на вдосконалення методів оцінки клінічного аналізу крові, стандартизацію підходів до моніторингу та створення надійних алгоритмів спостереження за пацієнтами з ХЛЛ.

Таким чином, дослідження лабораторних аспектів моніторингу перебігу ХЛЛ є актуальним та необхідним для підвищення якості медичної допомоги, удосконалення клінічних настанов та покращення прогнозу для пацієнтів з цим захворюванням.

**Мета дослідження** - аналіз динаміки показників клінічного аналізу крові з мікроскопією у пацієнтів із хронічним лімфолейкозом для оцінки перебігу захворювання та визначення можливостей гематологічного моніторингу, як основного методу контролю ефективності терапії та прогнозування прогресування хвороби.

**Завдання дослідження:**

1. Провести патентно-інформаційний пошук і аналіз сучасних наукових джерел щодо хронічного лімфолейкозу проаналізувавши роль клінічного аналізу крові у діагностиці та моніторингу перебігу хвороби.

2. Визначити особливості змін показників клінічного аналізу крові (кількість лейкоцитів, абсолютний лімфоцитоз, рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів) у пацієнтів при хронічному лімфолейкозі.

3. Оцінити перебіг та динаміку прогресування ХЛЛ у мазках крові за морфологічними показниками.

4. Визначити можливості використання клінічного аналізу крові як доступного та інформативного методу моніторингу ефективності лікування та прогнозування перебігу хвороби.

**Об'єкт дослідження** – група пацієнтів, що підлягали клініко-лабораторному обстеженню на хронічний лімфолейкоз на базі Комунального некомерційного підприємства «Міська студентська лікарня» Харківської міської ради.

**Предмет дослідження** – клініко-гематологічний моніторинг компонентів периферичної крові, кількісний склад лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, а також показники гемоглобіну та гематокриту з мікроскопічним дослідженням мазків.

**Методи дослідження** – в нашій роботі використовували гематологічні методи (геміглобінціанідний, підрахунок у камері Горяєва, метод Панченкова, фарбування за Романовським–Гімзою). Додатково застосовували гематологічний аналізатор H18 Light, 3-Diff.

**Практичне значення отриманих результатів.** Полягає у тому, що результати забезпечують підвищення ефективності ведення пацієнтів із хронічним лімфолейкозом на основі гематологічного моніторингу. Клінічний аналіз крові визначається, як доступний і високоінформативний метод, який дає змогу оцінити перебіг захворювання в динаміці. Отримані дані дозволяють своєчасно виявляти ознаки прогресування ХЛЛ за показниками кількості лейкоцитів, рівня гемоглобіну та тромбоцитів, що сприяє обґрунтованому вибору лікувальної тактики.

Застосування результатів дослідження підвищує якість гематологічного контролю, удосконалює діагностично-прогностичний підхід ведення пацієнтів з ХЛЛ та створює підґрунтя для формування практичних рекомендацій у галузі лабораторної діагностики.

Таким чином, робота має безпосереднє значення для клінічної практики, оскільки орієнтує лікарів та лабораторних фахівців на більш

ефективне використання рутинних показників крові у процесі моніторингу захворювання.

**Елементи наукових досліджень.** У рамках кваліфікаційної роботи автором було самостійно проведено клініко-лабораторні та мікроскопічні методи дослідження крові та подальша оцінка результатів цих досліджень.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати кваліфікаційної роботи представлені на VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» 11 грудня 2025 р., м. Харків, Україна.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота викладена на 51 сторінці друкованого тексту та складається із вступу, огляду літератури, одного розділу експериментальних досліджень, висновків і списку використаних літературних джерел, з яких 9 - вітчизняних та 36 - іноземних авторів. Робота містить 10 таблиць, 2 рисунка та 2 діаграми.

## РОЗДІЛ І

### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЛЕЙКОЗ

#### (Огляд літератури)

#### 1.1 Визначення та загальна характеристика хронічного лімфолейкозу

Лейкоз (лейкемія) — це група злоякісних захворювань кровотворної та лімфоїдної системи, що характеризуються патологічною проліферацією клітин-попередників або диференційованих форм крові з порушенням їхньої функціональної активності. Лейкози поділяють на гострі й хронічні залежно від швидкості прогресування та ступеня диференціювання клітин: при гострих лейкозах накопичуються малодиференційовані бластні клітини й захворювання розвивається швидко; при хронічних — переважають більш зрілі клітини, перебіг повільний, часто з тривалими безсимптомними періодами представленими в таблиці 1.1 [7, 8, 9, 10].

*Таблиця 1.1*

#### Порівняльна характеристика гострих і хронічних лейкозів

Характеристика	Гострі лейкози	Хронічні лейкози
Тип клітин	Малодиференційовані бластні клітини.	Більш зрілі, але функціонально аномальні клітини (В- або Т-лімфоцити, міелоїдні клітини).
Прогресування	Швидке, розвиток симптомів за тижні або місяці.	Повільне, іноді роки безсимптомного перебігу.
Клінічна картина	Гострі симптоми: слабкість, кровотечі, інфекції.	Часто безсимптомний, випадково виявляється лімфоцитоз.
Цитопенії	Швидко розвиваються: анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія.	Можуть розвиватися поступово при прогресуванні.
Лімфовузли / спленомегалія	Часто відсутні або помірно збільшені.	Збільшені лімфовузли та/або селезінка на

		пізніх стадіях.
Прогноз	Без лікування швидко летальний; залежить від відповідності терапії.	Від десятиліть безсимптомного перебігу до агресивного курсу; прогноз залежить від молекулярних маркерів.

Хронічний лейкоз — це форма лейкемії з повільним або індолентним перебігом, при якій у крові, кістковому мозку та лімфоїдних органах накопичуються клітини певного лінійного походження (мієлоїдного або лімфоїдного), які морфологічно більш диференційовані, але функціонально аномальні. Хронічні лейкози включають хронічні мієлоїдні (наприклад, ХМЛ) та хронічні лімфоїдні (наприклад, ХЛЛ) [9, 10].

Для наочності та систематизації основних гематологічних відмінностей між хронічним мієлолейкозом і хронічним лімфолейкозом у таблиці наведено ключові показники периферичної крові — кількість еритроцитів, тромбоцитів і лейкоцитів. Такий підхід дозволяє виділити характерні зміни в клітинному складі крові, що відображають перебіг кожної форми хронічного лейкозу, та слугує базою для подальшого моніторингу і оцінки клінічного стану пацієнтів представленими в таблиці 1.2 [7, 8, 9, 11].

Таблиця 1.2

### Гематологічні показники при різних формах хронічного лейкозу

Форма	Стадія, період	Кількість		
		еритроцитів	тромбоцитів	лейкоцитів
<b>Хронічний мієлолейкоз</b>	Початкова	Нормальне, підвищено помірно.	Підвищене, нормальне	Підвищене
	Розгорнута	Знижене	Нормальне, підвищене	Підвищене
	Термінальна, бластний криз	Знижене	Знижене	Підвищене
<b>Хронічний</b>	Початкова	Нормальне	Нормальне	Підвищене

<b>лімфолейкоз</b>	Розгорнута	Нормальне або знижене	Нормальне або знижене	Підвищене
	Термінальна	Знижене	Знижене	Підвищене

У таблиці 1.3. представлені відмінності лейкограми та особливості кістково-мозкового кровотворення при хронічному мієлолейкозі і хронічному лімфолейкозах. Ці дані відображають глибинні зміни в морфологічній структурі та функціональній активності клітин кровотворення, що дозволяє більш точно оцінити специфіку перебігу кожної форми хронічного лейкозу та обґрунтувати вибір клініко-діагностичних і лабораторних стратегій [7, 8, 9, 11].

Таблиця 1.3

**Гематологічні особливості лейкограми та кісткового мозку  
при ХМЛ і ХМЛ**

<b>Форма</b>	<b>Стадія, період</b>	<b>Особливості лейкограми</b>	<b>Особливості кістково- мозкового кровотворення</b>
<b>Хронічний мієлолейкоз</b>	Початкова	Нейтрофільоз із зсувом до метамієлоцитів, мієлоцитів, промієлоцитів	Гіперплазія кісткового мозку переважно за рахунок незрілих гранулоцитів, мегакаріоцитів.
	Розгорнута	Одиничні бластні клітини, еозинофільна-базофільна асоціація	Високий бластоз
	Термінальна, бластний криз	Теж саме і високий вміст бластних клітин	
<b>Хронічний лімфолейкоз</b>	Початкова	Лімфоцитоз, Гумпрехта	Лімфоцитоз, редукція еритроїдного, гранулоцитарного
	Розгорнута	Теж саме	

	Термінальна	Лімфоцитоз, промієлоцити, лімфобласти	та мегакаріоцитарного паростків
--	-------------	---	---------------------------------------

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ, англ. CLL — chronic lymphocytic leukemia) — це хронічне моно-клональне лімфопроліферативне захворювання, яке характеризується патологічним накопиченням морфологічно зрілих, але функціонально неефективних В-лімфоцитів у периферичній крові, кістковому мозку та вторинних лімфоїдних органах. Вони не здатні до апоптозу (запрограмованої смерті клітин), що призводить до їх накопичення, із аномальною здатністю до продукування антитіл (автоімунних факторів). За сучасною класифікацією WHO (2022), ХЛЛ відноситься до групи дорослих В-клітинних неоплазій і розглядається разом із моноклональною В-клітинною лімфоцитозою (MBL), як спектр захворювань. Хронічний лімфоцитарний лейкоз і надалі посідає провідне місце серед усіх форм лейкемій у дорослого населення європеїдної раси, із середнім рівнем захворюваності близько 2-6 випадків на 100 тисяч осіб [6].

Для визначення клінічних особливостей перебігу ХЛЛ надзвичайно важливим є встановлення стадії захворювання, оскільки саме цей показник визначає подальшу тактику ведення пацієнта, прогноз та необхідність початку терапії.

Значною клінічною гетерогенністю, що характеризує ХЛЛ є то, що у одних хворих захворювання може тривалий час перебігати безсимптомно, тоді як в інших — швидко прогресує із розвитком цитопеній та генералізованої лімфаденопатії.

Щоб об'єктивно оцінити ступінь поширення процесу та визначити ризик для пацієнта у клінічній практиці було розроблено низку систем серед яких найбільш широко застосовуються дві класифікаційні системи - це система Rai (1975), яка прийнята переважно у США та система Binet (1981), яка отримала поширення у Європі. Обидві базуються на оцінці кількості лімфоцитів, рівня гемоглобіну, тромбоцитів і ступеня залучення лімфоїдних органів, проте

мають певні відмінності у структурі та критеріях.

Відповідно до цих систем, виділяють кілька стадій ХЛЛ, що корелюють із клінічними проявами та прогнозом перебігу захворювання представлена в (табл. 1.4, табл. 1.5 та табл. 1.6) [2, 12, 14].

*Таблиця 1.4*

**Системи Rai (Рей, 1975) для визначення стадій хронічного  
лімфоїдного лейкозу**

<b>Стадія</b>	<b>Клінічна характеристика</b>
0 (низький ризик)	Лімфоцитоз у периферичній крові та/або кістковому мозку без інших патологічних змін.
I (середній ризик)	Лімфоцитоз у поєднанні з лімфаденопатією.
II (середній ризик)	Лімфоцитоз із гепатомегалією або спленомегалією, з або без лімфаденопатії.
III (високий ризик)	Лімфоцитоз з анемією (Hb < 110 г/л), із можливим збільшенням лімфатичних вузлів, печінки чи селезінки.
IV (високий ризик)	Лімфоцитоз з тромбоцитопенією (тромбоцити < $100 \times 10^9$ /л), з або без органомегалії.

*Таблиця 1.5*

**Системи Binet (Біне, 1981) для визначення стадій хронічного  
лімфоїдного лейкозу**

<b>Стадія</b>	<b>Основні критерії</b>	<b>Коротка характеристика</b>
<b>A</b>	Hb $\geq$ 100 г/л, тромбоцити $\geq 100 \times 10^9$ /л, ураження менше ніж трьох груп лімфоїдних зон	Початкова стадія без виражених клінічних проявів
<b>B</b>	Hb $\geq$ 100 г/л, тромбоцити $\geq 100 \times 10^9$ /л, уражено три або більше лімфоїдні ділянки	Помірне прогресування хвороби.
<b>C</b>	Hb < 100 г/л та/або тромбоцити < $100 \times 10^9$ /л, незалежно від кількості уражених зон	Запущена стадія із проявами цитопенії.

**Стадіювання хронічного лімфолейкозу за рекомендаціями  
Міжнародного семінару з ХЛЛ (1989 р.)**

<b>Стадія</b>	<b>Клінічна характеристика</b>	<b>Відповідність стадіям за Rai та Binet</b>
<b>A</b>	Відсутні анемія та тромбоцитопенія; ураження охоплює не більше трьох груп лімфатичних вузлів	A(0), A(I), A(II)
<b>B</b>	Анемія й тромбоцитопенія не виявляються; у процес залучено три або більше лімфатичних зон	B(I), B(II)
<b>C</b>	Спостерігається анемія та/або тромбоцитопенія, незалежно від кількості збільшених лімфатичних вузлів	C(III), C(IV)

Хронічний лімфолейкоз є однією з найпоширеніших форм пухлинних уражень кровотворної системи у дорослих. Для нього характерне поступове, тривале та часто безсимптомне прогресування, що обумовлює необхідність ретельного клінічного спостереження і чіткої оцінки стадії захворювання. Завдяки класифікаційним системам Rai та Binet стало можливим більш точно визначення ступеня ураження та прогнозу перебігу хвороби [2, 12].

Отже, розуміння сутності хронічного лімфолейкозу, його клініко-гематологічних особливостей і принципів стадіювання є необхідним підґрунтям для подальшого аналізу факторів, що впливають на його виникнення та поширеність.

## 1.2 Епідеміологія та етіологія хронічного лімфолейкозу

ХЛЛ — найпоширеніша форма лейкемії у дорослих у Європі та Північній Америці. За даними сучасних оглядів і глобальних досліджень, річна захворюваність у високорозвинених регіонах коливається біля ~4–7 випадків на 100 000 населення, із чіткою тенденцією до збільшення абсолютної кількості випадків (через старіння популяцій), тоді як

стандартизовані за віком показники змінюються залежно від регіону. Смертність від ХЛЛ значно нижча, ніж у багатьох інших онкологічних нозологій, але залишається клінічно значущою [15, 16, 17].

Показники захворюваності та поширеності. За даними Національного канцер-реєстру України (звітні бюлетені) та офіційних оглядів, в Україні захворюваність на ХЛЛ у різні роки оцінювалася приблизно в межах 1,5–4,5 на 100 000 населення на рік, а поширеність — значно вища через хронічний характер захворювання (в окремі роки — декілька десятків випадків на 100 000). Наприклад, у звітах за 2019 рік повідомлялось про понад 1 200 нових випадків ХЛЛ, що становить 4,19 випадків на 100 тис. населення і поширеність порядку ~33 на 100 000 населення. За 2020 рік було зареєстровано 1045 нових випадків (582 — серед чоловіків, 463 — серед жінок) що становить 2,71 випадків на 100 тис. населення [2, 12, 13, 17]. На діаграмі подано динаміку захворюваності та поширеності хронічного лімфолейкозу в Україні за 2015–2018 роки [17].

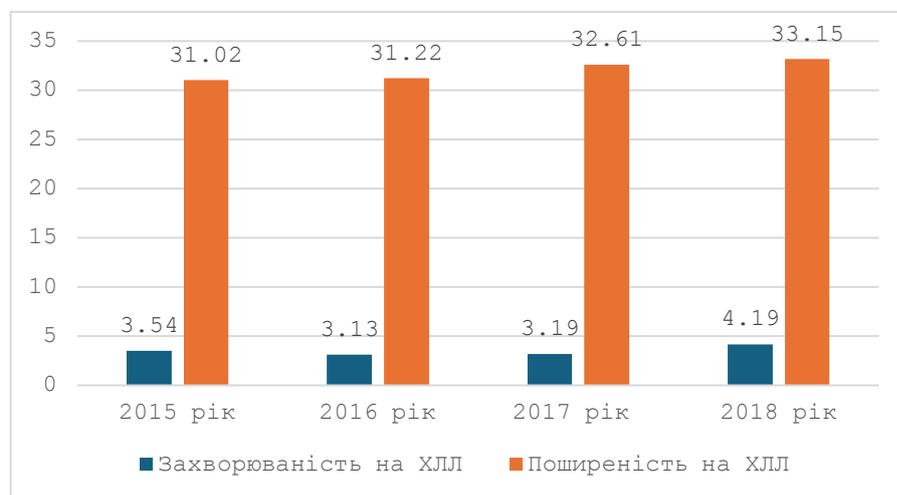


Рис. 1.1. Динаміка захворюваності та поширеності хронічного лімфолейкозу в Україні за 2015–2018 роки на 100 тис. населення.

Як видно з рисунка 1.1., спостерігається поступове підвищення як рівня захворюваності, так і показників поширеності патології серед населення. У 2015 році показник захворюваності становив 3,54 випадку на 100 00

населення, а поширеність — 31,02. У 2016 році захворюваність дещо знизилася до 3,13 випадку, однак поширеність залишалася високою, що свідчить про хронічний перебіг захворювання та тривалу потребу в медичному спостереженні. Надалі, у 2017 році, спостерігалось помірне зростання захворюваності, що свідчить про поступове збільшення випадків реєстрації нових пацієнтів. Дані за 2018 рік демонструють тенденцію до стабілізації показників, що може бути пов'язано із впровадженням профілактичних та лікувальних заходів.

**Динаміка по роках і регіонах.** Аналізи українських та регіональних реєстрів показують коливання показників у різні періоди; у деяких регіонах (включно з регіонами, близькими до зон ЧАЕС у ретроспективних когортах) реєстрували відносно вищу частоту ХЛЛ. У періоди 2008–2016 оцінювалися різні значення інцидентності залежно від методики реєстрації та вікової структури популяції [18].

**Вік при діагнозі.** ХЛЛ — хвороба переважно літніх: медіана віку на момент встановлення діагнозу у розвинених країнах — близько 70–72 роки; значна частка пацієнтів — це особи старші 60 років. У молодих людей (<30 років) ХЛЛ трапляється дуже рідко [2, 5, 12, 15].

**Стать.** Хронічний лімфолейкоз уражає осіб обох статей, однак у чоловіків він зустрічається значно частіше, ніж у жінок. За даними сучасних досліджень, типове співвідношення чоловіків та жінок серед пацієнтів із ХЛЛ становить приблизно 1,5–2:1, тобто на кожну жінку припадає півтора–два чоловіки. Це підкреслює, що чоловіча стать є більш типовою для цього захворювання, хоча жінки також залишаються в зоні ризику, особливо в старшому віці [2, 5, 12, 15].

**Тенденції у часі.** За глобальними оцінками, абсолютна кількість випадків хронічного лімфолейкозу зростає протягом останніх десятиліть [15, 19]. Це зростання не означає, що сама ймовірність захворювання різко збільшилася, скоріше воно пов'язане з кількома важливими **факторами**:

1. *Старіння населення* – ХЛЛ найчастіше розвивається у людей

похилого віку. Зі збільшенням тривалості життя та ростом частки літніх людей у структурі населення автоматично зростає і кількість нових випадків цього захворювання.

2. *Покращення діагностики* – сучасні методи лабораторного та клінічного обстеження дозволяють виявляти ХЛЛ на ранніх стадіях, навіть у пацієнтів без виражених симптомів. Раніше багато випадків залишалися непоміченими, тому статистика тепер виглядає так, ніби захворюваність зростає.

3. *Підвищена увага до захворювання* – зростання медичної освіти, поширення гематологічних скринінгів і більш регулярні медичні огляди також призводять до того, що ХЛЛ діагностують частіше, особливо серед людей старшого віку.

Таким чином, тенденція до збільшення кількості випадків ХЛЛ у світі є комплексним явищем, яке відображає не лише епідеміологічні процеси, а й демографічні та медичні зміни у суспільстві. Це підкреслює важливість регулярних обстежень та ранньої діагностики серед осіб старшого віку.

Попри поступове зростання кількості зареєстрованих випадків хронічного лімфолейкозу у світі, ситуація зі смертністю має більш позитивну тенденцію. Завдяки розвитку діагностичних технологій та впровадженню сучасних терапевтичних підходів показники летальності поступово знижуються, що свідчить про покращення контролю за перебігом захворювання [15, 20]. Це пов'язано з кількома ключовими **факторами**:

1. *Сучасні методи лікування* – впровадження таргетної терапії, імунотерапії та комбінаційних схем хіміотерапії дозволяє контролювати перебіг захворювання більш ефективно, збільшуючи тривалість життя пацієнтів.

2. *Рання діагностика та скринінги* – завдяки покращеній діагностиці ХЛЛ все частіше виявляють на ранніх стадіях, коли лікування є максимально ефективним, що безпосередньо впливає на зниження смертності.

3. *Покращення підтримуючої терапії* – сучасні методи лікування

ускладнень, профілактика інфекцій та контроль супутніх захворювань також сприяють кращим результатам і зменшенню летальності.

За даними глобального дослідження “Trends in Disease Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia at the Global, Regional, and National Levels From 1990 to 2019 and Projections Until 2030” (Wang et al., 2022), загальна смертність від ХЛЛ зменшилася на понад 15% порівняно з 1990 роком. Найбільш виражене зниження спостерігалось в країнах із високим рівнем розвитку системи охорони здоров'я — насамперед у Західній Європі та Північній Америці. Водночас у державах із нижчим рівнем доходу смертність залишається відносно стабільною або навіть демонструє незначне зростання, що пояснюється обмеженим доступом до сучасних терапевтичних засобів [15, 20].

Для комплексної оцінки впливу хронічного лімфолейкозу (ХЛЛ) на здоров'я населення використовуються показники DALY (Disability-Adjusted Life Years), тобто роки життя, скориговані на інвалідність. Цей індикатор поєднує в собі два аспекти:

- втрачені роки життя (YLL) через передчасну смерть,
- роки, прожиті з інвалідністю (YLD) внаслідок захворювання.

Таким чином, DALY дає змогу оцінити не лише смертність, а й тривалість життя із порушенням здоров'я, що є особливо актуальним для хронічних форм лейкозів, які мають тривалий перебіг.

Показники DALY також поступово знижуються. У країнах, де впроваджено нові схеми лікування із застосуванням інгібіторів тирозинкінази та моноклональних антитіл, втрати DALY скоротилися майже на третину за останні двадцять років. Це свідчить не лише про зменшення смертності, а й про покращення якості життя пацієнтів із ХЛЛ. Загалом, тенденція до зниження смертності та DALY є чітким показником ефективності сучасних терапевтичних підходів, але в глобальному масштабі зберігається нерівність між країнами щодо доступу до лікування та діагностики [15, 20].

Етіологія ХЛЛ лишається невизначеною через багатокomпонентність її розвитку: хоча генетична схильність відіграє важливу роль, переважна

кількість випадків виникає спорадично, без чіткої передумови. Віковий фактор (переважно > 50 років), чоловіча стать, біла раса, а також ряд потенційних зовнішніх факторів (хімічні експозиції, пестициди, хронічні імунні збурення) асоціюються з підвищеним ризиком, але не можуть вважатися встановленими причинами. Таким чином, розвиток ХЛЛ слід розглядати як результат поєднання фонові сприйнятливості (генетики, віку, статі) та сприятливих або ініціюючих зовнішніх впливів, які можуть активувати клональні В-лімфоцити та призвести до їх клональної експансії [7, 12, 14].

#### *Фактори ризику ХЛЛ:*

*Вік.* Ризик розвитку Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) значно зростає із віком: більшість випадків діагностується в осіб віком понад 60–70 років, що свідчить про те, що накопичення клітинних ушкоджень та багаторічна дія факторів ризику відіграють ключову роль у патогенезі [2, 5, 12, 15].

*Стать.* Чоловіча стать асоціюється з підвищеним ризиком ХЛЛ: чоловіки хворіють приблизно в 1,5–2 рази частіше, ніж жінки. Причини такої гендерної різниці остаточно не встановлені, але можуть включати гормональні, імунні чи генетичні відмінності [2, 5, 12, 15].

*Сімейний анамнез.* Наявність першого ступеня споріднення з особою, хворою на ХЛЛ або інші лімфопроліферативні захворювання, суттєво підвищує ризик — це вказує на існування спадкової або сімейної схильності. Проте прямої моногенної передачі ХЛЛ не встановлено [12].

#### *Фактори навколишнього середовища та спосіб життя:*

- *Радіація.* Тривале або багаторазове опромінення може бути фактором ризику. Вплив іонізуючого випромінювання як фактора ризику ХЛЛ досліджений неоднозначно: деякі дослідження (наприклад, серед ліквідаторів аварії на Чорнобильська аварія) вказують на підвищення ризику при дозах / експозиціях, інші великі когорти не підтверджують значущої асоціації. Таким чином, роль радіаційного впливу лишається спірною й потребує подальших досліджень [21].
- *Хімічні речовини.* Регулярний контакт із певними хімічними

речовинами, такими як пестициди, гербіциди, фарби та розчинники, може збільшити ризик [29].

- *Куріння.* Вважається фактором ризику для розвитку практично всіх форм лейкозів.

*Генетичні мутації при хронічному лімфолейкозі:*

Генетичні порушення відіграють ключову роль у розвитку ХЛЛ та визначають як біологічні властивості пухлинних клітин, так і клінічний перебіг захворювання. У більшості випадків ХЛЛ не має єдиної «пускової» мутації, натомість хвороба формується поступово — шляхом накопичення кількох генетичних змін у В-лімфоцитах, що порушують процеси апоптозу, диференціювання та імунної регуляції. Найчастішими цитогенетичними аномаліями, які виявляються методом флуоресцентної гібридизації (FISH), є делеція ділянки 13q14, делеція 11q22-23 (в області гена АТМ), делеція 17p13 (TP53), а також трисомія 12. Ізольована делеція 13q14 вважається найбільш сприятливою з точки зору прогнозу, оскільки вона часто асоціюється з повільним прогресуванням хвороби. Її патогенетичний ефект пов'язують із втратою мікроРНК-генів miR-15a та miR-16-1, які у нормі пригнічують експресію антиапоптотичного білка BCL2, тому втрата цих мікроРНК призводить до надмірного виживання злоякісних В-клітин. Натомість делеція 17p13, що охоплює ген TP53, є одним з найнебезпечніших молекулярних маркерів, який асоціюється з резистентністю до стандартної хіміотерапії та несприятливим прогнозом. Подібний негативний вплив має і делеція 11q, яка часто супроводжується масивною лімфаденопатією та швидким прогресуванням хвороби [22, 23, 31, 32].

Окрім структурних хромосомних змін, важливе значення мають соматичні точкові мутації у низці генів, що беруть участь у сигнальних шляхах виживання клітин, сплайсингу РНК та контролі клітинного циклу. Серед них найчастіше зустрічаються мутації NOTCH1, SF3B1, BIRC3, MYD88, XPO1, POT1 і NFKB1E. Мутація гена NOTCH1 активує однойменний сигнальний шлях, що сприяє проліферації клітин та пригнічує апоптоз, а також часто

супроводжується трисомією 12. Порушення в гені SF3B1 змінюють механізми сплайсингу РНК, що веде до утворення аномальних білкових продуктів і підвищеної геномної нестабільності. Мутації BIRC3 та NFKBIE впливають на NF-κB-сигналінг, посилюючи антиапоптотичні механізми. Зміни в генах POT1 і RPS15 впливають на стабільність теломер і білковий синтез відповідно, а мутації MYD88 порушують передачу сигналів через Toll-подібні рецептори, що може сприяти хронічній активації В-клітин. У сукупності ці порушення створюють мікросередовище, у якому злякисні клональні клітини отримують перевагу у виживанні та проліферації. Генетичний профіль ХЛЛ є надзвичайно гетерогенним, і саме тому сучасна стратифікація ризику базується не лише на клінічних критеріях, а й на молекулярних маркерах, зокрема статусі мутації IGHV, наявності делецій TP53 або мутацій NOTCH1 та SF3B1, що визначає вибір таргетної терапії (інгібітори ВТК, BCL2 тощо) [23, 24, 28].

*Роль вірусних агентів у етіології хронічного лімфолейкозу:*

Попри численні генетичні відкриття, питання участі інфекційних агентів, особливо вірусів, у патогенезі ХЛЛ залишається дискусійним. Упродовж останніх десятиліть дослідники неодноразово припускали можливу роль Epstein–Barr virus (EBV), гепатиту С (HCV), гепатиту В (HBV) та інших вірусів у розвитку або прогресуванні захворювання, однак переконливих доказів їхньої прямої етіологічної ролі досі не отримано. Зокрема, EBV відомий як онкогенний вірус, який бере участь у патогенезі лімфом Ходжкіна та неходжкінських лімфом, проте при ХЛЛ його роль обмежується, імовірно, впливом на імунне мікрооточення пухлини.

У частини пацієнтів із ХЛЛ виявляють низький рівень EBV-ДНК у лейкоцитах або сироватці крові, що може свідчити про латентну реактивацію вірусу. Такі реактивації здатні модифікувати експресію цитокінів, стимулювати В-клітинну проліферацію та підвищувати експресію імунних контрольних білків, таких як PD-1/PD-L1, що ускладнює протипухлинну відповідь організму. Окремі публікації вказують, що у пацієнтів з EBV-

позитивним статусом частіше відзначається агресивніший перебіг або трансформація ХЛЛ у синдром Ріхтера, проте причинно-наслідковий зв'язок залишається непідтвердженим. Інші віруси, такі як вірус гепатиту С, розглядалися як потенційні тригери хронічної антигенної стимуляції, здатної викликати проліферацію В-клітин, однак ці асоціації мають регіональний характер і не підтверджуються у великих міжнародних дослідженнях. Аналогічно, досліді з вірусом гепатиту В не виявили достовірних відмінностей у частоті інфекції між хворими на ХЛЛ і здоровою популяцією.

Тому на сьогодні вірусні інфекції розглядають радше як модифікуючі фактори, що можуть впливати на імунний статус пацієнта, швидкість прогресування чи розвиток ускладнень, ніж як безпосередню причину виникнення захворювання. Водночас гіпотеза про участь вірусів залишається предметом подальших досліджень, оскільки імунна дисфункція при ХЛЛ створює умови для хронічної персистенції вірусів, а це може зворотно впливати на перебіг самої хвороби [25, 26, 27].

Отже, хронічний лімфолейкоз є складним багатофакторним захворюванням, розвиток якого зумовлений поєднанням генетичних, імунологічних та, можливо, зовнішніх чинників. Незважаючи на численні дослідження, етіологія цього процесу залишається до кінця не з'ясованою, що свідчить про багатогранність механізмів його виникнення. Хвороба має повільний, часто безсимптомний початок, через що діагностується переважно на пізніших етапах розвитку.

Подальше вивчення епідеміологічних закономірностей та потенційних етіологічних факторів має важливе значення для глибшого розуміння патогенезу ХЛЛ і вдосконалення методів раннього виявлення та профілактики.

### **1.3 Патогенез та особливості клінічного перебігу**

Раніше ХЛЛ вважали захворюванням, при якому у крові просто

накопичуються «старі» В-лімфоцити, що втратили здатність до нормальної імунної відповіді та майже не діляться. Іншими словами, вважали, що основна причина — це зниження апоптозу, а не надмірна проліферація.

Але сучасні дослідження (зокрема ті, що використовували важку воду — ізотопне мічення ДНК) довели, що це не так просто: у пацієнтів із ХЛЛ злоякісні В-лімфоцити не лише накопичуються, а й активно проліферують у певних мікроанатомічних зонах — так званих проліферативних центрах або псевдофолікулах, які розташовані переважно у лімфатичних вузлах. Саме там відбувається інтенсивне утворення нових пухлинних клітин — близько 0,1–1 % від загальної кількості клітин клону на добу. Ця швидкість зростання має клінічне значення: чим активніше відбувається проліферація, тим агресивнішим є перебіг хвороби — вона швидше прогресує, раніше потребує лікування, і часто має гірший прогноз [30].

#### *Походження злоякісного клону.*

Для клітин хронічного лімфолейкозу характерний типовий імунофенотип — CD19<sup>+</sup>/CD5<sup>+</sup>/CD23<sup>+</sup>, а також знижена експресія мембранних імуноглобулінів, що свідчить про їхню імунологічну неповноцінність. Згідно з результатами транскриптомного аналізу та дослідженнями профілів експресії генів, злоякісні клітини ХЛЛ найбільше подібні до зрілих В-лімфоцитів, які вже пройшли активацію антигеном. Така схожість вказує на те, що джерелом походження пухлинного клону можуть бути В-клітини пам'яті або клітини краюї зони лімфатичних фолікулів. Передбачається, що в нормальних умовах ці клітини виконують функцію підтримання імунної пам'яті, однак за наявності мутацій, епігенетичних змін або впливу факторів мікрооточення вони можуть набувати властивостей неконтрольного росту та проліферації, що призводить до формування злоякісного клону [23, 30, 31].

#### *Генетичні особливості хронічного лімфолейкозу.*

На ранніх етапах розвитку хронічного лімфолейкозу зазвичай не виявляють типових хромосомних транслокацій, які часто спостерігаються при інших В-клітинних неоплазіях. Великі структурні перебудови хромосом у

початкових стадіях трапляються рідко, що свідчить про те, що вони не є первинною подією, яка запускає трансформацію клітин. Однак у процесі прогресування захворювання зростає частота вторинних цитогенетичних змін, серед яких найпоширенішими є делеції ділянок 11q, 13q та 17p, а також інші порушення, що впливають на гени, пов'язані з апоптозом та клітинним циклом. Ці мутації асоціюються з більш агресивним перебігом і резистентністю до терапії [23, 31, 32].

*Роль рецептора В-клітини (BCR) та сигнальних шляхів у ХЛЛ.*

Сигналінг через BCR є одним із ключових механізмів, що забезпечують виживання та проліферацію клональних В-лімфоцитів при хронічному лімфоцитарному лейкозі. Активація BCR може відбуватися як через взаємодію з антигеном, так і автономно, без зовнішніх стимулів. Ця активація запускає каскад молекулярних подій, у який залучені білки SYK, BTK, PI3K/AKT та інші сигнальні компоненти, що регулюють ріст, метаболізм і виживання клітин. Активний BCR-сигналінг підтримує вживання пухлинних клітин у мікрооточенні, їхню міграцію до лімфатичних вузлів і кісткового мозку, а також підвищує резистентність до апоптозу. Взаємодія з компонентами ніші — стромальними клітинами, фолікулярними Т-хелперами та макрофагами — посилює ці ефекти, забезпечуючи захист від імунної відповіді та терапевтичного впливу. Відкриття ролі BCR у ХЛЛ стало підґрунтям для використання таргетних терапевтичних стратегій. Інгібітори BTK (наприклад, ібрутиніб) та PI3K (наприклад, іделалізіб) порушують сигнальні шляхи BCR, що веде до зниження проліферації, порушення взаємодії з мікрооточенням та активації апоптозу пухлинних клітин [33, 34, 35].

Таким чином, патогенетичні механізми хронічного лімфоцитарного лейкозу, включаючи активацію BCR-сигналінгу, взаємодію пухлинних клітин із мікрооточенням та накопичення специфічних генетичних змін, формують основу розвитку та прогресування захворювання. Розуміння цих процесів не лише пояснює клінічні прояви ХЛЛ, але й обґрунтовує використання таргетних терапевтичних стратегій.

Переходячи до наступного аспекту, важливо розглянути особливості клінічного перебігу ХЛЛ, які відображають вплив описаних патогенетичних механізмів на симптоматику, темпи прогресування та прогноз захворювання. Перед тим, як перейти до розгляду клінічного перебігу хронічного лімфолейкозу, доцільно спершу зупинитися на його класифікації, оскільки саме вона ґрунтується на клініко-гематологічних особливостях перебігу цього захворювання. Класифікації ХЛЛ за Воробйовим А.І та Бріліантом М.Д, 2001. Вона ґрунтується на клініко-гематологічних особливостях перебігу захворювання та ступені проліферації лімфоїдних клітин.

*За цією класифікацією виділяють кілька основних форм ХЛЛ:*

I. За стадіями перебігу захворювання:

- Початкова (компенсована).
- Клінічних проявів (моноклонова).
- Термінальна (поліклонова).

II. За особливостями клінічних симптомів - форми (варіанти):

- Типова.
- З млявим перебігом (доброякісна).
- Швидкопрогресуюча (злаякісна).
- Пухлинна.
- Кістково-мозкова.
- Спленомегалічна.

Клінічний перебіг цього захворювання є надзвичайно варіабельним і може коливатися від повільно прогресуючих, майже безсимптомних форм до агресивних варіантів із швидким розвитком ускладнень [36].

На ранніх етапах у більшості хворих клінічні прояви відсутні, а діагноз встановлюють випадково при проведенні загального аналізу крові, коли виявляють лімфоцитоз. У подальшому, із накопиченням пухлинних клітин у лімфоїдних органах, можуть з'являтися характерні ознаки захворювання — збільшення периферичних лімфатичних вузлів, переважно шийних,

надключичних і пахвових, а також спленомегалія чи гепатомегалія [37].

У деяких пацієнтів ХЛЛ супроводжується появою неспецифічних симптомів загальної інтоксикації, так званих В-симптомів, до яких належать підвищена пітливість уночі, невмотивована втрата маси тіла, періодичне підвищення температури тіла та загальна слабкість. У міру прогресування процесу виникають прояви пригнічення кровотворення, що пов'язано з витісненням нормальних клітин кісткового мозку лейкемічним клоном. Це призводить до розвитку анемії, тромбоцитопенії та нейтропенії, які клінічно проявляються підвищеною втомлюваністю, блідістю шкіри, схильністю до кровотеч і частими інфекційними ускладненнями [36, 38].

Серед клінічних особливостей ХЛЛ виділяється схильність до розвитку автоімунних порушень, передусім автоімунних цитопеній — автоімунної гемолітичної анемії, імунної тромбоцитопенії, рідше червоноклітинної аплазії чи нейтропенії. Частота таких ускладнень сягає приблизно 5-10 % і більше, при цьому автоімунні прояви можуть з'являтися на будь-якій стадії захворювання. Механізми включають антиген-представницьку функцію клональних лімфоцитів, порушення Т-клітинного контролю та зміну імунного мікросередовища. У клінічному плані важливо диференціювати цитопенію, зумовлену аутоімунним процесом, від такої, що зумовлена інфільтрацією кісткового мозку, оскільки це впливає на лікування та прогноз. Додатково у хворих виявляють зниження рівня імуноглобулінів (гіпогаммаглобулінемію), що підвищує ризик тяжких бактеріальних і вірусних інфекцій [13, 36].

Хронічний лімфолейкоз часто має подвійний «профіль» клінічного перебігу: тривалий безсимптомний або малосимптомний період стабільності, який у багатьох пацієнтів може тривати роки, і можливість подальшого поступового або іноді швидкого прогресування захворювання. На момент діагнозу значна частина хворих є асимптоматичною — лейкоцитоз або випадкова лімфоцитозія виявляються при рутинному загальному аналізі крові, і клінічна активність ХЛЛ може бути мінімальною довгий час. З огляду на це, у клінічній практиці широко застосовується принцип «ретельного

спостереження» для пацієнтів без симптомів або явних показань до лікування: приблизно у великій частини таких хворих захворювання зберігає індолентний характер і не потребує негайної специфічної терапії. Однак у частини пацієнтів відзначається тенденція до поступового або навіть швидкого прогресування.

Поступове прогресування у ХЛЛ зазвичай проявляється одним або кількома з наступних напрямів: поступове збільшення абсолютного числа лімфоцитів у периферичній крові (зменшення часу до подвоєння лімфоцитів), наростання лімфаденопатії або спленомегалії, появою або прогресуванням цитопеній (анемія, тромбоцитопенія), а також появою загальних симптомів (втрата маси тіла, нічна пітливість, підвищена втомлюваність). У деяких пацієнтів прогресування може бути відносно швидким, пов'язане з клональною еволюцією та накопиченням високоризикових генетичних змін, що змінює природний перебіг хвороби [7, 13, 39].

У пацієнтів з ХЛЛ можливий розвиток так званої Richter-трансформації — переходу індолентного перебігу ХЛЛ у більш агресивну лімфому. Частота цієї трансформації оцінюється приблизно у 2-10 % випадків ХЛЛ. Зазвичай трансформація відбувається через 1,8-5 років після первинного діагнозу ХЛЛ, хоча вона може трапитися і раніше. Найчастіше це перехід у форму диффузну великоклітинну В-лімфому ( $\approx 90$  % випадків), рідше — у форму, яка нагадує Ходжкінську лімфому ( $\approx 10$  %). Також, важливим показником для прогнозу вважається чи є трансформація клонально пов'язаною з попередньою ХЛЛ (тобто чи походить агресивна лімфома від того ж клітинного клону). Клонально пов'язані випадки мають гірший прогноз. Клінічно Richter-трансформація проявляється раптовим погіршенням стану: швидке збільшення лімфовузлів, наростання спленомегалії, підвищення рівня ЛДГ (лактатдегідрогенази), появою «В-симптомів» (втрата маси тіла, нічна пітливість, лихоманка), а також швидким погіршенням гематологічних показників. Прогноз при трансформації, на жаль, несприятливий: середня загальна виживаність за різними дослідженнями становить від кількох місяців до одного-двох років, залежно від стану пацієнта, попереднього лікування та

молекулярних факторів [40, 41].

Підсумовуючи особливості клінічного перебігу хронічного лімфолейкозу, слід зазначити, що основними чинниками, які зумовлюють погіршення прогнозу для пацієнтів, залишаються інфекційні ускладнення, розвиток аутоімунних процесів та трансформація захворювання у більш агресивну форму, відому як синдром Ріхтера. Саме ці ураження найчастіше визначають тяжкість клінічної картини, потребу в інтенсивнішій терапії та загальний перебіг хвороби.

### **Висновки до розділу I.**

Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) — це клональне захворювання В-лімфоцитів, що переважно вражає осіб похилого віку і характеризується значною гетерогенністю клінічного перебігу: від багаторічної клінічної стабільності до швидкого прогресування з важкими ускладненнями.

Етіологія ХЛЛ є мультифакторною: взаємодіють генетична схильність, накопичення молекулярних мутацій (наприклад, у TP53, NOTCH1 та ін.), а також фактори мікросередовища й імунної регуляції. Ці механізми визначають як індукцію клональної проліферації В-клітин, так і особливості їх функціональної дисфункції.

Патогенетичні механізми включають патологічну активацію сигнальних шляхів BCR, порушення апоптозу клональних клітин і критичні взаємодії з клітинами мікросередовища (стовбуровими клітинами, Т-лімфоцитами, макрофагами). Саме поєднання клональної нестабільності та змінених імунних взаємодій пояснює різноманіття клінічних фенотипів — від індолентних до агресивних форм.

Клінічний перебіг визначається сукупністю факторів: динамікою лімфоцитозу, наявністю цитогенетичних та молекулярних маркерів ризику, статусом IGHV і клітинно-імунними порушеннями. Суттєвими клінічними ускладненнями, що впливають на прогноз, є інфекційні стани, аутоімунні

цитопенії та можливість трансформації в агресивну лімфому (синдром Ріхтера). Ці ускладнення часто визначають потребу в зміні тактики спостереження та лікування і суттєво знижують виживаність пацієнтів.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилось на базі КНП «Міська студентська лікарня» м. Харків. Хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні. А також мною був проведений аналіз медичної документації пацієнтів у період з 2023 по 2025 роки, які вже перебували на стаціонарному лікуванні з діагнозом ХЛЛ.

Серед 130 історій хвороб пацієнтів, нами було визначено 40 медичних карт пацієнтів з діагнозом: Хронічний лімфолейкоз, віком від 60 до 84 років (середній вік становив  $71,3 \pm 4,5$  роки) обох статей.

Скринінг клініко-гематологічних показників включав морфологічні зміни у периферичній крові, кількісний склад лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, а також показники гемоглобіну та гематокриту. Оцінку ефективності терапії здійснювали на основі динаміки клінічного аналізу крові та покращення загального стану пацієнтів у процесі лікування. Лабораторні дослідження виконувалися з використанням сучасного гематологічного аналізатора H18 Light, 3-Diff, що забезпечувало високу точність та відтворюваність отриманих результатів.

Усі пацієнти або їхні законні представники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та використання клінічних даних у наукових цілях.

#### 2.1. Клінічна характеристика пацієнтів

Пацієнтів з діагнозом ХЛЛ було розподілено на дві групи:

- *перша група* включала 26 пацієнтів (65,0 %) у яких вперше діагностували ХЛЛ, без ознак прогресування або трансформації процесу (початкова стадія захворювання).

- друга група включала 14 пацієнтів (35,0 %), які перебували на повторному курсі лікування або підтримувальній терапії з наявністю ознак прогресування або рецидиву захворювання.

Критерії клінічних даних включали:

- пацієнти понад 60 років із підтвердженим діагнозом хронічного лімфолейкозу, які проходили стаціонарне лікування у зазначений період.
- пацієнти молодшого віку, особи з іншими формами лейкозів, тяжкими супутніми онкологічними або інфекційними захворюваннями, а також ті, хто відмовився від участі в дослідженні.

Дослідження проводилося з дотриманням етичних принципів і деонтологічних норм відповідно до вимог Гельсінської декларації (1964, перегляд 2013 р.) та директив Європейського Союзу (2002).

## **2.2. Клініко-лабораторні та мікроскопічні методи дослідження крові групи досліджуваних пацієнтів**

Основним лабораторним методом у даному дослідженні був клінічний аналіз крові, який дозволяє оцінити стан кровотворної системи та виявити характерні зміни, властиві хронічному лімфолейкозу. Забір біологічного матеріалу проводили переважно з капілярної крові, отриманої шляхом проколу безіменного пальця лівої руки після попередньої антисептичної обробки шкіри. Для цього використовували стерильні одноразові скарифікатори. Першу краплю крові видаляли сухим стерильним тампоном, а наступні використовували для заповнення капіляра та виготовлення мазків. У випадках, коли неможливо було набрати кров з пальця, здійснювали забір венозної крові з периферичної вени вранці, натщесерце, у пробірки з антикоагулянтом (ЕДТА).

Кров брали у спокійному стані пацієнта, натщесерце, з дотриманням усіх правил асептики та антисептики, щоб уникнути впливу фізіологічних і технічних чинників на результати аналізу. Аналіз виконували за

загальноприйнятими методиками відповідно до діючих клінічних протоколів і лабораторних стандартів.

*У клінічному аналізі крові визначали такі показники:*

1. *Гемоглобін (Hb)* — основний білок еритроцитів, що переносить кисень; при ХЛЛ його рівень часто знижується у зв'язку з розвитком анемічного синдрому. Рівень гемоглобіну визначали гемігلوبінціанідним методом із використанням стандартного набору реактивів. Результат виражали у г/л. Для хворих на хронічний лімфолейкоз характерна помірна анемія, тому рівень гемоглобіну часто знижений (переважно 90–120 г/л).

2. *Еритроцити (RBC)* — кількість зменшується пропорційно ступеню анемії. Підрахунок здійснювався у камері Горяєва після розведення крові ізотонічним розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:200. Підрахунок проводили у п'яти великих квадратах середнього ряду сітки камери. Кількість еритроцитів обчислювали за формулою:  $N = n \times 10^4 \times d$ , де  $n$  — кількість клітин,  $d$  — ступінь розведення крові (1:200). Результат виражали у  $\times 10^{12}/\text{л}$ .

3. *Гематокрит (Ht)* — показник співвідношення формених елементів до плазми крові.

4. *Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)* — зазвичай підвищується при активному перебігу захворювання. ШОЕ визначали за методом Панченкова. У градуйовану капілярну трубку вносили кров, змішану у співвідношенні 4:1 з 5% розчином цитрату натрію, і через 1 годину фіксували висоту стовпчика плазми.

5. *Лейкоцити (WBC)* — ключовий показник при ХЛЛ. Характерна виражена лейкоцитозія, іноді понад  $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ , за рахунок проліферації зрілих лімфоцитів. Лейкоцити підраховували у камері Горяєва після розведення крові 3% розчином оцтової кислоти у співвідношенні 1:20, що дозволяє лізувати еритроцити. Підрахунок проводили у 25 великих квадратах. Результат виражали у  $\times 10^9/\text{л}$ . Для хворих на ХЛЛ характерна лейкоцитоз із переважанням малих лімфоцитів.

6. *Тромбоцити (PLT)* — їх рівень часто знижений унаслідок пригнічення мегакаріоцитарного ростка. Підрахунок проводився у камері Горяєва після фарбування мазка крові за Романовським–Гімзою. У полі зору підраховували кількість тромбоцитів, що припадають на 1000 еритроцитів, далі за формулою визначали абсолютну кількість  $u \times 10^9/\text{л}$ .

7. *Час зсідання крові* — відображає коагуляційну активність цільної крові, тобто швидкість утворення згустку. Це процес переходу крові з рідкого стану в еластичний згусток унаслідок перетворення розчинного плазмового білка фібриногену на нерозчинний фібрин під час виходу крові з ушкодженої судини. Полімеризований фібрин формує тонку волокнисту сітку, яка утримує формені елементи крові, утворюючи згусток, що закриває місце пошкодження. Дослідження є скринінговим методом та визначався для оцінки стану системи згортання; у частини пацієнтів із ХЛЛ виявлялося його подовження, що свідчить про схильність до кровоточивості при зниженні кількості тромбоцитів.

Додатково вивчали *лейкоцитарну формулу*, визначаючи відсотковий склад різних клітинних елементів.

8. *Лейкоцитарна формула* — це показник, який відображає процентне співвідношення різних видів білих кров'яних клітин (лейкоцитів) у мазку крові. Визначається вона під мікроскопом під час мікроскопії забарвленого мазка крові (за Романовським-Гімзою або аналогічними методиками). Підрахунок проводять вручну, у полі зору мікроскопа, аналізуючи не менше ніж 100 клітин, а потім визначають відсоток кожного типу.

*Основні клітинні елементи, які ми оцінювали:*

- *Паличкоядерні нейтрофіли* — це молоді форми нейтрофілів, ядро яких має вигляд палички. Їх поява у великій кількості свідчить про активацію кісткового мозку у відповідь на інфекцію чи запалення. У нормі становлять близько 1–6 % усіх лейкоцитів [44, 45].

- *Сегментоядерні нейтрофіли* — це зрілі форми нейтрофілів з

ядром, розділеним на 2–5 сегментів. Вони виконують основну роль у фагоцитозі бактерій. У нормі складають 47–72 % від усіх лейкоцитів. Їх кількість збільшується при бактеріальних інфекціях і запальних процесах [44, 45].

- *Еозинофіли* — ці клітини мають двосегментне ядро та містять гранули, що забарвлюються еозином. Вони беруть участь у формуванні алергічних реакцій і знищенні паразитів. У нормі становлять 0,5–5 % від усіх лейкоцитів. Їх підвищення спостерігається при алергіях, глистних інвазіях та деяких шкірних хворобах [44, 45].

- *Базофіли* — найрідкісніші з гранулоцитів (0–1 %). Містять гістамін, гепарин та інші біологічно активні речовини, що беруть участь у розвитку запальної реакції. Їх підвищення може бути при алергічних станах, гіпотиреозі або хронічному мієлолейкозі [44, 45].

- *Лімфоцити* — основні клітини імунної системи, які відповідають за гуморальний та клітинний імунітет. У нормі складають 19–37 % лейкоцитів. Підвищення рівня лімфоцитів (лімфоцитоз) характерне для вірусних інфекцій, туберкульозу та хронічного лімфолейкозу [44, 45].

- *Моноцити* — найбільші клітини серед лейкоцитів, становлять 3–11 % від загальної кількості. Вони перетворюються на макрофаги і беруть участь у фагоцитозі старих клітин і патогенів. Їх підвищення спостерігається при затяжних інфекціях, аутоімунних процесах і лейкозах [44, 45].

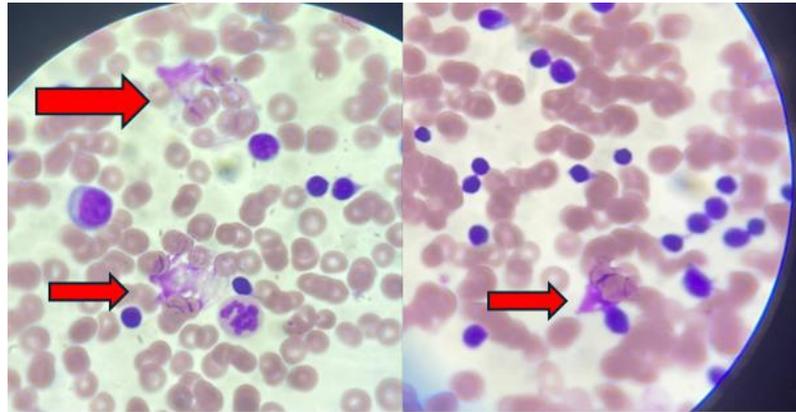
Всі ці клітини ми підраховували візуально, у мазку крові, під мікроскопом. Визначали тип кожної клітини і записували результати у вигляді процентного співвідношення, після чого розраховували абсолютну кількість кожного виду, множачи їх відсоток на загальну кількість лейкоцитів у 1 л крові.

### **Мікроскопічне дослідження мазків крові**

Під час мікроскопічного дослідження мазків крові оцінювали морфологічні зміни формених елементів. У більшості пацієнтів виявляли тіні Боткіна–Гумпрехта — зруйновані клітини лімфоцитарного ряду, що є

діагностичною ознакою хронічного лімфолейкозу.

Тіні Боткіна-Гумпрехта (іноді їх називають тінями лейкоцитів, клітинами-кошиками або Gumprecht shadows, smudge cells) — це морфологічний феномен, який часто спостерігається у мазках периферичної крові хворих на хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) представлені на рисунку 2.1.



**Рис. 2.1.** Тіні Боткіна-Гумпрехта у одного із пацієнтів.

Вони являють собою залишки зруйнованих лімфоцитів, переважно з фрагментованим або розпливчастим хроматином, які утворюються під час приготування мазка крові. У нативному стані такі структури в крові не існують, тому тіні Боткіна-Гумпрехта вважають артефактом приготування препарату, але при цьому — характерною морфологічною ознакою ХЛЛ. У нормі мембрани лімфоцитів досить еластичні, однак у пацієнтів із хронічним лімфолейкозом вони стають крихкими й легко руйнуються при механічному навантаженні — наприклад, під час розмазування краплі крові між предметним і покривним склом. Це пов'язується із порушеннями структури цитоскелета, зокрема зі зниженням експресії білка віментину, який забезпечує пружність клітинної мембрани. Унаслідок цього під час виготовлення мазка відбувається руйнування частини лімфоцитів, і на місці клітин залишаються лише тіні їхніх ядер у вигляді розпливчастих, нечітких плям — саме вони й називаються тінями Боткіна-Гумпрехта [42, 43]. Під мікроскопом такі тіні виглядають як світлі ділянки неправильної форми, іноді з залишками

хроматину, що нагадують сітчасту або волокнисту структуру. Їх кількість може варіювати — від поодиноких до значної кількості у препараті. У мазках крові пацієнтів із хронічним лімфолейкозом вони зустрічаються дуже часто, що пов'язано з високою крихкістю патологічно змінених лімфоцитів [42, 43].

З клінічної точки зору, наявність великої кількості тіней Боткіна-Гумпрехта не є самостійним діагностичним критерієм, однак їх поява має допоміжне діагностичне значення. Висока кількість таких тіней у мазку крові може свідчити про активний перебіг лімфопроліферативного процесу та значну кількість патологічно змінених лімфоцитів у кровотоці.

Деякі дослідження показують, що більша частка тіней може корелювати з менш агресивним перебігом захворювання, тоді як їх низький відсоток — із більш швидким прогресуванням і потребою у терапії [42, 43].

Тіні Боткіна-Гумпрехта є важливим морфологічним показником, який відображає ступінь крихкості лімфоцитарних мембран і дає змогу побічно оцінити стан клітинного складу периферичної крові при хронічному лімфолейкозі. Їх виявлення проводиться під час мікроскопії мазків крові, виготовлених за стандартною методикою, із подальшою морфологічною оцінкою співвідношення зрілих і патологічно змінених клітин.

Отримані результати клінічного аналізу крові аналізували у динаміці — до та після проведення терапії, що дозволяло оцінити ефективність лікування за зміною кількості лейкоцитів, гемоглобіну, тромбоцитів та нормалізацією лейкоцитарної формули.

## **Висновки до розділу II.**

У результаті проведеної роботи визначено матеріали та методи, що забезпечують наукову достовірність та об'єктивність отриманих даних. Об'єктом дослідження були пацієнти з діагнозом хронічного лімфолейкозу.

Основним методом дослідження виступав клінічний аналіз крові, який дозволив визначити основні гематологічні показники та виявити характерні зміни при даній патології. Забір крові проводився у ранковій годині натще:

переважно з периферичної вени у пробірки з антикоагулянтом, а також частково з капілярної крові пальця.

Додатково виконувалося мікроскопічне дослідження мазків периферичної крові, що дало змогу виявити морфологічні особливості клітин крові, характерні для хронічного лімфолейкозу, зокрема підвищений вміст зрілих лімфоцитів та наявність тіней Боткіна–Гумпрехта.

Застосування комплексу клініко-лабораторних та мікроскопічних методів забезпечило повноту дослідження, а використання стандартних статистичних прийомів опрацювання даних дозволило отримати достовірні результати, необхідні для подальшого аналізу особливостей клінічного перебігу хронічного лімфолейкозу.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

#### 3.1. Гематологічний моніторинг перебігу хронічного лімфолейкозу

Для оцінки особливостей перебігу ХЛЛ було проаналізовано 40 історій хвороб пацієнтів, які перебували на лікуванні у гематологічному відділенні КНП «Міська студентська лікарня» м. Харкова в період із 2023 по 2025 роки. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від стадії захворювання та характеру терапії:

**Перша група (n=26, 65%)** — пацієнти у яких вперше діагностованим ХЛЛ без ознак прогресування або трансформації процесу (початкова стадія);

**Друга група (n=14, 35%)** — пацієнти із рецидивом або ознаками прогресування, які перебували на повторному курсі лікування чи підтримувальній терапії.

Серед обстежених пацієнтів із хронічним лімфолейкозом середній вік становив від 48 до 79 років. Найбільшу частку становили пацієнти у віковій групі 70–79 років — 45 %, що узгоджується з літературними даними, де описано, що пік захворюваності на хронічний лімфолейкоз саме в такому віковому інтервалі. Дещо менше було осіб віком від 60 до 69 років — 42,5 %. Пацієнтів від 50 до 59 років налічувалося усього 10 %. Серед осіб молодше 50 років виявлено лише 2,5 %, що підтверджує переважання даної патології серед осіб старшого віку.

Таким чином, більшість випадків ХЛЛ відмічалася у пацієнтів вікової групи від 70 до 79 років, що склала 45 % (результати представлені в таблиці 3.1).

*Таблиця 3.1*

**Розподіл пацієнтів із ХЛЛ за віковими групами (n=40)**

<b>Вікова група (роки)</b>	<b>Кількість пацієнтів (осіб)</b>	<b>% від загальної кількості</b>
< 50	1	2,5

50–59	4	10
60–69	17	42,5
70–79	18	45

Як видно з таблиці 3.1., більшість обстежених належала до вікової категорії 70–79 років, що свідчить про пізню маніфестацію захворювання. Це може бути пов'язано зі зниженням імунного статусу, кумуляцією генетичних пошкоджень у клітинах крові та впливом хронічних соматичних захворювань у старшому віці.

Серед обстежених пацієнтів із хронічним лімфолейкозом переважали чоловіки — 75 % (30 осіб), тоді як жінок було 25 % (10 осіб) (результати представлені на рисунку 3.1). Такий розподіл відповідає загальним епідеміологічним тенденціям, згідно з якими хронічний лімфолейкоз частіше розвивається саме у чоловіків.

За даними літератури, частота виявлення цієї патології у чоловіків у середньому в 1,5–2 рази вища, ніж у жінок, що пов'язують із впливом гормональних, генетичних та імунних чинників.

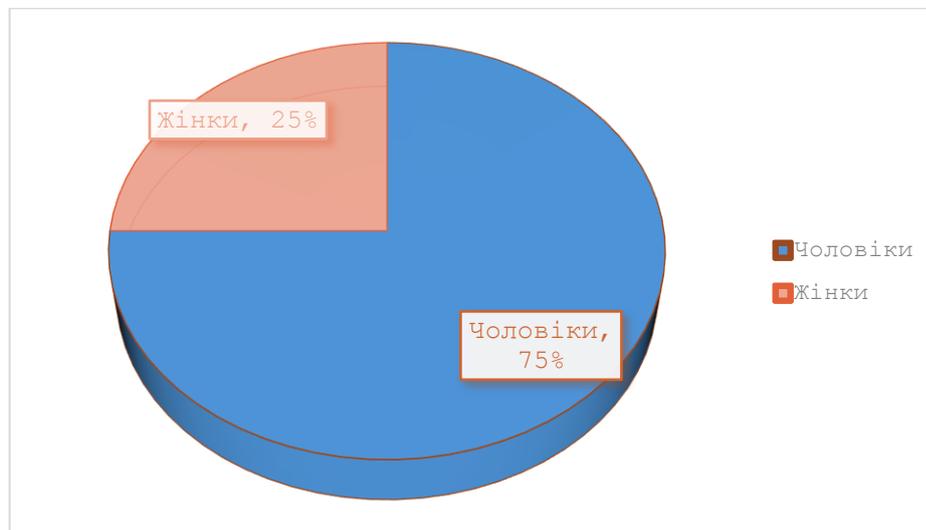


Рис. 3.1. Статевий розподіл пацієнтів із хронічним лімфолейкозом.

Отримані в ході дослідження результати підтверджують зазначену закономірність, демонструючи більшу частку чоловіків серед пацієнтів із хронічним лімфолейкозом.

У процесі дослідження було проведено оцінку клінічних проявів у пацієнтів із хронічним лімфолейкозом обох груп спостереження. Отримані результати свідчать про наявність характерних змін, що відображають ступінь прогресування захворювання. У більшості пацієнтів об'єктивному обстеженні реєструвалися збільшення лімфатичних вузлів різного ступеня вираженості, а також спленомегалія та гепатомегалія. Серед скарг пацієнти відмічали загальну слабкість, підвищену втомлюваність та зниження маси тіла. У частини хворих за лабораторними показниками відмічався анемічний синдром і схильність до інфекційних ускладнень.

Для наочності та порівняння частоти основних клінічних проявів між групами спостереження узагальнені дані наведено в таблиці 3.2. нижче.

*Таблиця 3.2*

**Клінічні ознаки пацієнтів з хронічним лімфолейкозом**

<b>Симптом / синдром</b>	<b>Перша група (n=26), %</b>	<b>Друга група (n=14), %</b>
Лімфаденопатія	73,0	100,0
Спленомегалія	42,3	78,6
Гепатомегалія	19,2	42,8
Анемічний синдром	26,9	71,4
Інфекційні ускладнення (бронхіт, пневмонія)	11,5	50,0
Пітливість, слабкість, втрата маси тіла	34,6	64,3

З даних представлених в таблиці 3.2. відмічається, що частота основних клінічних проявів ХЛЛ була вищою у пацієнтів другої групи. Це насамперед стосувалося лімфаденопатії, спленомегалії та гепатомегалії, що вказує на більш виражене ураження органів лімфатичної системи.

У першій групі клінічні ознаки захворювання мали переважно помірний характер, проявлялися менш інтенсивно й рідше супроводжувалися анемічним синдромом чи інфекційними ускладненнями.

Загальна слабкість і втрата маси тіла частіше спостерігалися у хворих

другої групи, що свідчить про більш прогресуючий перебіг патологічного процесу.

Для оцінки стану периферичної крові у пацієнтів з ХЛЛ було проведено дослідження основних гематологічних показників до та після проведення лікування. Аналіз включав визначення рівня лейкоцитів, лімфоцитів, гемоглобіну, тромбоцитів та гематокриту у двох групах обстежених.

Перша група включала пацієнтів із вперше діагностованим хронічним лімфолейкозом без ознак прогресування, друга — пацієнтів із рецидивом або ознаками прогресування, які перебували на повторному курсі терапії.

Порівняння динаміки цих показників дозволило оцінити ефективність проведеного лікування та виявити особливості змін гематологічного профілю в кожній із груп, які представлені в таблиці 3.3.

*Таблиця 3.3*

**Гематологічні показники пацієнтів з хронічним лімфолейкозом до та після лікування (M±m)**

<b>Показник</b>	<b>Перша група до лікування</b>	<b>Перша група після лікування</b>	<b>Друга група до лікування</b>	<b>Друга група після лікування</b>
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	68,4±4,7	34,5±3,9	95,6±7,3	49,8±5,1
Гемоглобін, г/л	106,7±5,2	119,3±4,1	94,1±6,3	110,7±5,6
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	128,6±8,7	174,3±10,5	98,4±7,9	142,5±9,2
Гематокрит, %	33,4±2,1	37,6±1,8	29,1±2,5	34,3±2,2

Отримані результати засвідчили позитивну динаміку після проведеної терапії у більшості пацієнтів. Найбільш помітним було зниження лейкоцитозу та відновлення рівня еритроцитів і тромбоцитів, що відображає нормалізацію кістковомозкового кровотворення.

У пацієнтів із прогресуючим перебігом ХЛЛ гематологічна відповідь була менш вираженою, що свідчить про потребу в подальшій імунохіміотерапії або таргетному лікуванні.

Для оцінки змін у формулі периферичної крові у пацієнтів із хронічним лімфолейкозом було проведено порівняльний аналіз кількісного складу основних клітинних елементів: паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів та базофілів. Отримані результати дозволяють простежити динаміку показників до та після проведення лікування у пацієнтів обох клінічних груп, результати представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

**Диференціальна діагностика показників лейкоцитарної формули крові (%) у пацієнтів з хронічним лімфолейкозом до та після лікування**

Показник	Перша група до лікування (ср. $\pm$ SD), %	Перша група після лікування (ср. $\pm$ SD), %	Друга група до лікування (ср. $\pm$ SD), %	Друга група після лікування (ср. $\pm$ SD), %
Паличкоядерні нейтрофіли	1,5 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,8	1,0 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 0,7
Сегментоядерні нейтрофіли	6,0 $\pm$ 1,5	20,0 $\pm$ 3,5	5,0 $\pm$ 1,0	15,0 $\pm$ 2,5
Еозинофіли	2,0 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,6	2,0 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 0,6
Лімфоцити	82,1 $\pm$ 3,4	61,2 $\pm$ 2,8	88,3 $\pm$ 4,1	66,5 $\pm$ 3,6
Моноцити	3,0 $\pm$ 0,8	5,0 $\pm$ 1,0	3,5 $\pm$ 0,9	5,0 $\pm$ 1,1
Базофіли	0	0	0	0

У пацієнтів з ХЛЛ за даними лейкоцитарної формули спостерігалось значне підвищення рівня лімфоцитів, що в середньому становив 80–85%, тоді як у здорових осіб цей показник зазвичай не перевищує 40%. Такий виражений лімфоцитоз є характерною лабораторною ознакою хвороби та відображає проліферацію патологічного клону зрілих лімфоцитів, які циркулюють у периферичній крові.

На тлі лімфоцитозу відмічалось зниження нейтрофільного ряду: кількість сегментоядерних нейтрофілів у середньому становила лише 5–6%, а паличкоядерних форм — близько 2–3%. Таке співвідношення пояснюється

витісненням нормальних клітин кровотворення патологічними лімфоцитами.

В той же час еозинофіли, моноцити та базофіли залишалися на межі нижньої норми.

Після проведення лікування спостерігалася позитивна динаміка показників: рівень лімфоцитів знижувався, тоді як кількість сегментоядерних нейтрофілів поступово збільшувалася. Це свідчить про часткове відновлення нормального співвідношення клітин у периферичній крові та підтверджує ефективність терапії.

При морфологічному дослідженні мазків периферичної крові у більшості пацієнтів переважали дрібні морфологічнозрілі лімфоцити. Вони мали щільне, темно-фіолетове ядро округлої або овальної форми та вузький обідок блідої цитоплазми. Характерною ознакою був виражений ядерно-цитоплазматичний дисбаланс, що вказував на проліферативну активність патологічних клітин. У мазках крові спостерігалися численні тіні Боткіна–Гумпрехта — зруйновані лімфоцити, які є типовою морфологічною ознакою хронічного лімфолейкозу.

Також виявлялися ознаки анемії, що проявлялися у вигляді анізоцитозу (варіабельність розмірів еритроцитів) та пойкилоцитозу (зміна форми еритроцитів). У поодиноких випадках визначалися плазматичні клітини, що свідчить про активацію гуморальної ланки імунної відповіді.

Після проведеного лікування морфологічна картина крові у більшості хворих як і в першій групі (з вперше діагностованим ХЛЛ без ознак прогресування), так і другої групи (з рецидивом або ознаками прогресування) демонструвала позитивну динаміку. Відмічалася відновлення клітинної різноманітності, зменшення лімфоцитозу, зростання кількості нейтрофілів, зменшення кількості тіней Боткіна–Гумпрехта та поступова нормалізація лейкоцитарного співвідношення. Це вказує на покращення процесів кровотворення та зниження лімфопроліферативної активності після терапії.

### Висновки до розділу III.

Проведений гематологічний моніторинг пацієнтів з ХЛЛ дав змогу всебічно оцінити особливості перебігу захворювання залежно від стадії та ефективності проведеної терапії. Встановлено, що серед обстежених переважали пацієнти чоловічої статі, що узгоджується з епідеміологічними даними щодо більшої частоти ХЛЛ серед чоловіків.

Клінічний аналіз показав, що для більшості хворих були характерними анемічний та інтоксикаційний синдроми, збільшення периферичних лімфатичних вузлів, спленомегалія та гепатомегалія. Ці ознаки вказують на системний характер ураження лімфоїдної тканини та прогресування патологічного процесу. У гематологічних показниках відзначався виражений лейкоцитоз і лімфоцитоз з різким зниженням нейтрофілів, а також помірна анемія та тромбоцитопенія. Після проведеної терапії спостерігалась позитивна динаміка, яка проявлялась у зменшенні кількості лейкоцитів, поступовим відновлення рівня гемоглобіну, тромбоцитів і нейтрофілів, що підтверджує ефективність лікування.

У лейкоцитарній формулі в обох групах до лікування спостерігалось значне переважання лімфоцитів (80–85%) при низькому рівні сегментоядерних (5–6%) та паличкоядерних (2–3%) нейтрофілів. Після лікування кількість сегментоядерних нейтрофілів поступово зростала, тоді як частка лімфоцитів зменшувалася, що свідчить про стабілізацію гематологічного профілю.

Морфологічне дослідження крові підтвердило наявність дрібних зрілих лімфоцитів з щільним темно-фіолетовим ядром та вузьким обідком цитоплазми, тіней Боткіна–Гумпрехта, а також ознак анемії, анізоцитозу й пойкилоцитозу. Після лікування спостерігалось зменшення кількості тіней Боткіна–Гумпрехта, збільшення кількості нейтрофілів, поява клітинної різноманітності та нормалізація морфологічної картини крові.

Отримані результати переконливо свідчать, що систематичний

гематологічний моніторинг є надзвичайно інформативним і чутливим інструментом, який дозволяє не лише своєчасно виявляти навіть мінімальні зміни у складі крові, а й об'єктивно оцінювати ефективність проведеної терапії, прогнозувати подальший перебіг захворювання та контролювати стан пацієнтів у динаміці. Застосування такого підходу має важливе практичне значення, адже дає змогу підвищити точність діагностики, оптимізувати лікувальну тактику та покращити якість життя пацієнтів із хронічним лімфолейкозом.

## ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуального наукового завдання клінічної лабораторної діагностики, спрямованого на удосконалення гематологічного моніторингу перебігу ХЛЛ.

1. Проведено патентно-інформаційний пошук і аналіз сучасних наукових джерел, що дало змогу систематизувати дані про етіологію, патогенез, епідеміологічні особливості та клінічний перебіг хронічного лімфолейкозу. Узагальнення літератури показало, що ХЛЛ є найпоширенішою формою лейкозів у дорослих, характеризується повільним прогресуванням, імунними порушеннями та високою варіабельністю клінічних проявів.

2. Встановлено, що провідним діагностичним методом при ХЛЛ залишається клінічний аналіз крові, який дозволяє оцінити динаміку кількості лімфоцитів, гемоглобіну, тромбоцитів та інших формених елементів, що є важливим показником для контролю перебігу хвороби.

3. Доведено, що гематологічний моніторинг дає змогу своєчасно виявляти зміни, пов'язані з прогресуванням патологічного процесу, визначати ефективність проведеної терапії та прогнозувати подальший перебіг захворювання. Зокрема, підвищення абсолютної кількості лімфоцитів, розвиток анемічного та тромбоцитопенічного синдромів є основними маркерами активізації процесу.

4. Під час дослідження крові у пацієнтів із ХЛЛ встановлено, що тривала лімфоцитозна реакція супроводжується поступовим зниженням рівня еритроцитів і гемоглобіну, а також змінами показників лейкоцитарної формули. Ці зміни свідчать про наростання клональної активності пухлинних лімфоцитів і розвиток вторинних ускладнень.

5. Визначено, що систематичний лабораторний контроль є обов'язковою складовою спостереження за пацієнтами з ХЛЛ, оскільки він дозволяє не лише оцінити стадію захворювання, а й своєчасно коригувати лікувальну тактику.

Отже, проведене дослідження підтвердило важливість комплексного підходу до лабораторного моніторингу хронічного лімфлейкозу. Застосування клініко-гематологічних методів дослідження забезпечує своєчасне виявлення прогресування хвороби, оцінку ефективності терапії та сприяє підвищенню якості життя пацієнтів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Крячок І. А., Перехрестенко Т. П. Можливості ібрутинібу в лікуванні пацієнтів із хронічним лімфоїдним лейкозом. *Health-UA*. 2019. URL: <https://health-ua.com/article/43379-mozhlivost-brutinbu-v-lkuvann-patcntv-z-hronchnim-lmfodnim-lejkozom-talmfom> (дата звернення: 22.11.2025).
2. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз» : Наказ МОЗ України від 09.09.2022 р. № 1635. URL: <https://lnk.ua/LVbrmD9Vy> (дата звернення: 22.11.2025).
3. Strati P., Shanafelt T. D. Chronic Lymphocytic Leukemia. 2018. URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-lymphocytic-leukemia/diagnosis-treatment/drc-20352433> (Date of access: 27.11.2025).
4. Jain P., Keating M. Chronic lymphocytic leukaemia. *The Lancet*. 2024. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00595-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00595-6/abstract) (Date of access: 27.11.2025).
5. Хиць А. Р. Хронічний лімфолейкоз: клінічні рекомендації ESMO 2020 р. *Український медичний часопис*. 2021. URL: [www.umj.com.ua/uk/publikatsia-205685-hronichnijlimfolejkoz-klinichni-rekomendatsiyi-esmo-2020-r](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-205685-hronichnijlimfolejkoz-klinichni-rekomendatsiyi-esmo-2020-r) (дата звернення: 22.11.2025).
6. Клінічна лабораторна діагностика : підручник / Л. Є. Лаповець та ін. Київ : Медицина, 2019. 472 с.
7. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am. J. Hematol.* 2021. Vol. 96(12). P. 1679–1705. DOI: 10.1002/ajh.26367.
8. World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors. 5th ed. 2022. URL: [https://www.researchgate.net/publication/364568033\\_The\\_5th\\_Edition\\_of\\_the\\_World\\_Health\\_Organization\\_Classification\\_of\\_Hematolymphoid\\_Tumors](https://www.researchgate.net/publication/364568033_The_5th_Edition_of_the_World_Health_Organization_Classification_of_Hematolymphoid_Tumors) (Date of access: 27.11.2025).

9. ESMO Clinical Practice Guidelines: Chronic Lymphocytic Leukaemia / B. Eichhorst et al. *Ann. Oncol.* 2021. Vol. 32. P. 23–37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091559/> (Date of access: 27.11.2025).
10. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / W. G. Wierda et al. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2024. Vol. 22(3). P. 175–204. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0018.
11. Eden R. E., Coviello J. M. Chronic Myeloid Leukemia. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/> (Date of access: 27.11.2025).
12. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз». 2022. URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/hronichnyj-limfoйдnyj-lejkoz/> (дата звернення: 22.11.2025).
13. Хронічний лімфоїдний лейкоз (ХЛЛ) : Настанова 00320. Вид. офіц. 2017. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3201> (дата звернення: 22.11.2025).
14. Устінов О. В. Клінічний протокол високоспеціалізованої допомоги при хронічному лімфоїдному лейкозі. *Український медичний часопис.* 2016. URL: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-98413-klinichnij-protokol-visokospetsializovanoyi-dopomogi-pri-hronichnomu-limfoйдnomu-lejkozi> (дата звернення: 22.11.2025).
15. Trends in Disease Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia at the Global, Regional, and National Levels From 1990 to 2019, and Projections Until 2030: A Population-Based Epidemiologic Study / Y. Ou et al. *Front Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 840616. DOI: 10.3389/fonc.2022.840616.
16. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2025 update on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Am. J. Hematol.* 2025. Vol. 100(3). P. 450–480. DOI: 10.1002/ajh.27546.
17. Лукавецький Л. М. Хронічна лімфоцитарна лейкемія: від розпачу до надії. *Онкологія. Гематологія. Хіміотерапія.* 2020. № 1(62). URL:

<https://health-ua.com/article/50055-hronchna-lmfotcitarna-lejkemya-vdrozpachudonad> (дата звернення: 22.11.2025).

18. Коваль С. В., Родіонова Н. К. Дослідження динаміки онкогематологічних захворювань у дорослого населення України у віддалений період після аварії на ЧАЕС. 2022. URL: <https://www.oncology.kiev.ua/article/10153/doslidzhennya-dinamiki-onkogematologichnix-zaxvoryuvan-u-doroslogo-naselennya-ukraini-u-viddalenij-period-pislya-avarii-na-chaes> (дата звернення: 22.11.2025).

19. Global burden of chronic lymphocytic leukemia from 1990 to 2021 / C. Chen et al. *Frontiers in Oncology*. 2024. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12612519/> (Date of access: 27.11.2025).

20. Tahir H., Anwar M. Z., Chitkara A. CLL-922: Trends in chronic lymphocytic leukemia mortality: A 25-year US population-based analysis (1999–2023). *Chronic Lymphocytic Leukemia*. 2025. Vol. 25(1). P. S533. URL: [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(25\)01872-5/abstract](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(25)01872-5/abstract) (Date of access: 27.11.2025).

21. Zablotska L. B. Radiogenic risks of chronic lymphocytic leukemia: new evidence and a path for moving forward / University of California. San Francisco, USA, 2023.

22. Whole-genome sequencing of chronic lymphocytic leukemia identifies subgroups with distinct biological and clinical features / P. Robbe et al. *Nat. Genet.* 2022. Vol. 54(11). P. 1675–1689. DOI: 10.1038/s41588-022-01211-y.

23. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies / J. Delgado et al. *Haematologica*. 2020. Vol. 105(9). P. 2205–2217. DOI: 10.3324/haematol.2019.236000.

24. Different prognostic impact of recurrent gene mutations in chronic lymphocytic leukemia depending on IGHV gene somatic hypermutation status: a study by ERIC in HARMONY / L. Mansouri et al. *Leukemia*. 2023. Vol. 37(2). P. 339–347.

25. The pivotal role of viruses in the pathogeny of chronic lymphocytic leukemia: Monoclonal (type 1) IgG K cryoglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia diagnosis in the course of a human metapneumovirus infection / J. Barben et al. 2021. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7830454/> (Date of access: 27.11.2025).
26. Programmed cell death 1 expression and Epstein-Barr virus infection in chronic lymphocytic leukaemia: a prospective cohort study / E. Grywalska et al. *Cancer Manag Res.* 2019. Vol. 11. P. 7605–7618. DOI: 10.2147/CMAR.S212069.
27. Expression of CTLA-4 and CD86 antigens and Epstein-Barr virus reactivation in chronic lymphocytic leukemia—any link with known prognostic factors? / E. Grywalska et al. *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14(3). P. 672. DOI: 10.3390/cancers14030672.
28. Мутації гена NOTCH1 при хронічній лімфоцитарній лейкемії / Н. І. Білоус та ін. *Клінічна онкологія*. 2017. № 2. С. 47–50.
29. Occupational Exposure to Pesticides and Chronic Lymphocytic Leukaemia in the MCC-Spain Study / Y. Benavente et al. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2020. Vol. 17(14). P. 5174.
30. Direct in vivo evidence for increased proliferation of CLL cells in lymph nodes compared to bone marrow and peripheral blood / T. M. Herndon et al. *Leukemia*. 2017. Vol. 31(6). P. 1340–1347. DOI: 10.1038/leu.2017.11.
31. Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2020. Vol. 60(4). P. 146–158. DOI: 10.3960/jslrt.20036.
32. Insights into genetic aberrations and signalling pathway interactions in chronic lymphocytic leukemia: from pathogenesis to treatment strategies / A. Sobczyńska-Konefał et al. *Biomark. Res.* 2024. Vol. 12(1). P. 162. DOI: 10.1186/s40364-024-00710-w.
33. Schmid V. K., Hobeika E. B cell receptor signaling and associated pathways in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Front Oncol.* 2024. Vol. 14. P. 1339620. DOI: 10.3389/fonc.2024.1339620.

34. Koehrer S., Burger J. A. Chronic Lymphocytic Leukemia: Disease Biology. *Acta Haematol.* 2024. Vol. 147(1). P. 8–21. DOI: 10.1159/000533610.
35. Ferrer G., Montserrat E. Critical molecular pathways in CLL therapy. *Mol. Med.* 2018. Vol. 24(1). P. 9. DOI: 10.1186/s10020-018-0001-1.
36. Emadi A., Law J. Y. Chronic lymphocytic leukemia (CLL). *MSD Manual Professional Edition.* 2024. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukemias/chronic-lymphocytic-leukemia-ctl> (Date of access: 27.11.2025).
37. Chronic Lymphocytic Leukemia / S. K. R. Mukkamalla et al. *StatPearls Publishing.* 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/> (Date of access: 27.11.2025).
38. Gregory S. Y. Chronic lymphocytic leukemia: What symptoms to track during treatment. 2025. URL: <https://mcpress.mayoclinic.org/managing-ctl/chronic-lymphocytic-leukemia-what-symptoms-to-track-during-treatment/> (Date of access: 27.11.2025).
39. How I Manage Chronic Lymphocytic Leukemia / P. Nasnas et al. *Hematol. Rep.* 2023. Vol. 15(3). P. 454–464. DOI: 10.3390/hematolrep15030047.
40. Cytogenomic features of Richter transformation / R. Woroniecka et al. *Mol. Cytogenet.* 2023. Vol. 16(1). P. 31. DOI: 10.1186/s13039-023-00662-0.
41. Condoluci A., Rossi D. Biology and treatment of Richter transformation. *Front Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 829983. DOI: 10.3389/fonc.2022.829983.
42. Susman D., Price R., Kotchetkov R. Lymphocytosis with Smudge Cells Is Not Equivalent to Chronic Lymphocytic Leukemia. *Case Rep. Oncol.* 2021. Vol. 14(2). P. 950–956. DOI: 10.1159/000516748.
43. Prognostic significance of smudge cell percentage in chronic lymphocytic leukemia. Facts or artifacts? Methodological considerations and literature review / A. L. Gioia et al. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2022. Vol. 60(11). P. e246–e249. DOI: 10.1515/cc1m-2022-0658.

44. From complexity to consensus: A roadmap for neutrophil classification / L. G. Ng et al. *Immunity*. 2025. Vol. 58(8). P. 1890–1903. DOI: 10.1016/j.immuni.2025.07.011.

45. Tigner A., Ibrahim S. A., Murray L. V. *Histology, White Blood Cell. Treasure Island (FL)*. 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085295/> (Date of access: 27.11.2025).