

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОВАЛЬ ВІКТОРІЯ АНДРІЇВНА

УДК: 616.155.392-036.1-06:616.24-037]-07-053.2(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ
ПОШКОДЖЕННЯ АЕРОГЕМАТИЧНОГО БАР'ЄРУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ З
ГОСТРОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

за спеціальністю 228 – «Педіатрія»,
спеціалізація «Педіатрія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В.А. Коваль

Науковий керівник: Макєєва Наталія Іванівна,
доктор медичних наук, професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Коваль В.А. Діагностичне та прогностичне значення маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру легень у дітей з гострою лейкемією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія». – Харківський національний медичний університет, Харків, 2024.

За даними національного Канцер-реєстру та міжнародними базами даних гостра лейкемія (ГЛ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням у дитячій популяції. За даними American Cancer Society, США (2023) ГЛ складає близько третини усіх форм раку у дітей. Завдяки впровадженню сучасних протоколів за останні десятиліття відмічається значний прогрес у діагностиці та лікуванні цієї патології. Проте проблема залишається далекою від остаточного вирішення. Не зважаючи на покращення прогнозу та зниження летальності ГЛ за звітами Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), США, навіть ті, хто досяг ремісії все ще мають вищу смертність в довготривалій перспективі порівняно з загальною популяцією. Перебіг хвороби та хіміотерапевтичне лікування лейкемії викликає серйозні ускладнення, що впливають на прогноз ГЛ. За деякими дослідженнями, смертність від ускладнень ГЛ у дітей може перевищувати смертність від рецидиву лейкемії.

Відповідно до попередніх наукових досліджень, ураження легень у дітей з ГЛ є типовим під час проведення хіміотерапії. Серед документованих випадків інфекцій, дихальна система є одним з найхарактерніших локусів. Також наявні наукові дослідження, які вказують на те, що тяжкість пневмонії та розповсюдженість легеневих інфільтратів на початковому етапі хіміотерапії мають прогностичне значення для ранньої летальності у пацієнтів з ГЛ. Навіть у періоді тривалої ремісії ГЛ можуть залишатися віддалені легеневі ускладнення, що вимагають додаткових програм скринінгу для діагностики та розробки реабілітаційних заходів для таких пацієнтів.

Метою дослідження було удосконалення діагностики та прогнозування пошкодження легень у дітей з ГЛ шляхом вивчення структурно-функціональних змін компонентів аерогематичного бар'єру (АГБ).

На першому етапі залучено 89 дітей з ГЛ, які проходили лікування в гематологічному відділенні КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16», Харківської міської ради. Критерії включення до першого етапу включали передбачали підтверджений діагноз ГЛ, вік пацієнтів від 1 місяця до 17 років, підписану згоду батьків та/або пацієнтів. До критеріїв виключення відносили відмову батьків або/та пацієнтів від участі у дослідженні. На першому етапі було проаналізовано анамнестичні дані, вивчалися клінічні особливостей маніфестації та перебігу гострої лейкемії, клінічна характеристика основних ускладнень ГЛ під час протокольного лікування.

До другого етапу відібрано 51 дитину з ГЛ для поглибленого обстеження, яке включало оцінку функції зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографії та визначення маркерів пошкодження АГБ, а саме рівнів загальних фосфоліпідів (ЗФЛ), IL-6 у конденсаті повітря, що видихається (КВП), як маркерів пошкодження епітеліальний компоненту, TGF- β у КВП, як маркера пошкодження інтерстиціального компоненту, а також рівень сироваткового VEGF-A, як маркера пошкодження ендотеліального компоненту. Критерії включення до другого етапу дослідження передбачали верифікований діагноз ГЛ, вік хворих від 6 до 17 років, підписану згоду батьків та/або пацієнтів. Критерії виключення з дослідження включали вік пацієнтів до 6 років, відмову батьків або/та пацієнтів підписати згоду, наявність діагностованих хронічних захворювань легень або порушень ендотеліальної функції до маніфестації ГЛ, спадкові захворювання, що впливають на структуру функціонування дихальної системи, включаючи муковісцидоз, підтверджені первинні імунодефіцити. На даному етапі діти з ГЛ були розподілені на групи. До 1А групи увійшли 27 дітей з ГЛ на початку проведення хіміотерапії (на 7-14й день лікування), з яких 15 було обстежено в динаміці під час підтримуючої терапії (група 1Б). До 2-ої

групи залучено 27 дітей з ГЛ, які завершили повний курс програмного лікування та мали підтверджену ремісію протягом щонайменше двох років. Група контролю складалася з 15 практично здорових дітей.

Третій етап полягав у динамічному нагляді за пацієнтами з другого етапу та вивченні катамнестичних даних медичної документації з реєстрацією частоти легневих ускладнень та наслідків основного захворювання. Група катамнестичного нагляду включала 42 дитини у періоді ремісії ГЛ від двох років та більше.

Для досягнення поставлених завдань, крім обстеженням за стандартом методи дослідження включали: інструментальні з проведенням спірографічного дослідження, у дітей в ремісії проводилася повторна оцінка функції зовнішнього дихання після проби з фізичним навантаженням; лабораторні, а саме визначення рівнів фосфоліпідів у конденсаті повітря, що видихається, спектрофотометрично методом тонкошарової хроматографії, визначення рівнів IL-6, TGF- β у конденсаті повітря, що видихається (КВП), та сироваткового VEGF-A методом імуноферментного аналізу. Для аналізу результатів дослідження використовувалися параметричні та непараметричні методи одномірної та багатомірної статистики.

За клініко-анамнестичними даними на першому етапі дослідження найхарактернішими ускладненнями ($p < 0,05$) під час програмного лікування були гематологічні ускладнення (100%), легневі ускладнення (87,6%) та ускладнення шлунково-кишкового тракту (96,6%). Відносно рідше ($p < 0,05$) у обстежених дітей зустрічалися ускладнення ГЛ з боку сечовивідної системи (52,8%), нервової системи (46,1%), серцево-судинної системи (50,6%) та інші.

На другому та третьому етапах дослідження було виявлено, що легневі ускладнення у обстежених дітей з ГЛ вірогідно частіше реєструвалися під час протоколів лікування ($p < 0,001$) та склали 87,5%. Клінічні варіанти легневих ускладнень у дітей з ГЛ під час програмного лікування включали гострий бронхіт (60,8%), пневмонія (49,2%), епізоди бронхообструкції (21,6%), інтерстиціальна пневмонія (2,0%), плеврит (3,9%), пневмоторакс

(5,9%), інфільтрація легень бластними клітинами (2,0%) та дихальна недостатність (11,8%); а у дітей у періоді довготривалої ремісії ГЛ – легеневий фіброз (7,1%), пневмонія (4,8%), епізод бронхообструкції (2,4%), бронхіальна астма (7,1%) та рецидивуючий бронхіт (7,1%).

За даними дослідження ФЗД у дітей з ГЛ, визначено, що незважаючи на те, що медіани (Me) спірографічних показників відповідали нормативним, на початку хіміотерапії було виявлено обструктивні порушення у 28,6% дітей, рестриктивні – у 9,5% дітей, а у періоді довготривалої ремісії ГЛ обструктивні порушення відмічалися у 12,0% дітей, рестриктивних порушення – у 12,0% дітей. Підтверджено прогностичне значення показника МОШ75 у дітей з ГЛ. Зниження МОШ75 <76,4% на початку хіміотерапії підвищувало ризик розвитку бронхообструкції у дітей з ГЛ у 12,5 разів (RR 12,5 (95CI% 1,8-85,9)). У всіх дітей у періоді ремісії гострої лейкемії при наявності рестриктивних змін за даними спірографії виявлено формування фіброзу легень (підтвердженого на комп'ютерній томографії), при наявності обструктивних змін – бронхіальної астми. Це підтверджує діагностичне значення ФЗД у даної когорти пацієнтів.

За результатами статистичного аналізу, вірогідне підвищення рівнів маркерів пошкодження епітеліального (IL-6 та ЗФЛ), інтертиціального (TGF- β) та ендотеліального (VEGF-A) компонентів АГБ у дітей з ГЛ під час програмного лікування (всі $p_{1A-K} < 0,05$). В динаміці відмічалось достовірне зниження рівнів ЗФЛ, IL-6 та TGF- β під час підтримуючої терапії (всі $p_{1A-1B} < 0,05$) та після повного завершення програмного лікування (всі $p_{1A-2} < 0,05$). Але всі ці маркери не досягали значень нормальних показників здорових дітей (всі $p_{2-C} < 0,05$). Рівні VEGF-A залишаються однаково вірогідно підвищеними на всіх стадіях ГЛ ($p_{1A-1B} > 0,05$; $p_{1A-2} > 0,05$). Це свідчить про наявність пошкодження компонентів АГБ, що стає фоном для розвитку легневих ускладнень у дітей на всіх етапах програмного лікування та у періоді ремісії ГЛ.

Взаємозв'язок між вивченими маркерами пошкодження АГБ та формуванням легеневих ускладнень також підтверджується тим фактом, що під час хіміотерапії рівні ЗФЛ та ІЛ-6, у періоді довготривалої ремісії рівні ЗФЛ, ІЛ-6, TGF- β , VEGF-A статистично значуще вищі при наявності легеневих ускладнень в відповідному періоді ГЛ (всі $p < 0,05$). Одержані дані дають змогу вважати показники ЗФЛ, ІЛ-6, TGF- β , VEGF-A маркерами пошкодження компонентів АГБ у дітей з ГЛ.

У роботі за допомогою ROC-аналізу підтверджено діагностично-прогностичне значення маркерів пошкодження АГБ для формування легеневих ускладнень у дітей з гострою лейкемією під час протоколів лікування. Такими показниками є рівні на початку хіміотерапії ЗФЛ $>132,15$ ммоль/л (AUC = 0,968; Чутливість 90,5%; Специфічність 100,0%), ІЛ-6 $>47,64$ пг/мл (AUC = 0,952; Чутливість 85,7%; Специфічність 100,0%). Рівні ІЛ-6 $>52,08$ пг/мл на початку хіміотерапії мають прогностичне значення для розвитку пневмонії (AUC 0,843; Чутливість 100,0%; Специфічність 78,6%) у дітей з ГЛ під час протоколів програмного лікування.

Згідно результатів дослідження діагностично-прогностичне значення для формування віддалених легеневих ускладнень мають рівні ЗФЛ у КВП $>131,16$ ммоль/л (AUC = 0,857; Чутливість 100,0%; Специфічність 85,0%), рівні ІЛ-6 у КВП $>25,19$ пг/мл (AUC = 0,891; Специфічність 80,0%; Специфічність 95,5%), рівні TGF- β $>22,14$ у КВП (AUC = 0,904; Чутливість 71,4%; Специфічність 95,0%), рівні сироваткового VEGF-A $>196,28$ пг/мл (AUC = 0,900; Чутливість 85,7%; Специфічність 95,0%) після завершення програмного лікування. Рівні ЗФЛ у КВП $>138,12$ ммоль/л (AUC = 0,860; Чутливість 100%; Специфічність 80%), рівні сироваткового VEGF-A $>198,66$ пг/мл (AUC 0,920; Чутливість 100,0%; Специфічність 88,0%) після завершення програмного лікування мають діагностично-прогностичне значення для формування фіброзу легень у довготривалій ремісії.

Ключові слова: гостра лейкемія, аерогематичний бар'єр, легеневі ускладнення, конденсат повітря, що видихається, функція зовнішнього дихання, спірографія, ендотеліальна дисфункція, фосфоліпіди, сурфактант, цитокіни, IL-6, TGF- β , VEGF-A, пневмонія, легеневий фіброз, діти

ABSTRACT

Koval V.A. Forecasting «Diagnostic and prognostic value of damage markers of the blood-air barrier of the lungs in children with acute leukemia». – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 228 «Pediatrics», specialization «Pediatrics». – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2024.

According to the National Cancer Registry and international databases, acute leukemia (AL) is the most common cancer in children. According to the American Cancer Society data, USA (2023), AL accounts for about one-third of all forms of cancer in children. The introduction of modern protocols has improved the diagnosis and treatment of this pathology in recent decades. However, the problem remains far from a final solution. Despite the improved prognosis and reduced mortality of AL Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), USA declares that even patients who achieved remission still have a higher long-term mortality compared to the general population. The course of the disease and chemotherapy causes serious complications that affect the prognosis of AL. Up to date, mortality from complications of AL in children may exceed mortality from relapse of leukemia.

Previous studies proved that lung complications in children with AL are typical during chemotherapy. Among the documented cases of infections, the respiratory system is one of the most typical loci. In addition, some scientific studies indicated that the severity of pneumonia and the prevalence of pulmonary infiltrates at the initial stage of chemotherapy have prognostic value for early mortality in patients with AL. Even AL survivors may have persistent pulmonary complications,

requiring additional screening programs for diagnosis and the development of rehabilitation programs for such patients.

The purpose of the study was to improve the diagnosis and prognosis of lung damage in children with AL by studying the structural and functional changes in the components of the blood-air barrier (BAB).

At the first stage of the study, 89 children with AL were involved, who were treated in the hematology department of the City Clinical Children's Hospital No. 16, Kharkiv. Inclusion criteria for the first stage included a confirmed diagnosis of AL, age of patients from 1 month to 17 years, signed consent of parents and/or patients. Exclusion criteria included the refusal of parents and/or patients to participate in the study. At the first stage, anamnestic data were analyzed, clinical features of the manifestation and course of acute leukemia, clinical characteristics of the main complications of AL during treatment protocols were studied.

For the second stage, 51 children with AL were selected for an in-depth examination, which included the assessment of the lung function using spirometry and the determination of markers of BAB damage, namely the levels of total phospholipids (PL), IL-6 in the exhaled breath condensate (EBC), as markers of damage to the epithelial component, TGF- β in EBC, as a marker of damage to the interstitial component, as well as the level of serum VEGF-A, as a marker of damage to the endothelial component. Criteria for inclusion in the 2nd stage of the study included a verified diagnosis of AL, age of patients from 6 to 17 years, signed consent of parents and/or patients. Exclusion criteria from the study included the refusal of parents and/or patients to sign consent, patient's age less than 6 years, the presence of diagnosed chronic lung diseases or endothelial function disorders before the manifestation of AL, hereditary diseases affecting the structure of the functioning of the respiratory system, including cystic fibrosis, confirmed primary immunodeficiencies. At this stage, children with AL were divided into groups. Group 1A included 27 children with AL at the beginning of chemotherapy (on the 7-14th day of treatment), of which 15 were examined in dynamics during maintenance therapy (group 1B). The 2nd group included 27 AL survivors who

completed a total course of treatment protocols and had a confirmed remission for at least two years. The control group consisted of 15 practically healthy children.

The third stage consisted of the dynamic supervision of patients from the second stage and the study of catamnestic data of medical documentation with registration of the frequency of pulmonary complications and outcomes of the main disease. The group of catamnestic supervision included 42 AL survivors aged 6-17 years in the period of remission of AL for two years or more.

In addition to standard examinations, the research methods included: instrumental ones with spirometry and extra lung function assessment after a physical exercise test for children in remission; laboratory ones with determination of the levels of phospholipids in the EBC spectrophotometrically by the method of thin-layer chromatography, determination of the levels of IL-6, TGF- β in the EBC, and serum VEGF-A by the enzyme immunoassay method (ELISA). Parametric and non-parametric methods of univariate and multivariate statistics were used for data analysis.

According to the clinical and anamnestic data at the first stage of the study, the most frequent complications ($p < 0.05$) during therapy protocols were hematological complications (100%), pulmonary complications (87.6%) and complications of the gastrointestinal tract (96.6%). Relatively less often ($p < 0.05$) the examined children with AL had urinary system complications (52.8%), nervous system complications (46.1%), cardiovascular system complications (50.6%) and others.

At the second and third stages of the study, it was found that pulmonary complications in the examined children with AL were more likely to be registered during treatment protocols ($p < 0.001$) and were 87.5%. Clinical variants of pulmonary complications in children with AL during treatment protocol included acute bronchitis (60.8%), pneumonia (49.2%), episodes of broncho-obstruction (21.6%), interstitial pneumonia (2.0%), pleurisy (3.9%), pneumothorax (5.9%), lung infiltration by blast cells (2.0%) and respiratory failure (11.8%); and in children in the period of long-term remission of AL – pulmonary fibrosis (7.1%), pneumonia

(4.8%), episode of broncho-obstruction (2.4%), bronchial asthma (7.1%) and recurrent bronchitis (7.1 %).

According to the data of lung function study in children with AL, it was determined that even though the medians (Me) of spirometry indicators correspond to the normative ones, at the beginning of chemotherapy, obstructive disorders were found in 28.6% of children, restrictive disorders were found in 9.5% of children, and in AL survivors obstructive disorders were noted in 12.0% of children, restrictive disorders were found in 12.0% of children. The prognostic value of the MEF75 index in children with AL was confirmed. A decrease in MEF75 $<76.4\%$ at the beginning of chemotherapy increased the risk of wheezing in children with AL (RR 12.5 (95CI% 1.8-85.9)). In AL survivors in the presence of restrictive changes in lung function revealed the formation of lung fibrosis, in the presence of obstructive changes, bronchial asthma. This confirms the diagnostic value of lung function in this cohort of patients.

According to the results of statistical analysis, a significant increase in the levels of damage markers of epithelial (IL-6 and PL), interstitial (TGF- β) and endothelial (VEGF-A) components of BAB in children with AL during chemotherapy (all $p_{1A-K}<0.05$) was found. In the dynamics, there was a decrease in the levels of PL, IL-6 and TGF- β in EBC during maintenance therapy (all $p_{1A-1B}<0.05$) and after the completion of the treatment protocols (all $p_{1A-2}<0.05$). However, levels of all these markers did not reach the values of the levels of healthy children (all $p_{2-C}<0.05$). Serum VEGF-A levels remain equally high at all periods of AL ($p_{1A-1B}>0.05$; $p_{1A-2}>0.05$). This indicates the presence of damage to the components of BAB, which becomes the background for the development of pulmonary complications in children at all stages of treatment protocols and in AL survivors.

The relationship between the studied markers of BAB damage and the formation of pulmonary complications was confirmed by the fact that the levels of PL and IL-6 in EBC during chemotherapy, the levels of PL, IL-6, TGF- β in EBC and serum VEGF-A in AL survivors were statistically significantly higher at the

presence of pulmonary complications in the corresponding period of AL (all $p < 0.05$). The obtained data consider PL, IL-6, TGF- β , and VEGF-A levels as markers of damage of BAB components in children with AL.

The work confirmed the diagnostic and prognostic value of BAB damage markers for the formation of pulmonary complications in children with AL during chemotherapy protocols using ROC analysis. These indicators are the levels at the beginning of chemotherapy of PL in EBC > 132.15 mmol/l (AUC = 0.968; Sensitivity 90.5%; Specificity 100.0%), of IL-6 in EBC > 47.64 pg/ml (AUC = 0.952; Sensitivity 85.7%; Specificity 100.0%). IL-6 levels in EBC at the beginning of chemotherapy > 52.08 pg/ml have prognostic value for the development of pneumonia (AUC 0.843; Sensitivity 100%; Specificity 78.6%) in children with AL during treatment protocols.

According to the results of ROC analysis, PL levels in EBC > 131.16 mmol/l (AUC = 0.857; Sensitivity 100%; Specificity 85.0%), IL-6 levels in EBC > 25.19 pg/ml (AUC = 0.891; Sensitivity 80.0%; Specificity 95.5%), TGF- β levels in EBC > 22.14 (AUC = 0.904; Sensitivity 71.4% Specificity 95.0%), serum VEGF-A levels > 196.28 pg/ml (AUC = 0.900; Sensitivity 85.7%; Specificity 95.0%) after completion of chemotherapy have diagnostic and prognostic significance for the formation of persistent pulmonary complications in AL survivors. PL levels > 138.12 mmol/l in EBC (AUC = 0.860; Sensitivity 100.0%; Specificity 80.0%), serum VEGF-A levels > 198.66 pg/ml (AUC 0.920; Sensitivity 100.0%; Specificity 88.0%) after completion of chemotherapy have a diagnostic and prognostic value for the formation of pulmonary fibrosis in AL survivors.

Key words: acute leukemia, blood-air barrier, pulmonary complications, exhaled breath condensate, pulmonary function, spirometry, endothelial dysfunction, phospholipids, surfactant, cytokines, IL-6, TGF- β , VEGF-A, pneumonia, pulmonary fibrosis, children

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Koval. V.A Serum VEGF-A as a marker of endothelial dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia and pulmonary complications/ N.I. Makieieva, V.A. Koval, T.A. Kondratiuk, T.V. Gorbach// Child`s Health. – 2023. – Vol. 18, No 3. –P. 194-200 doi: 10.22141/2224-0551.18.3.2023.1585. *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження рівнів VEGF-A ендотеліальної дисфункції, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).* SCOPUS Q4

2. Koval V.A. Exhaled phospholipids as a prognostic factor of pulmonary complications in children with acute lymphoblastic leukemia. / N.I. Makieieva, V.A. Koval, T.V. Gorbach//Modern Pediatrics. Ukraine. – 2023. – Vol. 4, No 132. –P. 44-50. doi 10.15574/SP.2023.132.44. *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження рівнів фосфоліпідів, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).* SCOPUS Q4

3. Koval V.A. IL-6 and TGF- β as markers of air-blood barrier damage in children with acute lymphoblastic leukemia: clinical and prognostic aspects. / N.I. Makieieva, V.A. Koval // Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. – 2023. – Vol. 3, No. 2. – P. 161-174. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.161-174>. *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження рівнів цитокінів, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).* SCOPUS Q4

4. Koval V.A. Analysis of critical chemotherapy complications in children with acute leukemia and ways of their corrections. / Makieieva N.I., Gubar S.O., Koval V.A., Zharkova T.S.// Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. –

2023. – Vol. 3, No 95. – P. 93-100. doi: 10.15574/PP.2023.95.93. *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження підготувала статтю до друку) SCOPUS Q4*

5. Koval V. Clinical masks of acute leukemia in children. / Makieieva N., Afanasieva O. // Inter Collegas. – 2017 – Vol. 4, No 1. – P.9-13. <https://doi.org/10.35339/ic.4.1.9-13> *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження підготувала статтю до друку)*

6. Koval V.A. Parameters of haemostasis system, capillarotrophic disorders, complication and their correction in patients with acute leukemia. / Makieieva N. I., Gubar S.O., Koval V.A., Zharkova T.S. // Inter Collegas. – 2019. – Vol.6, No 1. – P. 16-23. <https://doi.org/10.35339/ic.6.1.16-23> *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження підготувала статтю до друку)*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Коваль В.А. Значення фосфоліпідів конденсату повітря, що видихається, при прогнозуванні легеневих ускладнень у дітей з гострою лейкемією / Макєєва Н.І., Коваль В.А. // Матеріали ХХ Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Перший крок в науку - 2023". – 21-22 квітня 2023. – м. Вінниця. – С. 604-605 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані)*

8. Koval V. Clinical assessment of damage markers of blood–air barrier in children with acute leukemia / Makieieva N., Koval V. // Abstract Book of ISCOMS 2023. – 5-8th June 2023. – Groningen, Netherlands. – P. 400 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь)*

9. Коваль В.А. Клінічне значення порушення сурфактантного шару легенів у дітей 6-18 років з гострою лейкемією / Макєєва Н.І., Коваль В.А.// Збірник тез фестивалю молодіжної науки "Медицина третього тисячоліття"– 13-15 лютого 2023р. – м. Харків. – С. 282-284 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь)*

10. Is level of phospholipids in exhaled breath condensate predictive for pulmonary complications in children with acute leukemia? / Makieieva N., Koval V.// 31st International Medical Students' Conference in Krakow, 2023, Abstract book. – 13-15 April, 2023. – Krakow, Poland. – P. 68 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь)*

11. Koval V. Il-6 as a marker of lung complications in children with acute leukemia / Makieieva N., Koval V.// Abstract book of 18th Warsaw International Medical Congress 2023. – 21-23 April, 2023. – Warsaw, Poland. – P. 281 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь)*

12. Koval V. State of the Blood-Air Barrier in Pediatric Acute Leukemia patients: prognosis for pulmonary complications / Makieieva N., Koval V.// Online Poster Abstract Book of 8th Kaunas/Lithuania International Hematology/Oncology / Colloquium – 12 th May, 2023. – Kaunas, Lithuania. – P. 15-17 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь)*

13. Коваль В.А. Оцінка стану аерогематичного бар'єру легенів у дітей з гострою лейкемією/ Макєєва Н.І., Коваль В.А.// Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2022-2023. – 4-7 квітня 2023 р. – м. Чернівці. – С. 197 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані)*

14. Коваль В.А. Значення ендотеліальної дисфункції та рівня VEGF-A для прогнозування легеневих ускладнень при гострій лейкемії дитячого віку / Макєєва Н.І., Коваль В.А.// Ukrainian scientific medical youth journal. – Supplement №1 (137) - 2023 р. – м. Київ. – С. 49 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані).*

15. Коваль В.А. Клінічне значення ІЛ-6 як маркера пошкодження аерогематичного бар'єру легенів у дітей з гострою лейкемією / Макєєва Н.І., Коваль В.А. // XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених "Актуальні питання клінічної медицини" – 24-25 листопада 2022. – м. Запоріжжя. - С.84-85. *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані)*

16. Koval V. IL-6 as a damage marker of lungs in children with acute leukemia / Makieieva N., Koval V.// Abstract book of International Scientific Interdisciplinary Conference. – 23-24 листопада 2022. – м. Харків. – С. 206-207 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані)*

17. Коваль В.А. Особливості маніфестації гострої лейкемії у дітей / Макєєва Н.І., Коваль В.А.// «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. – Буковинський державний медичний університет. – 2017. – N 19. – С. 351 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь)*

18. Koval V. Debut of acute leukemia in children: diagnostics mistakes to avoid / Makieieva N., Koval V.// Abstract book of 10th International Scientific Interdisciplinary Congress (ISIC) for medical students and young scientists, Kharkiv. – May, 24 -26, 2017. – P. 175 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь)*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	16
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛЕГЕНЕВИХ УРАЖЕНЬ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД).....	29
1.1. Гостра лейкемія та її легеневі ускладнення у дітей як медико-соціальна проблема.....	29
1.2. Сучасний погляд на стан аерогематичного бар'єру легень та механізми його пошкодження.	31
1.3. Сучасний стан вивчення легеневої функції та маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру легень у пацієнтів з онкологічними захворюваннями дитячого віку, в тому числі гострою лейкемією.....	34
Висновки до розділу 1	38
РОЗДІЛ 2 . ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	40
2.1. Дизайн дослідження.....	40
2.2. Етичні аспекти та інформована згода на участь у дослідженні.....	43
2.3. Методи дослідження.....	44
2.3.1. Методи верифікації діагнозу та лікування дітей з ГЛ.....	44
2.3.2. Оцінка функції зовнішнього дихання.....	45
2.3.3. Методика забору клінічного матеріалу.....	47
2.3.4. Оцінка маркерів пошкодження АГБ.....	48
2.4 Методи статистичного аналізу.....	49
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ЯКІ ПРИЙНЯЛИ УЧАСТЬ У ДОСЛІДЖЕННІ.	52.
3.1. Клінічна характеристика хворих на першому етапі дослідження.....	52
3.2. Клінічна характеристика хворих на другому та третьому етапі дослідження з аналізом легеневих ускладнень.....	73
Висновки до розділу 3.....	85

РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ В ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ	89.
Висновки до розділу 4.	96.
РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ АЕРОГЕМАТИЧНОГО БАР'ЄРУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ	98.
5.1. Характеристика стану сурфактантної системи та альвеолярного компоненту аерогематичного бар'єру легень у дітей з гострою лейкемією...	98
5.2. Характеристика стану інтерстиціального компоненту аерогематичного бар'єру легень.....	110
5.3. Характеристика стану ендотеліального компоненту аерогематичного бар'єру у дітей з гострою лейкемією.....	115
5.4. Кореляційні взаємозв'язки маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру легень у дітей з гострою лейкемією.....	121
Висновки до розділу 5.....	124
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	129
ВИСНОВКИ.....	138
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	141
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	142
ДОДАТКИ.....	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГБ		аерогематичний бар'єр
ГЛ	-	гостра лейкемія
ГЛЛ	-	гостра лімфобластна лейкемія
ГМЛ	-	гостра мієлобласна лейкемія
ЕКГ	-	електрокардіограма
ЖЄЛ		життєва ємність легень
ЗФЛ		загальні фосфоліпіди
КВП		конденсат повітря, що видихається
МОЗ	-	Міністерство охорони здоров'я
МОШ25		миттєва об'ємна швидкість видиху в моменті 25% від ФЖЄЛ
МОШ50		миттєва об'ємна швидкість видиху в моменті 25% від ФЖЄЛ
МОШ75		миттєва об'ємна швидкість видиху в моменті 75% від ФЖЄЛ
ОФВ1		об'єм форсованого видиху за першу секунду
ПОШ		пікова об'ємна швидкість
СОШ25-75		середні об'ємні швидкості на ділянках видиху від 25 % до 75 %
СРБ	-	С-реактивний білок
УЗД	-	ультразвукове дослідження
ФЗД		функція зовнішнього дихання
ФЖЕЛ		форсована життєва ємність легень
ЦІК	-	циркулюючі імунні комплекси
ЦНС	-	центральна нервова система
ШОЕ	-	швидкість осідання еритроцитів
ШКТ	-	шлунково-кишковий тракт
AUC		Area Under Curve, площа під кривою
BAV		blood-air barrier
Ig A	-	імуноглобулін А
Ig G	-	імуноглобулін G
Ig M	-	імуноглобулін M
Lq	-	нижній кuartиль
Me	-	медіана
KW	-	критерій Краскела-Уолліса

MW	-	непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для попарного порівняння
N	-	кількість спостережень
p	-	рівень статистичної значущості
p%	-	вибіркова частка, яка виражена у відсотках
r	-	коефіцієнт Спірмена
RI	-	індекс резистентності
S	-	статистична похибка
Se	-	чутливість
Sp	-	специфічність
$S_{\bar{x}}$	-	стандартне відхилення
TGF- β	-	трансформуючий фактор росту бета
Uq	-	верхній кuartиль
VEGF-A	-	судинний ендотеліальний фактор росту -A
\bar{X}	-	середнє арифметичне значення
χ^2	-	критерій Пірсона
W	-	непараметричний критерій Вилкоксона для попарного порівняння залежних груп

ВСТУП

Актуальність теми. Гостра лейкемія (ГЛ) – найпоширеніше злоякісне новоутворення у дітей та за даними American Cancer Society (2023) ГЛ складає близько третини усіх онкологічних хвороб у дітей [1]. Данні Національного канцер-реєстру також підтверджують лідуючу позицію ГЛ серед всіх видів дитячого раку, згідно яких за 2020-2021 роки частота ГЛ серед дітей в Україні складає 4,7:100000 дитячого населення, а смертність від ГЛ 0,9:100000. [2].

Останнім часом завдяки впровадженню сучасних протоколів лікування ГЛ спостерігається покращення якості лікування цієї патології [3, 4, 5, 6, 7]. Однак ця група пацієнтів все ще має вищу смертність, ніж загальне населення, і така ситуація залишається на протязі десятиліть після діагнозу [8].

Сам процес хвороби та лікування лейкемії за допомогою хіміотерапевтичних препаратів викликає серйозні ускладнення, що можуть обмежити виживання дітей з ГЛ [9, 10, 11]. Також відомо, що смертність від ускладнень ГЛ у дітей та її терапії залишається високою та може перевищувати смертність від рецидиву лейкемії [12]. Отже своєчасне виявлення та прогнозування гострих ускладнень допомогли би покращити прогноз гострої лейкемії.

Також все більше уваги приділяється питанням покращення якості життя дітей-реконвалесцентів гострої лейкемії [13, 14, 15], а також вивченню захворюваності, викликаній побічною дією агресивного протокольного лікування з використанням цитотоксичних препаратів та іонізуючої радіації у довготривалій ремісії [8, 16, 17, 18].

Згідно з попередніми дослідженнями, ураження легень у дітей з гострою лейкемією є характерним під час гострої фази хіміотерапії [10, 12, 19, 20]. Серед основних причин розвитку цих ускладнень слід відзначити імуносупресію та цитопенію, що спричинені як самою хворобою, так і мієлосупресивними впливами хіміотерапії [21, 22, 23, 24]; пряму цитотоксичну дію препаратів на легеневу тканину [25, 26, 27, 28, 29]; трансплантацію кісткового мозку [30, 31, 32], інфільтрацію легень бластами на

тлі гіперлейкоцитозу [33, 34, 35], . Серед задокументованих випадків інфекції, респіраторна система є одним з найпоширенішим місцем її виявлення [20, 21]. Декілька наукових досліджень вказують на те, що тяжкість пневмонії і розповсюдження легеневиx інфільтратів на початковому етапі хіміотерапії є важливими чинниками прогнозу ранньої смертності у хворих на лейкемію [36, 37].

Слід зазначити, що віддалені легеневі ускладнення та порушення легеневої функції можуть залишатися навіть у період ремісії [38, 39, 40, 41, 42, 43, 44], що потребує додаткових скрінингових програм для діагностики та розробки лікування або реабілітаційних заходів у дітей, які перенесли ГЛ [45, 46].

Не зважаючи на зростаючу увагу щодо вивчення порушень пульмональної функції у дітей з гострою лімфобластною (ГЛЛ) та мієлобластною (ГМЛ) лейкемією та велику кількість проведених досліджень, проблема залишається недостатньо вивченою та систематизованою. Отже, потребується подальше більш поглиблене дослідження.

Все більше вчених сягається до вивчення бронхолегеневої системи в парадигмі аерогематичного бар'єру легень (АГБ). Сучасна наукова концепція розглядає АГБ легень як функціональну частку легень, яка охоплює епітеліальний, інтерстиціальний та ендотеліальний компоненти, основною функцією якої є забезпечення газообміну [58, 59, 60]. Аналіз стану АГБ легень та визначення маркерів його пошкодження дозволить більш детально вивчити легеневі ускладнення у дітей з ГЛ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Робота виконувалась відповідно до комплексної науково-дослідної роботи кафедр педіатрії Харківського національного медичного університету за темою: «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0114U003393).

Здобувачем здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук, проведено обстеження й формування груп дітей з ГЛ. Виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів.

Мета дослідження: удосконалення діагностики та прогнозу пошкодження легень у дітей з ГЛ на різних етапах програмного лікування шляхом вивчення структурно-функціональних змін компонентів АГБ.

Задачі дослідження:

1. Вивчити частоту та клінічні варіанти легневих ускладнень у дітей з ГЛ на різних етапах лікування.
2. Дослідити функцію зовнішнього дихання (ФЗД) у дітей з ГЛ та її діагностичне та прогностичне значення на етапах програмного лікування та в періоді ремісії.
3. Визначити рівні маркерів ураження сурфактантної системи та епітеліального компоненту АГБ легень (загальних фосфоліпідів (ЗФЛ) та прозапального інтерлектину ІЛ-6) у конденсаті повітря, що видихається (КВП) у дітей з ГЛ у різні періоди захворювання.
4. Дослідити стан інтерстиціального компоненту АГБ легень у дітей з ГЛ за рівнями профібротичного цитокіну TGF- β у КВП у різні періоди захворювання.
5. Оцінити ступінь пошкодження ендотеліального компоненту АГБ легень у дітей з ГЛ з урахуванням рівнів сироваткового VEGF-A на різних етапах програмного лікування та в ремісії.
6. Визначити діагностичне та прогностичне значення рівнів маркерів пошкодження АГБ легень у різні періоди ГЛ.

Об'єкт дослідження: пошкодження АГБ легень у дітей з гострою лейкемією.

Предмет дослідження: показники функції зовнішнього дихання та маркери пошкодження сурфактантної системи та альвеолярного компоненту АГБ (за рівнем фосфоліпідів та прозапального інтерлекіну ІЛ-6 в конденсаті повітря, що видихається), інтерстиціального компоненту (за рівнем профібротичного TGF- β в конденсаті повітря, що видихається), ендотеліального компоненту (за рівнем концентрації сироваткового VEGF-A) у дітей з гострою лейкемією, які отримують хіміотерапію та променеву терапію згідно стандартних протоколів та дітей-реконвалесцентів.

Методи дослідження: загально клінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, клініко-аналітичні, інформаційні та статистичні.

Для вирішення поставлених задач крім стандартизованих методів обстеження використані наступні методи дослідження:

- визначення рівня ЗФЛ у КВП спектрофотометрично, методом тонкошарової хроматографії.
- визначення рівнів ІЛ-6, TGF- β в КВП, та VEGF-A в сировотці крові імуноферментним методом (ELISA) за допомогою комерційних тест-систем.
- проведення дослідження ФЗД у дітей з ГЛ методом спірографії на різних етапах лікування, а у стані ремісії – з використанням функціональних проб з фізичним навантаженням.

Одержані результати проаналізовано за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики з використанням елементів логіко-імовірного аналізу матеріалів дослідження з використанням методів параметричної та непараметричної статистики за допомогою програм EXCEL, STATISTICA 8.0, MedCalc 17.2.

Наукова новизна

У дослідженні доповнено наукові дані про частоту та клінічні варіанти легеневих ускладнень у дітей з ГЛ на різних етапах програмного лікування та у ремісії. Виявлено, що легеневі ускладнення у дітей з ГЛ вірогідно частіше реєструються під час програмного лікування між у періоді ремісії (87,5% та 26,2%, $p < 0,001$). Основними клінічними варіантами легеневих ускладнень у дітей з ГЛ під час протоколів лікування, які спостерігалися у дослідженні, були гострий бронхіт (60,8%), пневмонія (49,2%), епізоди бронхообструкції (21,6%), інтерстиціальна пневмонія (2,0%), плеврит (3,9%), пневмоторакс (5,9%), інфільтрація легень бластними клітинами (2,0%) та дихальна недостатність (11,8%); а у дітей в довготривалій ремісії ГЛ – легеневий фіброз (7,1%), пневмонія (4,8%), епізоди бронхообструкції (2,4%), бронхіальна астма (7,1%) та рецидивуючий бронхіт (7,1%).

Набули подальшого розвитку дані щодо порушень функції зовнішнього дихання у дітей з ГЛ. У обстежених дітей з ГЛ під час хіміотерапевтичного лікування обструктивні порушення виявлено у 28,6% дітей та рестриктивні – у 9,5% дітей, в періоді довготривалої ремісії обструктивні порушення виявлено у 12,0% дітей та рестриктивних порушення – у 12,0% дітей. Визначено прогностичне значення показника МОШ75. При зниженні $МОШ75 < 76,4\%$ на початку хіміотерапії підвищує ризик розвитку бронхообструкції в 12,5 разів ($RR\ 12,5\ (95CI\ 1,8-85,9)$). У дослідженні підтверджено діагностичне значення показників спірографії у дітей у довготривалій ремісії ГЛ. У всіх обстежених дітей у довготривалій ремісії ГЛ при наявності рестриктивних змін функції зовнішнього дихання було підтверджено формування фіброзу легень, при наявності обструктивних змін – бронхообструктивного синдрому та бронхіальної астми.

Доповнено наукові дані щодо стану аерогематичного бар'єру легень у дітей з ГЛ на різних етапах програмного лікування та у довготривалій ремісії, що підтверджується достовірним підвищенням рівнів показників ЗФЛ, IL-6 та TGF- β у КВП, а також сироваткового VEGF-A у порівнянні з рівнями

контрольної групи ($p < 0,05$). Визначено, що вірогідно найвищі рівні ЗФЛ, IL-6 та TGF- β зареєстровані на початку хіміотерапії ($p < 0,001$), відмічається вірогідне зниження рівнів цих маркерів під час підтримуючої терапії ($p < 0,05$) та після повного завершення програмного лікування ($p < 0,05$), але рівні цих маркерів не досягали значень показників здорових дітей ($p < 0,05$). У дослідженні встановлено, що значний рівень пошкодження ендотеліального компоненту АГБ та рівні VEGF-A залишаються однаково статистично значущо підвищеними ($p > 0,05$) на всіх етапах програмного лікування ГЛ та під час довготривалої ремісії.

Визначено нові додаткові діагностично-прогностичні маркери формування легневих ускладнень у дітей із ГЛ як під час хіміотерапії, так і в періоді довготривалої ремісії з високим рівнем чутливості та специфічності. У роботі підтверджено, що на початку хіміотерапії рівні ЗФЛ у КВП $> 132,15$ ммоль/л (AUC = 0,968; Чутливість 90,5%; Специфічність 100%), IL-6 у КВП $> 47,64$ пг/мл (AUC = 0,952; Чутливість 85,7%; Специфічність 100%). Рівні IL-6 у КВП $> 52,08$ пг/мл на початку хіміотерапії мають прогностичне значення для розвитку пневмонії (AUC 0,843; Чутливість 100,0%; Специфічність 78,6%) у дітей з ГЛ під час протоколів програмного лікування. Доведено, що діагностично-прогностичне значення для формування віддалених легневих ускладнень мають рівні ЗФЛ у КВП $> 131,16$ ммоль/л (AUC = 0,857; Чутливість 100,0%; Специфічність 85,0%), рівні IL-6 у КВП $> 25,19$ пг/мл (AUC = 0,891; Специфічність 80,0%; Специфічність 95,5%), рівні TGF- β $> 22,14$ у КВП (AUC = 0,904; Чутливість 71,4%; Специфічність 95,0%), рівні сироваткового VEGF-A $> 196,28$ пг/мл (AUC = 0,900; Чутливість 85,7%; Специфічність 95,0%) після завершення програмного лікування. Рівні ЗФЛ у КВП $> 138,12$ ммоль/л (AUC = 0,860; Чутливість 100,0%; Специфічність 80,0%), рівні сироваткового VEGF-A $> 198,66$ пг/мл (AUC 0,920; Чутливість 100,0%; Специфічність 88,0%) після завершення програмного лікування мають діагностично-прогностичне значення для формування фіброзу легень у довготривалій ремісії.

Практична значимість роботи міститься в розробці механізмів діагностики та прогнозування ураження легень у дітей з ГЛ, як під час програмного лікування, так і в періоді довготривалої ремісії.

Дослідження функції зовнішнього дихання за допомогою спірографії є дієвим діагностичним методом щодо виявлення функціонального стану дихальної системи. За даними дослідження зниження спірографічного показника МОШ75 нижче ніж 76,4% на початку слід розглядати як ризик розвитку бронхообструкції, тому ці пацієнти потребують більш детального моніторингу під час програмного лікування гострої лейкемії. У дітей в довготривалій ремісії гострої лейкемії для моніторингу функціонального стану дихальної системи та виявлення віддалених легеневих ускладнень доцільно проведення скрінінгового спірографічного дослідження, в тому числі з фізичним навантаженням щонайменше раз на рік.

Рекомендовано застосування алгоритму прогнозування легеневих ускладнень під час проведення хіміотерапії та у періоді довготривалої ремісії у дитячих лікарнях за допомогою визначення показників пошкодження АГБ легень (ЗФЛ, IL-6, TGF- β у конденсаті повітря, що видихається, сироваткового VEGF), що сприятиме своєчасній діагностиці легеневих ускладнень при ГЛ. У роботі обґрунтовано доцільність та рекомендовано на початку хіміотерапії використовувати показники ЗФЛ у КВП більше ніж 132,15 ммоль/л (Чутливість 90,5%; специфічність 100%) та IL-6 у КВП, більше ніж 47,64 пг/мл (Чутливість 85,7%; специфічність 100%) як прогностичні маркери формування всіх клінічних варіантів гострих легеневих ускладнень у дітей з ГЛ під час протоколів програмного лікування. Рівень IL-6 у КВП, більше ніж 52,08 пг/мл на початку хіміотерапії рекомендовано застосовувати як маркер розвитку пневмонії на фоні протокольного лікування у дітей з ГЛ (Чутливість 100%; специфічність 87,6%). Для прогнозування віддалених легеневих ускладнень під час довготривалої ремісії ГЛ у роботі обґрунтовано та рекомендовано застосовувати виявлені після повного завершення протокольного лікування рівні ЗФЛ у КВП більше ніж 131,16 ммоль/л

(Чутливість 100%; специфічність 85%) рівні IL-6 у КВП більше ніж 25,19 пг/мл (Чутливість 80%; специфічність 95,5%), TGF- β більше ніж 22,14 пг/мл у КВП (Чутливість 71,4%; специфічність 95%), сироваткового VEGF-A більше ніж 196,28 пг/мл (Чутливість 85,7%; специфічність 95%). Рівні сироваткового VEGF-A більше ніж 198,66 пг/мл (Чутливість 100%; специфічність 88%) та ЗФЛ у КВП більше ніж 138,12 ммоль/л (Чутливість 100%; специфічність 80%) після завершення курсу програмного лікування рекомендовано застосовувати для прогнозування фіброзу легень у довготривалій ремісії ГЛ.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16» Харківської міської ради, КНП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської ради», КНП «Івано-франківська обласна клінічна дитяча лікарня» Івано-франківської обласної ради, КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради, КНП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно розробила карти дослідження, сформувала групи обстежених, виконала клінічне обстеження, проаналізувала отримані результати лабораторних та інструментальних досліджень. Особисто виконано статистичне опрацювання даних, проаналізовано матеріал, здійснено аналіз та узагальнення результатів досліджень, сформульовано висновки, практичні рекомендації та підготовлено матеріали до публікацій.

Апробація роботи. Основні матеріали дисертації були предметом доповідей та обговорень на всеукраїнських та міжнародних конференціях та конгресах: IV міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини» (BIMCO 2017, м. Чернівці), «10th International Interdisciplinary Scientific Conference of Young

Scientists and medical students» (м. Харків), XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених "Актуальні питання клінічної медицини" (м. Запоріжжя), International Scientific Interdisciplinary Conference ISIC-2022 (м. Харків), Фестивалі молодіжної науки "Медицина третього тисячоліття" (м. Харків), 31st International Medical Students' Conference (м. Краків, Польща), Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Перший крок в науку - 2023" (м. Вінниця), Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих вчених, ВІМСО 2022-2023 (м. Чернівці), 18th Warsaw International Medical Congress (м. Варшава, Польща), International Student Congress Of (bio)Medical Sciences 2023 (м. Гронінген, Нідерланди), 8th Kaunas/Lithuania International Hematology/Oncology / Colloquium (м.Каунас, Литва), Науково-практичної конференції з міжнародною участю пам'яті академіка В.Г. Майданника «ППП-2023: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії», V Полтавських перинатальних читаннях ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: "Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення" (м. Полтава).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, з них 6 статі, у тому числі 2 статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та 4 стаття в наукометричній базі SCOPUS; 12 тез у матеріалах конференцій та конгресів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 172 сторінках (124 - основного тексту) машинопису й складається зі вступу, літературного огляду, розділів з власними дослідженнями, висновків та практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 24 рисунком, 24 таблицями. Перелік використаної літератури містить 191 джерело, що нараховує 26 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛЕГЕНЕВИХ УРАЖЕНЬ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

1.1. Гостра лейкемія та її легеневі ускладнення у дітей як медико-соціальна проблема

Гостра а лейкемія (ГЛ) є найпоширенішою формою раку у дітей [1,2,47]. За останні десятиріччя відмічається значний прогрес у діагностиці та лікуванні ГЛ [3, 4, 5, 6, 7]. Проте проблема ще досі далека від остаточного вирішення. Хоча звіти Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), США свідчать про покращення прогнозу та виживання пацієнтів з гострою лейкемією, пацієнти, які досягли ремісії в довготривалому періоді мають вищу смертність порівняно з загальною популяцією [8].

Перебіг самої ГЛ та її лікування цитотоксичними препаратами можуть спричинити серйозні ускладнення, які впливають як на прогноз основної хвороби [9, 10, 11, 12], так і на якість життя пацієнтів [13, 14, 15]. Слід зазначити, що у певних випадках смертність від розвитку ускладнень може перевищувати смертність від рецидиву лейкемії та підвищувати ризик рецидиву через необхідність призупини хіміотерапевтичного лікування для стабілізації стану пацієнта під час цих ускладнень [12].

Останніми роками спостерігається суттєвий зсув у концепції дослідження гострої лейкемії (ГЛ), який полягає у розширенні фокусу досліджень на додаткові аспекти, зокрема, на вивчення різних побічних ефектів, пов'язаних із цим захворюванням. Ця зміна підходу свідчить про більш глибоке розуміння складності й впливу ГЛ на загальний стан пацієнтів, а також про важливість урахування побічних наслідків під час лікування та після нього. Все це відображається в зростаючій увазі до побічних ефектів ГЛ.

Ураховуючи важливість цього аспекту, на сьогоднішній день у сучасній літературі існує навіть спеціальний термін «treatment-related mortality»

(«летальність, пов'язана з лікуванням»), який використовується для опису фатальних випадків, пов'язаних із ускладненнями терапії, токсичністю препаратів або інших процедур, пов'язаних із лікуванням ГЛ [48, 49, 50]. Крім того, оскільки інфекції є однією з основних причин смертності у пацієнтів із лейкемією, особливо серед педіатричних хворих, було введено ще один спеціальний термін – «infection-related mortality» («летальність, пов'язана з інфекціями»). Цей термін використовується для позначення смертельних випадків, які спричинені задокументованими або мікробіологічно підтвердженими інфекційними ускладненнями [51, 52, 53].

Легеневі ускладнення є важливим аспектом, пов'язаним із перебігом ГЛ та проведеною терапією. Ці ускладнення можуть виникати як наслідок самого захворювання, так і впливу лікування [19]. Серед основних чинників, що спричиняють ці ускладнення, варто відзначити імуносупресію та цитопенію, що створює сприятливе середовище для розвитку інфекційних процесів [21, 22, 23, 24]. Прямий токсичний вплив компонентів хіміотерапії на легеневу тканину також може сприяти розвитку легневих ускладнень, спричиняючи запалення, фіброз або інші ушкодження, що можуть впливати на функціонування легень та дихальну систему в цілому [25, 26, 27, 28, 29]. Трансплантація кісткового мозку є ефективним методом та у деяких випадках вирішальним методом лікування ГЛ. Однак, у літературі також описана її роль у розвитку легневих ускладнень [30, 31, 32, 50, 51]. Крім зазначеного, ще одним фактором, що може сприяти розвитку легневих ускладнень у пацієнтів з гострою лейкемією, є інфільтрація легень бластними клітинами на фоні гіперлейкоцитозу. [33, 34, 35]. За даними Abla O, Angelini P. et al. (2016) при наявності гіперлейкоцитозу бластна інфільтрація легень зустрічається у 19% пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією та у 22,2% з гострою мієлобластною лейкемією [54].

Легеневі ускладнення на тлі гострого періоду лейкемії є досить характерними та виникають у значної частини пацієнтів, що вимагає від клініциста своєчасного діагностування та втручання [10, 12, 19, 20]. Серед

ранніх легеневих уражень при гострій лейкемії найбільш частими є інфекційні ураження легень, які за даними деяких досліджень сягають 92,4% [55]. Згідно з дослідженням Torres-Flores J, Espinoza-Zamora R et al. (2020), легеневі інфекції виділялися як головна причина смертності від інфекційних ускладнень, та складала близько 67% від загальної кількості смертей [20]. У гострій фазі легеневі інфекції значно впливають на прогноз гострої лейкемії. Декілька досліджень підкреслюють, що ступінь тяжкості пневмонії та розповсюдження легеневих інфільтратів під час індукційної фази хіміотерапії є значущими прогностичними факторами для ранньої летальності у пацієнтів із лейкемією [36, 37].

Більше того, слід підкреслити, що певні легеневі ускладнення можуть існувати протягом тривалого періоду серед пацієнтів після досягнення ремісії гострої лейкемії [38, 39, 40, 41, 42, 43, 44]. Загалом за даними світової літератури поширеність віддалених легеневих ускладнень різного ступеню тяжкості у дітей-реконвалесцентів онкологічних хвороб складає від 45,5% до 84,1%, серед яких клінічно виявлених лише близько 8% [56, 57].

Результати ретроспективного когортного дослідження Childhood Cancer Survivor Study підтверджують, що дорослі, що у дитинстві мали онкологічні захворювання і досягли віку 45 років, частіше стикаються зі хронічним кашлем, потребують додаткового кисню, частіше мають фіброз легень та переносять повторні пневмонії порівняно зі своїми здоровими братами і сестрами [40].

1.2. Сучасний погляд на стан аерогематичного бар'єру легень та механізми його пошкодження

Аерогематичний бар'єр (АГБ) — це структурно-функціональна частина легень, яка відіграє життєво важливу роль у підтримці газообміну (кисню та вуглекислого газу) між кровотоком і альвеолами, основними компонентами якої є епітеліальний шар та сурфактант з епітеліальними клітинами, відомими

як пневмоцити типу I та II; інтерстиціальний шар, утворений базальною мембраною, яка розташована між пневмоцитами типу I та ендотеліальними клітинами капілярів; ендотеліальний шар з ендотеліальними клітинами внутрішньої оболонки капілярів [58, 59, 60].

На фоні пошкодження АГБ під впливом несприятливих факторів виділяються прозапальні цитокіни (TNF α , інтерлейкіни IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-15, IL-23), які активують гостру фазу запалення. У відповідь виділяються протизапальні цитокіни (IL-4, IL-10, IL-13) і фактори росту (трансформуючий фактор росту TGF, ендотеліальний фактор росту судин VEGF-A, епідермальний фактор росту EGF, фактор росту сполучної тканини CTGF, фактор росту фібробластів FGF, фактор росту тромбоцитів PDGF), які пригнічують запалення та ініціюють регенерацію. Це корисний процес у нормальних умовах, який сприяє відновленню тканин після пошкодження. Однак у деяких випадках підвищується рівень експресії протизапальних і профібротичних факторів, що призводить до надмірної проліферації фібробластів і синтезу колагену, що призводить до формування рубцевої тканини і потовщення легеневої мембрани. Як наслідок, це призводить до ремоделювання бронхолегеневої структури та розвитку легеневої захворювань, зокрема легеневого фіброзу [61, 62, 63].

Дослідження цитокінового профілю та його зв'язку з легеневою патологією є активною галуззю наукового дослідження [64, 65, 66, 67, 68]. Проведений літературний огляд, який був здійснений Laskin DL, Malaviya R et al. (2019), виявив, що гіперактивація макрофагів M1 або M2 та підвищення рівня запальних та прозапальних цитокінів можуть впливати на розвиток хронічних захворювань дихальної системи, таких як фіброз, хронічна обструктивна хвороба легень та бронхіальна астма [61]. Це свідчить про важливість вивчення ролі запальних процесів та цитокінового профілю у патогенезі та оцінці тяжкості перебігу легеневої патології.

IL-6 – є одним з найбільш вивчених цитокінів при легеневій патології, який є важливим маркером гострого та хронічного запалення [61, 69, 70, 71,

72, 73], грає ключову роль у розвитку «цитокінового шторму» [74, 75, 76], а також може індукувати профібротичні цитокіни з ремоделюванням легеневої тканини та формування фіброзу [77, 78, 79, 80]. Слід зазначити, що за даними попередніх досліджень рівні IL-6 можуть бути використанні як прогностичний маркер при легневих захворюваннях [81, 82, 83].

TGF- β відіграє важливу роль у процесах регенерації тканин, викликає проліферацію фібробластів, синтез екстрацелюлярної матриці та інгібує апоптоз, а також може призводити до патологічного ремоделювання легеневої тканини та за літературними даними є відомим маркером фіброзу [25, 61, 62, 63, 84, 85].

Фосфоліпіди є основним компонентом легеневого сурфактанту, а також структурним елементом альвеолоцитів. Ці ліпідні компоненти легеневого сурфактанту забезпечують функціональність і стабільність альвеолярного епітелію для забезпечення повноцінного газообміну [86, 87, 88]. Попередні дослідження, проведені на базі кафедри педіатрії №2 Харківського національного медичного університету, підтвердили діагностичну та прогностичну цінність рівня фосфоліпідів у конденсаті повітря, що видихається у дітей із пневмонією [89], обструкцією та бронхіальною астмою [90]. Літературний огляд, зроблений Platerra-Romero B, Cázares-Ordoñez V та ін. (2022) узагальнив потенційну роль різних легневих сурфактантних фосфоліпідів у патології фібротичних захворювань легень, включаючи ідіопатичний легневий фіброз і легневий фіброз внаслідок респіраторного дистрес-синдрому у дорослих [91].

Дослідники приділяють значну увагу ендотелію судин, який є однією зі структур АГБ. Сучасні дослідження виявляють ендотеліальну дисфункцію шляхом аналізу вмісту азотних метаболітів [92, 93, 94, 95], ендотелін-1 [95, 96, 97], фактору росту судинного ендотелію (VEGF-A) [98, 99, 100], тромбоцитарний фактор росту (PDGF) [100, 101], ангіотензину II [102, 103], молекули адгезії судинних клітин (sVCAM) [104, 105], фактору Вільєбранда [96, 106, 107] та інших маркерів.

Існують дослідження, присвячені пошкодженню ендотеліального шару АГБ легень у дітей з гострими та хронічними захворюваннями дихальної системи. Кілька досліджень підтверджують наявність дисфункції ендотелію у пацієнтів з синдромом респіраторного дистресу та пневмонією [105, 108, 109], бронхіальною астмою [105, 110, 111, 112, 113] та легенеvim фіброзом [114, 115]. Це свідчить про те, що формування хронічного запалення дихальної системи пов'язане з функціонуванням ендотеліального шару АГБ легень.

Вивчення ультраструктурних особливостей, структурних компонентів, рівнів цитокінів та ендотеліальних факторів, які беруть участь у формуванні та підтримці АГБ, має важливе значення для кращого розуміння патологічного процесу в легенях і його зв'язку з легенеvim ускладненнями у дітей з ГЛ.

1.3. Сучасний стан вивчення легеневої функції та маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру легень у пацієнтів з онкологічними захворюваннями дитячого віку, в тому числі гострою лейкемією

Останні літературні дані свідчать про зростаючий інтерес до проблеми порушення легеневої функції та маркерів пошкодження АГБ у хворих із онкологічними захворюваннями.

Американські дослідники Armenian SH, Landier W et al. (2015) вивчали легенеvu функцію та такі маркери пошкодження АГБ як TGF- β 1, тромбоцитарного фактору росту PDGF-A/B та сурфактантних протеїнів SP-A та SP-D у пацієнтів, які в дитинстві перехворіли на рак. Дане дослідження виявило, що внаслідок пульмонотоксичної терапії, значно частіше зустрічаються рестриктивні зміни на спірограмі та порушення дифузійної здатності легень (DLCO) порівняно зі здоровими особами, проте не виявили кореляційних зав'язків між параметрами легеневої функції та зазначеними маркерами пошкодження АГБ [56]. Дослідження, проведене університетською лікарнею Осло (2018) серед пацієнтів, що перенесли гостру лімфобластну

лейкемію (ГЛЛ) у дитинстві, виявило, що функція легень та загальна фізична підготовка у цій групі були загалом нижчими, ніж очікувалося, навіть через середній період 23 роки після успішного лікування хіміотерапією [41]. За результатами когортного дослідження у Сіднейській Дитячій лікарні (2019) виявлено легеневі аномалії та/або значущі тривалі респіраторні симптоми майже у третини пацієнтів, що перенесли ГЛЛ, при тому у 26% відмічалось зниження хоча б одного зі спірографічних параметрів [44]. Дослідники Tantawy AA, Elbarbary N, et al (2011) зазначають, що незважаючи на відсутність респіраторних симптомів у дітей які перенесли лімфому або лейкемію, виявлено значну частку обструктивних (14,3%), рестриктивних (5,7%) та змішаних (20%) порушень на спірограмі. Також було зазначено, що діти які отримували комбінації хіміотерапевтичних препаратів та опромінювання, мали вірогідно частіше легеневі ускладнення, ніж ті, які отримували тільки хіміотерапевтичне лікування [116]. Дослідження de Macêdo TM, Campos TF (2014) вивчало легеневу функцію під час підтримуючої терапії у дітей з гострою лейкемією, в результаті якого не було виявлено змін спірометричних показників, однак дослідники зазначають, що у даної групи пацієнтів відмічалось зниження сили м'язів при вдиханні [117].

Крім того, розглядається можливість застосування параметрів легеневої функції у прогнозуванні легневих ускладнень у пацієнтів онкологічного профілю. Рандомізоване контрольоване дослідження Møller T, Moser C et al., свідчить про важливість показника ОФВ1 (FEV1) як інструмента раннього прогнозування та попередження пневмонії під час критичних фаз нейтропенії у пацієнтів з гострою мієлобластною лейкемією (ГМЛ), а також підкреслюють що є необхідність постійного моніторингу цього показника [118].

Слід зазначити, що враховуючи значущість довготривалих ускладнень у дітей які перенесли онкологічні захворювання, Children's Oncology Group, США розробила спеціальні рекомендації з довгострокового моніторингу для реконвалесцентів дитячого, підліткового та молодіжного раку (Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult

Cancers), які в тому числі зазначають необхідності перевірки функції зовнішнього дихання та оцінку клінічних симптомів з подальшим тестуванням тим, хто приймав легеневоотоксичну терапію [38, 46]. Швейцарські дослідники Kasteler R, Kam LMN et al. (2018) також підкреслюють важливість моніторингу легеневої функції у пацієнтів після перенесеного онкологічного захворювання та лікування, токсичного для легеневої тканини з використанням блеоміцину, бусульфану, похідних нітрососечовини та променевої терапії області грудної клітини [45].

Прозапальні цитокіни широко вивчаються при інфекційних процесах у пацієнтів з ГЛ [119, 120, 121]. Дослідження Zhang WF, Xu Y et al. (2022) виявили високі рівні IL-6, IL-10 та TNF- α у пацієнтів з ГЛ та інфекційними ускладненнями та септичним шоком, та можуть бути, що мають високу прогностичну цінність для передбачення виникнення важкого септичного шоку [120]. Проте не знайдено досліджень IL-6 та їх зв'язок з легневими ускладненнями у дітей з ГЛ.

Значна увага приділяється вивченню формування фіброзу та пневмоніту на фоні хіміотерапії [25, 122, 123]. Автори Xu C, Shang Z, Najafi M. (2022) вважають TGF- β одним з важливих маркерів пізньої фази ураження легень і формування фіброзу легень у пацієнтів після лікування раку [25]. Отже вивчення рівнів TGF- β у дітей з ГЛ може надати більше інформації щодо стану інтерстиціального компоненту АГБ, наявності ремоделювання бронхолегневих структур та наявності фіброзу.

На сьогоднішній день ендотеліальна дисфункція (ЕД) у пацієнтів з ГЛ вивчається багатьма дослідниками. ЕД можна визначити як неадекватне (підвищене або знижене) утворення в ендотелію судин і зміни різних біомаркерів. У пацієнтів з лейкемією на ендотеліальні клітини можуть впливати різні фактори пошкодження, такі як цитостатики, високі дози опромінення, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, бактеріальні інфекції та імунні реакції [124]. Відзначено, що ендотеліальна дисфункція є загальною ознакою різноманітних ранніх ускладнень хіміотерапії та може

впливати на прогноз лейкемії, незважаючи на оптимізацію протоколів лікування [125, 126, 127]. Дослідники Вроцлавського медичного університету (2018) вивчали ендотеліальну дисфункцію у дітей у гострій фазі ГЛЛ, з визначенням таких біомаркерів як селектини (sE та sP), інгібітор активатора плазміногену типу 1 (PAI-1), розчинні молекули адгезії sICAM-1, sVCAM-1 і концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF-A). Згідно з цими результатами, рівень ендотеліальної дисфункції може свідчити про гірший короткостроковий прогноз у дітей з ГЛЛ [125]. Дослідження, проведене Nagag AA, Abdel-Lateef AE та ін. (2013) виявили підвищення рівня сироваткового тромбомодуліну та фактору фон Віллебранда як маркерів значної ендотеліальної дисфункції під час гострого періоду ГЛЛ, що можна розглядати як додатковий прогностичний фактор при ГЛЛ у дитячому віці щодо несприятливого результату [126]. Дослідження, проведене в Харківському національному медичному університеті, підтвердило значну ендотеліальну дисфункцію у дітей з ГЛЛ шляхом вимірювання рівнів оксиду азоту, а також зазначається, що рівень оксиду азоту може бути прогностичним фактором розвитку поліорганної недостатності з летальним наслідком у цих пацієнтів [127].

Ендотеліальна дисфункція присутня не тільки в гострому періоді лейкемії, але зберігається і в період ремісії. Дослідження Masopustová A, Jehlička P et al. (2018) пов'язано з ендотеліальною дисфункцією у тих, хто переніс ГЛЛ, у яких значно знижений індекс реактивної гіперемії, підвищений рівень hsCRP та E-селектину у плазмі підтверджує наявність ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ГЛЛ у ремісії щонайменше через 2 роки після успішної хіміотерапії [128]. Sadurska E, Zaucha-Prazmo A. та ін. (2018) виявили підвищення рівня циркуляції молекул адгезії внутрішньоклітинної молекули адгезії 1 (ICAM-1) і середньої товщини інтими-медіа сонної артерії в період ремісії ГЛЛ, що свідчить про наявність пошкодження ендотелію в кровоносних судинах [129]. Більшість досліджень ендотеліальної дисфункції у довготривалій ремісії лейкемії вивчали взаємозв'язки між маркерами

пошкодження ендотелію та вищим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень [130, 131, 132]. Проте ендотеліальна дисфункція мало вивчена в аспекті взаємозв'язку з легeneвими ускладненнями саме при ГЛ.

VEGF-A вважається маркером дисфункції ендотелію та головним регулятором нормальної та патологічної ангиогенезу, висока секреція якого може бути зумовлена гіпоксією та ушкодженням ендотеліальних клітин і є характерною для раку, діабету, макулярної дегенерації та інших патологічних станів [133]. На сьогоднішній день, цей маркер ендотеліальної дисфункції широко вивчається у пацієнтів з ГЛ [125, 134-141], проте питання щодо рівнів VEGF-A залишається об'єктом обговорення, що вимагає подальших досліджень [141].

Отже, подальше дослідження маркерів пошкодження АГБ у дітей з ГЛ надасть більше інформації щодо розуміння патогенетичних механізмів розвитку легeneвих ускладнень при даній патології та визначить додаткові маркери пошкодження легень у дітей з ГЛ.

Висновки до розділу 1

Не зважаючи на покращення діагностики та лікування ГЛ за останні десятиріччя, проблема залишається далекою від остаточного вирішення. Останнім часом зростає увага до вивчення ускладнень у дітей з ГЛ, своєчасна діагностика та корекція, яких потенційно може покращити прогноз основного захворювання та якість життя пацієнтів у довготривалій ремісії.

Серед таких ускладнень є легеневі ураження, вивченню яких приділяють увагу значна кількість досліджень. Згідно з літературних даних ця група ускладнень є поширеною, пов'язана з перебігом основного захворювання та впливом цитостатичної терапії, променевої терапії, трансплантації кісткового мозку. Є дослідження, які підтверджують вплив легeneвих ускладнень на прогноз ГЛ в цілому.

Все більшої уваги приділяється вивченню легеневої функції та її моніторингу у пацієнтів, які перенесли онкологічні захворювання, в тому числі ГЛ. Одиначні дослідження підтверджують потенційне прогностичне значення спірографічних показників у дітей з ГЛ. Проте не вистачає вивчення легеневої функції на різних етапах ГЛ. Ця проблема не є остаточно вирішеною та потребує подальшого наукового пошуку.

За останні роки зростає кількість досліджень, пов'язаних з вивченням маркерів пошкодження АГБ, включаючи цитокіновий профіль та ЕД при різній легеневій патології. Але не вистачає робіт, у яких би були чітко та систематизовано представлені всі ланки механізмів впливу на основні компоненти АГБ у дітей саме з ГЛ.

Таким чином, необхідно провести більш глибоке дослідження функції легень та ідентифікації маркерів пошкодження АГБ легень у дітей, хворих на ГЛ на різних етапах захворювання. А пошук нових діагностичних та прогностичних маркерів для легневих ускладнень при ГЛ є корисним як для вчасної корекції гострих станів на фоні протокольного лікування, так і для розробки стратегії подальшого лікування та реабілітаційних заходів, спрямованих на покращення якості життя пацієнтів, що одужують після гострої лейкемії.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконувалась впродовж 2016-2023 рр. на базі гематологічного відділення КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16», Харківської міської ради, яка є клінічною базою кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету. Також дослідження проводилися у Центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету.

2.1. Дизайн дослідження

Дослідження проводилося впродовж 2016-2023 рр. у гематологічному відділенні КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16», Харківської міської ради. Дослідження мало поздовжній когортний дизайн і складалося з трьох етапів. Перший проводився з вересня 2016 року по січень 2019 року (рис. 1.1). На першому етапі було проведено статистичну обробку клінічних даних, проаналізовано анамнестичні данні, клінічні особливості маніфестації та перебігу ГЛ, проведено оцінку лабораторних аналізів, особливостей маніфестації та перебігу ГЛ, проведена клінічна характеристика основних ускладнень ГЛ під час протокольного лікування.

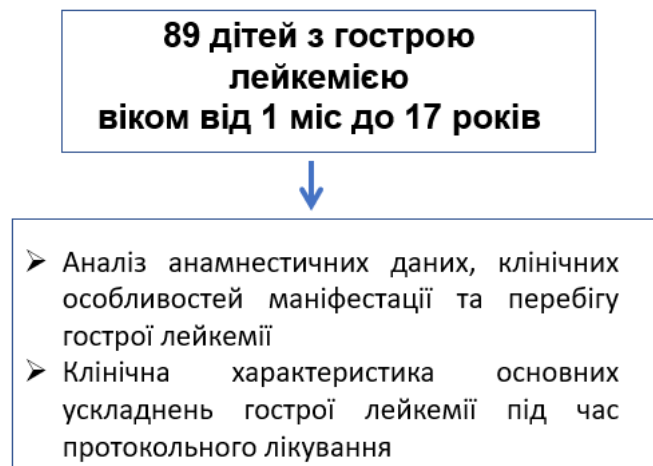


Рис. 1.1. Схематична характеристика I етапу дослідження

На цьому етапі залучено 89 дітей з ГЛ, які проходили лікування в гематологічному відділенні КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16», Харківської міської ради. Критерії включення до першого етапу включали передбачали підтвержений діагноз ГЛ, вік дітей від 0 до 17 років, підписану згоду батьків та/або пацієнтів. До критеріїв виключення відносили відмову батьків або/та пацієнтів від участі у дослідженні.

Методика обстеження та лікування проводилася згідно стандартних протоколів обстеження та лікування дітей з ГЛ: наказу МОЗ України № 364 від 20.07.2005 „ДИТЯЧА ГЕМАТОЛОГІЯ” [142], наказу МОЗ України № 617 від 23.07.2010 "Про внесення змін до наказу МОЗ від 20.07.2005 № 364 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча гематологія" [143] та міжнародних протоколів «Acute Lymphoblastic Leukaemia Intensive Chemotherapy Berlin Frankfurt Munich 2009» (ALL IC BFM 2009) [144] та Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Munich-2004 (AML-BFM 2004) [145].

Другий етап був проведений паралельно з першим та охоплював термін з жовтня 2016 року по січень 2019 року (рис. 1.2).

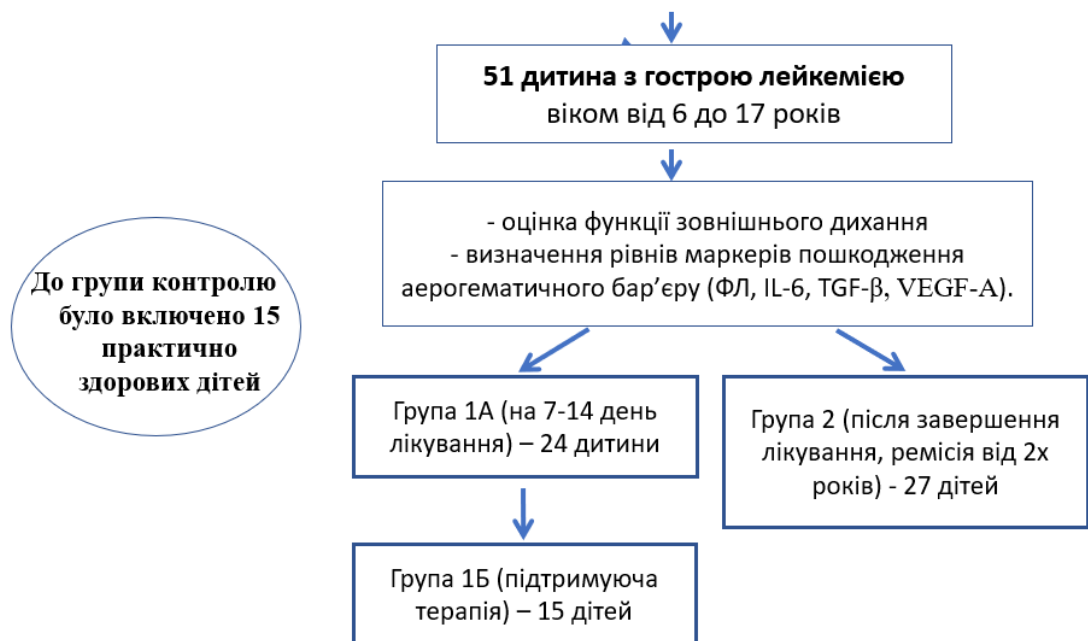


Рис.1.2. Схематична характеристика II етапу дослідження

До другого етапу відібрано 51 дитину з ГЛ для поглибленого обстеження, яке включало оцінку функції зовнішнього дихання (ФЗД) та визначення маркерів пошкодження АГБ. Критерії включення до 2-го етапу дослідження передбачали підтверджений діагноз ГЛ, вік пацієнтів від 6 до 17 років, підписану згоду батьків та/або пацієнтів. Критерії виключення з дослідження включали відмову батьків або/та пацієнтів підписати згоду, вік пацієнтів до 6 років, наявність діагностованих хронічних захворювань легень або порушень ендотеліальної функції до маніфестації ГЛ, спадкові захворювання, що впливають на структуру та функціонування дихальної системи, включаючи муковісцидоз, підтверджені первинні імунodefіцити. Вік дітей менше 6 років був критерієм виключення через технічні складності та можливі проблеми з правильним дотриманням інструкцій при проведенні спірографії, а також відмінності в методиці збору конденсату повітря, що видихається (КВП) у різному віці для уникнення діагностичних помилок і можливих відмінностей у рівнях вивчених маркерів з цих причин.

Крім стандартних протокольних методик до обстеження було включено оцінку ФЗД, рівнів ЗФЛ, ІЛ-6 та TGF- β у КВП, а також рівнів VEGF-A у сировотці крові.

Пацієнти на другому етапі дослідження були розподілені на групи залежно від періоду захворювання. До 1А групи увійшли 27 дітей з гострою лейкемією на початку проведення хіміотерапії (на 7-14й день лікування), віком від 6 років до 17 років, з яких 15 дітей було обстежено в динаміці (група 1Б) під час підтвердженої кістко-мозкової ремісії на підтримуючій терапії з оцінкою рівнів ЗФЛ, ІЛ-6, TGF- β у КВП та сироваткового VEGF-A. У решти 9 дітей 1А групи повторне обстеження не було можливим через смерть, не досягнення ремісії, переведення до іншого медичного закладу або відмову батьків та/або пацієнтів продовжувати участь у дослідженні. До 2-ої групи залучено 27 дітей віком від 6 до 17 років, які завершили повний курс програмного лікування та мали підтверджену ремісію протягом щонайменше двох років.

Контрольна група складалася з 15 практично здорових дітей, подібних за віковим та статевим розподілом до основної групи, які зверталися до КНП «Міської дитячої поліклініки № 16» Харківської міської ради для регулярного медичного огляду або щеплень. У контрольній групі не було дітей з хронічними захворюваннями дихальних шляхів та не було встановлено жодних патологічних станів, що призводять до порушень ендотеліальної функції, а також не було гострих захворювань протягом останніх 3х місяців.

Третій етап полягав у динамічному спостереженні пацієнтів із ГЛ і тривав до грудня 2022 року (рис.1.3). Проводилося вивчення катamnестичних даних медичної документації з реєстрацією частоти легеневих ускладнень та наслідків основного захворювання.

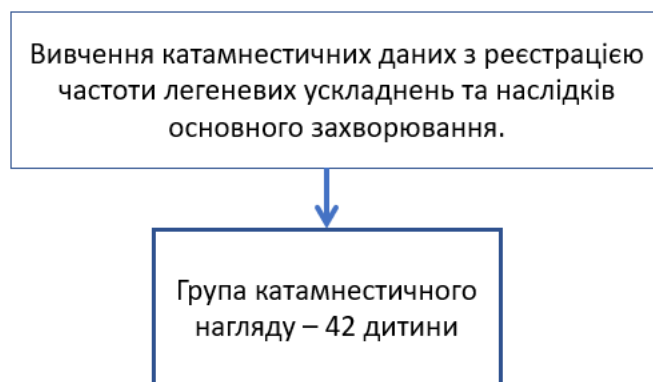


Рис.1.3 Схематична характеристика III етапу дослідження

2.2. Етичні аспекти та інформована згода на участь у дослідженні

Комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 11 від 4 жовтня 2023 року) встановлено, що проведені дослідження відповідали етичним принципам медичного дослідження, які проводяться на людях. Роботу проведено відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), закону України «Про лікарські

засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, настанові ICHGCP (2008 р.), GLP (2002 р.), «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та «Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. та № 616 від 03.08.2012 р. Дослідження проводилось з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Батьки пацієнтів та самі пацієнти були повністю проінформовані про методи та об'єм досліджень. Критерії включення у дослідження обов'язково включали наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні від батьків та пацієнтів.

2.3. Методи дослідження

2.3.1. Методи верифікації діагнозу та лікування дітей з ГЛ

Стандартна методика обстеження та лікування проводилася згідно протоколу обстеження та лікування дітей з гострою лейкемією (наказу МОЗ України № 364 від 20.07.2005 „ДИТЯЧА ГЕМАТОЛОГІЯ” [142], наказу МОЗ України № 617 від 23.07.2010 "Про внесення змін до наказу МОЗ від 20.07.2005 № 364 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча гематологія" [143] та міжнародних протоколів «Acute Lymphoblastic Leukaemia Intensive Chemotherapy Berlin Frankfurt Munich 2009» (ALL IC BFM 2009) [144] та Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Munich-2004 (AML-BFM 2004) [145].

Обов'язковими діагностичними заходами для верифікації діагнозу є пункція кісткового мозку для проведення мієлограми з цитологічним, цитохімічним, імуноцитологічними і цитогенетичним/молекулярно-генетичними дослідженнями лейкемічних (бластних) клітин (паралельно морфологічні дослідження також проводяться на бластних клітинах периферичної крові). Діагностична оцінка включала дослідження

периферичної крові та мазків кісткового мозку відповідно до French-American-British (FAB) критеріїв.

При лікуванні ГЛЛ згідно з національних протоколів та міжнародного ALL IC BFM 2009, незалежно від групи ризику, усі пацієнти починали хіміотерапію з індукційної фази (Protocol I). Після фази індукції дітям проводили консолідаційну терапію; для груп низького (SR) та середнього ризику (IR) це був протокол M, тоді як діти високого ризику (HR) дотримувалися протоколу HR (високого ризику). Згодом усі діти, незалежно від початкової групи ризику, пройшли повторне індукційне лікування (Protocol II). Підтримуюче лікування було розпочато через 14 днів після завершення фази повторної індукції.

Згідно національного протоколу та AML BFM 2004 лікування ГМЛ складається з одного або двох (для пацієнтів з групи високого ризику) індукційного курсів (AIE, HAM), консолідації ремісії двома блоками (AI, hAM), а також інтенсифікації (HD-AraC/VP-16, HAM) з урахуванням клінічних особливостей ГМЛ. По закінченню фази інтенсивної хіміотерапії передбачалося проведення опромінення головного мозку з інтратекальними введенням цитарабіну і проводилася підтримуюча терапія.

При рецидиві ГЛ лікування проводилося у згідно за до відповідних протоколів: при рецидиві ГЛЛ – протирецидивні блоки F1, F2, R1 та R2, при ГМЛ - протоколи FLAG або режими на базі використання низькодозового цитарабіну з послідуною трансплантацією кісткового мозку.

2.3.2. Оцінка функції зовнішнього дихання

Крім стандартних методів дослідження у дисертаційній роботі застосовувалася оцінка ФЗД шляхом проведення спірографії за допомогою спірографічного комплексу «СпіроКом АІНЦ.941311.005І», виробництва Національного аерокосмічного університету «ХАІ» НТЦ радіоелектронних медичних приборів та технологій «ХАІ-Медика», Харків, Україна (ТУ У 33.1-

02066769-005-2002). Дослідження проводилося за стандартною методикою проведення спірографії, а оцінка результатів відбувалася згідно даних інструкції до спірографічного комплексу [146], що представлені в табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Градації нормальних значень та відхилень від норми основних показників ФЗД (у відсотках від належного значення)

Показник	«Норма»	«Умовна норма»	«Зниження»
ЖЄЛ	$\geq 87,4\%$	$< 87,4\%$ але $\geq 79,3\%$	$< 79,3\%$
ФЖЄЛ	$\geq 86,7\%$	$< 86,7\%$ але $\geq 78,1\%$	$< 78,1\%$
ОФВ1	$\geq 86,7\%$	$< 86,7\%$ але $\geq 78,1\%$	$< 78,1\%$
ПОШ	$\geq 83,0\%$	$< 83,0\%$ але $\geq 72,0\%$	$< 72,0\%$
МОШ25	$\geq 82,8\%$	$< 82,8\%$ але $\geq 71,7\%$	$< 71,7\%$
МОШ50	$\geq 82,7\%$	$< 82,7\%$ але $\geq 71,5\%$	$< 71,5\%$
МОШ75	$\geq 76,4\%$	$< 76,4\%$ але $\geq 61,2\%$	$< 61,2\%$
СОШ25-75	$\geq 75,5\%$	$< 75,5\%$ але $\geq 59,7\%$	$< 59,7\%$

Примітка. ЖЄЛ - життєва ємність легень, ФЖЄЛ - форсована життєва ємність легень, ОФВ1 - об'єм форсованого видиху за першу секунду, пікова об'ємна швидкість, МОШ25 - МОШ25, МОШ50, МОШ75, МОШ85 - миттєві об'ємні швидкості видиху відповідно в моменти 25%, 50%, 75% і 85% від ФЖЄЛ, СОШ25-75 - середні об'ємні швидкості на ділянках видиху від 25 % до 75 % ФЖЄЛ.

Перед дослідженням ФЗД дитині з ГЛ було рекомендовано перебувати у стані спокою протягом не менше 30 хвилин, а також не приймати бронхолітики пізніше ніж за 12 годин до дослідження.

Для дітей, які знаходяться у періоді ремісії ГЛ (обов'язково підтвердженою за результатом клінічних аналізів крові та мієлограми) та не мали скарг додатково проводилася проба з фізичним навантаженням, а саме 10 хвилинним тредміл-тестом під контролем загального стану, частоти дихання

та серцевих скорочень. Після фізичного навантаження при дослідження ФЗД повторно оцінювалися такі показники, як ФЖЄЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЄЛ, ПОШ, МОШ25, МОШ50, МОШ75, СОШ25-75.

2.3.3. Методика забору клінічного матеріалу

Клінічний матеріал (КВП, сироватка крові) для лабораторних досліджень відбирали в період з 01.09.2016 р. по 31.01.2019 р. У групи 1А клінічний матеріал збирали на початку лікування у період без ознак легеневих ускладнень і критичної нейтропенії та тромбоцитопенії між 7-м і 14-м днями хіміотерапії. В подальшому був забір матеріалу в динаміці при досягненні кістково-мозкової ремісії, підтвердженої за результатами мієлограми, під час підтримуючої терапії. У дітей групи 2 клінічний матеріал збирали у періоді ремісії після повного завершення програмного лікування під час планового відвідування гематологічного відділення.

Конденсат повітря, що видихається (КВП) збирали за допомогою спеціального приладу, модифікованого на базі кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету (патент № 108795 від 25.07.2016, бюл. № 14) [147]. Цей пристрій розроблено з використанням портативної скляної U-подібної трубки відповідно до стандартів збору матеріалів. Пристрій містив механізм охолодження з використанням суміші холодоагентів, який підтримував температурний діапазон від -5°C до -10°C . Повітря, що видихається, перетворювалося на краплі КВП у скляній трубці [148]. КВП збирали через системи з одноразовим мундштуком, з'єднаним з одностороннім клапаном видиху, щоб запобігти наслідкам вдихання конденсату. Після збору скляну пробірку від'єднували, а зразки КВП негайно заморожували та зберігали при -70°C (MODEL: 5809 / ULT390-10V REVCO 3 230V/50HZ, № 300390987). Пристрій мав ручне регулювання температури. Усі зразки КВП були зібрані між 8:30 і 09:30 ранку. Техніка є неінвазивною та нетравматичною. Під час цієї процедури за 12-18 хвилин отримували до 0,4-

1,0 мл конденсату для наступного біохімічного аналізу. Діти молодше шести років не були включені до дослідження через відмінності в методі збору КВП у різному віці, щоб уникнути можливих відмінностей у рівнях маркерів з цих причин.

Забір клінічного матеріалу – крові виконувалися в ранкові часи (між 8:30 і 09:30 ранку) шляхом проведення венепункції стандартною голкою для виконання внутрішньовенних ін'єкцій за стандартною методикою або з венозного катетеру за його наявності. Для зменшення травматизації пацієнтів дана процедура співпадала у часі з забором крові в медичному закладі для рутинних діагностичних цілей. Після чого її центрифугували при 2,300 x g протягом 10 хвилин. Після цього проби сироватки негайно заморожували та зберігали при температурі -20°C до проведення аналізів.

2.3.4. Оцінка маркерів пошкодження АГБ

Методика визначення ІЛ-6 у КВП проводилася імуноферментним методом (ELISA) із використанням комерційного набору Human ІЛ-6 «Вектор Бест Україна», каталожний номер: 8768) згідно з інструкціями. Для аналізу було достатньо 100 мкл конденсату повітря, що видихається.

Рівні TGF- β у КВП визначалися імуноферментним методом (ELISA) із використанням комерційного набору Human TGF- β 1 (Bender MedSystems, Австрія, каталожний номер: BMS249) згідно інструкцій. Мінімальна кількість зразка досліджуваною рідини 20 мкл.

Визначення рівнів сироваткового VEGF-A проводиться імуноферментним методом (ELISA) за допомогою комерційного набору Human VEGF-A, (Bender MedSystems, Австрія, каталожний номер: BMS277) згідно інструкцій. Мінімальна кількість зразка досліджуваною рідини 100 мкл.

Імуноферментні дослідження для вказаних маркерів проводилися на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303 plus» у Центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету.

Визначення рівнів фосфоліпідів у КВП проводилося спектрофотометрично, методом тонкошарової хроматографії по методу, розробленому Н.А. Ізмайловим та М.С. Шрайбером у 1938 році [149] на біохімічному аналізаторі «Statfax 1904 Plus» у Центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету.

Основний принцип цього методу полягає у розділенні суміші фосфоліпідів між рухомою та нерухомою фазами. Під час тонкошарової хроматографії нерухома тверда фаза наноситься тонким шаром на пластинку. Проба КВП наноситься на стартову лінію, розташовану приблизно 2-3 см від краю пластинки, а край пластинки занурюється у розчинник, який діє як рухома фаза. Завдяки капілярним силам розчинник рухається по шару сорбента, розділяючи компоненти суміші з різною швидкістю. Дифузія в тонкому шарі відбувається як у поздовжньому, так і у поперечному напрямках. Хроматографічна рухливість системи визначається величиною R_f , яка обчислюється як відношення відстані від стартової лінії до центру зони першого компонента (X_i) до відстані, пройденої розчинником від стартової лінії (X_f). Після отримання хроматограми проводиться ідентифікація речовин та подальший аналіз. Для кількісного визначення використовується площа плями, яка вимірюється безпосередньо на пластинці, і кількість речовини визначається згідно побудованої градуовальної кривої.

2.4 Методи статистичного аналізу

Для аналізу статистичних даних у дослідженні використовувалися програми «Excel» з пакета «Microsoft office 2021», «STATISTICA 8» (Tulsa, OK) і «MedCalc 17.2».

Для перевірки розподілу щодо відповідності закону Гаусса використано тест Шапіро-Вілка. Для вибірок з нормальним розподілом, який відповідає закону Гаусса, визначали середнє арифметичне значення (\bar{X}), його

статистичну похибку (S), стандартне відхилення ($S_{\bar{x}}$). Для вибірок з розподілом, що не відповідає закону Гаусса, обчислювали медіану (Me) та інтерквартильний діапазон [Lq – нижній квантиль; Uq – верхній квантиль].

Для клінічної оцінки та оцінення імунологічного статусу пацієнтів при порівняльному аналізі у дітей різного віку були використані Z -оцінки, що дозволили порівняти значення відхилень від нормативних параметрів, враховуючи вікові категорії. Розрахунок Z -оцінок показників проводився за формулою: $Z=(X-X_n)/S_x$, де X представляє величину показника, отриманого в досліджуваній дитині, X_n - середнє арифметичне значення нормативного показника у відповідній віковій групі, а S - стандартне відхилення середньої арифметичної нормативного показника.

Для порівняння двох незалежних зразків використовувався непараметричний U -тест Манна-Уїтні (MW). Різницю в параметрах вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Для перевірки статистично значущих відмінностей між трьома та більше незалежними групами використовували H критерій Краскела-Уолліса (KW). У цьому випадку відмінності вважалися вірогідними з поправкою Бонферроні, яку обчислювали за формулою $p' = p/m-1$, де m – число груп в експерименті.

Для здійснення порівняльного аналізу двох залежних вибірок був використаний непараметричний критерій Вілкоксона (T). Різницю в параметрах двох залежних вибірок вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Для визначення кореляції між параметрами було застосовано кореляційний аналіз Спірмена (r). Статистично значуща кореляція вважалася при $p < 0,05$.

Криві receiver operating characteristic (ROC) були побудовані для визначення оптимальних значень «відсічення» («cut-off point») для прогнозування кінцевої точки та оцінки чутливості та специфічності методу. Площа під кривою ROC (AUC) представляє загальну здатність класифікатора розрізняти дві категорії. Ідеальний класифікатор матиме AUC 1,0, що вказуватиме на ідеальну дискримінацію, тоді як випадковий класифікатор

матиме AUC 0,5, що вказуватиме на відсутність дискримінації. Чутливість (Sensitivity, Se) - це відсоток правильно визначених передбачуваним методом справжньо-позитивних випадків. Специфічність (Specificity, Sp) - це відсоток правильно визначених передбачуваним методом справжньо-негативних випадків. Відношення правдоподібності для позитивного результату (positive likelihood ratio, +LR) - це відношення між правильною позитивною відповіддю тесту та ймовірністю неправильної позитивної відповіді тесту. Відношення правдоподібності для негативного результату (negative likelihood ratio, -LR) - це відношення між ймовірністю правильної від'ємної відповіді тесту та ймовірністю неправильної від'ємної відповіді тесту.

РОЗДІЛ 3.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ЯКІ ПРИЙНЯЛИ УЧАСТЬ У ДОСЛІДЖЕННІ.

3.1. Клінічна характеристика хворих на першому етапі дослідження

На першому етапі дослідження під нашим спостереженням знаходилося 89 дітей з верифікованим діагнозом ГЛ у віці від 2 місяців до 17 років. Вік дітей, в якому була діагностовано ГЛ представлений в табл. 3.1, вікові періоди розділено згідно періодизації Н.П. Гундобіна в модифікації А.В. Мазуріна, І.М. Воронцова [150]. Середній вік дебюту ГЛ серед обстежених складав $6,5 \pm 4,6$ років.

Таблиця 3.1

Розподіл дітей за віком і статтю у періоді маніфестації гострої лейкемії

Стать Вік	Хлопчики		Дівчата		Усього, %	
	n	p%	n	%%	n	%
1 місяць – 11 місяців днів	1	1,1%	3	3,37%	4	4,5%
1 рік – 6 років 11 міс 29 днів	40	44,9%	21	23,6%	61	68,5%
7 років – 12 років 11 міс 29 днів	10	11,2%	1	1,1%	11	12,3%
13 років – 17 років 11 міс 29 днів	8	9,0%	5	5,6%	13	14,6%
Усього, %	59	66,2%	30	33,7%	89	100%

Примітка. n – кількість спостережень; % - вибіркова доля в відсотках.

Під час аналізу вікового періоду, в якому спостерігалася маніфестація ГЛ в усіх групах хворих, було виявлено, що найчастіше дебют даного захворювання припадав на віковий період від 1 до 6 років – 61/89 (68,5%, $p <$

0,001). Згідно гендерного розподілу достовірно переважали хлопчики ($p = 0,004$). Гендерний розподіл та вік маніфестації ГЛ у нашому дослідженні співпадає з даними літератури [151, 152].

Морфологічні типи ГЛ, які були верифіковані за результатами мієлограми у обстежених дітей представлено у табл. 3.2. При стратифікації пацієнтів за FAB-класифікацією вірогідно переважали діти з гострою лімфобластною лейкемією (76/89 (85,4%, $p < 0,001$)), а саме з L1-варіантом (57/89 (62,9%, $p < 0,001$)). В когорті дітей з гострою лімфобластною лейкемією статистично значуще переважали діти з В-лінійним імунофенотипом (64/76 (81,0%, $p < 0,001$)). Це є типовим для ГЛ у дітей за даними літератури та статистичних реєстрів [1, 2, 47, 151, 152].

Таблиця 3.2

Розподіл досліджуваних пацієнтів за морфологічним типом лейкемії

Тип лейкемії	n	%
Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ)	76	85,4%
-В-лінійна	64	71,9%
-Т-лінійна	12	13,5%
Гостра мієлобластна лейкемія (ГМЛ)	13	14,6%
FAB-класифікація		
ГЛЛ L1	57	62,9%
L2	19	21,4%
ГМЛ M0	1	1,1%
M2	7	7,9%
M5a	3	3,4%
M5b	1	1,1%
M7	2	2,3%

Примітка. n – кількість спостережень; % - вибіркова доля в відсотках.

При розподілі дітей за групами ризику не виявлено статистично-значущих відмінностей по кількості дітей у різних групах ($p > 0,05$). Вірогідно переважали діти з первинною гострою лейкемією ($p < 0,001$). У 15 обстежених дітей був рецидив гострої лейкемії.

Аналіз анамнезу вагітності матерів обстежених дітей з ГЛ, однозначно свідчить, що у більшості матерів мав місце фізіологічний перебіг вагітності ($p < 0,001$). У 21/89 (23,6%) досліджених матерів були виявлені акушерські ускладнення. Із цього числа 14/21 (66,7%) матерів стикалися з загрозою переривання вагітності, 4/21 (19,0%) – із проявами гестозу I триместру, 4/21 (19,0%) - пієлонефриту, 2/21 (9,5%) – із анемією під час вагітності, 1/21 (4,8%) мати перенесла апендектомію на другому триместрі вагітності. В нашому дослідженні не знайдено взаємозв'язку між патологічними чинниками перебігу вагітності та підвищеним ризиком розвитку ГЛ у дитини.

Середня маса тіла новонароджених у групі хворих складала $3386,0 \pm 549,6$ грамів. Варто зауважити, що 7/89 (7,9%) дітей народилися з масою тіла понад 4000 грамів, тоді як недостатня маса тіла при народженні була властива лише 2/89 (2,2%) дітям. Таким чином, більшість дітей (80/89 (89,9%, $p < 0,001$)) народилися з нормальною масою тіла.

Аналіз вигодовування дітей виявив, що більшість дітей знаходилися на грудному вигодовуванні – 79/89 (88,8%, $p < 0,001$). Середній вік, до якого діти перебували на грудному вигодовуванні, складав 8,7 місяців. Лише 10/89 (11,2%) дітей знаходилися на штучному вигодовуванні від народження. Хоча у літературних джерелах є данні, що грудне вигодовування в принаймні перші 6 місяців життя знижує ризик розвитку ГЛ [153], наші данні не підтверджують дану гіпотезу.

Під час аналізу сімейного анамнезу приділялася увага частоті випадків онкологічних захворювань серед близьких родичів пацієнтів, а також наявності або відсутності ГЛ у родині. Існують дослідження, які підтверджують можливість взаємозв'язку онкологічних захворювань у родині та підвищеного ризику ГЛ у дитини [154, 155, 156]. У 2/89 (2,3%) пацієнтів в

сімейному анамнезі були випадки ГЛ. У 1/89 (1,1%) дитини з ГЛ було виявлено, що її рідний брат має мієлодиспластичний синдром, що є патологічним станом, пов'язаним з ризиком розвитку ГЛ. Ураховуючи наявність поодиноких випадків, значущий ризик розвитку ГЛ у разі наявності випадків цього захворювання серед членів родини у нашому дослідженні не підтверджено.

Початкові клінічні симптоми ГЛ у більшості обстежених дітей не були специфічними, але їх вираженість суттєво визначала подальший перебіг захворювання. Основні клінічні прояви ГЛ під час маніфестації представлені у табл.3.3.

Таблиця 3.3

**Частота симптомів та синдромів під час маніфестації гострої
лейкемії у дітей**

Основні симптоми та синдроми	Загалом (n=89)		ГЛЛ (n=76)		ГМЛ (n=13)		p _{ГЛЛ-ГМЛ}
	n	%	n	p	n	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
Лихоманка	64	71,9%	54	71,1%	10	76,9%	0,3358
Слабкість	51	57,3%	42	55,3%	9	69,2%	0,1737
Блідість шкіри	57	64,0%	48	63,2%	9	69,2%	0,3387
Збільшення лімфатичних вузлів	29	32,6%	27	35,6%	2	15,4%	0,0696
Гіпертрофія мигдаликів	2	2,3%	2	2,6%	0	-	0,2643
Гепатолієнальний синдром	79	88,8%	71	93,4%	8	61,5%	0,0008*

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Геморагічний синдром	46	51,7%	35	46,1%	11	84,6%	0,0053*
-шкірний геморагічний синдром	46	51,7%	35	46,1%	11	84,6%	0,0053*
-кровотеча	3	3,4%	1	1,3%	2	15,4%	0,0036*
Біль в кістках або суглобах	18	20,9%	17	22,4%	1	7,7%	0,1062
Абдомінальний синдром	6	6,7%	5	6,6%	1	7,7%	0,3918
- Блювота	3	3,4%	3	4,0%	0	-	0,2325
- Біль в животі	5	5,6%	4	4,5%	1	7,7%	0,3829
Кардіальний біль	3	3,4%	3	4,0%	0	-	0,2325
Головний біль	3	3,4%	1	1,3%	2	15,4%	0,0036*
Кашель	5	5,6%	3	4,0%	2	15,4%	0,0560
Збільшення яєчок у хлопчиків	3	5,1%	1	1,9%	2	28,6%	0,0019*
Лейкеміди	2	2,3%	1	1,3%	1	7,7%	0,0487*
Неврологічні симптоми (запаморочення, судоми, ністагм, анізокорія)	5	5,6%	5	6,6%	0	-	0,1639

Примітка. n – кількість спостережень; % - вибіркова доля в відсотках.

*-статистично значуща різниця ($p < 0,05$)

Найбільш типовими ($p < 0,05$) проявами при маніфестації ГЛ у обстежених дітей були: лихоманка у 64/89 (71,9%) хворих, блідість шкіряних покривів у 57/89 (64,0%), загальна слабкість у 51/89 (57,3%), геморагічний синдром у 46/89 (51,69%), гепатолієнальний синдром у 79/89 (88,8%),

лімфаденопатія у 29/89 (32,6%), біль у кістках та суглобах – у 18/89 (20,9%). Крім того, у деяких пацієнтів також зустрічалися такі симптоми, як лейкеміди (2/89, 2,3%), гіпертрофія мигдаликів (2/89, 2,3%), збільшення яєчок (3/59, 5,1%), біль в животі (5/89, 5,6%), блювота (3/89, 3,4%), кашель (5/89, 5,6%), головний біль (3/89, 3,4%), біль в серцевій ділянці (3/89, 3,4%) та неврологічна симптоматика у вигляді запаморочення, судом, анізокорії, ністагму (5/89, 5,6%). Подібна клінічна картина та частота окремих симптомів є типовою для типовою для періоду маніфестації ГЛ [157, 158, 159].

Однак, не зважаючи на типову клінічну симптоматику у обстежених дітей рання діагностика з підтвердженням діагнозу в перші 2 тижні мала місце лише у 49/89 дітей (55,1%). У 4/89 дітей (4,5%) верифікація діагнозу від появи перших симптомів тривала до 6 місяців. Це свідчить про недостатню обізнаність щодо ГЛ та її клінічної картини, а також недостатньої онкологічної настороженості на первинному рівні надання медичної допомоги.

При порівнянні особливостей маніфестації різних типів ГЛ було встановлено, що при ГЛЛ збільшення печінки та селезінки відмічалось статистично значуще частіше, ніж при ГМЛ ($p=0,0008$). В той час як при ГМЛ вірогідно частіше зустрічалися такі прояви як геморагічний синдром у вигляді петехій, екхімозів ($p=0,0053$) та кровотеч зі слизових оболонок ($p=0,0036$), лейкеміди ($p=0,0487$), збільшення яєчок ($p=0,0019$) та головний біль ($p=0,0036$). Статистично значущої різниці в залежності від типу лейкемії між іншими клінічними симптомами не виявлено.

При вивченні анамнезу життя обстежених дітей ми фіксували основні перенесенні захворювання, а також хронічні стани, які було діагностовано до маніфестації ГЛ (таб.3.4). Слід зазначити, що гострі респіраторні вірусні інфекції без наявності бактеріальних ускладнень не були взяті до уваги, оскільки є типовими для дитячої популяції.

Таблиця 3.4

**Перенесені та фонові захворювання, які виявлені до маніфестації
гострої лейкемії у обстежених дітей**

Захворювання	Усього	
	n	%
Вітряна віспа	22	24,7%
Бактеріальна кишкова інфекція	6	6,7%
Ротавірусна інфекція	3	3,4%
Туберкульозна інфекція	1	1,1%
Коклюш	1	1,1%
Хламідіоз	1	1,1%
Персистуюча герпес вірусна інфекція	23	25,8%
Пневмонія	5	5,6%
Гострий тонзиліт	2	2,3%
Аденоїдні вегетації	2	2,3%
Компресійний перелом хребта	1	1,1%
Остеомієліт	1	1,1%
Гострий пієлонефрит	2	2,3%
Перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	2	2,3%
Неврозоподібний енурез	1	1,1%
Трисомія по 21 хромосомі	2	2,3%
Мієлодиспластичний синдром	1	1,1%
Харчова алергія	3	3,4%
Атопічний дерматит	3	3,4%
Алергічний риніт	1	1,1%
Хронічний тонзилофарингіт	1	1,1%
Нейросенсорна туговухість	1	1,1%
Хронічний пієлонефрит	1	1,1%

Примітка. n – кількість спостережень; % - вибіркова доля в відсотках.

Серед фонові патології слід виділити синдром Дауна (трисомію по 21 хромосомі), яка була у 2/89 дітей (2,3%). За літературними даними ця генетина патологія асоційована з підвищеним ризиком розвитку ГЛ [160, 161].

Крім того, звертає на себе увагу наявність мієлодиспластичного синдрому у 1/89 дитини (1,1%), що передувало розвитку ГМЛ. Можливість трансформації мієлодиспластичного синдрому в ГЛ підтверджується літературними даними [162].

Серед обстежених пацієнтів у значної частки (23/89, 25,8%) біло зафіксовано наявність хронічних інфекцій сімейства герпесвірусів, у вигляді хронічної Епштейн-Барр інфекції (10/23 дітей, 43,5%), персистоючої цитомегаловірусної інфекції (4/23 дітей, 17,4%) та вірусу простого герпесу (9/23 дітей, 39,1%). За літературними даними ця група вірусів відноситься до онкогенних [163, 164, 165], а їх роль у розвитку ГЛ є предметом дискусії [166, 167, 168]. Це потребує подальшого дослідження з вивченням взаємозв'язків герпес-вірусної інфекції та формуванням ГЛ.

У 2/89 дітей (2,3%) до діагностики ГЛ було виявлено захворювання опорно-рухового апарату у вигляді компресійного перелому та остеомієліту. Анамнестичні особливості цих випадків свідчать про можливість різноманітності проявів, так званих «масок» ГЛ та може бути розцінене як потенційно більш ранні прояви цього захворювання. Це свідчить про необхідність більш ретельного менеджменту дітей із захворюваннями кісткового-суглобового апарату та необхідність проведення клінічного аналізу крові цієї групи пацієнтів.

Інші захворювання, які було виявлено у обстежених дітей з ГЛ були одиничні, а їх частота характерна для загальної дитячої популяції. Їх взаємозв'язок з розвитком ГЛ у обстежених пацієнтів не підтверджено.

При надходженні дітей з ГЛ до стаціонару у приймальному відділенні проводилося об'єктивне обстеження, результати якого наведені у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Фізикальні параметри дітей, хворих на гостру лейкемію на момент маніфестації захворювання залежно від типу лейкемії

Параметр	Статистичні характеристики	Загалом (n=89)	ГЛЛ (n=76)	ГМЛ (n=13)	$R_{ГЛЛ-ГМЛ}$
1	2	3	4	5	6
Температура, °C	(Me (Lq; Uq))	37,7 (36,6; 38,5)	37,9 (36,6; 38,6)	37,5 (36,6; 38,0)	0,1675
Тахіпное	n, %	4 4,5%	3 4,0%	1 7,7%	0,5256
Тахікаркія .	n, %	71 79,8%	60 75,9	11 84,6	0,4759
Систолічний тиск, мм. рт. ст.	(Me (Lq; Uq))	90 (90; 100)	90 (90; 100)	90 (80; 90)	0,5235
Діастолічний тиск, мм. рт. ст.	(Me (Lq; Uq))	60 (60; 60)	60 (60; 60)	55 (55; 60)	0,0158
Гепатомегалія, см нижче реберної дуги	Me (Lq; Uq)	3,0 (2,0; 4,0)	3,5 (2,5; 5,0)	3,0 (2,0; 3,0)	0,0143*
Спленомегалія, см нижче реберної дуги	Me (Lq; Uq)	2,0 (0,0; 4,0)	2,0 (0,0; 5,0)	2,0 (0,0; 5,0)	0,7159
Блідість шкірних покривів та слизових оболонок	n, %	57 64,0%	48 63,2%	9 69,2%	0,3387

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5	6
Лейкеміди	n, %	2 2,3%	1 1,3%	1 7,7%	0,0487*
Збільшення лімфатичних вузлів	n, %	29 32,6%	27 35,6%	2 15,4%	0,0696
Гіпертрофія мигдаликів	n, %	2 2,3%	2 2,6%	0	0,2643
Геморагічна висипка у вигляді петехій, екхімозів	n, %	46 51,7%	35 46,0%	11 84,6%	0,0053*
Герпетичний висип на шкірі	n, %	1 1,1%	1 1,3%	0	0,7182
Алергічний висип на шкірі	n, %	1 1,1%	1 1,3%	0	0,7182
Фізикальні зміни в легенях	n, %	4 4,5%	3 4,0%	1 7,7%	0,5256
Систолічний шум	n, %	10 11,2%	7 9,2%	3 23,0%	0,1403
Зниження об'єму активних та пасивних рухів у суглобах	n, %	15 16,9%	13 14,6%	2 15,4%	0,9700
Збільшення яєчків у хлопчиків	n, %	3 5,1%	1 1,9%	2 28,6%	0,0019*

*-статистично значуща різниця ($p < 0,05$)

Аналізуючи об'єктивний статус дітей з ГЛ, які вперше надходили до стаціонару, встановлено, що у більшість хворих мали підвищену температуру тіла понад 37,0°C, тахікардію, блідість шкіри і слизових оболонок, гепатолієнальний синдром зі збільшенням печінки до 3,0 (2,0; 4,0) см та селезінки до 2,0 (0,0; 4,0) см, геморагічний синдром. У мали збільшення лімфатичних вузлів (шийних, пахових та інших груп). У незначної кількості випадків зафіксовано клінічні прояви специфічної бластної інфільтрації, а саме збільшення об'єму яєчок (3/59 хлопчиків, 5,1%) та лейкеміди шкіри (2/89 дітей, 2,3%). У 4/89 4,5% відмічалася тахікардія та фізикаліні зміни у легенях у вигляді жорсткого дихання, вогнища ослабленого дихання, середньо- та мілкопузирчасті хрипи. У цих дітей рентгенологічно підтверджено пневмонію. У 1/89 дитини (1,1%) були прояви herpes labialis, ще є ознакою активації пересистуючої герпес-вірусної інфекції I типу на фоні зниження імунної реактивності.

Результати клінічного аналізу крові у обстежених дітей з ГЛ під час маніфестації при госпіталізації до гематологічного відділення представлені в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Основні показники клінічного аналізу крові у дітей з гострою лейкемією на момент маніфестації захворювання (Me (Lq; Uq))

Параметр	Загалом (n=86)	ГЛЛ (n=72)	ГМЛ (n=14)	$P_{\text{ГЛЛ-ГМЛ}}$
1	2	3	4	5
Гемоглобін, г/л	85 (60; 99)	85 (60; 97)	90 (64; 102)	0,236418
Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$	3,0 (2,4; 3,6)	3,0 (2,4; 3,6)	3,2 (2,0; 3,6)	0,412879

Продовження табл. 3.6

1	2	3	4	5
Кольоровий показник	0,85 (0,78; 0,89)	0,85 (0,78; 0,90)	0,85 (0,77; 1,00)	0,148328
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$ -на 1й день	7,2 (4,1; 22,2)	7,3 (4,2; 24,5)	6,6 (4,0; 16,8)	0,532786
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$ -на 8й день	2,6 (1,7; 4,1)	2,8 (1,8; 4,5)	2,5 (1,3; 3,5)	0,628299
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	62 (31; 111)	58 (28; 110)	40 (26; 90)	0,517721
Бластні клітини, % -на 1й день	39,5 (14,0; 65,0)	46,0 (18,0; 71,0)	33,0 (9,0; 58,0)	0,648239
Бластні клітини, % -на 8й день	1,0 (0,0; 5,0)	1,0 (0,0; 6,0)	1,0 (0,0; 5,0)	0,584138
Палочкоядерні, %	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)	2,0 (0,0; 5,0)	0,819565
Сегментоядерні, %	5,0 (1,0; 13,0)	5,0 (1,0; 10,0)	2,0 (1,0; 23,0)	0,334515
Лімфоцити, %	38,5 (23,0; 60,0)	32,5 (18,0; 64,0)	40,0 (35,0; 48,0)	0,660905
Моноцити, %	2,0 (1,0; 5,0)	1,0 (1,0; 3,0)	5,0 (1,5; 12,5)	0,690835
Еозінофіли, %	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (0,0; 2,0)	0,292436
ШОЕ, мм/год	28,0 (14,0; 44,5)	28,0 (14,0; 44,5)	28,0 (14,0; 44,5)	0,902245

*-статистично значуща різниця ($p < 0,05$)

За результатами гемограми у більшості дітей під час маніфестації ГЛ відмічалася анемія 85 (60; 99) г/л, тромбоцитопенія 62 (31; 111) 10^9 /л, та прискорене ШОЕ 28,0 (14,0; 44,5) мм/год. У 15/89 дітей (16,9%) відмічалася зниження рівня лейкоцитів, у 31/89 дітей (34,8%) підвищення рівня лейкоцитів. У той же час у майже половини дітей (43/89, 48,3%) рівень лейкоцитів залишався в межах норми. Слід зазначити, що у лейкоцитарній формулі характерним було відносне зниження нейтрофілів та наявність бластів. Медіана бластів у периферичній крові складала 39,5 (14,0; 65,0) %. Статистично значущих відмінностей за всіма представленими показниками в залежності від типу ГЛ не виявлено (усі $p > 0,05$).

Статистичні характеристики результатів біохімічного аналізу крові у обстежених дітей з ГЛ представлені в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Основні показники біохімічного аналізу крові у дітей з гострою лейкемією при надходженні до стаціонару (Me (Lq; Uq))

Параметр	Загалом (n=86)	ГЛЛ (n=72)	ГМЛ (n=14)	РГЛЛ-ГМЛ
1	2	3	4	5
С-реактивний білок, МО/мл	5,0 (0,0; 6,0)	5,0 (0,0; 7,0)	5,0 (0,0; 8,0)	0,520051
Серомукоїди, од. опт. щ.	7,8 (3,5; 12,3)	8,2 (4,9; 11,9)	9,4 (4,5; 12,1)	0,750381
Глікопротеїди, од. опт. щ.	0,47 (0,33; 0,54)	0,46 (0,37; 0,60)	0,49 (0,27; 0,65)	0,296812
Сечовина, ммоль/л	4,2 (3,1; 4,8)	4,12 (3,2; 4,6)	3,5 (2,8; 4,1)	0,580200
Креатинін, мкмоль/л	72,0 (57,0; 83,0)	67,0 (58,0; 80,0)	65,0 (54,0; 77,0)	0,835099

Продовження табл. 3.7

1	2	3	4	5
Загальний білок, г/л	65,5 (56,6; 72,5)	63,5 (58,2; 72,4)	62,4 (52,2; 68,5)	0,880486
Альбуміни, %	58,0 (52,5; 64,3)	55,0 (51,6; 64,6)	53,0 (51,2; 62,5)	0,005746*
α1-глобуліни, %	4,2 (2,5; 6,0)	4,3 (2,8; 7,0)	4,3 (2,7; 7,2)	0,747619
α2-глобуліни, %	8,7 (7,2; 12,2)	9,1 (7,1; 11,9)	9,3 (6,8; 13,4)	0,108585
β-глобуліни, %	10,5 (10,4; 12,5)	10,5 (10,3; 14,7)	12,5 (10,9; 15,1)	0,007478*
γ-глобуліни, %	18,2 (15,0; 23,3)	19,4 (16,0; 24,0)	19,6 (15,5; 25,6)	0,814495
АЛТ, ммоль/л* год	0,4 (0,3; 0,5)	0,5 (0,3; 0,6)	0,5 (0,4; 0,7)	0,241147
Лужна фосфатаза, од. опт. щіл.	3,1 (2,8; 3,8)	3,2 (2,7; 4,0)	3,2 (2,1; 4,2)	0,599155
Тимолова проба, од. опт. щіл.	1,9 (1,2; 3,0)	1,8 (1,3; 3,0)	1,8 (1,2; 3,2)	0,204919
Загальний білірубін, мкмоль/л	15,0 (12,0; 16,0)	14,0 (13,0; 17,0)	14,0 (13,0; 16,0)	0,794663
Непрямий білірубін, мкмоль/л	11,0 (10,0; 12,0)	10,0 (10,0; 12,0)	10,0 (10,0; 11,0)	0,303787
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,0 (2,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)	0,328290
Кальцій іонізований, ммоль/л	0,83 (0,64; 1,3)	0,81 (0,73; 1,09)	0,74 (0,67; 1,2)	0,987321

Продовження табл. 3.7

1	2	3	4	5
Калій, ммоль/л	3,53 (3,24; 3,89)	3,53 (3,24; 3,89)	3,53 (3,24; 3,89)	0,902155
Натрій, ммоль/л	143 (139; 146)	140 (137; 141)	139 (135; 140)	0,555117
Сечова кислота, ммоль/л	0,32 (0,22; 0,44)	0,30 (0,24; 0,41)	0,28 (0,25; 0,38)	0,328045
pH крові, ум. од.	7,41 (7,36; 7,45)	7,40 (7,35; 7,44)	7,36 (7,32; 7,39)	0,043705
Гематокрит крові, %	29,0 (22,0; 33,0)	27,0 (21,0; 32,0)	27,0 (21,0; 29,0)	0,446156

*-статистично значуща різниця ($p < 0,05$)

Під час маніфестації ГЛ у обстежених дітей відмічалася підвищення гострофазових показників – С-реактивного білку, серомукоїдів, глікопротеїдів без статистично значущої різниці в залежності від типу лейкемії (усі $p > 0,05$). Підвищення цих показників свідчить про високий рівень активності запального процесу у обстежених дітей з ГЛ. Згідно отриманих результатів, у дітей з ГМЛ відмічалися статистично значущо нижчі рівні альбуміну крові мала вірогідно нижчі показники pH крові ($p = 0,043705$), тобто діти з ГМЛ більш схильні до ацидозу в періоді маніфестації цього захворювання. Статистично значущих відмінностей за іншими представленими біохімічними показниками залежно від типу лейкемії не виявлено ($p > 0,05$).

Для оцінки імунного статусу обстежених хворих ми проаналізували імунограми. Зважаючи на різний вік обстежених дітей і враховуючи, що імунологічні показники підлягають віковим змінам, ми використовували метод Z-оцінок для порівняння відповідних показників. Для розрахунку Z-оцінок ми скористалися середніми нормами і відхиленнями імунітету у дітей різного віку, які були отримані у дослідженні Rozenberg VY et al. [169].

Статистичні показники Z-оцінок показників імунограми обстежених дітей з ГЛ наведені у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Статистичні характеристики Z-оцінок показників імунограми у дітей з гострої лейкемією на момент маніфестації захворювання

Показник	Me (Lq;Uq)
Клітинна ланка імунітету	
CD ₃ (Т заг.)	-2,53 (-9,68; 2,71)
CD ₃ , %	-15,12 (-17,76; -12,15)
CD ₄ (Т хелп.)	-1,46 (-7,34; 7,87)
CD ₄ , %	-4,76 (-10,89; -0,65)
CD ₈ (Т супр.)	0,52 (-5,59; 19,13)
CD ₈ , %	3,82 (1,03; 7,05)
CD ₁₆ (NK)	15,21 (5,43; 31,28)
CD ₁₆ , %	15,47 (11,56; 26,37)
Гуморальної ланка імунітету	
CD ₂₂ (В лімф.)	9,32 (0,51; 28,33)
CD ₂₂ , %	19,40 (12,35; 25,46)
Ig G	-2,35 (-8,28; 11,71)
Ig A	-0,80 (-5,22; 3,00)
Ig M	-1,79 (-8,10; 2,57)

У межах проведеного дослідження у дітей із ГЛ виявлено ознаки імунологічної недостатності, яка проявляється під час маніфестації лейкемічного процесу. Так, статистично доведені достовірні зниження Z-оцінок абсолютної кількості таких субпопуляцій Т-лімфоцитів, як CD3 (-2,53 (-9,68; 2,71)) та CD4 -1,46 (-7,34; 7,87). В той час як медіана кількості Т-супресорів підвищена (0,52 (-5,59; 19,13)). За отриманими результатами, абсолютна кількість натуральних кілерів (CD₁₆) при маніфестації ГЛ вірогідно

перевищувала нормальні показники (15,21 (5,43; 31,28)), що вірогідно пов'язано з захисною реакцією на онкологічний процес.

Незважаючи на підвищення абсолютної кількості В-лімфоцитів (9,32 (0,51; 28,33)), відзначається зниження їх функціональної спроможності, що підтверджено зниженням імуноглобулінів Ig G (-2,35 (-8,28; 11,71)), Ig A (-0,80 (-5,22; 3,00)), Ig M (-1,79 (-8,10; 2,57)) при маніфестації ГЛ.

В той же час рівні відносної кількості фагоцитуючих нейтрофілів, фагоцитарного числа та мієлопероксидази у більшості випадків залишались в межах нормативних значень (табл. 3.9). Отримані дані відображають зниження кількості активних нейтрофілів та компенсаторне збільшення фагоцитарної активності нейтрофілів у дітей, хворих на ГЛ.

Таблиця 3.9

Показники фагоцитозу у дітей з гострою лейкемією під час маніфестації захворювання

Показники	Me (Lq; Uq)
Фагоцитуючі нейтрофіли, %	78,5 (73,0; 90,0)
Фагоцитарне число, од.	5,45 (4,25; 7,50)
Індекс активації нейтрофілів, ум. од.	0,94 (0,65; 1,50)
Мієлопероксидаза, СЦК, ум. од.	2,42 (2,55; 2,75)
Лізосомально-катіонні білки, СЦК, ум. од.	1,02 (0,82; 1,25)
NST тест (фагоцитарна активність нейтрофілів), %	28,00 (17,00; 53,00)

Зниження імунореактивності при ГЛ є характерним станом, що сприяє як розвитку лейкемічного процесу [170, 171], так і формуванню інфекційних ускладнень [172]. Виявлене пригнічення клітинної ланки імунітету у вигляді зниження Т-клітин CD3 та CD4 та гуморальної ланки імунітету зі зниженням

рівнів імуноглобулінів стає сприятливим фоном для розвитку інфекційних ускладнень у дітей з ГЛ.

На фоні перебігу основного захворювання, підтвердженої імуносупресії, впливу токсичного лікування у обстежених дітей з ГЛ розвивалися різні ускладнення, які представлено в табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Частота ускладнень гострої лейкемії, які виявлено у дітей під час протокольного лікування (n=89)

Ускладнення		Всього	
		п	%
1	2	3	4
Гематологічні ускладнення	Нейтропенія/ Фебрильна нейтропенія	87	97,8
	Агранулоцитоз	50	56,2
	Гіперлейкоцитоз	3	3,4
	Шкірний геморагічний синдром	72	80,1
	Крововиливи у внутрішні органи	7	7,9
	Кровотеча	26	29,2
	Геморагічний шок	7	7,9
	Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові	5	5,6
	Анемія	86	96,6
Ускладнення шлунково-кишкового тракту	Токсичний гепатит	83	93,3
	Стоматит	80	89,9
	Езофагіт/гастроентероколіт	70	78,7
	Парез кишківника	17	19,1
	Панкреатит	32	36,0
	Гостра кишкова непрохідність	1	1,1
	Перитоніт	3	3,4

Продовження табл. 3.10

1	2	3	4
Ускладнення дихальної системи	Бронхіт	55	61,8
	Епізоди бронхообструкції	17	19,1
	Інтерстиційна пневмонія	2	2,2
	Пневмонія	42	47,2
	Гостра деструкція легень	2	2,2
	Плеврит	5	5,6
	Пневмоторакс	3	3,4
	Формування повітряної були у легені	1	1,1
	Інфільтрація легень бластними клітинами	2	2,2
	Дихальна недостатність	17	19,1
Ускладнення сечовивідної системи	Пієлонефрит	6	6,7
	Дізметаболична нефропатія	5	5,6
	Набряки	13	14,6
	Гостра ниркова недостатність	10	11,2
Ускладнення серцево- судинної системи	Кардіоміопатія	22	24,7
	Аритмія	2	2,2
	Гідроперикард	1	1,1
	Серцево-судинна недостатність	15	16,9
	Артеріальна гіпертензія	1	1,1
	Синдром Педжета-Шреттера	1	1,1
	Флебіт/тромбоз вен нижніх кінцівок	4	4,5
	Геморой	1	1,1
	Флебіт центральної вени	1	1,1
Ускладнення нервової системи	Вогнищеві неврологічні симптоми / судоми	15	16,9
	Нейролейкемія	4	4,5

Продовження табл. 3.10

	Токсична енцефалопатія	19	21,3
	Лейкомаляція лобних долей	1	1,1
	Герпетичний енцефаліт	2	2,2
	Набряк мозку	3	3,4
	Геморагічний інсульт	2	2,2
	Внутрішньочерепна гіпертензія	3	3,4
	Полінейропатія	3	3,4
	Менінгіт	2	2,2
	Вторинна нейрохоріоретинопатія обох очей	1	1,1
Інші ускладнення	Сепсис/SIRS	4	4,5
	Гнійний кон'юнктивіт	1	1,1
	Панарицій	2	2,2
	Атопічний дерматит/ гостра шкірна алергічна реакція	12	13,5
	Набряк Квінке	1	1,1
	Артрит	2	2,2
	Абсцес лівого передпліччя	1	1,1
	Гайморит	3	3,4
	Вторинна надниркова недостатність/ гіпокортицизм	1	1,1
	Ацетонемічний стан	13	14,6

Примітка. n – кількість спостережень; % - вибірка доля в відсотках.

Найхарактернішими ускладненнями на тлі програмного лікування були гематологічні ускладнення, які було виявлено у всіх 89/89 дітей (100 %). У більшості дітей була виявлена нейтропенія (87/89 дітей, 97,8 %), у тому числі агранулоцитоз (50/89 дітей, 56,2 %), анемія та тромбоцитопенія (по 86/89

дітей, 96,6%). У зв'язку з критичною тромбоцитопенією у 72/89 дітей (80,1%) розвинулись геморагічні ускладнення у вигляді шкірного геморагічного синдрому (72/89 дітей, 80,1 %), кровотеч зі слизових оболонок, ШКТ (26/89 дітей, 29,2%), крововиливів у внутрішні органи (7/89 дітей, 7,9 %), у тому числі у структури ока (1/89, 1,1 %) та головного мозку (2/89, 2,2 %). Геморагічний синдром у 7/72 дітей (9,7 %) ускладнився геморагічним шоком, а у 5/72 дітей (6,9 %) – синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

Після гематологічних ускладнень найбільш частими були легеневі ускладнення (78/89 дітей, 87,6%, $p < 0,05$) та ускладнення шлунково-кишкового тракту (86/89 дітей, 96,6%, $p < 0,05$).

Найбільш часто у обстежених дітей з ГЛ реєструвалися такі клінічні ускладнень дихальної системи, як пневмонії (42/89 дітей, 47,2%), бронхіти (55/89 дітей, 61,8%), епізоди бронхообструкції – wheezing (17/89 дітей, 19,1%) Більшість легневих ускладнень були інфекційного генезу на фоні зниженої імунної реактивності (у 77/78 дітей, 98,7%, $p < 0,001$), що співпадає з літературними даними [55]. Пневмонія в усіх встановлених випадках (42/42 дітей, 100%) розвивалася на фоні нейтропенії або фебрильної нейтропенії, тому мала тенденцію до тяжкого перебігу. Пневмонія ускладнювала гострим плевритом (5/42 дітей, 11,9 %), пневмотораксом (3/42 дітей, 7,1 %), дихальною недостатністю (17/42 дітей, 40,5 %) та деструкцією з формуванням були у легені (1/42 дитина, 2,4%). Також у 2/89 дітей (2,2%) мала місце інтерстиціальна пневмонія, яка, ймовірно, була спричинена токсичністю хіміотерапії. Крім того, було виявлено бластну інфільтрацію легень у 2/89 дітей (2,2%). Це ускладнення розвинулося у дітей з ГМЛ на тлі гіперлейкоцитозу та поліорганної недостатності. Обидві дитини померли. Бласна інфільтрації була підтверджена на аутопсії.

Ускладнення травної системи у дітей з ГЛ були представлені, як токсичними ураженнями (токсичний гепатит – у 83/89 дітей, 93,3%; панкреатит – у 32/89 дітей, 36,0%), так і інфекційними та інфекціо-токсичними ураженнями (стоматит – у 80/89 дітей, 89,9%;

езофагіт/гастрит/ентероколіт – у 70/89 дітей, 78,7%, в тому числі ускладнених парезом кишківника, перитонітом або гострою кишковою непрохідністю).

Відносно рідше у обстежених дітей зустрічалися ускладнення ГЛ сечовивідної системи (47/89 дітей, 52,8%) у вигляді набряків, пієлонефриту, метаболічної нефропатії та гострої ниркової недостатності; нервової системи (41/89 дітей, 46,1%) у вигляді токсичної енцефалопатії, нейролейкозу, герпетичного енцефаліту, менінгіту, полінейропатій, геморагічного інсульту, набряку мозку та вторинної нейрохоріоретинопатії обох очей; серцево-судинної системи (45/89 дітей, 50,6%) у вигляді кардіоміопатій, аритмій, артеріальної гіпертензії, серцево-судинної недостатності, флебіту та тромбозів.

У найтяжчих випадках перебігу ГЛ розвинулась критична недостатність систем органів: дихальна недостатність (17/89 дітей, 19,1%), гостра серцево-судинна недостатність (13/89 дітей, 14,6%), гостра ниркова недостатність (10/89 дітей, 11,2%). Сепсис або синдром системної запальної відповіді (SIRS) виявлено у 4/89 дітей (4,5%).

Серед обстежених дітей з ГЛ 14/89 (15,7%) померло через прогресування основного захворювання або його ускладнень, серед них у 9/89 дітей (10,1%) – рання летальність. Крім того 1/89 дитина (1,1%) померла після досягнення ремісії, завершення протокольного лікування та проведеної трансплантації кісткового мозку через інфекційні ускладнення. У 4/89 (4,5%) дітей було діагностовано рецидив ГЛ, серед яких 2/89 (2,2%) дитини померло від рецидиву ГЛ.

3.2. Клінічна характеристика хворих на другому та третьому етапі дослідження з аналізом легеневих ускладнень

На другий етап дослідження було відібрано 51 дитина віком від 6 до 17 років з діагнозом ГЛ, які відповідали критеріям включення та не мали критеріїв виключення. Критерії включення до 2го етапу дослідження

передбачали підтверджений діагноз ГЛ, вік пацієнтів від 6 до 17 років, підписану згоду батьків та/або пацієнтів. Критерії виключення з дослідження включали відмову батьків або/та пацієнтів підписати згоду, вік пацієнтів менше 6 років, наявність діагностованих хронічних захворювань легень або порушень ендотеліальної функції перед виявом ГЛ, спадкові захворювання, що впливають на структуру функціонування дихальної системи, включаючи муковісцидоз, підтвержені первинні імунodefіцити.

До 1А групи було включено дітей на початку курсу хіміотерапії (n=24), з яких 15 було обстежено в динаміці під час підтримуючої терапії (група 1Б). У решти 9 дітей 1А групи повторне обстеження не було можливим через смерть (5 дітей), переведення до іншого медичного закладу (1 дитина) або відмову батьків та/або пацієнтів продовжувати участь у дослідженні (3 дитини). До 2 групи увійшло 27 дітей після повного завершення курсу програмного лікування (група 2).

Серед обстежених дітей було 34 хлопчиків та 17 дівчат. Як бачимо, спостерігалось статистично значуще переважання хлопчиків ($p = 0,0127$). Це є типовим для статевого розподілу дітей з ГЛ за літературними даними [151, 152]. Діаграма статевого розподілу обстежених на другому етапі дослідження дітей з ГЛ представлена на рис. 3.1

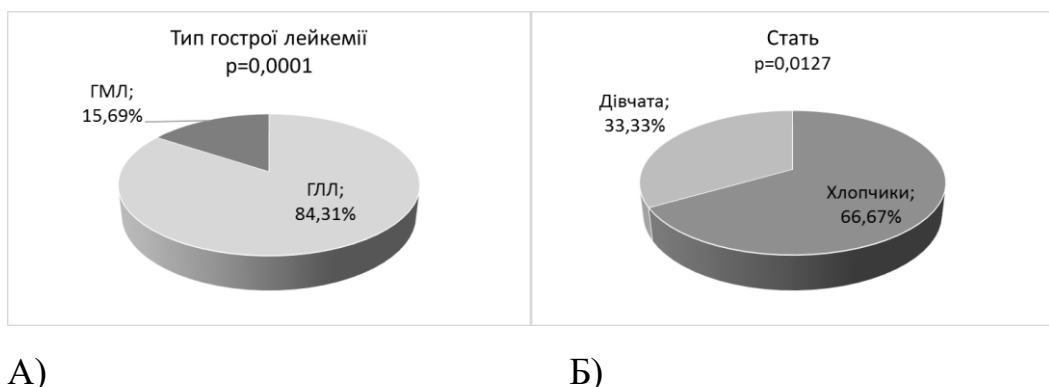


Рис.3.1 Розподіл дітей з ГЛ за типом лейкемії (А) та за статтю (Б).

У більшість дітей ($p < 0,001$) була верифікована ГЛЛ, що є типовим для ГЛ у дитячому віці та підтвердженні літературними даними, а також даними

національного та міжнародних реєстрів [1, 2, 47, 151, 152]. Морфологічні варіанти ГЛ, які були верифіковані у пацієнтів з ГЛ на другому етапі дослідження представлені у таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

FAB- класифікація гострої лейкемії у дітей по групах

Морфологічний варіант	Група 1А (n=24)		Група 1Б (n=15)		Група 2 (n=27)	
	n	%	n	%	n	%
ГЛЛ L1	12	50,0	10	66,7	21	77,8
L2	7	29,2	4	26,7	3	11,1
ГМЛ M2	2	8,3	1	6,7	3	11,1
M5a	1	4,2	1	6,7	0	0
M5b	1	4,2	0	0	0	0
M7	1	4,2	0	0	0	0

Примітка. n – кількість спостережень; % - вибіркова доля в відсотках.

При стратифікації за FAB-класифікацією достовірно переважали діти з L1 типом в усіх групах ($p < 0,05$). Серед дітей з ГЛЛ вірогідно частіше реєструвалася В-лінійна ($p < 0,001$).

Подібний розподіл дітей за статтю, типом лейкемії є типовим та співпадає з літературними даними [1, 2, 47, 151, 152].

У обстеженнях дітей при стратифікація за групами ризику достовірних відмінностей за кількістю дітей не виявлено ($p > 0,05$). 15/51 дітей (29,4%) належали до групи високого ризику (HR) Достовірно частіше у обстежених дітей була первинна ГЛ ($p < 0,001$). У 5/51 дітей (9,8%) був рецидив ГЛ.

Результати клінічного аналізу крові у дітей на різних етапах ГЛ представлено у таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Показники клінічного аналізу крові у дітей з гострою лейкемією в залежності від етапу захворювання (Me (Lq; Uq))

Показник	Група 1А n=24	Група 1Б n=16	Група 2 n=27
Гемоглобін, г/л	101,5 (90,0; 116,0)	126 (121,5; 137,5)	131,5 (126; 146)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,048171^*}$; MW U-test $p_{1A-2} = \mathbf{0,041210^*}$; $p_{1B-2} = 0,382245$			
Еритроцити, $10^{12}/л$	3,4 (3,1; 3,8)	4,1 (4,0; 4,5)	4,3 (4,2; 4,8)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,034201^*}$; MW U-test $p_{1A-2} = \mathbf{0,046814^*}$; $p_{1B-2} = 0,567595$			
Лейкоцити, $10^9/л$	2,7 (2,5; 3,5)	3,9 (2,7; 4,3)	4,9 (3,8; 6,0)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,029327^*}$; MW U-test $p_{1A-2} = \mathbf{0,024674^*}$; $p_{1B-2} = \mathbf{0,030383^*}$;			
Тромбоцити, $10^9/л$	115,5 (100,0; 164,0)	180,0 (151,5; 210,5)	177,0 (157,0; 188,0)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,022015^*}$; MW U-test $p_{1A-2} = \mathbf{0,013572^*}$; $p_{1B-2} = 0,732303$;			
ШОЕ, мм/год	28,0 (14,0; 44,5)	7,0 (5,5; 11,5)	5,5 (3,0; 8,0)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,000012^*}$; MW U-test $p_{1A-2} = \mathbf{0,001304^*}$; $p_{1B-2} = 0,8240397$			

*-статистично значуща різниця ($p < 0,05$)

Найнижчий рівень гемоглобіну та еритроцитів у обстежених дітей з ГЛ ($p < 0,05$) спостерігався під час початкової фази хіміотерапії (група 1А). У процесі подальшого лікування рівень гемоглобіну та еритроцитів статистично значуще підвищувались у дітей з ГЛ на етапі підтримуючої терапії у групі 1Б ($p_{1A-1B} = 0,048171$ та $p_{1A-1B} = 0,034201$ відповідно) та у періоді довготривалої ремісії у групі 2 ($p_{1A-2} = 0,041210$ та $p_{1A-2} = 0,046814$), досягали нормативних значень. У дітей з ГЛ на момент набору на початку хіміотерапії (1А група)

відмічалася помірна лейкопенія (2,7 (2,5; 3,5) $\times 10^9/\text{л}$) та незначна тромбоцитопенія (115,5 (100,0;164,0) $\times 10^9/\text{л}$). Під час підтримуючої терапії (група 1Б) рівень лейкоцитів вірогідно підвищувався ($p_{1A-1B} = 0,029327$), але 7/16 пацієнтів (43,8%) все ще мали помірну лейкопенію. У дітей з ГЛ в довготривалій ремісії (група 2) рівень лейкоцитів відповідав нормативним показникам та статистично значучо перевищував показники 1А та 1Б груп ($p_{1A-2} = 0,024674$; $p_{1B-2} = 0,030383$). Рівні тромбоцитів на етапі підтримуючої терапії (група 1Б) та у періоді тривалої ремісії (група 2) відповідали нормативним значенням та статистично значучо перевищували показники дітей під час хіміотерапії з групи 1А ($p_{1A-1B} = 0,022015$; $p_{1A-2} = 0,013572$). Початковий етап хіміотерапії у дітей з ГЛ (група 1А) був відзначений статистично значущим прискоренням ШОЕ, у порівнянні з іншими періодами ГЛ ($p_{1A-1B} = 0,000012$; $p_{1A-2} = 0,001304$). Тобто, при досягненні ремісії та зниження хіміотерапевтичного навантаження відмічається нормалізація показників гемограми.

Статистичні характеристики результату біохімічного аналізу крові у обстежених дітей з ГЛ в залежності від етапу основного захворювання представлено у таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Основні показники біохімічного аналізу крові у дітей з гострою лейкомією на різних етапах захворювання (Me (Lq; Uq))

Параметр	Група 1А (n=89)	Група 1Б (n=75)	Група 2 (n=14)
1	2	3	4
С-реактивний білок, МО/мл	5,0 (0,0-7,0)	0,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-2,7)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,021281^*$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,017630^*$; $p_{1B-2} = 0,567042$			

Продовження табл. 3.13

1	2	3	4
Серомукоїди, од. опт. щ.	5,7 (5,4-6,2)	3,0 (2,7-3,0)	3,0 (2,7-4,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,031224^*$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0375132^*$; $p_{1B-2} = 0,780345$			
Глікопротеїди, од. опт. щ.	0,44 (0,30-0,58)	0,27 (0,22-0,28)	0,25 (0,28-0,38)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,021400^*$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,028384^*$; $p_{1B-2} = 0,773981$			
Сечовина, ммоль/л	3,5 (3,2-4,8)	3,7 (3,1-4,3)	3,6 (3,3-3,9)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,765630$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,890567$; $p_{1B-2} = 0,784381$			
Креатинін, мкмоль/л	65,5 (57,0-76,0)	65,0 (64,0-76,5)	64,0 (53,0-78,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,647231$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,5603485$; $p_{1B-2} = 0,582372$			
Загальний білок, г/л	59,0 (53,0-63,6)	67,5 (65,5-70,9)	72,4 (67,0-75,8)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,002210$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,002425$; $p_{1B-2} = 0,168239$			
Альбуміни, %	53,7 (54,4-58,0)	57,3 (55,5-64,0)	58,8 (55,5-62,4)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,037205$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,013582$; $p_{1B-2} = 0,237487$			
$\alpha 1$ -глобуліни, %	3,5 (2,6-5,7)	3,4 (2,4-4,5)	3,7 (2,7-5,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,265630$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,390567$; $p_{1B-2} = 0,284381$			
$\alpha 2$ -глобуліни, %	9,4 (7,8-11,5)	9,5 (4,7-12,5)	9,1 (7,5-10,6)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,308722$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,323414$; $p_{1B-2} = 0,309254$			

Продовження табл. 3.13

1	2	3	4
β -глобуліни, %	10,9 (8,6-12,4)	12,3 (9,6-13,5)	10,4 (7,7-12,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,069904$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,383764$; $p_{1B-2} = 0,068900$			
γ -глобуліни, %	18,5 (13,9-21,2)	15,5 (12,5-22,0)	19,0 (15,0-20,6)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,075630$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,080060$; $p_{1B-2} = 0,078201$			
АЛТ, ммоль/л*год	1,1 (0,6-1,5)	0,6 (0,4-1,5)	0,5 (0,3-1,0)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,014732}$; MW U Test: $p_{1A-2} = \mathbf{0,012360}$; $p_{1B-2} = 0,363511$			
Лужна фосфатаза, од. опт. щіл.	2,9 (2,3-3,8)	4,2 (3,0-5,3)	4,3 (3,7-4,8)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,036549}$; MW U Test: $p_{1A-2} = \mathbf{0,030452}$; $p_{1B-2} = 0,458695$			
Тимолова проба, од. опт. щіл.	1,0 (0,8-1,5)	0,6 (0,5-0,9)	1,8 (1,6-2,2)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,250810$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,184850$; $p_{1B-2} = 0,068245$			
Загальний білірубін, мкмоль/л	16,0 (14,0-18,0)	17,0 (14,0-18,0)	14,0 (13,0-17,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,485968$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,554039$; $p_{1B-2} = 0,474200$			
Непрямий білірубін, мкмоль/л	11,5 (10,0-13,0)	12,5 (10,5-13,5)	10,0 (10,0-12,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,576845$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,459480$; $p_{1B-2} = 0,543029$			
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,1 (4,0-5,0)	4,0 (3,5-5,0)	4,0 (3,0-5,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,343985$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,369403$; $p_{1B-2} = 0,340567$			

Продовження табл. 3.13

Кальцій іонізований, ммоль/л	0,86 (0,74-1,04)	1,05 (0,72-1,2)	1,02 (0,78-1,2)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,077595$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,068047$; $p_{1B-2} = 0,543891$			
Калій, ммоль/л	3,40 (3,25-3,59)	3,75 (3,09-4,35)	3,80 (3,54-4,19)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,398435$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,465893$; $p_{1B-2} = 0,545945$			
Натрій, ммоль/л	135 (134-137)	140 (137-142)	142 (139-146)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,395401$ MW U Test: $p_{1A-2} = 0,459485$; $p_{1B-2} = 0,542048$			
Сечова кислота, ммоль/л	0,26 (0,24-0,29)	0,29 (0,26-0,33)	0,25 (0,22-0,30)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,249586$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,453855$; $p_{1B-2} = 0,493956$			
pH крові, ум. од.	7,40 (7,38-7,45)	7,38 (7,34-7,41)	7,38 (7,35-7,39)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,234405$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,302480$; $p_{1B-2} = 0,248022$			
Гематокрит крові, %	28,0 (23,0-30,0)	37,1 (27,0-42,0)	37,0 (32,0-42,0)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,004120^*}$; MW U Test: $p_{1A-2} = \mathbf{0,003522^*}$; $p_{1B-2} = 0,647380$			

Згідно з отриманих результатів біохімічного аналізу крові у дітей з ГЛ, серед показників активної запальної фази важливо відзначити статистично значуще ($p < 0,05$) підвищення рівнів С-реактивного білка, серомукоїда і глікопротеїдів у дітей на початку хіміотерапії (група 1А) в порівнянні з групою дітей на підтримуючої терапії (група 1Б) та у групі дітей з довготривалою ремісією (група 2) після повного завершення хіміотерапії ($p_{1A-1B} = 0,021281$; $p_{1A-2} = 0,017630$). Що є ознакою найбільшої гостроти запальних процесів у

дітей з ГЛ на початку захворювання та стартом протокольного лікування, яке в динаміці знижується протягом лікування.

Рівень АЛТ виявився статистично значуще вищим ($p_{1A-1B} = 0,014732$; $p_{1A-2} = 0,012360$) у дітей на фоні хіміотерапії (група 1А) з групи порівняно з дітьми з групами 1Б та 2. Це є характерною ознакою токсичного гепатиту на тлі цитотоксичного протокольного лікування ГЛ. Зі зниженням інтенсивності хіміотерапевтичного навантаження спостерігається нормалізації показників АЛТ. Але 4/15 дітей (26,7%) на підтримуючої терапії (група 1Б) мали підвищення рівнів АЛТ та токсичний гепатит. Серед пацієнтів, які завершили повний курс хіміотерапії відмічається нормалізація рівнів АЛТ.

Статистично значуще зниження загального білку та альбумінів крові у дітей з ГЛ під час хіміотерапії ($p < 0,05$) порівняно з іншими групами вірогідно є проявом порушення білковосинтезуючої функції печінки на тлі токсичного гепатиту та проявом дисфункції ШКТ.

У дітей на тлі хіміотерапії (група 1А) відмічалось вірогідне зниження показника гематокриту порівняно з пацієнтами на підтримуючою терапії ($p_{1A-1B} = 0,004120$) та у довготривалій ремісії ($p_{1A-2} = 0,003522$). Це є ознакою анемічного синдрому у дітей 1А групи.

Згідно зі статистичним аналізом, не було виявлено статистично значущої різниці в показниках ниркової функції між групами хворих ($p > 0,05$). Рівні медіан і кварталів показників функціонування нирок, таких як сечовина і креатинін в крові, залишалися в межах норми протягом всіх стадій хвороби.

Дослідження виявило високу поширеність легеневих ускладнень, які вражали 44/51 дітей (87,5%) з діагнозом ГЛ на різних етапах основного захворювання. Ці легеневі ускладнення проявлялися в різних клінічних варіантах, які представлено в табл. 3.14. 35/51 дітей (68,6%) мали більше одного легеневого ускладнення на різних етапах програмного лікування.

Таблиця 3.14

**Клінічні варіанти легеневих ускладнень у дітей із гострою
лейкемією**

Ускладнення	Під час хіміотерапії (n=51)		В ремісії після повного курсу хіміотерапії (n=42)		Значення p
	n	%	n	%	
Гострий бронхіт	31	60,8	-	-	-
Рецидивуючий бронхіт	3	5,9	3	7,1	p=0,4075
Обструктивний бронхіт (wheezing)	11	21,6	1	2,4	p=0,0033
Бронхіальна астма	-	-	3	7,1	-
Пневмонія	25	49,2	2	4,8	p=0,0000
Інтерстиціальна пневмонія	1	2,0	-	-	-
Плеврит	2	3,9	-	-	-
Пневмоторакс	3	5,9	-	-	-
Фіброз легень	-	-	3	7,1	p=0,0000
Інфільтрація легень бластними клітинами	1	2,0	-	-	-
Дихальна недостатність	6	11,8	-	-	-
Всього	44	87,5	11	26,2	p=0,0000

Легеневі ускладнення у обстежених дітей з ГЛ вірогідно частіше реєструвалися під час хіміотерапії ($p < 0,001$). Найчастішими ускладненнями під час курсу протокольної хіміотерапії були гострий бронхіт (31/51 дітей, 60,8%), пневмонія (25/51 дітей, 49,2%), епізоди обструкції (11/51 дітей, 21,6%). У більшості дітей з легневими ускладненнями під час хіміотерапії (43/44 дітей, 97,7%, $p < 0,001$) мали місце інфекційні ураження легень у вигляді пневмонії та бронхіту. Серед дітей з гострим бронхітом у 5/31 дітей

спостерігалися повторні епізоди (16,1%). Що стосується випадків пневмонії, то слід зазначити тенденцію до швидкого прогресування легеневих інфільтратів на фоні зниженої імунної реактивності та нейтропенії або агранулоцитозу. Пневмонія ускладнилася плевритом у 2/25 дітей (8,0%), пневмотораксом у 3/25 дітей (12,0%), а також дихальною недостатністю була у 6/25 дітей (24,0%).

Серед обстежених дітей був зафіксований 1 випадок інтерстиціальної пневмонії (2,0%), який ймовірно, був спричинений токсичною дією хіміотерапії. Дане ускладнення розвинулося під час протоколу HR, який включав такі препарати, як метотрексат (MTX) і цитозин-арабінозид (ARA-C), які за літературними даними мають легеневу токсичність [26, 27, 28].

Крім того, було виявлено бластну інфільтрацію легень у 1/51 (2,0%) дитини з ГМЛ на тлі гіперлейкоцитозу. Дане ускладнення в комплексі з іншими комбінаціями ускладнень у цієї дитини мало фатальні наслідки. Бласна інфільтрації була підтверджена при аутопсії. Критичність цього патологічного стану також підтверджується літературними даними [33, 34, 35, 54].

Серед 11 дітей із епізодами обструкції під час хіміотерапії при подальшому спостереженні бронхіальну астму було діагностовано у 3 дітей (27,3%). Важливо, що у жодного з цих дітей (11/11 дітей, 100%) не було епізодів обструкції дихання до маніфестації ГЛ. Цей факт свідчить про потенційний зв'язок між ГЛ з її лікуванням і подальшим розвитком хронічного запалення дихальних шляхів і гіперчутливості бронхів.

Також було проаналізовано частоту виникнення основних легеневих ускладнень у дітей залежно від типу лейкемії, етапу та протоколу лікування. Частота найбільш поширених легеневих ускладнень (пневмонії, гострого бронхіту та епізодів обструкції) у дітей з первинною ГЛЛ та їх розподіл за протоколами лікування наведено на рис. 3.2.

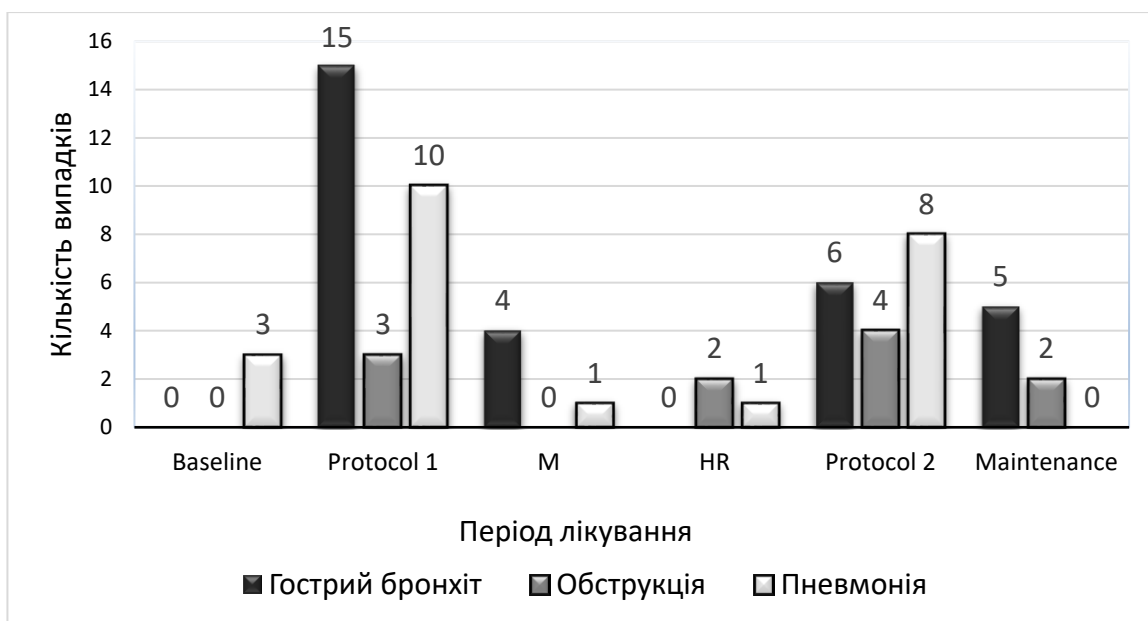


Рис.3.2. Кількість випадків із найбільш поширеними легеневиими ускладненнями у дітей з ГЛЛ (n=38) на початку основного захворювання (Baseline) та на різних етапах протоколу ALL IC BFM 2009, який складається з індукції (Protocol 1), консолідації (M для групи стандартного ризику, HR для групи високого ризику), ре-індукції (Protocol 2) і підтримуючої терапії (Maintenance).

Частота найбільш поширених легневих ускладнень у дітей з первинною ГМЛ та їх розподіл за протоколами лікування наведено на рис. 3.3.



Рис. 3.3 Кількість випадків із найбільш поширеними легеневиими ускладненнями у дітей з ГМЛ (n=8) та на різних етапах протоколу AML BFM.

Навіть серед дітей у довготривалій ремісії після закінчення програмного лікування при ГЛ у 11/42 (26,2%) пацієнтів продовжували відзначати скарги, які свідчили про наявність патології респіраторної системи. Варто зазначити, що легеневі ускладнення виникали у 11/42 (26,2%) дітей, які успішно завершили програмне лікування ГЛ. Ці ускладнення охоплювали різноманітні захворювання дихальної системи, зокрема виявлено легеневий фіброз у 3/42 дітей (7,1%), пневмонію у 2/42 дітей (4,8%), 1 з яких ускладнена обструктивним синдромом, бронхіальну астму у 3/42 дітей (7,1%) та повторювальними епізодами гострого бронхіту – у 3/42 дітей (7,1%). Клінічні варіанти легневих ускладнень у обстежених дітей з ГЛ у періоді довготривалої ремісії представлено на рис. 3.4

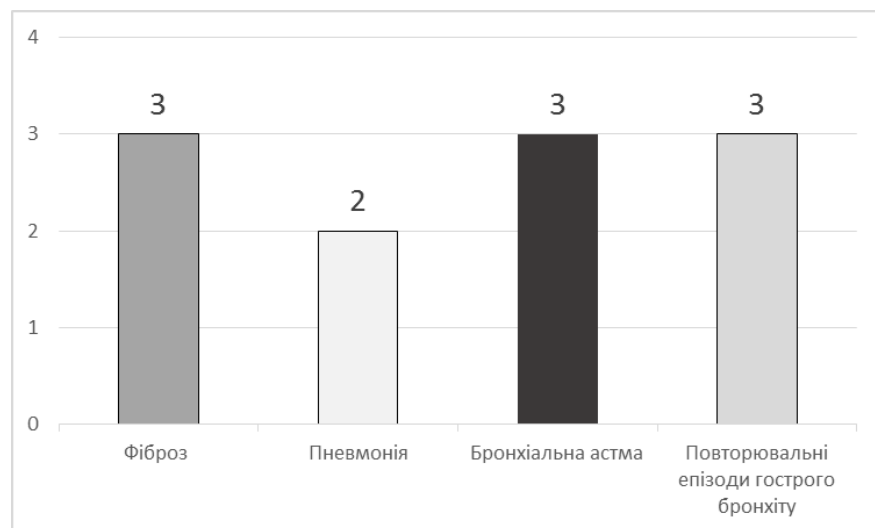


Рис.3.4 Кількість дітей із легневими ускладненнями у дітей у періоді ремісії після завершення повного курсу протокольного лікування.

Висновки до розділу 3.

Отримані результати дослідження демонструють, що ГЛ у дітей вірогідно найчастіше маніфестує в віковому інтервалі від 1 року до 6 років ($p < 0,001$) з достовірною перевагою пацієнтів чоловічої статі ($p < 0,05$), що співпадає з літературними даними. Проведений аналіз анамнезу життя хворих

не виявив достовірного впливу сімейного анамнезу, перебігу вагітності у матері та типу вигодовування на ризик розвитку ГЛ.

Поміж пацієнтів, які знаходились під нашим спостереженням, ми фіксували типові клінічні та прояви маніфестації гострої лейкемії: симптоми інтоксикації, лихоманку, геморагічний синдром, анемічний синдром, гепатолієнельний синдром, лімфаденопатію та біль в кістках та суглобах. В лабораторних аналізах типовими були анемія, тромбоцитопенія, прискорене ШОЕ, наявність бластів в периферичній крові та підвищення гострофазових показників.

У обстежених дітей з ГЛ виявлені порушення імунної системи у вигляді пригнічення клітинної ланки зі зниженням Т-лімфоцитів CD3, CD4, гуморальної ланки зі зниженням IgA, IgM та IgG. При чому навіть підвищений рівень фагоцитарної активності не здатен компенсувати стан значної імуносупресію у даної когорти дітей. Підтверджена імуносупресія у обстежених дітей з ГЛ сприяла розвитку інфекційних ускладнень під час протокольного хіміотерапевтичного лікування.

Гематологічні, легеневі та шлунково-кишкові ускладнення займали лідируючі позиції серед обстеженої когорти хворих ($p < 0,05$). Окрім того, серед дітей, які знаходились на програмному лікуванні, одночасно фіксувались комбінації ускладнень з залученням декількох систем, органів. Мієлосупресія та нейтропенія виступала домінуючою небажаною подією, що створювало умови до інфекційних ускладнень.

Наші результати вказують на те, що легеневі ускладнення є поширеними у дітей з ГЛ, головним чином виникають під час гострої фази хіміотерапії, що співпадає з наявними літературними даними [10, 12, 19, 20]. На другому та третьому етапі дослідженні при динамічному спостереженні наших пацієнтів, аналізі їх медичної документації, ми спостерігали легеневі ускладнення у 87,5% дітей протягом даного періоду. Найбільш поширеними гострими ускладненнями були гострий бронхіт, пневмонія та епізоди обструкції.

Що стосується випадків пневмонії, то слід зазначити, що вони перебігали на тлі нейтропенії та мали тенденцію до швидкого прогресування легневих інфільтратів. Пневмонія ускладнилася плевритом у 8,0% дітей, пневмотораксом у 12,0% дітей, а також дихальною недостатністю була у 24,0% дітей.

У дослідженні було зареєстровано інтерстиціальну пневмонію у 1 дитини. Ця патологія ймовірно була спричинена токсичною дією хіміотерапії. Також було діагностовано інфільтрацію легень бластними клітинами, що була підтверджена при аутопсії, у 1 дитини.

Серед дітей із епізодами обструкції під час хіміотерапії при подальшому спостереженні бронхіальну астму було діагностовано у 3/11 дітей (27,3%). Важливо, що у жодного з цих дітей не було епізодів обструкції дихання до початку ГЛ, що свідчить про потенційний зв'язок між ГЛ і подальшим розвитком хронічного запалення дихальних шляхів і гіперчутливості бронхів.

Легеневі ускладнення виникали у 11/42 (26,2%) досліджених дітей з ГЛ у довготривалій ремісії, які успішно завершили хіміотерапію. Ці ускладнення були представлені бронхіальною астмою, рецидивуючим бронхітом, пневмонією, в тому числі ускладненою бронхообструктивним синдромом та фіброзом легень.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в даному розділі знайшли відображення в наступних публікаціях:

1. Koval V. Clinical masks of acute leukemia in children. / Makieieva N., Afanasieva O. // Inter Collegas. – 2017 – Vol. 4, No 1. – P.9-13. <https://doi.org/10.35339/ic.4.1.9-13>

2. Koval V.A. Parameters of haemostasis system, capillarotrophic disorders, complication and their correction in patients with acute leukemia. / Makieieva N. I., Gubar S.O., Koval V.A., Zharkova T.S. // Inter Collegas. – 2019. – Vol.6, No 1. – P. 16-23.

3. Koval V.A. Analysis of critical chemotherapy complications in children with acute leukemia and ways of their corrections. / Makieieva N.I., Gubar S.O., Koval V.A., Zharkova T.S.// Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. – 2023. – Vol. 3, No 95. – P. 93-100. doi: 10.15574/PP.2023.95.93.

4. Коваль В.А. Особливості маніфестації гострої лейкемії у дітей / Макеєва Н.І., Коваль В.А.// «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. – Буковинський державний медичний університет. – 2017. – N 19. – С. 351

5. Koval V. Debut of acute leukemia in children: diagnostics mistakes to avoid / Makieieva N., Koval V.// Abstract book of 10th International Scientific Interdisciplinary Congress (ISIC) for medical students and young scientists, Kharkiv. – May, 24 -26, 2017. – P. 175

РОЗДІЛ 4.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ В ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

Із метою оцінки функціонального стану дихальної системи у дітей з ГЛ у різні періоди захворювання було проведено спірографічне дослідження У обстежених дітей ФЗД проводилося на початку хіміотерапії (група 1А) та в період довготривалої ремісії при повному завершенні протоколів лікування (Група 2).

Для дітей 2-ї групи у період довготривалої ремісії при відсутності скарг було повторну оцінку ФЗД після проведеної проби з фізичним навантаженням (група 2Н), а саме 10 хвилинним тредміл-тест під контролем загального стану, частоти дихання та серцевих скорочень. Після фізичного навантаження при дослідженні ФЗД повторно оцінювалися такі показники, як ФЖЄЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЄЛ, ПОШ, МОШ25, МОШ50, МОШ75, СОШ25-75.

Згідно отриманих даних (табл.4.1), всі медіани показників ФВД відповідали нормативним значенням. Звертає на себе увагу вірогідно нижчі рівні ОФВ1 під час гострої фази ГЛ (група 1), відносно дітей після завершення курсу програмного лікування (група 2), що може означати наявність впливу протоколів лікування ГЛ на прохідність мілких бронхів та зниження функціональних можливостей дихальної системи.

Таблиця 4.1

Статистичні характеристики основних спірографічних показників у дітей з гострою лейкемією на різних етапах лікування, Me (Uq; Lq)

Показник	Група 1А (n=21)	Група 2 (n=25)	Група 2н (n=25)
1	2	3	4
ЖЄЛ, %	88,0 (83,0; 95,0)	92,0 (88,0; 95,0)	-
MW U-test $p_{1A-2} = 0,360094$			

Продовження табл. 4.1

1	2	3	4
ФЖЄЛ, %	88,0 (81,0; 90,5)	90,0 (85,0; 94,0)	86,0 (81,0; 90,0)
MW U-test $p_{1A-2} = 0,256077$; W T-test $p_{2-2H} = \mathbf{0,000060}^*$			
ОФВ1, %	88,0 (81,0; 94,0)	95,0 (90,0; 98,0)	91,0 (88,0; 95,0)
MW U-test $p_{1A-2} = \mathbf{0,020584}^*$; W T-test $p_{2-2H} = \mathbf{0,002961}^*$			
Індекс Тіфно, % (ОФВ1/ЖЄЛ)	90,4 (83,3; 99,0)	95,0 (88,0; 103,0)	-
MW U-test $p_{1A-2} = 0,177770$			
ОФВ1/ФЖЄЛ	94,8 (85,1; 98,0)	93,0 (88,0; 100,0)	92,0 (86,0; 98,0)
MW U-test $p_{1A-2} = 0,567973$ Ж; W T-test $p_{2-2H} = 0,313464$			
ПОШ, %	85,0 (73,0; 90,0)	90,0 (85,0; 96,0)	85,0 (79,0; 92,0)
MW U-test $p_{1A-2} = 0,065564$; W T-test $p_{2-2H} = \mathbf{0,000112}^*$			
МОШ25, %	90,0 (76,0; 98,0)	91,0 (89,0; 98,0)	88,0 (82,0; 89,0)
MW U-test $p_{1A-2} = 0,289815$; W T-test $p_{2-2H} = \mathbf{0,000065}^*$			
МОШ50, %	88,0 (78,0; 95,0)	91,0 (88,0; 95,0)	83,0 (82,0; 92,0)
MW U-test $p_{1A-2} = 0,120015$; W T-test $p_{2-2H} = \mathbf{0,000748}^*$			
МОШ75, %	75,0 (63,0; 89,0)	88,0 (80,0; 99,0)	85,0 (78,0; 90,0)
MW U-test $p_{1A-2} = 0,148613$; W T-test $p_{2-2H} = \mathbf{0,036258}^*$			
СОШ25-75, %	88,0 (78,0; 97,0)	90,0 (82,0; 96,0)	86,0 (80,0; 96,0)
MW U-test $p_{1A-2} = 0,566394$; W T-test $p_{2-2H} = 0,217318$			

Примітка. ЖЄЛ - життєва ємність легень, ФЖЄЛ - форсована життєва ємність легень, ОФВ1 - об'єм форсованого видиху за першу секунду, пікова об'ємна швидкість, МОШ25 - МОШ25, МОШ50, МОШ75, МОШ85 - миттєві об'ємні швидкості видиху відповідно в моменти 25%, 50%, 75% і 85% від ФЖЄЛ, СОШ25-75 - середні об'ємні швидкості на ділянках видиху від 25 % до 75 % ФЖЄЛ, * - різниця між показниками статистично значуща

Статистично значущої відмінностей між іншими показниками ФЗД у дітей під час хіміотерапії (група 1А) та у періоді тривалої ремісії (група 2) не виявлено (всі $p > 0,05$).

У дітей в довготривалій ремісії ГЛ наступні спірографічні показники статистично значно знижувались після фізичного навантаження: ФЖЄЛ $p_{2-2H} < 0,001$, ПОШ $p_{2-2H} < 0,001$, МОШ25 $p_{2-2H} < 0,001$, МОШ50 - $p_{2-2H} < 0,001$, МОШ75 $p_{2-2H} = 0,036258$. Це може бути ознакою нижчою толерантністю до фізичного навантаження у дітей після перенесеного ГЛ порівняно зі здоровими дітьми.

Незважаючи на те, що медіани показники дітей з ГЛ відповідають нормативним, у 14/46 дітей (30,4%) ми виявили патологічні зміни на спірографії (рис.4.1).



Рис.4.1 Зміни на ФВД у дітей з гострою лейкемією на початку хіміотерапії (група 1А) та у періоді довготривалої ремісії (група 2)

Обструктивні порушення легкого ступеню було діагностовано у 6/21 дітей (28,6%) з ГЛ на початку хіміотерапії (група 1А), а також у 3/25 (12,0 %) дітей в періоді довготривалої ремісії ГЛ (група 2). У періоді довготривалої ремісії ГЛ (група 2) при наявності обструктивних змін ФЗД клінічні прояви відмічались у всіх дітей (3/3 дітей, 100%), а саме діагностована бронхіальна астма – 2 дитини, одиничний обструктивний епізод – у 1 дитини. Серед дітей з ГЛ на початку хіміотерапії (група 1А) та наявністю обструктивних змін ФЗД клінічні прояви обструкції розвинулися у 4/6 дітей (66,7%) у вигляді епізодів wheezing під час проведення протокового лікування. Ретроспективно

виявлено, що серед дітей з обструктивними змінами на початку хіміотерапії у 1/6 дитини (16,7%) сформувалася бронхіальна астма. У інших дітей цієї групи в динаміці після завершення протокольного лікування не зафіксовано епізодів обструкції. Також слід зазначити, що у жодної обстеженої дитини з обструктивними змінами (9/9 дітей, 100%) на спірограмі не було хронічних захворювань дихальної системи та епізодів обструкції до маніфестації ГЛ. Це потенційно дає змогу зв'язати перебіг та лікування ГЛ із формуванням гіперчутливості бронхів та ризиком розвитку хронічного запалення дихальних шляхів у обстежених дітей.

Рестриктивні порушення виявлено у 2/21 дітей (9,5%) під час гострої фази ГЛ на початку лікування (група 1А) та у 3/25 (12,0%) дітей у довготривалій ремісії після повного завершення протокольного лікування (група 2). У всіх дітей у періоді довготривалої ремісії ГЛ, у яких виявлено рестриктивні порушення під час оцінки ФЗД (3/3 дітей, 100%) було підтверджено фіброз легень на комп'ютерній томографії. В той час, у дітей з рестриктивними порушеннями ФЗД під час хіміотерапії не виявлено змін на рентгенограмі та комп'ютерній томографії. Ретроспективно можна зазначити, що при досягненні ремісії та повного завершення протокольного лікування рентгенологічних ознак фіброзу на комп'ютерній томографії у цих дітей з 1-ї групи не виявлено. Рестриктивні порушення ФЗД під проходження хіміотерапевтичного лікування ймовірно пов'язані транзиторним впливом цитостатиків на дихальну систему. Не можна виключити також вплив загальноастенічного стану в цей період. Клінічне та прогностичне значення рестриктивних порушень ФВД у дітей з ГЛ на тлі хіміотерапії вимагає подальшого вивчення.

Для більш детальної оцінки параметрів ФВД у дітей з ГЛ, ми поділили значення показників на такі групи як «Норма», «Умовна норма» та «Зниження» відповідно до інструкцій до спірографічного комплексу [146]. Таке трактування результатів ФЗД як «Умовна норма» не є патологічним станом, проте показує зниження показників відносно середнього значення у

популяції здорових дітей. Це може свідчити про відносно зниження функціональних можливостей або формування предпатологічного стану, тому ця група потенційно вимагає більшої уваги клініцистів.

У дітей в гострій фазі ГЛ на тлі хіміотерапії (група 1) показники ФВД (рис 4.2) відповідали «Нормі» лише у 6/21 дітей (28,6%). У інших дітей хоча б один з показників ФЗД відносився до «Умовної норми» (у 7/21 дітей, 33,3%) або був знижений (у 8/21 дітей, 38,1%).

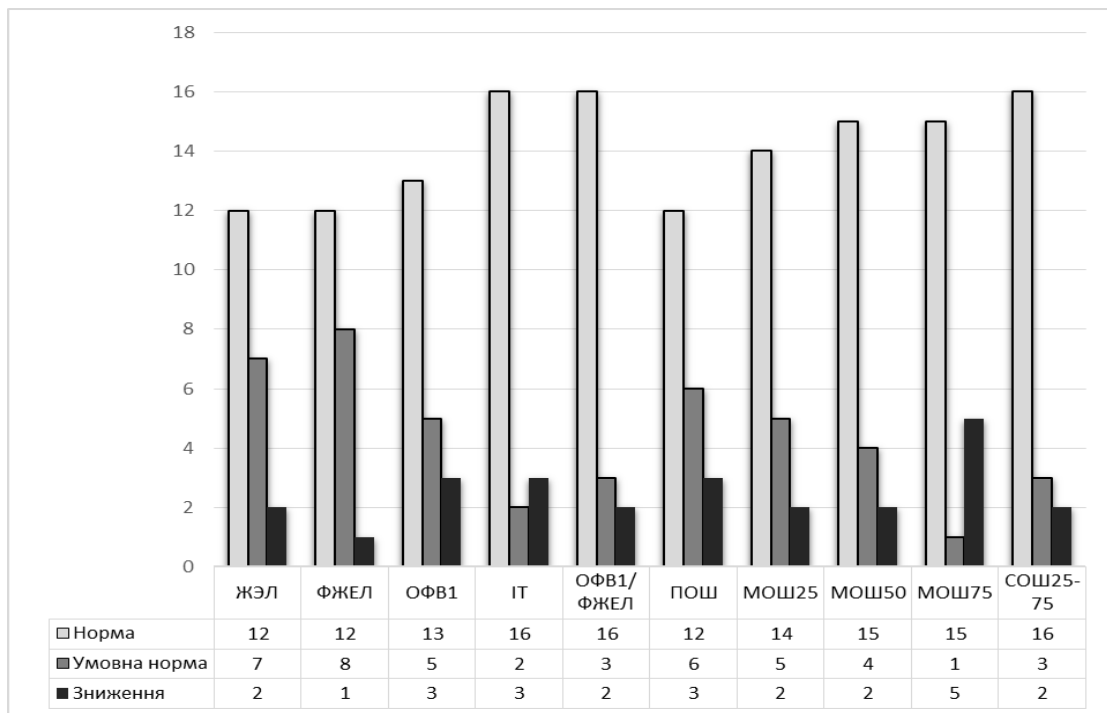


Рис. 4.2. Аналіз рівнів спірографічних показників у дітей з ГЛ на початку протоколів хіміотерапії (група 1А)

До «Умовної норми» у дітей з ГЛ під час хіміотерапії такі показники, як ЖЭЛ віднесено у 7 дітей (33,3%), ФЖЭЛ – у 8 пацієнтів (38,1%), ОФВ1, МОШ25 – у 5 хворих (23,8%), ІТ – у 2 дітей (9,5%), ОФВ1/ФЖЭЛ, СОШ25-75 – у 3 пацієнтів (14,3%), ПОШ – у 6 дітей (28,6%), МОШ50 – у 4 хворих (19,0%), МОШ75 – у 1 дитини (4,8%).

Патологічні зміни показників ФВД («Знижено») у дітей з ГЛ під час хіміотерапії, таких як ЖЭЛ, ОФВ1/ФЖЭЛ, МОШ25, МОШ50, СОШ25-75

відмічалися у 2 хворих (9,5%), ФЖЄЛ – у 1 дитини (4,8%), ОФВ1, ІТ, ПОШ – у 3 пацієнтів (14,3%), МОШ75 – у 5 дітей (23,8%).

Також при проведенні оцінки ризиків виявлено, що зниження показника МОШ75 у дітей з ГЛ на початку хіміотерапії до «Умовної норми» та нижче, тобто нижче ніж 76,4%, має прогностичне значення для розвитку епізодів обструкції (RR 12,5 (95CI 1,8-85,9), $p=0,0102$). МОШ75 є показником прохідності малих бронхів [146]. За даними дослідження підтверджено, що показник МОШ75 є досить чутливим для діагностики обструктивних змін ФЗД та може знижуватися навіть до появи клінічних проявів обструкції у дітей з ГЛ.

За результатами дослідження показники ФВД у дітей у періоді ремісії ГЛ відповідають «Нормі» лише у 14/25 дітей (56,0%). У інших обстежених дітей з ГЛ хоча б один з показників ФЗД відносився до «Умовної норми» (у 5/25 дітей, 20,0%) або був знижений (у 6/25 дітей, 24,0%).

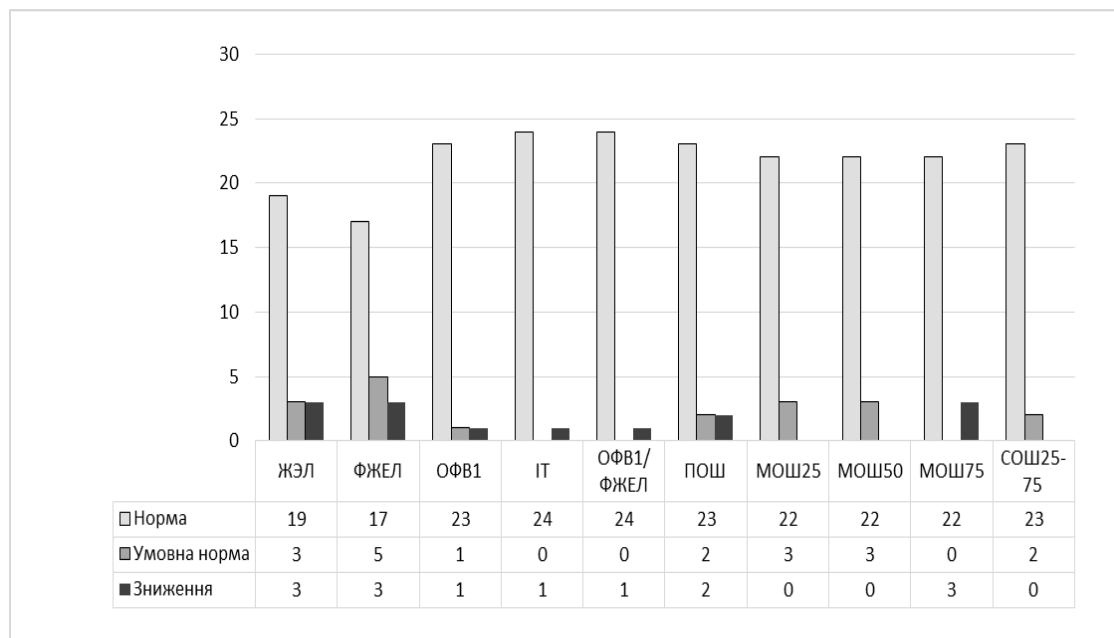


Рис. 4.3. Аналіз рівнів спірографічних показників у дітей у періоді ремісії ГЛ (група 2)

До «Умовної норми» у дітей з ГЛ у періоді ремісії такі показники, як ЖЄЛ, МОШ25, МОШ50 віднесено у 3 дітей (12,0%), ФЖЄЛ - у 5 пацієнтів (20,0%), ОФВ1 – у 1 дитини (4,0%), ПОШ, СОШ25-75 – у 2 хворих (8,0%).

У деяких дітей у періоді ремісії ГЛ патологічне «Зниження» таких показників як ЖЄЛ, ФЖЄЛ, МОШ75 було виявлено у 3 дітей (12,0%), ОФВ1, ІТ, ОФВ1/ФЖЄЛ – у 1 дитини (4,0%). У всіх дітей з ГЛ у періоді тривалої ремісії та наявності патологічних змін ФЗД (6/6 дітей, 100%) було підтверджено наявність легеневих ускладнень у вигляді фіброзу легень, бронхіальної астми, пневмонії з обструктивним синдромом. Це підтверджує діагностичне значення спірографії для виявлення легеневих ускладнень у періоді довготривалої ремісії ГЛ. Слід зазначити, що такі показники бронхіальної прохідності як ПОШ та МОШ75 були найбільш чутливими щодо виявлення бронхіальної обструкції, та були знижені навіть при стійкій ремісії бронхіальної астми.

За результатами дослідження показники ФВД у дітей у періоді ремісії після фізичного навантаження (рис 4.4) відмічається зростання кількості дітей зі зниженням показників ОФВ1 ніж до навантаження, що свідчить, що обструктивні порушення стають більш вираженими.

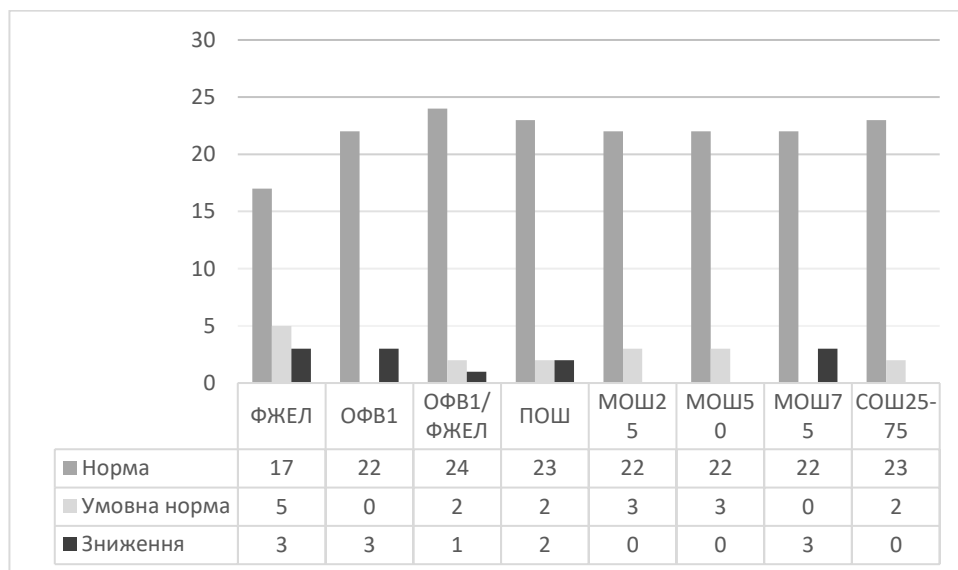


Рис. 4.4. Аналіз рівнів спірографічних показників у дітей в періоді ремісії ГЛ після навантаження (група 2н)

Висновки до розділу 4

За результатами дослідження, визначено, що незважаючи на те, що медіани (Me) показників ФВД відповідають нормативним, було зареєстровано значну частку порушень. В гострій фазі ГЛ на початку хіміотерапії було виявлено обструктивні порушення у 28,6% хворих, рестриктивні - у 9,5% хворих, а у періоді довготривалої ремісії обструктивні порушення відмічалися у 12,0% пацієнтів, рестриктивних порушення – у 12,0% пацієнтів.

Виявлене відносне зниження або «Умовна норма» хоча б одного з показників ФВД у 33,3% пацієнтів у гострому періоді ГЛ та у 20,0% дітей у періоді тривалої ремісії. Це може свідчити про зменшення функціональних можливостей дихальної системи відносно середнього в загальній популяції дітей. Ці данні підтверджують необхідність більш детального менеджменту стану дихальної системи у даної когорти хворих.

У всіх дітей з ГЛ у довготривалій ремісії та наявності патологічних змін ФЗД було підтверджено наявність легеневих ускладнень у вигляді фіброзу легень (підтвердженого на КТ) та формування бронхіальної астми. Це підтверджує діагностичне ФЗД для виявлення легеневих ускладнень в довготривалій ремісії ГЛ та робить доцільним впровадження спірографії як скрінгового методу у даної когорти пацієнтів.

Серед дітей з ГЛ під час хіміотерапевтичного лікування та наявності обструктивних порушень ФЗД клінічні прояви обструкції розвинулися у 66,7% під час проведення протокольного лікування. Ретроспективно виявлено, що серед дітей з обструктивними змінами під час хіміотерапії у 1/6 дитини (16,7%) сформувалася бронхіальна астма. У жодної обстеженої дитини з обструктивними змінами на спірограмі не було епізодів обструкції до маніфестації ГЛ, що підтверджує взаємозв'язок перебігу ГЛ та лікування цитостатичними препаратами з можливим формуванням гіперчутливості бронхів.

Підтверджено діагностично-прогностичне значення показника МОШ75 у дітей з ГЛ. При зниженні МОШ75 до «Умовної норми» та нижче (<76,4%) на початку хіміотерапії підвищується ризик розвитку епізодів бронхообструкції (RR 12,5 (95CI% 1,8-85,9), $p=0,0102$). Тому доцільно застосовувати оцінку ФЗД у дітей з ГЛ під час хіміотерапії для діагностики та прогнозування ускладнень.

Слід зазначити, що у обстежених дітей з ГЛ під час хіміотерапії з рестриктивними порушеннями за даними ФВД не виявлено фіброзу або інших змін на рентгенограмі та комп'ютерній томографії як на момент хіміотерапії, так і після повного завершення програмного лікування. Ці рестриктивні порушення ФЗД ймовірно пов'язані з транзиторним впливом цитостатиків на дихальну систему та загальноастенічним станом в цей період. Клінічне та прогностичне значення рестриктивних порушень ФВД у дітей з ГЛ на тлі хіміотерапії вимагає подальшого вивчення.

Під час оцінки ФВД у дітей з ГЛ у періоді ремісії після фізичного навантаження, було виявлено вірогідне зниження таких показників як ФЖСЛ, ПОЩ, МОШ25, МОШ50, МОШ75 (всі $p<0,05$), що може свідчити про знижені функціональні можливості дихальної системи, меншою толерантністю до фізичного навантаження у дітей в ремісії ГЛ, яке зберігається навіть через роки після успішно пройденого лікування.

Відсутність патологічних змін у показниках ФЗД у значної частини дітей з ГЛ та нормативні значення медіан можуть бути роз'яснені компенсаторними можливостями дихальної системи дитини. Внаслідок цього, навіть при формуванні легеневих ускладнень може спостерігатися збереження легеневої функції.

Проте, слід зауважити, що дане спостереження базується на обмеженому обсязі обстежених хворих та може бути залежним від індивідуальних факторів. Отже, подальше вивчення спірографічних показників дітей з ГЛ із залученням більшої кількості хворих може надати більше інформації щодо легеневої функції.

РОЗДІЛ 5.
ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ АЕРОГЕМАТИЧНОГО БАР'ЄРУ
ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

5.1. Характеристика стану сурфактантної системи та альвеолярного компоненту аерогематичного бар'єру легень у дітей з гострою лейкемією

З метою вивчення функціонального стану епітеліального компоненту АГБ та поверхнево-активної речовини сурфакту у з ГЛ, проведено дослідження рівнів ЗФЛ та прозапального цитокіну ІЛ-6 у КВП. Статистичні характеристики рівнів маркерів ураження епітеліального компоненту АГБ у дітей з гострою лейкемією на початку (7-14й день) активної фази хіміотерапії (Група 1А), на етапі підтримуючої хіміотерапії (група 1Б) та у періоді довготривалої ремісії ГЛ після закінчення програмного лікування (Група 2), а також здорових дітей з групи контролю представлені у табл. 5.1.

Таблиця 5.1.

Статистичні характеристики рівнів ЗФЛ та ІЛ-6 у КВП дітей з гострою лейкемією та контрольної групи, Me (Lq; Uq)

Показник	Група 1А (n=24)	Група 1Б (n=15)	Група 2 (n=27)	Контрольна група (n=15)
ЗФЛ, ммоль/л	158,29 (141,72; 187,67)	121,34 (117,88; 129,08)	129,08 (118,65; 134,72)	54,80 (48,30; 60,80)
KW H =47,40207 p =0,0000 MW U-test p _{1А-К} =0,000000; p _{1Б-К} =0,000000; p _{2-К} =0,000000; p _{1А-2} =0,000007. W T-test p _{1А-1Б} = 0,000982				
ІЛ-6, пг/мл	(52,11 47,64; 60,33)	19,55 (15,11; 21,28)	20,98 (18,57; 24,64)	8,12 (7,02; 9,45)
KW H =69,05376 p =0,0000 MW U-test p _{1А-К} =0,000000; p _{1Б-К} =0,000000; p _{2-К} = 0,000000; p _{1А-2} =0,000000, p _{1Б-К} =0,202975 W T-test p _{1А-1Б} = 0,000655				

Незважаючи на різницю у протоколах лікування та отриманих хіміотерапевтичних препаратах при різних типах лейкемії та груп ризику, ми не виявили статистично значущих відмінностей у рівнях ЗФЛ у дітей з різними типами ГЛ ($p_{ALL-AML} = 0,468226$) та різними групами ризику ГЛ (KW $H = 1,037938$ $p = 0,5951$). Також не виявлено вірогідних відмінностей у рівня ЗФЛ у дітей з первинної ГЛ та рецидивом ГЛ ($p = 0,551568$). Це дає змогу оцінювати рівні ЗФЛ у дітей з різними варіантами ГЛ разом у нашому дослідженні, без стратифікації на підгрупи. Не було виявлено статистично значущих відмінностей у рівнях ЗФЛ в залежності від статі ($p = 0,833821$).

За отриманими результатами (рис 5.1) встановлено статистично значуще підвищення рівня ЗФЛ у дітей всіх груп з ГЛ, порівняно з контрольною групою (усі $p < 0,001$).

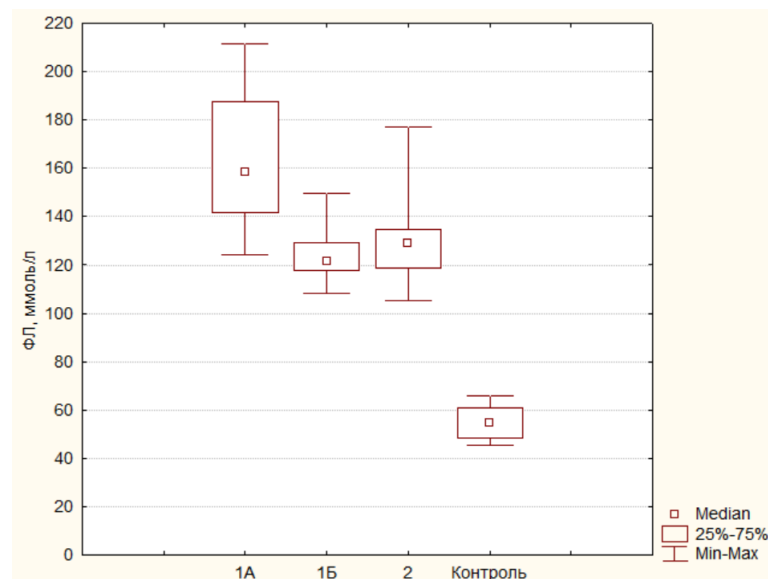


Рис. 5.1. Графічне зображення (Box&Whisker plot) рівнів ЗФЛ у КВП у дітей з ГЛ у різні періоди захворювання (1А – на початку хіміотерапії, 1Б – під час підтримуючої терапії, 2 – після завершення програмного лікування) та у здорових дітей з групи контролю.

ЗФЛ є компонентом мембран альвеолоцитів та сурфактанту, тому рівень ЗФЛ у КВП може використовуватися як маркер пошкодження цього компонента АГБ. Високий рівень ЗФЛ, у КВП у всіх групах дітей з ГЛ свідчить

про значне пошкодження мембран альвеолоцитів та сурфактанту підтверджує гіпотезу про негативний вплив самої ГЛ та програмного лікування на цей компонент АГБ.

Статистична обробка за допомогою тесту Краскла-Уоліса (табл. 5.1) виявила вірогідно високий критерій H для рівнів ЗФЛ. Ураховуючи це можна зробити висновок, що статистичні характеристики відповідного показника у дітей різних груп та контролю суттєво відрізняються ($H = 47,4$; $p < 0,001$), а рівень цих параметрів залежить від приналежності пацієнтів до тої чи іншої групи, тобто від періоду захворювання.

Згідно отриманих результатів, найвищі рівні ЗФЛ в КВП реєструвалися в групі дітей з ГЛ на початку хіміотерапії. Це підтверджує гіпотезу про те, що найбільш інтенсивне руйнування епітеліального компоненту та сурфактанту відбувається саме під час хіміотерапії у дітей з ГЛ. Відмічалось достовірне зниження рівнів ЗФЛ в динаміці ($p_{1A-1B} < 0,001$) під час підтримуючої терапії (група 1Б). Крім того, діти з ГЛ під час хіміотерапії мали вірогідно підвищені рівні ЗФЛ у КВП, ніж діти в періоді довготривалої ремісії: $p_{1A-2} < 0,001$. Статистично значущих відмінностей у рівнях ЗФЛ між дітьми під час підтримуючої терапії та дітей у довготривалій ремісії після повного курсу програмного лікування не виявлено ($p_{1B-K} = 0,202975$). Тобто, незважаючи на вірогідне зниження рівнів ЗФЛ у дітей під час підтримуючої терапії та в довготривалій ремісії, ці рівні значно перевищують показники здорових дітей контрольної групи ($p_{2-K} < 0,001$). Це підтверджує гіпотезу про тривале збереження пошкодження епітеліального компоненту АГБ та сурфактанту у дітей з ГЛ, що потенційно стає фоном для розвитку персистуючих легеневих ускладнень.

У дослідженні не виявлено достовірних відмінностей у рівнях ІЛ-6 у КВП у дітей з різними варіантами ГЛ ($p_{ALL-AML} = 0,823012$) та різними групами ризику ($H = 2,770432$ $p = 0,2503$). Також не виявлено достовірних відмінностей у рівня ІЛ-6 у дітей з первинною ГЛ та рецидивом ГЛ ($p = 0,667650$). Це дозволяє аналізувати рівні ІЛ-6 усіх дітей з різними варіантами ГЛ разом у

нашому дослідженні, так само як з рівнями ЗФЛ. Також не було знайдено статистично значущих гендерних відмінностей ($p=0,786880$).

Статистична обробка за допомогою тесту Краскла-Уоліса (табл. 5.1) виявила вірогідно високий критерій H для рівнів ІЛ-6. Ураховуючи це можна зробити висновок, що статистичні характеристики ІЛ-6 у дітей різних груп та контролю суттєво відрізняються ($H=69,1$; $p<0,001$), а рівень цих параметрів залежить від приналежності пацієнтів до тої чи іншої групи, тобто від періоду ГЛ.

Виявлено підвищення рівня досліджуваного ІЛ-6 у КВП (рис.5.2) у всіх групах дітей з ГЛ порівняно з контролем (всі $p<0,001$).

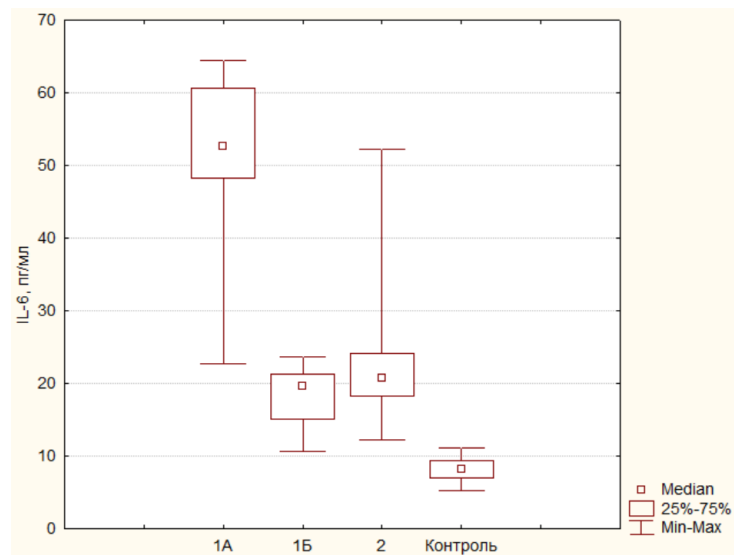


Рис. 5.2 Графічне зображення (Box&Whisker plot) концентрацій ІЛ-6 у КВП у дітей з ГЛ у різні періоди захворювання (1А – на початку хіміотерапії, 1Б – під час підтримуючої терапії, 2 – після завершення протоколів лікування) та у здорових дітей з групи контролю.

Діти з ГЛ на початку хіміотерапії мали статистично значуще вищі рівні ІЛ-6 у КВП, ніж діти під час підтримуючої терапії та у тривалій ремісії після повного завершення курсу протоколів лікування ($p_{1A-1B}<0,001$, $p_{1A-2}<0,001$). Тобто, найбільш активний запальний процес у легенях очікувано виявлено під час активної хіміотерапії. Цей факт підтверджується значною часткою

легеневих ускладнень під час програмного лікування (у 44/51 дітей, 87,5%, $p < 0,001$) у вигляді пневмонії, бронхіту, епізодів бронхіальної обструкції та інших. Висока вираженість запального процесу, також співвідноситься з тим, що у більшості дітей з легеневиими ускладненнями під час протокольного лікування (43/44 дітей, 97,7%) мали місце інфекційні ураження у вигляді пневмонії та бронхіту.

Незважаючи на зниження рівнів ІЛ-6 у дітей у періоді ремісії під час підтримуючої терапії та після завершення програмного лікування, вони вірогідно вищі рівня контрольної групи ($p_{1Б-С} < 0,001$, $p_{2-С} < 0,001$).

Тобто активність запального процесу у легенях знижується на етапі підтримуючої терапії, але зберігається на підвищених рівнях відносно здорових дітей. По закінченню протоколів лікування рівень ІЛ-6 та вираженість запалення у легенях залишається таким же підвищеним, як на етапі підтримуючої терапії. Діти навіть у довготривалій ремісії ГЛ можуть бути віднесені до групи ризику щодо розвитку легеневиих захворювань. Це потребує ретельного моніторингу стану бронхолегеневої системи у дітей з ГЛ в періоді довготривалої ремісії та подальшої розробки тактики прогнозування легеневиих ускладнень у цих дітей.

Згідно результатів дослідження, незважаючи на зниження ЗФЛ та ІЛ-6 у дітей після закінчення протоколів лікування, ці показники у дітей в довготривалій ремісії ГЛ не досягають нормального рівня відносно здорових дітей контрольної групи. Ці зміни підтверджують збереження запального процесу на фоні деструкції сурфактанту та клітинних мембран бронхолегеневої системи навіть після досягнення стійкої ремісії основного захворювання та завершення курсу агресивного протокольного лікування.

Як зазначалося у попередніх розділах, гострі ускладнення під час проходження протоколів лікування були частими. Встановлено, що у дітей в період застосування протоколів лікування рівні ЗФЛ в КВП у дітей 1А групи були достовірно вищими у випадках наявності гострих легеневиих ускладнень ($p = 0,010025$). Теж саме спостерігалось з рівнями ІЛ-6 в КВП, найбільші рівні

цього цитокіну та відповідно активність запального процесу були у дітей з 1А групи, у яких виявлено легеневі ускладнення ($p=0,028460$). Це підтверджує зв'язки між рівнями даних маркерів пошкодження АГБ та легневими ускладненнями під час програмного лікування.

У періоді ремісії ГЛ (група 2) також вищі рівні ЗФЛ ($p=0,005668$) та ІЛ-6 ($p=0,026889$) спостерігалися при наявності легневих ускладнень. Цей факт підтверджує взаємозв'язок легневих ускладнень з рівнями досліджуваних маркерів пошкодження епітеліального компоненту АГБ.

Для оцінки прогностичної цінності рівнів ЗФЛ та ІЛ-6 у КВП було проведено ROC-аналіз (табл. 5.2). Ми оцінювали рівні досліджуваних маркерів на початку хіміотерапії та їх зв'язок із легневими ускладненнями під час протоколів програмного лікування.

Оскільки пневмонія є одним із найважчих легневих ускладнень і може значно впливати на виживання дітей з ГЛ [36, 37], ми окремо оцінили зв'язок між досліджуваними маркерами пошкодження та розвитком пневмонії.

Додатково ми оцінили зв'язок між рівнями ЗФЛ та ІЛ-6 після повного курсу програмного лікування та стійких легневих ускладнень у дітей в довготривалій ремісії, при цьому додатково виділили ще фіброз легень окремо, як найтяжче ускладнення.

За даними ROC-аналізу рівень ЗФЛ у КВП, зібраних на початку хіміотерапії (група 1А) більше ніж 132,15 ммоль/л, може бути прогностичним для формування всіх гострих легневих ускладнень під час курсу протокольного лікування з чутливістю 90,5% (95% СІ 69,6 - 98,8) та специфічністю 100,0% (95% СІ 29,2 - 100,0).

Таблиця 5.2

**Характеристики результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівнів
ЗФЛ та ІЛ-6 в КВП та наявності легеневих ускладнень у дітей з ГЛ**

Маркер	Легеневі ускладнення	AUC	«cut-off» point	Se, %	95% CI	Sp, %	95% CI	+LR	-LR
КВП, зібраний на 7-14й день хіміотерапії									
ЗФЛ	Усі гострі легеневі ускладнення під час протоколів лікування	0,968	>132,15	90,5	69,6 - 98,8	100,0	29,2 - 100,0		0,095
	Пневмонія	0,721	>157,93	50,0	18,7 - 81,3	92,9	66,1 - 99,8	7,00	0,54
ІЛ-6	Усі гострі легеневі ускладнення під час протоколів лікування	0,952	>47,64	85,7	63,7 - 97,0	100,0	29,2 - 100,0		0,14
	Пневмонія	0,843	>52,08	100,0	69,2 - 100,0	78,57	49,2 - 95,3	4,67	0,00
КВП, зібраний після повного курсу хіміотерапії									
ЗФЛ	Легеневі ускладнення у тривалій ремісії	0,857	>131,16	100,0	59,0 - 100,0	85,0	62,1 - 96,8	6,67	0,00
	Фіброз легень	0,860	>138,12	100,0	15,8 - 100,0	80,0	59,3 - 93,2	5,00	0,00
ІЛ-6	Легеневі ускладнення у тривалій ремісії	0,891	>25,19	80,0	28,4 - 99,5	95,5	77,2 - 99,9	17,60	0,21
	Фіброз легень	0,560	≤23,18	100,0	15,8 - 100,0	32,0	14,9 - 53,5	1,47	0,00

Примітки. AUC (Area Under Curve) – площа, яка обмежена ROC-кривою та віссю частки помилкових позитивних класифікацій, відображає статистичні характеристики точності класифікатора; «cut-off» point – точка, яка визначає значення відсікання, має найвищу чутливість при мінімальній кількості ложнопозитивних результатів; Se (Sensitivity) – чутливість методу; Sp (Specificity) – специфічність методу; 95% CI – довірчий інтервал AUC.

Отримана ROC-крива представлена (рис. 5.3) не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність понад 50%, площу під кривою $AUC = 0,968$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$. Рівні ЗФЛ в КВП не були достовірно значущими для прогнозування розвитку пневмонії.

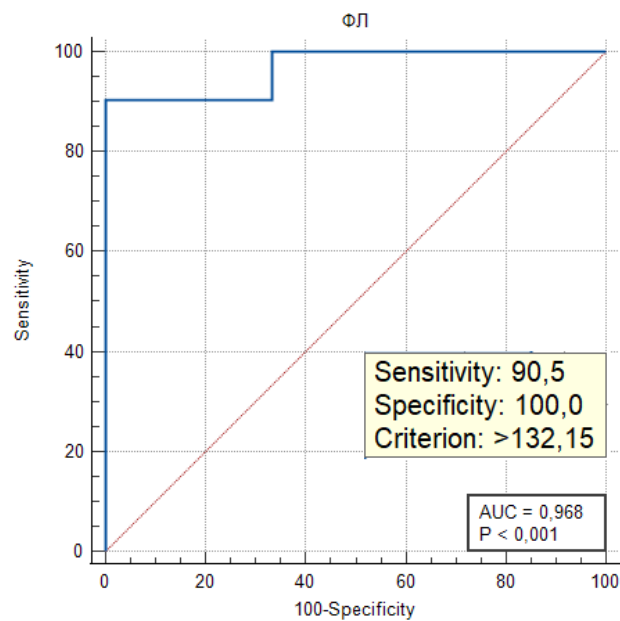


Рис.5.3 Характеристична ROC-крива для рівня ЗФЛ у КВП на початку хіміотерапії та прогнозування гострих легеневих ускладнень під час протоколів лікування у дітей з ГЛ.

Крім того, рівень ЗФЛ в КВП після завершення повного курсу протоколів лікування більше ніж 131,16 ммоль/л може бути прогностичною ознакою формування персистуючих легеневих ускладнень у довготривалій ремісії з чутливістю 100,0% (95% CI% 59,0 - 100,0); специфічністю 85,0 % (95% CI 62,1 - 96,8). Отримана ROC-крива представлена на рис. 5.4, яка забезпечувала чутливість та специфічність понад 50%, площу під кривою $AUC = 0,857$ (відмінна якість моделі) при рівні статистичної значущості $p < 0,001$

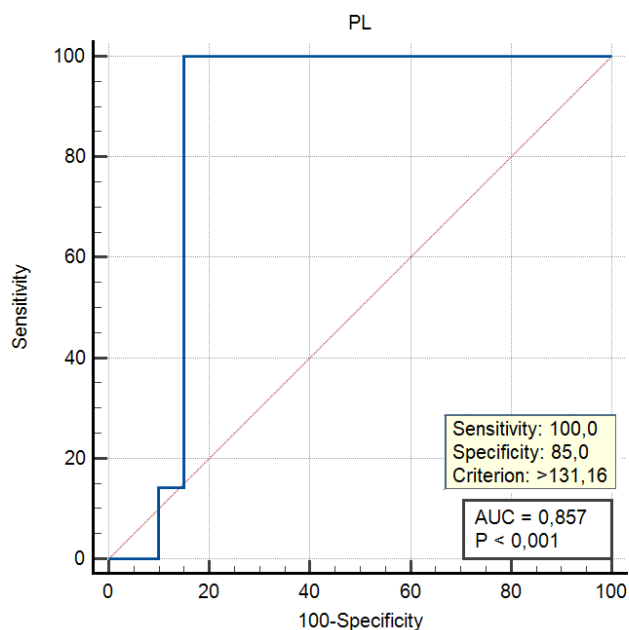


Рис.5.4 Характеристична ROC-крива для рівня ЗФЛ у КВП після протоколів хіміотерапії та прогнозування легеневих ускладнень у дітей у тривалій ремісії ГЛ.

Рівень ЗФЛ в КВП після завершення повного курсу протоколів лікування більше ніж 138,12 ммоль/л може бути прогностичним для формування фіброзу легень у довготривалій ремісії з чутливістю 100,00% (95% СІ 15,8 - 100,0); специфічністю 80,0 % (95% СІ 59,3 - 93,2). ROC-крива даної прогностичної моделі представлена на рис. 5.5 яка забезпечувала чутливість та специфічність понад 50%, площу під кривою AUC = 0,860 (відмінна якість моделі) при рівні статистичної значущості $p < 0,001$

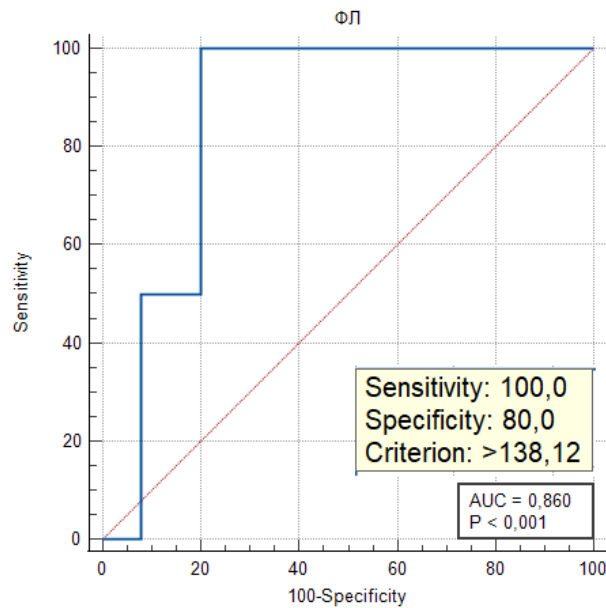


Рис.5.5 Характеристична ROC-крива для рівня ЗФЛ у КВП після протоколів хіміотерапії та прогнозування фіброзу легень у дітей у тривалій ремісії ГЛ.

Згідно з проведеним аналізом ROC (табл. 5.2), рівень ІЛ-6 у зразках КВП, зібраних протягом індукційної фази хіміотерапії, більше ніж 47,64 пг/мл може прогнозувати розвиток гострих легеневих ускладнень під час протокольного лікування ГЛ з чутливістю 85,7% (95% СІ 63,7 - 97,0) специфічністю 100,0% (95% СІ 29,2 - 100,0), а більший ніж 52,08 пг/мл, може свідчити про можливий розвиток пневмонії з чутливістю 100,0% (95% СІ 69,2-100,0) та специфічністю 78,6% (95% СІ 49,2-95,3) (рис. 5.6). ROC-криві представлені на рис. 5.6 та рис. 5.7 не перетинали контрольну діагональ, забезпечували чутливість та специфічність понад 50%, площі під кривою AUC= 0,952 та 0,843 відповідно (відмінна якість моделі) при рівні статистичної значущості $p < 0,001$

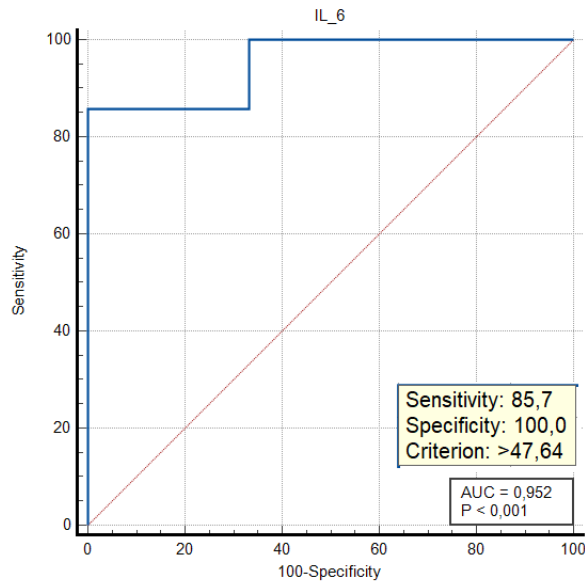


Рис.5.6 Характеристична ROC-крива для рівня ІЛ-6 у КВП на початку хіміотерапії та прогнозування гострих легневих ускладнень під час протоколів лікування у дітей з ГЛ.

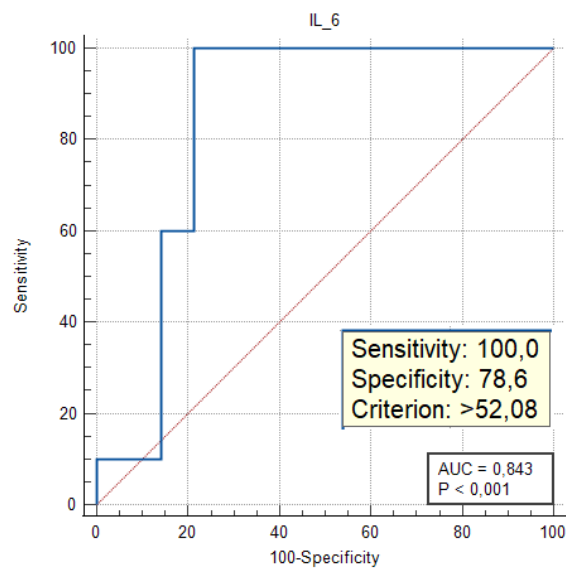


Рис.5.7 Характеристична ROC-крива для рівня ІЛ-6 у КВП на початку хіміотерапії та прогнозування пневмонії під час протоколів лікування у дітей з ГЛ.

Рівень ІЛ-6 у зразках КВП у пацієнтів групи 2 більший ніж 25,19 пг/мл, може прогнозувати розвиток тривалих ускладнень легень у пацієнтів у довготривалій ремісії ГЛ з чутливістю 80,0% (95% СІ 28,4 - 99,5) та

специфічністю 95,5% (95% CI 77,2 - 99,9). Отримана ROC-крива представлена на рис. 5.8., яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність понад 50%, площу під кривою AUC = 0,891 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$

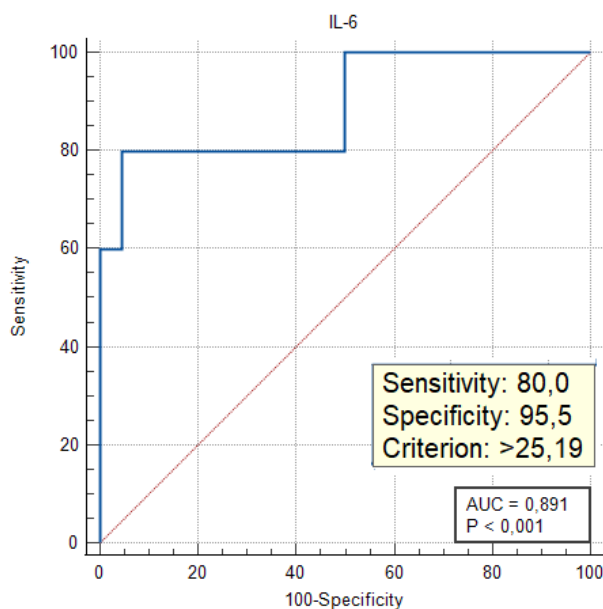


Рис.5.8 Характеристична ROC-крива для рівня ІЛ-6 у КВП після протоколів програмного лікування та прогнозування легеневих ускладнень у дітей у періоді ремісії ГЛ.

Прогностичного значення рівнів ІЛ-6 для розвитку фіброзу легень за результатами ROC-аналізу не виявлено.

Таким чином, у ході нашого дослідження було виявлено статистично значуще підвищення рівнів ЗФЛ та ІЛ-6 в дітей, які страждають від легеневих ускладнень та результати ROC-аналізу дозволяють стверджувати щодо наявності зв'язку цих біомаркерів з ушкодженням сурфактанту та епітеліального шару АГБ у КВП та їх зв'язок з формуванням легеневих ускладнень у дітей з ГЛ.

5.2. Характеристика стану інтерстиціального компоненту аерогематичного бар'єру легень

Для вивчення структурного та функціонального стану інтерстиціального компоненту АГБ на різних стадіях ГЛ було обрано TGF- β , що є протизапальним та профібротичним цитокіном, який відіграє важливу роль у регуляції імунної функції, регенерації та процесах ремоделювання тканин. Збільшенні рівні TGF- β – це ознака надмірної проліферації фібробластів і синтезу колагену, що, у свою чергу, призводить до утворення рубцевих тканин і ремоделювання бронхолегеневої системи. Тож визначення рівнів цього цитокіна дозволить більш глибоко зрозуміти зміни у інтерстиціальному компоненті АГБ та патологічні процеси у легенях у дітей з ГЛ.

Статистичні характеристики рівнів TGF- β у дітей з ГЛ на початку (7-14й день) хіміотерапії (Група 1А), з оцінкою в динаміці під час підтримуючої хіміотерапії (група 1Б) та у ремісії ГЛ після закінчення протоколів лікування (Група 2), а також дітей з групи контролю наведені у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3.

Статистичні характеристики рівнів TGF- β у КВП у дітей з гострою лейкомією та контрольної групи, Me (Uq; Lq)

Показник	Група 1А (n=24)	Група 1Б (n=15)	Група 2 (n=27)	Контрольна група (n=15)
TGF- β , пг/мл	30,46	20,22	18,55	15,22
	22,90	16,18	14,91	13,88
	40,65	22,41	22,14	16,00
KW H=31,92150; p =0,0000 MW U-test p _{1А-К} = 0,000002; p _{1Б-К} = 0,002966; p _{2-К} = 0,011302; p _{1А-2} = 0,000013; p _{1Б-2} =0,427135. W T-test p _{1А-1Б} = 0,004650				

Наші дослідження не виявили статистично значущих відмінностей у рівнях TGF- β у дітей з різними типами ГЛ (MW U-тест $p_{ALL-AML}=0,612583$). Також не виявлено достовірної різниці у різних групах ризику (KW $H=0,2096430$ $p=0,9005$). Не виявлено вірогідних відмінностей у рівнях TGF- β у дітей з первинної ГЛ та рецидивом ГЛ ($p=0,935565$). Це дозволяє нам оцінювати рівні TGF- β у дітей з різними варіантами ГЛ та групами ризику в рамках нашого дослідження, не стратифікуючи їх на підгрупи. Крім того, не було виявлено статистично значущих гендерних відмінностей у рівнях TGF- β (MW U-тест $p=0,379304$).

На підставі отриманих результатів (рис. 5.9) було встановлено статистично значуще підвищення рівнів TGF- β у дітей всіх груп з ГЛ, порівняно з контрольною групою ($p_{1A-K}<0,001$; $p_{1B-K}=0,002966$; $p_{2-K}=0,011302$). Високий рівень TGF- β у пацієнтів з ГЛ підтверджує гіпотезу про вплив ГЛ, хіміотерапії та опромінювання на пошкодження та ремоделювання бронхолегеневої системи.

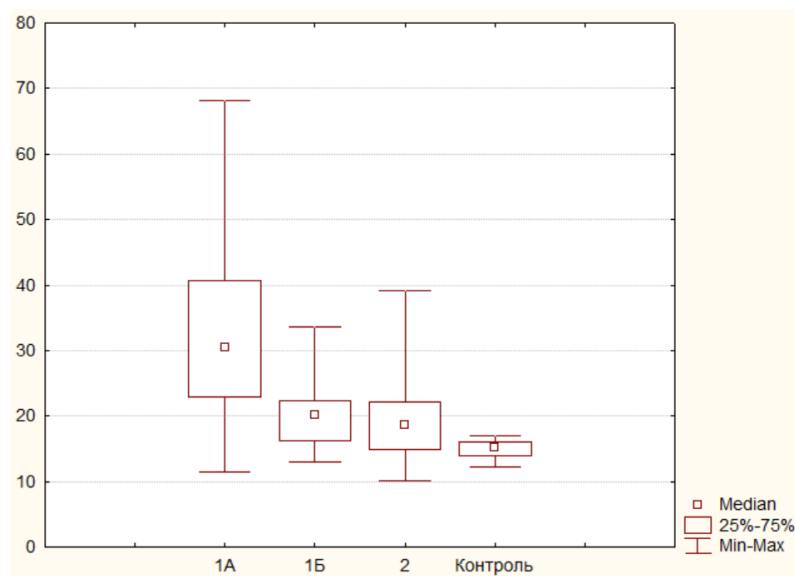


Рис 5.9 Графічне зображення (Box&Whisker plot) концентрацій TGF- β у КВП у дітей з ГЛ у різні періоди захворювання (1А – на початку хіміотерапії, 1Б – під час підтримуючої терапії, 2 – після завершення програмного лікування) та у здорових дітей з групи контролю.

Статистична обробка за допомогою тесту Краскла-Уоліса (табл. 5.1) виявила вірогідно високий критерій H для рівнів TGF- β . Ураховуючи це можна зробити висновок, що статистичні характеристики відповідного показника у дітей з ГЛ різних груп та контролю суттєво відрізняються ($H=31,9$; $p<0,001$), а рівень цього маркера залежить від приналежності пацієнтів до тої чи іншої групи, тобто від періоду ГЛ.

Згідно з отриманими результатами, найвищі рівні TGF- β у КВП очікувано спостерігалися в групі дітей з ГЛ на початку (7-14й день) хіміотерапії. Це може бути пов'язано з впливом інтенсивного лікування цитотоксичної терапії та активністю самого лейкемічного процесу на початковому етапі. Проте, на подальших етапах лікуванням, рівні TGF- β вірогідно знижуються ($p_{1A-1B}=0,004650$) під час підтримуючої терапії (група 1B). Додатково, виявлено, що діти з ГЛ на початку хіміотерапії мали достовірно вищі рівні TGF- β у КВП порівняно з пацієнтами у періоді ремісії після завершення програмного лікування ($p_{1A-2}<0,001$). Статистично значущих відмінностей у рівнях TGF- β між дітьми під час підтримуючої терапії та дітьми у тривалій ремісії після повного завершення програмного лікування не виявлено ($p_{1B-2}=0,427135$).

Незважаючи на зниження рівнів TGF- β у дітей під час підтримуючої терапії та у періоді тривалої ремісії, ці показники значно перевищують рівні у здорових дітей контрольної групи ($p_{2-K}=0,011302$). Це свідчить про продовжену дисфункцію інтерстиціального компоненту АГБ, можливе персистуюче запалення та фібротичне ремоделювання в легенях, незважаючи на досягнення ремісії та покращення загального стану дітей з ГЛ.

У дітей під час застосування протоколів хіміотерапії (група 1A) не виявлено достовірної різниці у рівнях TGF- β в КВП в залежності від наявності або відсутності легеневих ускладнень ($p=0,694473$). Тобто в гострому періоді ГЛ під час активної фази програмного лікування на розвиток легеневих ускладнень більшою мірою впливають гострий запальний процес та пов'язане з цим руйнування епітеліоцитів. У дослідженні виявлено, що у дітей в ремісії

після завершення програмного лікування при наявності персистуючих легневих ускладнень рівні TGF- β були достовірно вищими ($p=0,001772$). Це підтверджує зв'язок між рівнями TGF- β та формуванням персистуючих легневих ускладнень у дітей в періоді тривалої ремісії ГЛ.

Для оцінки прогностичної цінності рівнів TGF- β у КВП було проведено ROC-аналіз, який відображений у таблиці 5.4. Ми провели оцінку рівнів TGF- β окремо на початку протоколу хіміотерапії та після її завершення, а також дослідили їх зв'язок із легневими ускладненнями, що виникають під час протоколів хіміотерапії та у довготривалій ремісії відповідно.

Оскільки пневмонія є одним із найважчих гострих легневих ускладнень і може впливати на виживання дітей з ГЛ, ми окремо оцінили зв'язок між рівнями TGF- β та цією патологією. У періоді довготривалої ремісії, було проведено окремий аналіз прогностичної моделі для фіброзу легень, як найбільш значущого та важкого ускладнення.

Згідно результатів ROC-аналізу (табл. 5.4), рівень TGF- $\beta >22,14$ у КВП після завершення повного курсу програмного лікування може слугувати прогностичним показником для формування легневих ускладнень у періоді довготривалої ремісії ГЛ. Чутливість такого показника складає 71,4% (95% СІ 29,0 -96,3), а специфічність – 95,0% (95% СІ 75,1 -99,9).

Таблиця 5.4

**Характеристики результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівнів
TGF- β та наявності легневих ускладнень у дітей з ГЛ**

Маркер Marker	Легеневі ускладнення	AUC	«cut- off» point, pg/ml	Se, %	95% CI	Sp, %	95% CI	+LR	-LR
КВП, зібраний на 7-14й день хіміотерапії									
TGF- β	Усі гострі легеневі ускладнення під час програмного лікування	0,571	$\leq 29,11$	42,86	21,8 - 66,0	100,00	29,2 - 100,0		0,57
	Пневмонія	0,607	$>30,44$	70,00	34,8 - 93,3	64,29	35,1 - 87,2	1,96	0,47

Продовження табл. 5.4

Маркер Marker	Легеневі ускладнення	AUC	«cut- off» point, pg/ml	Se, %	95% CI	Sp, %	95% CI	+LR	-LR
КВП, зібраний після повного курсу хіміотерапії									
TGF-β	Легеневі ускладнення у тривалій ремісії	0,904	>22,14	71,43	29,0 - 96,3	95,00	75,1 - 99,9	14,29	0,30
	Фіброз легень	0,570	>18,43	100,00	15,8 - 100,0	52,00	31,3 - 72,2	2,08	0,00

Примітки. AUC (Area Under Curve) – площа, яка обмежена ROC-кривою та віссю частки помилкових позитивних класифікацій, відображає статистичні характеристики точності класифікатора; «cut-off» point – точка, яка визначає значення відсікання, має найвищу чутливість при мінімальній кількості ложнопозитивних результатів; Se (Sensitivity) – чутливість методу; Sp (Specificity) – специфічність методу; 95% CI – довірчий інтервал AUC.

ROC-крива даної прогностичної моделі представлена на рис. 5.10., яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність понад 50%, площу під кривою AUC = 0,904 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$

Прогностичної достовірності рівнів TGF-β у КВП на початку хіміотерапії не виявлено для гострих легневих ускладнень. Крім того, рівні TGF-β не показали достовірної прогностичної значущості для формування фіброзу легень у періоді довготривалій ремісії ГЛ, хоча TGF-β є фібротичним маркером. Це питання потребує подальшого вивчення.

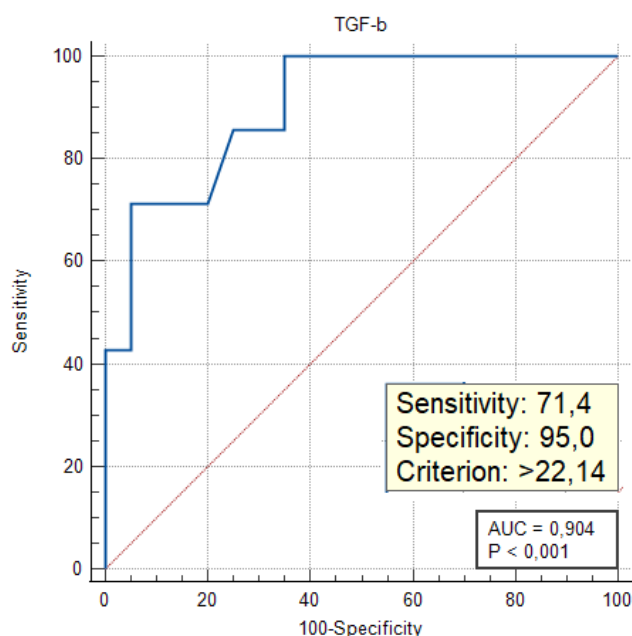


Рис.5.10 Характеристична ROC-крива для рівня TGF- β у КВП після протоколів лікування та прогнозування легеневих ускладнень у дітей у тривалій ремісії ГЛ.

Слід зазначити, що виявлені високі рівні TGF- β у КВП у дітей з ГЛ підтверджують наявність дисфункції у інтертиціальному компоненті АГБ, наявність хронічного запалення та процесу ремоделювання у бронхолегеневій системі, що зберігаються навіть під час довготривалої ремісії. Також нами підтверджено взаємозв'язок рівнів TGF- β з формуванням легеневих ускладнень у дітей у періоді довготривалої ремісії ГЛ.

5.3. Характеристика стану ендотеліального компоненту аерогематичного бар'єру у дітей з гострою лейкемією.

Функціональний стан ендотеліального компоненту АГБ у дітей з ГЛ вивчали за рівнем сироваткового VEGF-A, який є важливим маркером ендотеліальної дисфункції і головним регулятором процесів нормального та патологічної ангиогенезу. Його висока секреція може бути індукована гіпоксією та ушкодженням ендотеліальних клітин [133]. У контексті нашого

дослідження, важливим є з'ясування того, чи можуть рівні VEGF-A впливати на формування легневих ускладнень у дітей з ГЛ у різні періоди захворювання.

Оскільки за літературними даними, тромбоцитопенії можуть впливати на рівень VEGF-A [141], для надійності результатів, ми зібрали клінічний матеріал (сироватку крові) у пацієнтів в період без критичної тромбоцитопенії (більше ніж $100 \times 10^9/\text{л}$). Також слід зазначити, що ми не виявили значущої кореляції між рівнями тромбоцитів на початку захворювання та рівнями VEGF-A на момент дослідження ($r=-0,064025$, $p=0,655342$).

Статистичні характеристики рівнів сироваткового VEGF-A крові дітей з ГЛ на різних стадіях захворювання, а саме: на початку (7-14й день) хіміотерапії (Група 1А), на етапі підтримуючої хіміотерапії (група 1Б) та у довготривалій ремісії ГЛ після закінчення протоколів лікування (Група 2), а також дітей з групи контролю наведені у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5.

Статистичні характеристики рівнів сироваткового VEGF-A крові у дітей з ГЛ на різних стадіях захворювання та контрольної групи, Me (Lq; Uq).

Показник	Група 1А (n=24)	Група 1Б (n=15)	Група 2 (n=27)	Контрольна група (n=15)
VEGF-A, пг/мл	164,12	160,64	169,11	130,65
	150,18	156,12	132,15	129,45
	197,08	188,11	198,66	132,15
KW H=16,90223; p =0,0002				
MW U-test $p_{1A-C}=0,000041$; $p_{1B-C}=0,001869$; $p_{2-C}=0,001184$; $p_{1A-2}=0,623648$.				
W T-test $p_{1A-1B}=0,753153$				

У наших дослідженнях незважаючи на різницю в протоколах лікування не було встановлено статистично значущих різниць у рівнях VEGF-A у дітей з різними типами ГЛ ($p_{ALL-AML}=0,118707$) та між різними групами ризику ($H=0,0920471$ $p=0,9550$). Але виявлено, що рівні VEGF-A були статистично вищими при рецидиві ГЛ, ніж при первинній ГЛ ($p=0,011132$), тобто при рівень пошкодження ендотеліального компоненту більш значний при рецидиві ГЛ. Не було виявлено статистично значущих гендерних різниць у рівнях VEGF-A ($p=0,109931$).

Виявлено статистично вірогідне підвищення рівня VEGF-A (рис. 5.11) у дітей з ГЛ (1А, 1Б та 2 групи) відносно показників контрольної групи ($p_{1A-C} < 0,001$; $p_{1B-C}=0,001869$; $p_{2-C}=0,001184$;

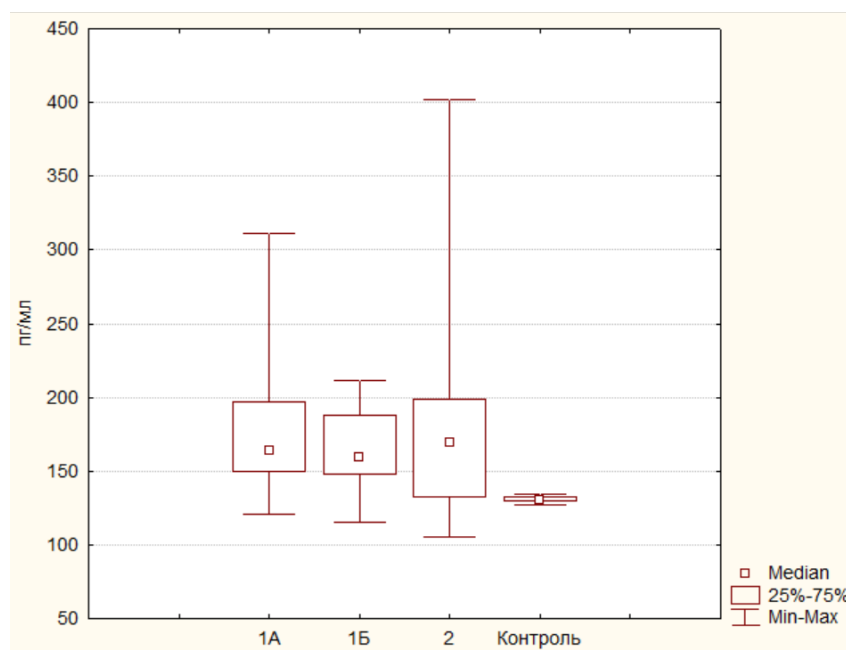


Рис. 5.11 Графічне зображення (Box&Whisker plot) концентрацій VEGF-A в сироватці крові у дітей з ГЛ у різні періоди захворювання (1А – на початку хіміотерапії, 1Б – під час підтримуючої терапії, 2 – у ремісії після завершення протоколів лікування) та у здорових дітей з групи контролю.

Цей показник залишався вірогідно підвищеним, як під час активної хіміотерапії (група 1А) та і під час підтримуючої терапії (група 1Б) ($p_{1A-1B}=0,753153$). Вірогідних відмінностей у рівнях VEGF-A у пацієнтів в гострому

періоді на початку хіміотерапії (група 1А) та у ремісії після повного завершення програмного лікування (група 2) також не було визначено ($p_{1A-2}=0,623648$). Тобто цей показник залишається однаково високим на різних стадіях основного захворювання ($p>0,05$). Це свідчить про значне пошкодження ендотеліального компоненту АГБ, яке наявне навіть у періоді довготривалої ремісії ГЛ.

Також у дослідженні виявлено, що у дітей у періоді тривалій ремісії ГЛ рівні VEGF-A статистично значущо вищі при наявності легеневих ускладнень ($p=0,001946$). Це підтверджує наявність зв'язку між ураженням ендотеліального компоненту АГБ та наявністю персистуючих легеневих ускладнень. Але в гострому періоді ГЛ на початку хіміотерапії не виявлено статистичної різниці рівнів VEGF-A в залежності від наявності чи відсутності легеневих ускладнень під час курсу хіміотерапії ($p=0,570466$).

Для оцінки прогностичної цінності рівнів сироваткового VEGF-A, ми провели ROC-аналіз, результати якого наведені у таблиці 5.6. В рамках дослідження, ми окремо оцінювали рівні сироваткового VEGF-A на початку протоколу хіміотерапії та після завершення повного курсу програмного лікування з досліджуванням зв'язку із легеневиими ускладненнями.

Зважаючи на те, що пневмонія є одним із найважливіших гострих легеневих ускладнень, які можуть мають вплив на прогноз ГЛ, ми окремо дослідили зв'язок між рівнями сироваткового VEGF-A та цією патологією. Також в період довготривалої ремісії, ми провели окремий аналіз прогностичної моделі для фіброзу легень, оскільки ця ускладнення є найбільш значущим та тяжким.

За даними ROC-аналізу, прогностична значущість рівнів сироваткового VEGF-A на початку хіміотерапії не підтверджена для прогнозування гострих легеневих ускладнень.

Таблиця 5.6

Характеристики результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівнів сироваткового VEGF-A та наявності легеневих ускладнень у дітей з ГЛ

Маркер Marker	Легеневі ускладнення	AUC	«cut- off» point, pg/ml	Se, %	95% CI	Sp, %	95% CI	+LR	-LR
Сироватка крові, зібрана на 7-14й день хіміотерапії									
VEGF-A	Усі гострі легеневі ускладнення під час програмного лікування	0,603	>150,34	76,1	52,8 - 91,8	66,7	9,4 - 99,2	2,29	0,36
	Пневмонія	0,543	>130,22	100,0	69,2 - 100,0	21,4	4,7 - 50,8	1,27	0,00
Сироватка крові, зібрана після повного курсу хіміотерапії									
VEGF-A	Легеневі ускладнення у тривалій ремісії	0,900	>196,28	85,7	42,1-99,6	95,0	75,1-99,9	17,14	0,15
	Фіброз легень	0,920	>198,66	100,0	15,8 - 100,0	88,0	68,8 - 97,5	8,33	0,00

Примітки. AUC (Area Under Curve) – площа, яка обмежена ROC-кривою та віссю частки помилкових позитивних класифікацій, відображає статистичні характеристики точності класифікатора; «cut-off» point – точка, яка визначає значення відсікання, має найвищу чутливість при мінімальній кількості ложнопозитивних результатів; Se (Sensitivity) – чутливість методу; Sp (Specificity) – специфічність методу; 95% CI – довірчий інтервал AUC.

Рівень сироваткового VEGF-A після повного завершення курсу програмного лікування >196,28 пг/мл прогностично значущий для формування легеневих ускладнень у дітей з ГЛ у довготривалій ремісії з чутливістю 85,7% (95% CI 42,1-99,6); специфічністю 95,00% (95% CI 75,1-99,9). Під час розробки ROC-моделі, отримали характеристичну криву, яка не перетинає контрольну діагональ (рис. 5.12). Модель виявила чутливість та специфічність на рівні

понад 50%, а площа під кривою $AUC=0,900$, що свідчить про відмінну якість моделі при рівні статистичної значущості $p<0.001$.

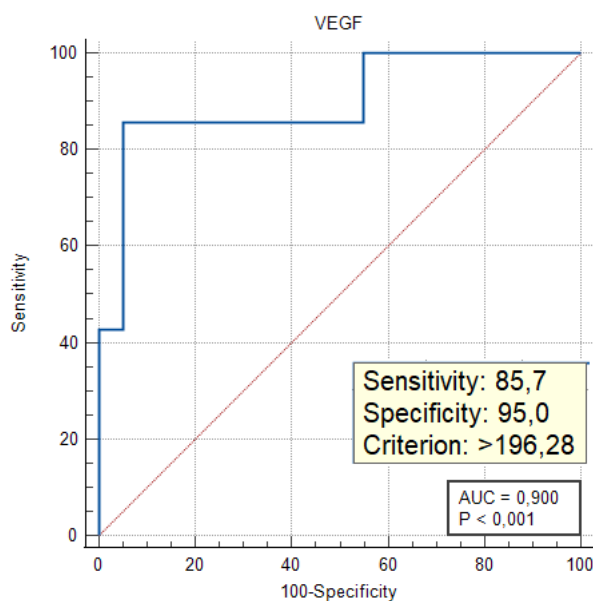


Рис.5.12 Характеристична ROC-крива для рівня сироваткового VEGF-A крові після протоколів лікування та прогнозування легеневих ускладнень у дітей у періоді тривалої ремісії ГЛ.

Також виявлено, що рівень сироваткового VEGF-A після завершення курсу програмного лікування $>198,66$ пг/мл прогностично значущий для формування фіброзу легень у дітей з ГЛ у довготривалій ремісії з чутливістю 100,00% (95% CI 15,8 -100,0); специфічністю 88,00% (95% CI 68,8 -97,5). Під час аналізу ROC-моделі була отримана характеристична крива, яка повністю лежить вище контрольної діагоналі (рис. 5.13). Крива демонструє чутливість та специфічність на рівні понад 50%, а площа під кривою (AUC) становить 0,920, що свідчить про високу якість моделі прогнозу. Отримані результати досягнуті зі статистичною значущістю $p < 0,001$.

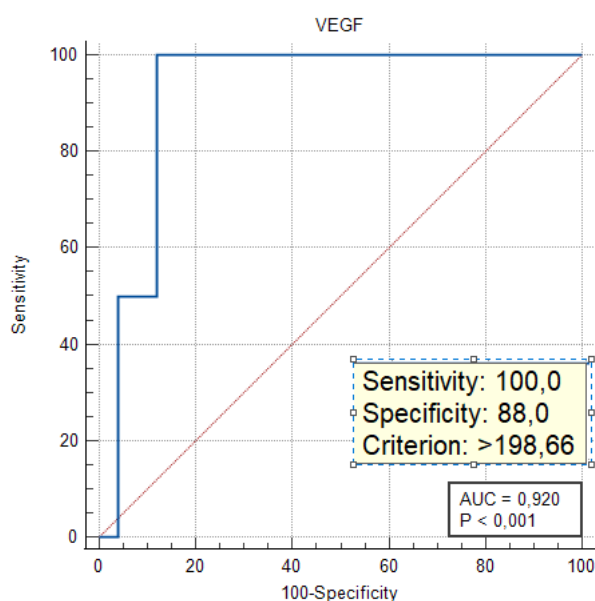


Рис.5.13 Характеристична ROC-крива для рівня сироваткового VEGF-A після протоколів лікування та прогнозування фіброзу легень у дітей у тривалій ремісії ГЛ.

З отриманих результатів можна зробити висновок, що виявлені високі рівні сироваткового VEGF-A у дітей з ГЛ підтверджують наявність пошкодження ендотеліального компоненту АГБ, що виражена на всіх етапах захворювання та має зв'язок з легневими ускладненнями у періоді довготривалої ремісії. Також, проведений ROC-аналіз підтвердив значення рівнів сироваткового VEGF-A, зібраного після завершення курсу програмного лікування для прогнозування легневих ускладнень в цілому, та окремо фіброзу легень у дітей у довготривалій ремісії ГЛ.

5.4. Кореляційні взаємозв'язки маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру легень у дітей з гострою лейкемією

Для визначення взаємодії маркерів пошкодження компонентів АГБ легень проведено кореляційний аналіз, який наведено у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7 .

**Матриця кореляційних зв'язків (r) маркерів пошкодження АГБ
легень у дітей з ГЛ (n=51)**

	ЗФЛ	IL-6	TGF- β	VEGF-A
ЗФЛ	X	0,570125*	0,395601*	-0,176495
IL-6	0,570125*	X	0,676623*	0,065865
TGF- β	0,395601*	0,676623*	X	0,121482
VEGF-A	-0,176495	0,065865	0,121482	X

Примітка. * - $p < 0,05$

Згідно наших результатів, прямі кореляційні зв'язки між ЗФЛ та IL-6 ($r=0,570125$, $p<0,001$), ЗФЛ та TGF- β ($r=0,395601$, $p=0,004061$) свідчать про взаємозв'язок із запальними процесами з вивільненням прозапальних та прозапальних цитокінів та процесами руйнування епітеліальних клітин бронхолегеневої системи та сурфактанту у дітей з ГЛ. Позитивні кореляційні зв'язки між IL-6 та TGF- β ($r=0,676623$; $p<0,001$) свідчать про взаємозв'язок цих цитокінів у процесі гострого та хронічного запалення у дітей з ГЛ. Але не виявлено значущих кореляційних зав'язків ЗФЛ, IL-6, TGF- β з судинним фактором VEGF-A.

Наступним кроком, ми оцінили кореляційні зв'язки окремо для дітей з ГЛ у гострому періоді при проведенні хіміотерапії (1А) та в періоді довготривалої ремісії (група 2), результати представлено в табл. 5.8. Статистичний кореляційний аналіз кореляцій у кожній групі окремо в гострому періоді ГЛ (група 1А) виявив вірогідні зв'язки між IL-6 та ЗФЛ ($r=0,493043$; $p=0,014364$), що говорить про ймовірно найбільш вагомий вплив саме гострого запалення на пошкодження клітин епітелію та сурфактанту у дітей у цей період захворювання.

Таблиця 5.8 .

**Матриця кореляційних зав'язків (r) маркерів пошкодження АГБ
легень у дітей з ГЛ різних груп**

на початку хіміотерапії (група 1А)				
	ЗФЛ	ІЛ-6	TGF-β	VEGF-A
ЗФЛ	X	0,493043	0,093913	0,233913
ІЛ-6	0,493043	X	0,285217	0,095652
TGF-β	0,093913	0,285217	X	0,204348
VEGF-A	0,233913	0,095652	0,204348	X
у ремісії після повного курсу програмного лікування (група 2)				
	ЗФЛ	ІЛ-6	TGF-β	VEGF-A
ЗФЛ	X	0,042735	0,073882	0,404824*
ІЛ-6	0,042735	X	0,128225	0,413372*
TGF-β	0,073882	0,128225	X	0,097405
VEGF-A	0,404824*	0,413372*	0,097405	X

Примітка. * - $p < 0,05$

У дітей в довготривалій ремісії ГЛ після повного завершення курсу протоколів лікування виявлено кореляційний зв'язок між VEGF-A та ЗФЛ ($r=0,404824$; $p=0,036205$), а також VEGF-A та ІЛ-6 ($r=0,413372$; $p=0,032096$). Це можна трактувати як наявність взаємозв'язку між ступенем пошкодження ендотеліального компонента АГБ та активністю запалення та пошкодженням епітеліальних клітин альвеол та сурфактанту в цей період. Тобто, в періоді довготривалої ремісії основну роль в патологічному процесі відіграє саме ендотеліальна дисфункція, на тлі якої розвивається запальний процес та руйнація клітин бронхолегеневої системи.

Крім того, виявлено кореляційний зв'язок між VEGF-A та рівнем тромбоцитів у дітей під час хіміотерапії (1А групи) ($r=0,635040$; $p=0,000857$). Це підтверджує літературні дані щодо наявності зв'язку між цими показниками [141].

Ми не виявили кореляційних зав'язків між показниками ФЗД та біохімічними маркерами пошкодження компонентів АГБ. Вірогідно, це пов'язано з тим, що біохімічні маркери пошкодження є більш чутливими щодо змін стану АГБ, в той час як легенева функція може якийсь час залишатися не змінною через компенсаторні можливості у дітей.

Висновки до розділу 5.

За результатами статистичного аналізу, значне підвищення рівнів маркерів пошкодження епітеліального (IL-6 та ЗФЛ), інтерціального (TGF- β) та ендотеліального (VEGF-A) компонентів АГБ у дітей з ГЛ під час хіміотерапії (всі $p_{1A-K} < 0,05$). У динаміці відмічається вірогідне зниження рівнів ЗФЛ, IL-6 та TGF- β під час підтримуючої терапії (усі $p_{1A-1B} < 0,05$) та після повного завершення програмного лікування (усі $p_{1A-2} < 0,05$), але всі ці маркери все одно не досягали значень нормальних показників здорових дітей (всі $p_{2-C} < 0,05$). Щодо рівнів VEGF-A, то вони залишаються однаково високими на всіх стадіях ГЛ, у порівнянні з рівнями дітей контрольної групи. Це свідчить про наявність хронічного запалення у бронхолегеневій системі та виражене пошкодження ендотеліального компоненту АГБ, що зберігається навіть під час довготривалої ремісії. Це стає фоном для розвитку легеневих ускладнень у дітей на всіх стадіях ГЛ. Взаємозв'язок між вивченими маркерами пошкодження та формуванням легеневих ускладнень також підтверджується тим фактом, що під час хіміотерапії рівні ЗФЛ та IL-6 та під час довготривалої ремісії рівні ЗФЛ, IL-6, TGF- β , VEGF-A статистично значуще вищі при наявності легеневих ускладнень в відповідному періоді ГЛ (всі $p < 0,05$).

За результатами ROC-аналізу визначено діагностично-прогностичні маркери формування легеневих ускладнень у дітей із ГЛ як під час хіміотерапії, так і в періоді довготривалої ремісії з високим рівнем чутливості та специфічності. У роботі підтверджено, що на початку хіміотерапії рівні ЗФЛ у КВП $> 132,15$ ммоль/л (AUC = 0,968; Чутливість 90,5%; Специфічність

100%), IL-6 у КВП $>47,64$ пг/мл (AUC= 0,952; Чутливість 85,7%; Специфічність 100%). Рівні IL-6 у КВП $>52,08$ пг/мл на початку хіміотерапії мають прогностичне значення для розвитку пневмонії (AUC 0,843; Чутливість 100,0%; Специфічність 78,6%) у дітей з ГЛ під час протоколів програмного лікування.

У дітей з ГЛ у періоді тривалої ремісії діагностично-прогностичне значення для формування віддалених легеневих ускладнень мають рівні ЗФЛ у КВП $>131,16$ ммоль/л (AUC = 0,857; Чутливість 100,0%; Специфічність 85,0%), рівні IL-6 у КВП $>25,19$ пг/мл (AUC = 0,891; Специфічність 80,0%; Специфічність 95,5%), рівні TGF- β $>22,14$ у КВП (AUC = 0,904; Чутливість 71,4%; Специфічність 95,0%), рівні сироваткового VEGF-A $>196,28$ пг/мл (AUC=0,900; Чутливість 85,7%; Специфічність 95,0%) після завершення програмного лікування. Рівні ЗФЛ у КВП $>138,12$ ммоль/л (AUC = 0,860; Чутливість 100,0%; Специфічність 80,0%), рівні сироваткового VEGF-A $>198,66$ пг/мл (AUC 0,920; Чутливість 100,0%; Специфічність 88,0%) після завершення програмного лікування мають діагностично-прогностичне значення для формування фіброзу легень у періоді довготривалій ремісії.

Відповідно до результатів дослідження, можна визначити прямі статистично значущі кореляційні зв'язки між рівнями ЗФЛ та IL-6 ($r = 0,570125$, $p < 0,001$), а також між рівнями ЗФЛ та TGF- β (коефіцієнт кореляції $r = 0,395601$, $p = 0,004061$). Ці взаємозв'язки свідчать про асоціацію із запальними процесами за участю прозапальних та протизапальних цитокінів з руйнуванням альвеолоцитів та сурфактанту у дітей з ГЛ. Позитивні статистично значущі кореляційні зв'язки між IL-6 та TGF- β ($r = 0,676623$; $p < 0,001$) відображають взаємодію цих цитокінів у процесі як гострого, так і хронічного запалення у дітей із ГЛ.

Статистичний кореляційний аналіз кореляцій у кожній групі окремо, виявив вірогідні зв'язки між IL-6 та ЗФЛ ($r=0,493043$; $p=0,014364$), що говорить про ймовірно найбільш вагомий вплив саме гострого запалення на пошкодження клітин ендотелію та сурфактанту у дітей у дітей з ГЛ під час

хіміотерапії. У дітей в періоді довготривалій ремісії ГЛ після повного завершення курсу програмного лікування наявність кореляційних зв'язків між VEGF-A та ЗФЛ ($r=0,404824$; $p=0,036205$), а також VEGF-A та ІЛ-6 ($r=0,413372$; $p=0,032096$), що підтверджує важливу роль ендотеліальної дисфункції та пошкодження ендотеліального компоненту АГБ в патологічному процесі у дітей в довготривалій ремісії ГЛ, на тлі якої розвивається запальний процес та руйнація клітин бронхолегеневої системи.

Відсутність кореляційних зав'язків між маркерами пошкодження АГБ та показниками ФЗД у дітей з ГЛ скоріш за все свідчить про те, що біохімічні маркери пошкодження є більш чутливими щодо виявлення структурних змін АГБ, в той час як легенева функція або ФЗД може ще залишатися не змінною через компенсаторні можливості дихальної системи у дітей.

Основні результати дослідження, які викладені в даному розділі, апробовані на конгресах та конференціях, знайшли відображення в наступних публікаціях:

1. Koval. V.A Serum VEGF-A as a marker of endothelial dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia and pulmonary complications/ N.I. Makieieva, V.A. Koval, T.A. Kondratiuk, T.V. Gorbach// Child`s Health. – 2023. – Vol. 18, No 3. –P. 194-200 doi: 10.22141/2224-0551.18.3.2023.1585.

2. Koval V.A. Exhaled phospholipids as a prognostic factor of pulmonary complications in children with acute lymphoblastic leukemia. / N.I. Makieieva, V.A. Koval, T.V. Gorbach//Modern Pediatrics. Ukraine. – 2023. – Vol. 4, No 132. –P. 44-50. doi 10.15574/SP.2023.132.44.

3. Koval V.A. IL-6 and TGF- β as markers of air-blood barrier damage in children with acute lymphoblastic leukemia: clinical and prognostic aspects. / N.I. Makieieva, V.A. Koval // Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. – 2023. – Vol. 3, No. 2. – P. 161-174. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.161-174>.

4. Коваль В.А. Значення фосфоліпідів конденсату повітря, що видихається, при прогнозуванні легеневих ускладнень у дітей з гострою лейкемією /

Макєєва Н.І., Коваль В.А.// Матеріали ХХ Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Перший крок в науку - 2023". – 21-22 квітня 2023. – м. Вінниця. – С. 604-605

5. Koval V. Clinical assessment of damage markers of blood–air barrier in children with acute leukemia / Makieieva N., Koval V.// Abstract Book of ISCOMS 2023. – 5-8th June 2023. – Groningen, Netherlands. – P. 400

6. Коваль В.А. Клінічне значення порушення сурфактантного шару легенів у дітей 6-18 років з гострою лейкемією / Макєєва Н.І., Коваль В.А.// Збірник тез фестивалю молодіжної науки "Медицина третього тисячоліття"– 13-15 лютого 2023р. – м. Харків. – С. 282-284

7. Is level of phospholipids in exhaled breath condensate predictive for pulmonary complications in children with acute leukemia? / Makieieva N., Koval V.// 31st International Medical Students' Conference in Krakow, 2023, Abstract book. – 13-15 April, 2023. – Krakow, Poland. – P. 68

8. Koval V. Il-6 as a marker of lung complications in children with acute leukemia / Makieieva N., Koval V.// Abstract book of 18th Warsaw International Medical Congress 2023. – 21-23 April, 2023. – Warsaw, Poland. – P. 281

9. Koval V. State of the Blood-Air Barrier in Pediatric Acute Leukemia patients: prognosis for pulmonary complications / Makieieva N., Koval V.// Online Poster Abstract Book of 8th Kaunas/Lithuania International Hematology/Oncology / Colloquium – 12 th May, 2023. – Kaunas, Lithuania. – P. 15-17

10. Коваль В.А. Оцінка стану аерогематичного бар'єру легенів у дітей з гострою лейкемією/ Макєєва Н.І., Коваль В.А.// Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2022-2023. – 4-7 квітня 2023 р. – м. Чернівці. – С. 197

11. Коваль В.А. Значення ендотеліальної дисфункції та рівня VEGF-A для прогнозування легеневих ускладнень при гострій лейкемії дитячого віку / Макєєва Н.І., Коваль В.А.// Ukrainian scientific medical youth journal. – Supplement №1 (137) - 2023 р. – м. Київ. – С. 49

12. Коваль В.А. Клінічне значення ІЛ-6 як маркера пошкодження аерогематичного бар'єру легенів у дітей з гострою лейкемією / Макеева Н.І., Коваль В.А. // XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених "Актуальні питання клінічної медицини" – 24-25 листопада 2022. – м. Запоріжжя. - С.84-85.

13. Koval V. IL-6 as a damage marker of lungs in children with acute leukemia / Makieieva N., Koval V.// Abstract book of International Scientific Interdisciplinary Conference. – 23-24 листопада 2022. – м. Харків. – С. 206-207

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на прогрес у лікуванні ГЛ [3, 4, 5, 6, 7], ускладнення, які розвиваються на тлі перебігу та цитотоксичного лікування основного захворювання, залишаються серйозною проблемою в гематологічній практиці. У зв'язку з цим збільшується кількість досліджень, спрямованих на вивчення ускладнень, пов'язаних з гострою лейкемією [9, 10, 11]. Наше дослідження зосереджено саме на легеневих ускладненнях у дітей з ГЛ.

Наші результати вказують на те, що легеневі ускладнення є поширеними у дітей з ГЛ, головним чином виникають під час гострої фази хіміотерапії, що співпадає з наявними літературними даними [10, 12, 19, 20]. Ґрунтуючись на динамічному спостереженні наших досліджуваних пацієнтів та аналізі їх медичної документації, ми спостерігали легеневі ускладнення у 87,5% пацієнтів протягом даного періоду. Частота легеневих ускладнень у нашому дослідженні було вищою ніж у інших дослідженнях. Це може бути пояснено менш якісним інфекційним контролем в порівнянні з розвиненими країнами.

У дослідженні виявлено наступні клінічні варіанти легеневих ускладнень у дітей з ГЛ під час програмного лікування: гострий бронхіт (60,8%), пневмонія (49,2%), епізоди бронхообструкції (21,6%), інтерстиціальна пневмонія (2,0%), плеврит (3,9%), пневмоторакс (5,9%), інфільтрація легень бластними клітинами (2,0%) та дихальна недостатність (11,8%). Подібні клінічні варіанти легеневих ускладнень у дітей з ГЛ також знайшли своє відображення у інших дослідженнях [21-36].

У більшості 97,7% дітей з легневими ускладненнями під час програмного лікування реєструвалися інфекційні ураження легень у вигляді пневмонії та бронхіту, що співвідноситься з літературними даними [55]. Слід зазначити, що зафіксовані пневмонії у дітей з ГЛ мали тенденцію до швидкого прогресування та ускладнений перебіг, що відповідає даним із попередніх досліджень [22, 23, 36, 37]. Один зафіксований випадок інтерстиціальної пневмонії, ймовірно, був спричинений токсичною дією хіміотерапії, оскільки

дане ускладнення розвинулося під час протоколу HR, який включав такі препарати, як метотрексат (MTX) і цитозин-арабінозид (ARA-C), які відомі своєю здатністю викликати легеневу токсичність [26, 27, 28].

Згідно з наявними дослідженнями, поширеність віддалених легневих ускладнень у дітей, які перенесли рак, коливається від 45,5% до 84,1%, причому лише у 8% випадків вони проявляються клінічно [56, 57]. У нашому дослідженні частота легневих ускладнень після завершення програмного лікування ГЛ становила 26,2%. Відмінності у виборках пацієнтів можуть пояснити відмінності в цій частоті, оскільки в зазначених дослідженнях оцінювалися легневі ускладнення та зміни ФЗД у пацієнтів з різними онкологічними захворюваннями, які були перенесені в дитячому віці. В той час, як у нашому дослідженні вивчалися легневі ускладнення лише у дітей з ГЛ.

У дітей в періоді довготривалій ремісії ГЛ було виявлено легневий фіброз (7,1%), пневмонію (4,8%), епізод бронхообструкції (2,4%), бронхіальну астму (7,1%) та рецидивуючий бронхіт (7,1%). Варто відзначити, що серед 3 дітей, у яких сформувалася бронхіальна астма, у жодного з них не було епізодів обструкції до маніфестації ГЛ. Цей факт свідчить про наявність зв'язок між ГЛ та розвитком хронічного запалення дихальних шляхів і гіперчутливості бронхів. У нашій виборці виявлено фіброз легень у 3/42 дітей (7,1%). Згідно з даними літературних джерел це ускладнення найбільш ймовірно пов'язано з токсичністю хіміотерапії [25]. Це серйозне ускладнення, яке може суттєво вплинути на стан дихальної системи та загальне самопочуття. Незважаючи на те, що кількість випадків відносно не висока, формування фіброзу легень у дітей, які проходять хіміотерапію при ГЛ підкреслює необхідність ретельного менеджменту легневих ускладнень.

За результатами дослідження ФЗД, було встановлено, що, незважаючи на нормальні значення медіан спірографічних показників, під час гострої фази ГЛ та хіміотерапії обструктивні порушення було виявлено у 28,6% дітей, у - рестриктивні порушення – у 9,5%. У періоді довготривалої тривалої ремісії

обструктивні зміни на спірографії зареєстровано у 12,0% пацієнтів, рестриктивні зміни - у 12,0% хворих. Ці результати подібні до даних попередніх досліджень. В статті Lin B, Kennedy B et al. (2019) зазначили, що патологічні результати на спірографії виявлені у 26% дітей у довготривалій ремісії ГЛ та мінімум 6 місяців не отримували протокольну хіміотерапії по основному захворюванню [44]. У дослідженнях Wasilewska E, Kuziemski K et al. (2019) у хворих на ГЛ дітей у періоді довготривалої ремісії виявлено порушення ФЗД, а саме: 14% пацієнтів мали рестриктивний і 7% пацієнтів - обструктивний типи [39]. В обох названих дослідженнях медіани показників ФЗД відповідали нормативним значенням, так само як і за нашими даними.

Відповідність медіан показників ФЗД у обстежених дітей з ГЛ нормативним значенням та факт відсутності значущих патологічних змін у дітей із високими рівнями маркерів пошкодження АГБ можуть бути пояснені компенсаторними можливостями дихальної системи дитини. Це підкреслює, що навіть при наявності легневих ускладнень та високих рівнях маркерів пошкодження АГБ, функція легень може залишатися збереженою.

Аналізуючи результати дослідження ФЗД у дітей у періоді довготривалої ремісії ГЛ після проведення проби з фізичним навантаженням, було виявлено зниження функціональних можливостей дихальної системи на основі достовірного зниження показників ФЖЄЛ, ПОШ, МОШ25, МОШ50, МОШ75 (усі $p < 0,05$). Зниження толерантності до фізичного навантаження також згадується і в інших дослідженнях у пацієнтів, що перенесли ГЛ [41, 42, 43].

У дослідження Møller T, Moser C et al. (2016) було підтверджено прогностичну значущість показника ОФВ1 (FEV1) для розвитку пневмонії під час критичної нейтропенії у пацієнтів з ГМЛ [118]. В нашому дослідженні не було підтверджено даний факт, що ймовірно пов'язано з різницею у дизайні дослідження та розмірами вибірок пацієнтів. Проте виявлено, що зниження показника МОШ75 < 76,4% на початку хіміотерапії підвищує ризик розвитку бронхообструкції в 12,5 разів (RR 12,5 (95CI% 1,8-85,9)). Крім того,

підтверджено діагностично-прогностичне значення ФЗД у дітей у періоді ремісії. У всіх дітей у періоді ремісії ГЛ при наявності рестриктивних змін за даними спірографії виявлено формування фіброзу легень, при наявності обструктивних змін – бронхіальної астми. Це робить доцільним моніторинг ФЗД у дітей як під час програмного лікування, так і у періоді тривалої ремісії.

КВП є важливим джерелом інформації для оцінки стану легень та розуміння патофізіологічних процесів, які відбуваються в дихальних шляхах [173, 174]. Саме тому ми обрали цей клінічний матеріал для локальної оцінки запальних процесів та руйнування клітин у АГБ легень.

У попередніх дослідженнях було підтверджено ураження сурфактантної системи та значущість фосфоліпідів як маркера пошкодження сурфактанту та мембран альвеолоцитів при бронхолегеневій патології [89, 90, 91, 175]. В нашому дослідженні доведено наявність пошкодження АГБ та вірогідно підвищені рівні ЗФЛ у КВП ($p < 0,05$) у дітей з ГЛ на різних етапах програмного лікування та у тривалій ремісії.

Вивчення рівнів цитокінів у КВП дає можливість більш детально розібрати патогенез легеневих ускладнень у дітей на різних стадіях ГЛ. ІЛ-6 визнано ключовим фактором як у гострому, так і в хронічному запаленні легень, який виділяється у відповідь на інфекції та пошкодження тканин і сприяє захисту організму, стимулюючи реакції гострої фази, кровотворення та імунні реакції [61, 69-76, 176]. Вірогідно підвищені рівні запального цитокіну ІЛ-6 у дітей з ГЛ у різні періоди захворювання ($p < 0,05$), які спостерігаються в нашому дослідженні, підтверджують наявність активного запального процесу у легенях.

TGF- β є ключовим цитокіном, що бере участь у відновленні тканин і фіброзі. Хронічне запалення легень може сприяти накопиченню компонентів позаклітинного матриксу, що призводить до ремоделювання тканин і фіброзних змін [25, 61, 62, 63, 84, 85, 177, 178]. Підвищення рівня профібротичного фактору TGF- β у наших досліджуваних групах ($p < 0,05$) свідчить про активацію міофібробластів і ремоделювання бронхолегеневої

системи у пацієнтів з ГЛ. Пошкодження АГБ, підтверджене вірогідно високими рівнями цитокінів IL-6 і TGF- β ($p < 0,05$), стає фоном для формування легневих ускладнень. Роль IL-6 і TGF- β у формуванні легневій патології також згадується у попередніх дослідженнях. У літературному огляді авторів Laskin DL, Malaviya R et al. (2019) зазначено, що гіперактивація макрофагів M1 або M2 і підвищення рівня цитокінів, включаючи IL-6 і TGF- β , під впливом легневих токсикантів призводить до гострого ураження легень та може викликати хронічні захворювання, такі як фіброз, хронічна обструктивна хвороба легень та бронхіальна астма [61]. Ця теза підтверджується і в дослідженні Saito A, Horie M et al. (2018), які зазначили, що підвищення рівня TGF- β спостерігається при основних легневих захворюваннях, включаючи легневий фіброз, емфізему, бронхіальну астму та рак легень [63]. Автори Xu C, Shang Z, Najafi M. (2022) описали пневмоніт і фіброз легень у пацієнтів після лікування раку та запропонували TGF- β в якості маркеру пізньої фази ураження легень і формування фіброзу легень [25].

Найвищі рівні ЗФЛ, IL-6 і TGF- β в КВП очікувано були виявлені в групі дітей з ГЛ, які отримували хіміотерапію ($p < 0,05$). Цей феномен підтверджує гіпотезу про шкідливий вплив ГЛ та хіміотерапії на цілісність АГБ легень, що в кінцевому підсумку сприяє високій частоті легневих ускладнень. Після завершення хіміотерапії та досягнення ремісії відмічалось вірогідне зниження цих маркерів ($p < 0,05$), проте навіть у дітей у довготривалій ремісії ГЛ все ще відзначаються значно підвищені рівні IL-6 і TGF- β у КВП порівняно зі здоровими дітьми ($p < 0,05$). Ці результати вказують на збереження хронічного запалення та значне ремоделювання бронхолегеневої системи, незважаючи на успішне лікування основного захворювання.

Попередні дослідження підтверджують, що ендотеліальна дисфункція є типовим патологічним процесом у дітей з ГЛ як у гострій фазі захворювання [125, 126, 127], так і у довготривалій ремісії [128-132]. Наші результати дослідження, а саме виявлені достовірно збільшені рівні VEGF-A у дітей хворих на ГЛ, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), підтримують

гіпотезу про наявність дисфункції ендотелію як у період програмного лікування з хіміотерапією, так і у період ремісії.

На сьогоднішній день, більшість досліджень, які присвячені дисфункції ендотелію у пацієнтів з ГЛ зосереджені на вивченні зв'язку між маркерами ушкодження ендотелію та підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень [129, 130, 131, 132]. Однак, важливо зауважити, що зв'язок між ендотеліальною дисфункцією та ураженням ендотеліального компоненту АГБ та проблемами легеневої системи у цієї групи пацієнтів не був достатньо вивчений. Саме вивченню цього аспекту було приділено увагу у нашому дослідженні.

Сучасні дослідження підтверджують важливу роль VEGF-A у гематологічних захворюваннях. Збільшені рівні VEGF-A були зафіксовані у різних гематологічних пухлинах, таких як множинний мієлома [179, 180], лімфом [181, 182], хронічні та гострі лейкемії [134-141, 183]. Однак, рівень VEGF-A у пацієнтів з ГЛ залишається предметом дискусій. Існують дослідження, які показали, що рівень VEGF-A у пацієнтів з ГЛ був нижчий, ніж у здорових контрольних осіб [125, 140]. Також є дослідження, які виявили вищі рівні VEGF-A у пацієнтів з ГЛ порівняно зі здоровими контролем [134, 135, 138, 139, 184, 185]. Meena R, Nangia A et al. (2021) виявили, що рівні VEGF-A були низькими на початку захворювання (0 день) ГЛЛ, та були підвищеними на 35 день захворювання [140]. Мета-аналіз, проведений Song M, Wang H et al. (2020), зазначає, що це може бути пов'язано з тим, що рівень VEGF-A залежить від кількості тромбоцитів у крові [141]. Тому ми зібрали клінічний матеріал (сироватку крові) у пацієнтів у період без критичної тромбоцитопенії, щоб виключити можливі різниці в рівні VEGF-A через цей фактор. У нашому дослідженні виявлено вірогідно підвищені рівні сироваткового VEGF-A у дітей з ГЛ у всіх досліджуваних періодах захворювання.

На сьогоднішній день було проведено декілька досліджень, які займаються вивченням ушкодження ендотеліального шару АГБ легень у дітей

та його зв'язку з захворюваннями дихальної системи, такими з синдромом респіраторного дистресу та пневмонією [105, 108, 109], бронхіальною астмою [105, 110, 111, 112, 113] та легенеvim фіброзом [114, 115].. Проте, на жаль, існує обмежена кількість досліджень, що розглядають взаємозв'язок між дисфункцією ендотелію та ураженням легеневої системи у дітей з ГЛ. Саме це питання було вивчено у нашому дослідженні, а також була підтверджено взаємозв'язок між ураженням ендотеліального компоненту АГБ та формуванням легенеvim ускладнень у дітей у періоді тривалої ремісії ГЛ.

Проведені ROC-аналізи показали, що рівні ЗФЛ та ІЛ-6 на початку хіміотерапії можуть служити прогностичним маркером для гострих легенеvim ускладнень під час протоколів хіміотерапії у дітей з ГЛ. А рівні ЗФЛ, ІЛ-6, TGF- β та VEGF-A після повного завершення курсу хіміотерапії може бути прогностичним для стійких легенеvim ускладнень у довготривалій ремісії ГЛ.

Крім того, рівень ІЛ-6 на початку лікування продемонстрував потенціал для прогнозування пневмонії, яка є одним із найважчих і прогностично значущих ускладнень [36, 37]. Значення фактору запалення ІЛ-6 для діагностики та стратифікації ризику пневмонії також зазначено у дослідженні Karakioulaki M, Stolz D. (2019) [81].

Рівні таких маркерів, як ЗФЛ у КВП та сироваткового VEGF-A крові після завершення протоколів хіміотерапії за даними ROC-аналізу показали здатність прогнозувати формування фіброзу легень у дітей з ГЛ. Роль альвеолярних ЗФЛ у розвитку фібротичних захворювань легень також зазначена у огляді V. Tlatelra-Romero, V. Cázares-Ordoñez (2022) [91]. VEGF-A - також відомий маркер фіброзу легень [186, 187]. Більш того, VEGF-A може бути не тільки маркером, але й однією з потенційних терапевтичних мішеней при фібротичних легенеvim захворюваннях [188, 189].

Не зважаючи на те, що TGF- β є відомим профібротичним фактором [25, 61, 62, 63, 84, 85, 177, 178], у нашому дослідженні ми не виявили чіткого зв'язку між цим фактором та фіброзом легень за даними ROC-аналізу. Також не виявлено статистично значущих відмінностей між рівнями TGF- β у дітей з

фіброзом легень та без. Це питання потребує подальшого розгляду. Можливо зв'язки між TGF- β та фіброзом легень могли б бути наявними на більшій обстеженій виборці дітей. Слід зазначити, виявлені достовірно підвищенні рівні TGF- β як в гострому періоді, так і в ремісії ГЛ у нашому дослідженні, а також підтверджений зв'язок між TGF- β та формуванням всіх віддалених легневих ускладнень у дітей в тривалій ремісії дають підставу вважати, що певне ремоделювання бронхолегеневої системи у цих дітей наявне. Але не у всіх дітей з підвищеними рівнями TGF- β сформувався клінічно значущий фіброз. Дослідники з США виявляли фіброз легень такими сучасними діагностичними методами як ендобронхіальна оптична когерентна томографія, при тому, що фіброз легень не був виявлений на комп'ютерній томографії у цих пацієнтів [190, 191]. Застосування подібних методів обстеження у нашій когорті дітей надало б більше інформації про наявність та характеристику фібротичних змін та допомогло б детальніше вивчити ремоделювання бронхолегеневої системи у дітей з гострою лейкемією.

Розуміння прогнозу легневих ускладнень у дітей з ГЛ може дозволити постачальникам медичних послуг здійснювати своєчасне втручання, уважно стежити за станом дихальної системи дитини та потенційно покращити показники виживання та якість життя у довготривалій ремісії ГЛ.

На відміну від попередніх досліджень, наше дослідження унікально визначило рівнів маркерів пошкодження компонентів АГБ, а саме епітеліального (ЗФЛ, IL-6), інтерстиціального (TGF- β) та ендотеліального (VEGF-A) у дітей з ГЛ та їх зв'язок із легневими ускладненнями на різних стадіях ГЛ у дітей. Поєднання високих рівнів досліджених маркерів пошкодження і високої частоти легневих ускладнень у дітей з ГЛ дозволяє нам припустити можливість зв'язку між дисфункцією компонентів АГБ та ураженням легень у дітей з ГЛ. Результати ROC-аналізу також підтверджують зв'язок між рівнями досліджених маркерів та формуванням легневих ускладнень.

Проте, наше дослідження має кілька обмежень. Ми не змогли довести, чи пов'язані зареєстровані легеневі ускладнення з перебігом основного захворювання чи токсичними ефектами цитостатичної терапії, а могли лише припустити, оскільки ці фактори діють в один і той же період часу, і симптоми більшості з них неспецифічні. Ще одне обмеження пов'язане з невеликою вибіркою пацієнтів, тому що ГЛ є порівняно рідкісним захворюванням у загальній педіатричній популяції. Тому подальші дослідження можуть бути корисними для більш поглибленого вивчення проблеми.

ВИСНОВКИ

У роботі подано нове вирішення актуальної задачі сучасної педіатрії, а саме: удосконалення діагностики та прогнозу легеневих ускладнень у дітей з гострою лейкемією на різних етапах захворювання на підставі дослідження маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру легень.

1. У дітей з гострою лейкемією легеневі ускладнення вірогідно частіше реєструються під час програмного лікування між у періоді ремісії (87,5% та 26,2%, $p < 0,001$). Клінічними варіантами легеневих ускладнень у дітей з гострою лейкемією під час хіміотерапії є гострий бронхіт (60,8%), пневмонія (49,2%), епізоди бронхообструкції (21,6%), інтерстиціальна пневмонія (2,0%), плеврит (3,9%), пневмоторакс (5,9%), інфільтрація легень бластними клітинами (2,0%) та дихальна недостатність (11,8%); а у дітей в довготривалій ремісії гострої лейкемії – легеневий фіброз (7,1%), пневмонія (4,8%), епізод бронхообструкції (2,4%), бронхіальна астма (7,1%) та рецидивуючий бронхіт (7,1%).

2. У дітей з гострою лейкемією за даними спірографії під час програмного лікування обструктивні порушення виявлено у 28,6% дітей та рестриктивні – у 9,5% дітей, в періоді довготривалої ремісії обструктивні порушення виявлено у 12,0% дітей та рестриктивні порушення – у 12,0% дітей. Зниження показника $МОШ75 < 76,4\%$ на початку хіміотерапії підвищує ризик розвитку бронхообструкції в 12,5 разів під час протокольного лікування гострої лейкемії (RR 12,5 (95CI% 1,8-85,9)). У всіх дітей у періоді ремісії гострої лейкемії при наявності рестриктивних змін за даними спірографії виявлено формування фіброзу легень, при наявності обструктивних змін – бронхіальної астми.

3. У дітей з гострою лейкемією рівні маркерів пошкодження епітеліального компоненту аерогематичного бар'єру IL-6 та загальних фосфоліпідів у конденсаті повітря, що видихається вірогідно підвищені порівняно з групою контролю ($p < 0,001$). Найбільші рівні IL-6 та фосфоліпідів

реєструвалися на початку хіміотерапії ($p < 0,001$), відмічається їх достовірне зниження під час підтримуючої терапії ($p < 0,001$) та після повного завершення хіміотерапії ($p < 0,001$), але ці маркери не досягають значень показників здорових дітей ($p < 0,001$).

4. Рівні TGF- β як маркера пошкодження інтерстиціального компоненту аерогематичного бар'єру легень статистично значуще підвищені на всіх етапах гострої лейкемії порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Найбільші рівні TGF- β реєструються на початку хіміотерапії ($p < 0,05$). У дітей під час підтримуючої терапії та після повного завершення хіміотерапії рівні TGF- β вірогідно нижче ($p < 0,05$), проте ці рівні перевищують показники здорових дітей ($p < 0,05$).

5. У дітей з гострою лейкемією маркер пошкодження ендотеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень сироватковий VEGF-A статистично значуще вищий у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). Рівні VEGF-A залишаються однаково високими ($p > 0,05$) на всіх етапах основного захворювання.

6. Діагностично-прогностичними показниками формування легеневих ускладнень у дітей з гострою лейкемією під час протоколів лікування є рівні у конденсаті повітря, що видихається на початку хіміотерапії загальних фосфоліпідів $>132,15$ ммоль/л (AUC = 0,968; Чутливість 90,5%; Специфічність 100%), IL-6 $>47,64$ пг/мл (AUC = 0,952; Чутливість 85,7%; Специфічність 100%). Рівні IL-6 у конденсаті повітря, що видихається $>52,08$ пг/мл мають прогностичне значення для прогнозування пневмонії (AUC 0,843; Чутливість 100%; Специфічність 78,6%) у дітей з гострою лейкемією під час протоколів лікування.

7. Діагностично-прогностичне значення для формування віддалених легеневих ускладнень мають рівні загальних фосфоліпідів у конденсаті повітря, що видихається $>131,16$ ммоль/л (AUC = 0,860; Чутливість 100%; Специфічність 80,0 %), рівні IL-6 у конденсаті повітря, що видихається $>25,19$ пг/мл (AUC = 0,891; Чутливість 80%; Специфічність 95,5%), рівні TGF- β у

конденсаті повітря, що видихається $>22,14$ (AUC = 0,904; Чутливість 71,4%; Специфічність 95%), рівні сироваткового VEGF-A $>196,28$ пг/мл (AUC=0,900; Чутливість 85,71%; Специфічність 95%) після завершення хіміотерапії. Рівні фосфоліпідів у конденсаті повітря, що видихається $>138,12$ ммоль/л (AUC = 0,860; Чутливість 100,0%; Специфічність 80,0%), рівні сироваткового VEGF-A $>198,66$ пг/мл (AUC 0,920; Чутливість 100,0%; Специфічність 88,0%) після завершення програмного лікування мають прогностичне значення для формування фіброзу легень у довготривалій ремісії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оптимізації діагностики легеневих ускладнень у дітей з ГЛ рекомендується ввести проведення спірографічного дослідження у дітей з гострою лейкемією. При зниженні спірографічного показника МОШ75 нижче ніж 76,4% на початку слід розглядати як ризик розвитку бронхообструкції та ці пацієнти потребують більш детального моніторингу під час програмного лікування гострої лейкемії.

2. Для моніторингу функціонального стану дихальної системи та виявлення віддалених легеневих ускладнень у дітей в довготривалій ремісії гострої лейкемії рекомендовано проведення скрінінгового спірографічного дослідження, в тому числі з фізичним навантаженням щонайменше раз на рік.

3. З метою прогнозування легеневих захворювань під час протоколів лікування ГЛ, рекомендовано використовувати показники на початку хіміотерапії ЗФЛ у КВП $>132,15$ ммоль/л та ІЛ-6 у КВП $>47,64$ пг/мл як прогностичні маркери формування гострих легеневих ускладнень у дітей з ГЛ під час протоколів лікування. Рівень ІЛ-6 у КВП $>52,08$ пг/мл на початку хіміотерапії рекомендовано застосовувати як маркер розвитку пневмонії на фоні програмного лікування у дітей з ГЛ.

4. Для покращення диспансерного нагляду дітей у довготривалій ремісії ГЛ рекомендовано застосовувати виявлені після повного завершення протокольного лікування рівні ІЛ-6 у КВП більше ніж 25,19 пг/мл, TGF- β в КВП більше ніж 22,14 пг/мл, сироваткового VEGF-A більше ніж 196,28 пг/мл для прогнозування віддалених легеневих ускладнень. Рівні сироваткового VEGF-A більше ніж 198,66 пг/мл та ЗФЛ в КВП більше ніж 138,12 ммоль/л після завершення курсу хіміотерапії рекомендовано застосовувати як маркери фіброзу легень у довготривалій ремісії ГЛ.

Перелік використаних джерел

1. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures / Atlanta: American Cancer Society. - 2023. – 80 P.
2. Fedorenko Z.P., Goulak L.O., Gorokh Ye.L., Ryzhov A.Yu., Soumkina O.V., Koutsenko L.B. (2022). Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. Cancer in Ukraine 2020 - 2021: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. 23:66
3. Rasche, M., Zimmermann, M., Borschel, L. et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia* 32, 2167–2177 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0071-7>
4. Rajendra A, Jain H, Bonda VNA, Nayak L, Tembhare P, Shetty D, Thorat J, Jain H, Subramanian PG, Patkar N, Chatterjee G, Khattry N, Gokarn A, Punatar S, Mokal S, Bagal B, Sengar M. Outcomes and prognostic factors in adolescents and young adults with ALL treated with a modified BFM-90 protocol. *Blood Adv.* 2021 Mar 9;5(5):1178-1193. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003526.
5. Teachey DT, Hunger SP, Loh ML. Optimizing therapy in the modern age: differences in length of maintenance therapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2021 Jan 14;137(2):168-177. doi: 10.1182/blood.2020007702.
6. Çiftçiler R, Sevindik ÖG, Tekgündüz AİE, Erkurt MA, Vural F, Turgut B, Kaynar L, Payzın B, Doğu MH, Karakuş V, Altuntaş F, Büyükaşık Y, Demirkan F. Acute Lymphoblastic Leukemia in Routine Practice: A Turkish Multicenter Study. *Turk J Haematol.* 2019 Aug 2;36(3):169-177. doi: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0008.
7. Björk-Eriksson T, Boström M, Bryngelsson IL, Lähteenmäki PM, Jarfelt M, Kalm M, Olsson DS. (2022). Mortality Among Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia in Sweden From 1988 to 2017. *JAMA Netw Open.* 5(11):e2243857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43857.

8. Berkman AM, Andersen CR, Cuglievan B, McCall DC, Lupo PJ, Parsons SK, DiNardo CD, Short NJ, Jain N, Kadia TM, Livingston JA, Roth ME. (2022). Long-Term Outcomes among Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Leukemia: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 31(6):1176-1184. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-1388.
9. Aguiar TF, da Conceição Barbosa T, Maciel ALT, Blunck CB, Sellos-Laclette J, de Melo AC, Mansur MB, Emerenciano M. Outcome of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in a single center in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023 Jul;45 Suppl 2(Suppl 2):S108-S112. doi: 10.1016/j.htct.2022.06.006.
10. Canbolat Ayhan A., Timur C., Kalaycik O. A retrospective analysis of complications observed in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. *Minerva Pediatrics.* 2017 Apr. Vol. 69(2). P. 95-105. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.16.04239-0>.
11. Kiem Hao T, Nhu Hiep P, Kim Hoa NT, Van Ha C. Causes of Death in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia at Hue Central Hospital for 10 Years (2008-2018). *Glob Pediatr Health.* 2020 Jan 22;7:2333794X20901930. doi: 10.1177/2333794X20901930.
12. Hough R., Vora A. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment). *The Hematology ASH Education Program.* 2017 Dec 8. Vol. 2017(1). P. 251-258. DOI: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.251>
13. Makieieva N.I., Odinets Yu.V., Poddubnaya I.M. et al. Quality of life in children suffering from acute leukemia. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2020. Vol. 3(107). P. 39-45; DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2020.107.39>
14. Salas M, Henderson M, Wientzek-Fleischmann A, Islam Z, Tu N, Bilitou A, Elsharkawy M, Stellmacher U. Validated Instruments of Quality of Life

(QOL) in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Other Cancers. *Front Pharmacol.* 2020 Jul 24;11:1109. doi: 10.3389/fphar.2020.01109.

15. Chantziara S, Musoro J, Rowsell AC, Sleurs C, Coens C, Pe M, Suciu S, Kicinski M, Missotten P, Vandecruys E, Uyttebroeck A, Dresse MF, Pluchart C, Ferster A, Freycon C, Bosch JVWT, Rohrlisch P, Benoit Y, Darlington AS, Piette C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life (QLG) and Children's Leukemia Group (CLG). Quality of life of long-term childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: Comparison with healthy controls. *Psychooncology.* 2022 Dec;31(12):2159-2168. doi: 10.1002/pon.6060.

16. Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, Nathan PC, Ford JS, Freyer DR, McNeer JL, Stock W, Stovall M, Krull KR, Sklar CA, Neglia JP, Armstrong GT, Oeffinger KC, Robison LL, Henderson TO. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):421-435. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30800-9.

17. Wang Y, Xue YJ, Jia YP, Zuo YX, Lu AD, Zhang LP. Outcomes of Adolescent Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Long-term Follow-up of 335 Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 Aug;21(8):e658-e665. doi: 10.1016/j.clml.2021.03.008. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33941506.

18. Kızılocak H, Okcu F. Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Turk J Haematol.* 2019 Feb 7;36(1):1-11. doi: 10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0150. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30398158; PMCID: PMC6373511.

19. Stecher S.S., Lippl S., Stemmler H.J. et al. Lungenbeteiligung bei hämatologischen Systemerkrankungen [Lung involvement in hematologic systemic diseases]. *Internist (Berlin).* 2018 Sep. Vol. 59(9). P. 886-897. German. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0471-9>

20. Torres-Flores J, Espinoza-Zamora R, Garcia-Mendez J, Cervera-Ceballos E, Sosa-Espinoza A, Zapata-Canto N. Treatment-Related Mortality From

Infectious Complications in an Acute Leukemia Clinic. *J Hematol.* 2020 Dec;9(4):123-131. doi: 10.14740/jh751.

21. Zhang PP, Wang LN, Li M, Zhang H, Zhao L, Zhang J, Wang PP, Xi YM. [Clinical Features of Nosocomial Infections in Agranulocytosis Patients with Hematological Malignancies and Analysis of Risk Factors]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020 Apr;28(2):669-676. Chinese. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.02.052.

22. Mairuhu A.M., Andarsini M.R., Setyoningrum R.A. et al. Hospital acquired pneumonia risk factors in children with Acute Lymphoblastic Leukemia on chemotherapy. *Heliyon.* 2021 Jun 6. Vol. 7(6). e07209. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07209>

23. Liu C.Y., Li C. Clinical Features and Risk Factors of Severe Pneumonia in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers in Pediatrics.* 2022 May 6; Vol. 10. 813638. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.813638>.

24. Erbaş İC, Çakıl Güzin A, Özdem Alataş Ş, Karaoğlu Asrak H, Akans İ, Akyol Ş, Özlü C, Tüfekçi Ö, Yılmaz Ş, Ören H, Belet N. Etiology and Factors Affecting Severe Complications and Mortality of Febrile Neutropenia in Children with Acute Leukemia. *Turk J Haematol.* 2023 Aug 31;40(3):143-153. doi: 10.4274/tjh.galenos.2023.2023.0185.

25. Xu C., Shang Z., Najafi M. Lung Pneumonitis and Fibrosis in Cancer Therapy: A Review on Cellular and Molecular Mechanisms. *Current Drug Targets.* 2022. Vol. 23(16). P. 1505-1525. DOI: 10.2174/1389450123666220907144131.

26. Yegin Z.A., Türköz Sucak G., Erbaş G. et al. ARA-C associated pulmonary toxicity. *The Turkish Journal of Hematology.* 2011 Mar 5. Vol. 28(1). P. 81-83. DOI: 10.5152/tjh.2011.14.

27. Rakez R., Boufrikha W., Cheffaï A. et al. High-dose methotrexate-related pneumonitis in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2023 Mar. Vol. 29(2). P. 506-510. DOI: 10.1177/10781552221112160.

28. Sajith M, Pawar A, Bafna V, Bartakke S. Case report on hypersensitivity to methotrexate infusion in a pediatric acute lymphoblastic leukaemia patient. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Mar;26(2):462-464. doi: 10.1177/1078155219839219.
29. Ito T, Koyama S, Iwamoto S, Hirayama M, Azuma E. Acquired Platythorax, or Anteroposterior Flattening of the Chest Wall, as a Late Complication of Cyclophosphamide Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, Presenting in a Young Man with Respiratory Failure. *Am J Case Rep.* 2018 Nov 5;19:1317-1323. doi: 10.12659/AJCR.911701.
30. Fraebel J., Engelhardt B.G., Kim T.K. Noninfectious Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy.* 2023 Feb. Vol. 29(2). P. 82-93. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.11.012.
31. Jayasuriya G, Lin B, Keogh SJ, Selvadurai H. Pulmonary Complications of Malignancies and Blood and Marrow Transplantation. *Pulmonary Complications of Non-Pulmonary Pediatric Disorders.* 2017 Oct 24:51–77. doi: 10.1007/978-3-319-69620-1_4.
32. Busmail A, Penumetcha SS, Ahluwalia S, Irfan R, Khan SA, Rohit Reddy S, Vasquez Lopez ME, Zahid M, Mohammed L. A Systematic Review on Pulmonary Complications Secondary to Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cureus.* 2022 May 7;14(5):e24807. doi: 10.7759/cureus.24807.
33. Singh R, Naranje P, Bhalla AS et al. Evaluation of Non-infectious Pulmonary Complications in Hematological Malignancies on MDCT: Decoding Imaging Markers. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* 2021 Oct;37(4):669-674. DOI: 10.1007/s12288-021-01403-2.
34. Iizuka H, Mori Y, Fukuda Y, Iwao N, Koike M, Noguchi M. Two autopsy cases of pulmonary leukemic infiltration mimicking severe pneumonia in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res Rep.* 2021 Sep 24;16:100269. doi: 10.1016/j.lrr.2021.100269.
35. Osaki M, Lee Y, Osamura Y, Ichiki T, Okabe M, Kawaguchi Y, Obiki M, Ito A, Goto M, Araie H, Goto T, Morishita T, Ozawa Y, Ito M, Miyamura K.

[Leukemic pulmonary infiltration diagnosed by sputum Giemsa-staining]. *Rinsho Ketsueki*. 2020;61(3):257-261. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.61.257.

36. Garcia JB, Lei X, Wierda W et al. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013 Oct;10(5):432-40. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201304-097OC>.

37. Muslimani A, Chisti MM, Margolis J et al. Pulmonary infiltrates in acute myeloid leukemia during induction treatment: how much do we know? *American Journal of Clinical Oncology*. 2014 Aug;37(4):377-83. doi: <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31827b4702>.

38. Hudson M.M., Bhatia S., Casillas J. et al. Section on hematology/oncology, children's oncology group, american society of pediatric hematology/oncology. Long-term Follow-up Care for Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors. *Pediatrics*. 2021 Sep; Vol. 148(3). e2021053127. DOI: 10.1542/peds.2021-053127.

39. Wasilewska E., Kuziemski K., Niedozytko M. et al. Impairment of lung diffusion capacity-a new consequence in the long-term childhood leukaemia survivors. *Annals of Hematology*. 2019 Sep. Vol. 98(9). P. 2103-2110. DOI: 10.1007/s00277-019-03745-4.

40. Dietz A.C., Chen Y., Yasui Y. et al. Risk and impact of pulmonary complications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2016 Dec 1. Vol. 122(23). P. 3687-3696. DOI: 10.1002/cncr.30200.

41. Myrdal O.H., Kanellopoulos A., Christensen J.R. et al. Risk factors for impaired pulmonary function and cardiorespiratory fitness in very long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Acta Oncologica*. 2018 May. Vol. 57(5). P. 658-664. DOI: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1423177>.

42. Lemay V, Caru M, Samoilenko M, Drouin S, Mathieu ME, Bertout L, Lefebvre G, Raboisson MJ, Krajcinovic M, Laverdière C, Andelfinger G, Sinnett D,

Curnier D. Physical Activity and Sedentary Behaviors in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020 Jan;42(1):53-60. doi: 10.1097/MPH.0000000000001594.

43. Caru M, Samoilenko M, Drouin S, Lemay V, Kern L, Romo L, Bertout L, Lefebvre G, Andelfinger G, Krajcinovic M, Laverdiere C, Sinnett D, Curnier D. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors Have a Substantially Lower Cardiorespiratory Fitness Level Than Healthy Canadians Despite a Clinically Equivalent Level of Physical Activity. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2019 Dec;8(6):674-683. doi: 10.1089/jayao.2019.0024.

44. Lin B, Kennedy B, McBride J, Dalla-Pozza L, Trahair T, McCowage G, Coward E, Plush L, Robinson PD, Hardaker K, Widger J, Ng A, Jaffe A, Selvadurai H. Long-term morbidity of respiratory viral infections during chemotherapy in children with leukaemia. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Nov;54(11):1821-1829. doi: 10.1002/ppul.24456.

45. Kasteler R, Kam LMH, Weiss A, Waespe N, Sommer G, Singer F, von der Weid NX, Ansari M, Kuehni CE; Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG). Monitoring pulmonary health in Swiss childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Oct;65(10):e27255. doi: 10.1002/pbc.27255.

46. Tonorezos ES, Henderson TO. Clinical Guidelines for the Care of Childhood Cancer Survivors. *Children (Basel)*. 2014 Sep 12;1(2):227-40. doi: 10.3390/children1020227.

47. Volosovets O, Beketova G, Kryvopustov S, Banadyha N, Koloskova O, Volosyanko A, Smiyan O, Volosovets A, Karulina Yu. Blood and Hematopoietic Diseases in Children of Ukraine: Post-Chernobyl Retrospective of Changes in Morbidity, Prevalence and Disability. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2021; 9 (4): 59-569 doi:10.34883/PI.2021.9.4.005.

48. Rahat-UI-Ain; Faizan M, Shamim W. Treatment-related mortality in children with acute lymphoblastic leukaemia in a low-middle income country. *J Pak Med Assoc*. 2021 Oct;71(10):2373-2377. doi: 10.47391/JPMA.796.

49. Inclan-Alarcon SI, Riviello-Goya S, Teran-De-la-Sancha K, Fierro-Angulo OM, Acosta-Medina AA, Demichelis-Gomez R, Bourlon C. Induction-related mortality in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in a resource-limited setting: do treatment-related complications create more impact than disease biology? *Blood Res.* 2022 Mar 31;57(1):29-33. doi: 10.5045/br.2021.2021058.
50. Zarling LC, Othus M, Sandmaier BM, Milano F, Schoch G, Davis C, Bleakley M, Deeg HJ, Appelbaum FR, Storb R, Walter RB. Utility of the Treatment-Related Mortality (TRM) score to predict outcomes of adults with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia.* 2022 Jun;36(6):1563-1574. doi: 10.1038/s41375-022-01574-5.
51. Lindsay J, Kerridge I, Wilcox L, Tran S, O'Brien TA, Greenwood M, Chen SC, Kong DCM, Pergam SA, Liu C, Slavin MA. Infection-Related Mortality in Adults and Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: An Australian Registry Report. *Transplant Cell Ther.* 2021 Sep;27(9):798.e1-798.e10. doi: 10.1016/j.jtct.2021.05.028.
52. Yang M, Lu X, Xin L, Luo J, Diao S, Jia Z, Cheng G, Zeng L, Zhang L. Comparative effectiveness and safety of antibiotic prophylaxis during induction chemotherapy in children with acute leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2023 Jun;136:20-29. doi: 10.1016/j.jhin.2023.03.003.
53. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, Varetchouk O, Hahn T, Buaboonnam J, Metzger ML, Rubnitz JE, Ribeiro RC, Sandlund JT, Jeha S, Cheng C, Evans WE, Relling MV, Pui CH. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol.* 2017 Feb 1;28(2):386-392. doi: 10.1093/annonc/mdw557.
54. Ablu O, Angelini P, Di Giuseppe G, Kanani MF, Lau W, Hitzler J, Sung L, Naqvi A. Early Complications of Hyperleukocytosis and Leukapheresis in Childhood Acute Leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016 Mar;38(2):111-7. doi: 10.1097/MPH.0000000000000490.

55. Erdur B, Yilmaz S, Oren H, Demircioğlu F, Cakmakç H, Irken G. Evaluating pulmonary complications in childhood acute leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Jul;30(7):522-6. doi: 10.1097/MPH.0b013e31816916e4.
56. Armenian SH, Landier W, Francisco L, Herrera C, Mills G, Siyahian A, Supab N, Wilson K, Wolfson JA, Horak D, Bhatia S. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2015 May 10;33(14):1592-600. doi: 10.1200/JCO.2014.59.8318. Epub 2015 Apr 6.
57. Landier W, Armenian SH, Lee J, Thomas O, Wong FL, Francisco L, Herrera C, Kasper C, Wilson KD, Zomorodi M, Bhatia S. Yield of screening for long-term complications using the children's oncology group long-term follow-up guidelines. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4401-8. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4951. Epub 2012 Oct 22.
58. Knudsen L., Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochemistry and Cell Biology*. 2018 Dec. Vol. 150(6). P. 661-676. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1747-9>.
59. Leiby KL, Raredon MSB, Niklason LE. Bioengineering the Blood-gas Barrier. *Compr Physiol*. 2020 Mar 12;10(2):415-452. doi: 10.1002/cphy.c190026.
60. Miserocchi G. The impact of heterogeneity of the air-blood barrier on control of lung extravascular water and alveolar gas exchange. *Front Netw Physiol*. 2023 May 11;3:1142245. doi: 10.3389/fnetp.2023.1142245.
61. Laskin D.L., Malaviya R., Laskin J.D. Role of Macrophages in Acute Lung Injury and Chronic Fibrosis Induced by Pulmonary Toxicants. *Toxicological Sciences*. 2019 Apr 1. Vol. 168(2). P. 287-301. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy309>.
62. Liu G., Philp A.M., Corte T. et al. Therapeutic targets in lung tissue remodeling and fibrosis. *Pharmacology & Therapeutics*. 2021 Sep. Vol. 225. 107839. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107839>.

63. Saito A., Horie M., Nagase T. TGF- β Signaling in Lung Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 Aug 20. Vol. 19(8). 2460. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19082460>.
64. Burgmeijer EH, Duijkers R, Lutter R, Bonten MJM, Schweitzer VA, Boersma WG. Plasma cytokine profile on admission related to aetiology in community-acquired pneumonia. *Clin Respir J*. 2019 Oct;13(10):605-613. doi: 10.1111/crj.13062.
65. Abolfathi H, Sheikhpour M, Shahraeini SS, Khatami S, Nojoumi SA. Studies in lung cancer cytokine proteomics: a review. *Expert Rev Proteomics*. 2021 Jan;18(1):49-64. doi: 10.1080/14789450.2021.1892491.
66. Qu D, Engelmann TA, Preuss V, Hagemeyer L, Radomsky L, Beushausen K, Keil J, Vennemann B, Falk CS, Klintschar M. Pulmonary immune profiling of SIDS: impaired immune maturation and age-related cytokine imbalance. *Pediatr Res*. 2023 Apr;93(5):1239-1249. doi: 10.1038/s41390-022-02203-8. Epub 2022 Aug 19.
67. Probst JJ, Martins GHC, Dos Santos Sumar AH, Vieira AM, Bion M, Bobinski F, Horewicz VV, Martins DF, Dos Santos ARS, Bonorino KC, Luiz Dafre A, de Camargo Hizume Kunzler D. Pulmonary and muscle profile in pneumosepsis: A temporal analysis of inflammatory markers. *Cytokine*. 2019 Feb;114:128-134. doi: 10.1016/j.cyto.2018.11.012.
68. Dukhinova M, Kokinos E, Kuchur P, Komissarov A, Shtro A. Macrophage-derived cytokines in pneumonia: Linking cellular immunology and genetics. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021 Jun;59:46-61. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.11.003.
69. Hirani D, Alvira CM, Danopoulos S, Milla C, Donato M, Tian L, Mohr J, Dinger K, Vohlen C, Selle J, V Koningsbruggen-Rietschel S, Barbarino V, Pallasch C, Rose-John S, Odenthal M, Pryhuber GS, Mansouri S, Savai R, Seeger W, Khatri P, Al Alam D, Dötsch J, Alejandre Alcazar MA. Macrophage-derived IL-6 trans-signalling as a novel target in the pathogenesis of bronchopulmonary

dysplasia. *Eur Respir J*. 2022 Feb 17;59(2):2002248. doi: 10.1183/13993003.02248-2020.

70. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med*. 2021 Jun;9(6):643-654. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00103-X.

71. Dawson RE, Jenkins BJ, Saad MI. IL-6 family cytokines in respiratory health and disease. *Cytokine*. 2021 Jul;143:155520. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155520.

72. Gou X, Yuan J, Wang H, Wang X, Xiao J, Chen J, Liu S, Yin Y, Zhang X. IL-6 During Influenza-Streptococcus pneumoniae Co-Infected Pneumonia-A Protector. *Front Immunol*. 2020 Jan 21;10:3102. doi: 10.3389/fimmu.2019.03102.

73. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*. 2020;98(3):131-137. doi: 10.1159/000505099.

74. Boni FG, Hamdi I, Koundi LM, Shrestha K, Xie J. Cytokine storm in tuberculosis and IL-6 involvement. *Infect Genet Evol*. 2022 Jan;97:105166. doi: 10.1016/j.meegid.2021.105166.

75. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021 Mar 1;33(3):127-148. doi: 10.1093/intimm/dxaa078.

76. Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp Mol Med*. 2021 Jul;53(7):1116-1123. doi: 10.1038/s12276-021-00649-0.

77. Epstein Shochet G, Brook E, Bardenstein-Wald B, Shitrit D. TGF- β pathway activation by idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) fibroblast derived soluble factors is mediated by IL-6 trans-signaling. *Respir Res*. 2020 Feb 18;21(1):56. doi: 10.1186/s12931-020-1319-0.

78. Stancil IT, Michalski JE, Hennessy CE, Hatakka KL, Yang IV, Kurche JS, Rincon M, Schwartz DA. Interleukin-6-dependent epithelial fluidization initiates fibrotic lung remodeling. *Sci Transl Med*. 2022 Jul 20;14(654):eabo5254. doi: 10.1126/scitranslmed.abo5254.

79. Wheeler DS, Misumi K, Walker NM, Vittal R, Combs MP, Aoki Y, Braeuer RR, Lama VN. Interleukin 6 trans-signaling is a critical driver of lung allograft fibrosis. *Am J Transplant.* 2021 Jul;21(7):2360-2371. doi: 10.1111/ajt.16417.
80. Li Y, Zhao J, Yin Y, Li K, Zhang C, Zheng Y. The Role of IL-6 in Fibrotic Diseases: Molecular and Cellular Mechanisms. *Int J Biol Sci.* 2022 Aug 29;18(14):5405-5414. doi: 10.7150/ijbs.75876. PMID: 36147459; PMCID: PMC9461670.
81. Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019 Apr 24. Vol. 20(8). 2004. DOI: 10.3390/ijms20082004
82. Gradek-Kwinta E, Czyzycki M, Weglarczyk K, Slowik A, Siedlar M, Dziedzic T. Ex vivo synthesized cytokines as a biomarker of stroke-associated pneumonia. *Clin Chim Acta.* 2020 Nov;510:260-263. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.035.
83. Lee JH, Jang JH, Park JH, Jang HJ, Park CS, Lee S, Kim SH, Kim JY, Kim HK. The role of interleukin-6 as a prognostic biomarker for predicting acute exacerbation in interstitial lung diseases. *PLoS One.* 2021 Jul 27;16(7):e0255365. doi: 10.1371/journal.pone.0255365.
84. Suryadevara V, Ramchandran R, Kamp DW, Natarajan V. Lipid Mediators Regulate Pulmonary Fibrosis: Potential Mechanisms and Signaling Pathways. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 15;21(12):4257. doi: 10.3390/ijms21124257.
85. Calthorpe RJ, Poulter C, Smyth AR, Sharkey D, Bhatt J, Jenkins G, Tatler AL. Complex roles of TGF- β signaling pathways in lung development and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2023 Mar 1;324(3):L285-L296. doi: 10.1152/ajplung.00106.2021.
86. Autilio, C., Pérez-Gil, J. (2018). Understanding the Principle Biophysics Concepts of Pulmonary Surfactant in Health and Disease. *Arch. Dis. Child.-Fetal Neonatal Ed.* 104, F443–F451.

87. Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology // *Annals of anatomy*. – 2016. Vol.208. P. 146-150. DOI: 10.1016/j.aanat.2016.08.003
88. Basu Ball W. The role of nonbilayer phospholipids in mitochondrial structure and function / Writoban Basu Ball, John K Neff, Vishal M Gohil // *FEBS letters*. – 2018. Vol. 529, №8. P. – 1273-1290. doi: 10.1002/1873-3468.12887.
89. Одинець Ю.В, Ручко А.Ф., Череднікова Т.Ю. (2013). Можливості моніторингу гострих бронхолегеневих захворювань у дітей на основі аналізу конденсату видихуваного повітря. *Здоров'є ребенка*. 4 (47):44—48.
90. Н.І. Макєєва, В.М. Малахова. Клінічне значення рівнів фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря у дітей з бронхообструктивним синдромом. *Сучасна педіатрія*. 4(92):22-26; doi 10.15574/SP.2018.92.22
91. Tlatelpa-Romero B, Cázares-Ordoñez V, Oyarzábal LF, Vázquez-de-Lara LG. (2022). The Role of Pulmonary Surfactant Phospholipids in Fibrotic Lung Diseases. *Int J Mol Sci*. 24(1):326. doi: 10.3390/ijms24010326.
92. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
93. Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Płoska A, Dobrucki IT, Kalinowski L. Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia-The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability. *Biomolecules*. 2021 Jul 3;11(7):982. doi: 10.3390/biom11070982.
94. Boughaleb H, Lobysheva I, Dei Zotti F, Balligand JL, Montiel V. Biological Assessment of the NO-Dependent Endothelial Function. *Molecules*. 2022 Nov 16;27(22):7921. doi: 10.3390/molecules27227921.
95. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, Lieti G, Viazzi F, Parati G. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2022 Mar;37(3):537-545. doi: 10.1007/s00467-021-05144-2.

96. Kosacka M, Brzecka A. Endothelin-1 and LOX-1 as Markers of Endothelial Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 1;18(3):1319. doi: 10.3390/ijerph18031319.
97. Kostov K. The Causal Relationship between Endothelin-1 and Hypertension: Focusing on Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, Vascular Remodeling, and Blood Pressure Regulation. *Life (Basel)*. 2021 Sep 20;11(9):986. doi: 10.3390/life11090986.
98. Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF-A and its role in pathological angiogenesis. *J Cell Biochem*. 2022 Dec;123(12):1938-1965. doi: 10.1002/jcb.30344.
99. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF-A in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. 2019 Mar 7;176(6):1248-1264. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
100. Grismaldo A, Sobrevia L, Morales L. Role of platelet-derived growth factor c on endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2022 Oct;1866(10):130188. doi: 10.1016/j.bbagen.2022.130188.
101. Wu K, Tang H, Lin R, Carr SG, Wang Z, Babicheva A, Ayon RJ, Jain PP, Xiong M, Rodriguez M, Rahimi S, Balistrieri F, Rahimi S, Valdez-Jasso D, Simonson TS, Desai AA, Garcia JGN, Shyy JY, Thistlethwaite PA, Wang J, Makino A, Yuan JX. Endothelial platelet-derived growth factor-mediated activation of smooth muscle platelet-derived growth factor receptors in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2020 Sep 10;10(3):2045894020948470. doi: 10.1177/2045894020948470.
102. Kinzenbaw DA, Langmack L, Faraci FM. Angiotensin II-induced endothelial dysfunction: Impact of sex, genetic background, and rho kinase. *Physiol Rep*. 2022 Jun;10(11):e15336. doi: 10.14814/phy2.15336.
103. Li R, Mi X, Yang S, Yang Y, Zhang S, Hui R, Chen Y, Zhang W. Long-term stimulation of angiotensin II induced endothelial senescence and dysfunction. *Exp Gerontol*. 2019 May;119:212-220. doi: 10.1016/j.exger.2019.02.012.

104. Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, Sanhueza-Olivares F, Guerrero-Moncayo A, Chiong M, Castro PF, García L, Gabrielli L, Corbalán R, Garrido-Olivares L, Lavandero S. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021 Sep 1;1867(9):166170. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166170.
105. Shabestari AA, Imanparast F, Mohaghegh P, Kiyarad H. The effects of asthma on the oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in children with pneumonia. *BMC Pediatr.* 2022 Sep 8;22(1):534. doi: 10.1186/s12887-022-03596-5.
106. Atiq F, van de Wouw J, Sorop O, Heinonen I, de Maat MPM, Merkus D, Duncker DJ, Leebeek FWG. Endothelial Dysfunction, Atherosclerosis, and Increase of von Willebrand Factor and Factor VIII: A Randomized Controlled Trial in Swine. *Thromb Haemost.* 2021 May;121(5):676-686. doi: 10.1055/s-0040-1722185.
107. Lelas A, Greinix HT, Wolff D, Eissner G, Pavletic SZ, Pulanic D. Von Willebrand Factor, Factor VIII, and Other Acute Phase Reactants as Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol.* 2021 Apr 30;12:676756. doi: 10.3389/fimmu.2021.676756.
108. El Basset Abo El Ezz A.A., Abd El Hafez M.A., El Amrousy D.M., El Momen Suliman G.A. The predictive value of Von Willebrand factor antigen plasma levels in children with acute lung injury. *Pediatric Pulmonology.* 2017 Jan. Vol. 52(1), P. 91-97. doi: 10.1002/ppul.23518.
109. Zinter M.S., Delucchi K.L., Kong M.Y. et al. Early Plasma Matrix Metalloproteinase Profiles. A Novel Pathway in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2019 Jan 15. Vol. 199(2), P. 181-189. doi: 10.1164/rccm.201804-0678OC.
110. Makieieva N., Malakhova V., Vasylychenko Y., Biriukova M. Is Willebrand Factor Indicative of Chronic Inflammation in Children with Asthma? *Turkish Thoracic Journal.* 2020 Nov. Vol. 21(6), P. 362-366. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2019.19051.

111. Makieieva N., Biriukova M., Alekseeva N. et al Relationship of inflammatory endothelial markers with the severity of asthma in children. *Medical Journal (Kragujevac)*. 2019; Vol. 53(2), P. 49-54. doi: 10.5937/mckg53-19737
112. Butov D, Makieieva N, Vasylchenko Yu, Biriukova M, Serhienko K, Morozov O. Endothelial dysfunction in children with clinically stable and exacerbated asthma. *Advances in respiratory medicine*. 2019; 87(1):7-13. doi: 10.5603/ARM.a2019.0002.
113. Tota M, Łacwik J, Laska J, Sędek Ł, Gomułka K. The Role of Eosinophil-Derived Neurotoxin and Vascular Endothelial Growth Factor in the Pathogenesis of Eosinophilic Asthma. *Cells*. 2023 May 6;12(9):1326. doi: 10.3390/cells12091326.
114. Bian F, Lan YW, Zhao S, Deng Z, Shukla S, Acharya A, Donovan J, Le T, Milewski D, Bacchetta M, Hozain AE, Tipograf Y, Chen YW, Xu Y, Shi D, Kalinichenko VV, Kalin TV. Lung endothelial cells regulate pulmonary fibrosis through FOXF1/R-Ras signaling. *Nat Commun*. 2023 May 4;14(1):2560. doi: 10.1038/s41467-023-38177-2.
115. Martin M, Zhang J, Miao Y, He M, Kang J, Huang HY, Chou CH, Huang TS, Hong HC, Su SH, Wong SS, Harper RL, Wang L, Bhattacharjee R, Huang HD, Chen ZB, Malhotra A, Rabinovitch M, Hagood JS, Shyy JY. Role of endothelial cells in pulmonary fibrosis via SREBP2 activation. *JCI Insight*. 2021 Nov 22;6(22):e125635.
116. Tantawy AA, Elbarbary N, Ahmed A, Mohamed NA, Ezz-Elarab S. Pulmonary complications in survivors of childhood hematological malignancies: single-center experience. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Aug;28(5):403-17. doi: 10.3109/08880018.2011.576905.
117. de Macêdo TM, Campos TF, Mendes RE, França DC, Chaves GS, de Mendonça KM. Função pulmonar de crianças com leucemia aguda na fase de manutenção da quimioterapia [Pulmonary function of children with acute leukemia in maintenance phase of chemotherapy]. *Rev Paul Pediatr*. 2014 Dec;32(4):320-5. doi: 10.1016/j.rpped.2014.06.005.

118. Møller T, Moser C, Adamsen L, Rugaard G, Jarden M, Bøtcher TS, Wiedenbein L, Kjeldsen L. Early warning and prevention of pneumonia in acute leukemia by patient education, spirometry, and positive expiratory pressure: A randomized controlled trial. *Am J Hematol*. 2016 Mar;91(3):271-6. doi: 10.1002/ajh.24262.
119. Rao L, Zhang K, Luo H, He S, Li Y, Liu C, Yang Y, Wang D. The ability of inflammatory markers to recognize infection in cancer patients with fever at admission. *Immunol Res*. 2022 Oct;70(5):667-677. doi: 10.1007/s12026-022-09299-4. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35764901.
120. Zhang WF, Xu Y, Gao QP, Mao HW, Xu B, Qu H. [The Levels of Inflammatory Regulatory Factors in Acute Leukemia Complicated by Infection and Its Clinical Significance]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022 Apr;30(2):435-440. Chinese. doi: 10.19746/j.cnki.issn.
121. van der Galiën HT, Loeffen EAH, Miedema KGE, Tissing WJE. Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2018 Nov;26(11):3819-3826. doi: 10.1007/s00520-018-4249-3.
122. Long K, Suresh K. Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy. *Respirology*. 2020 Nov;25 Suppl 2:72-79. doi: 10.1111/resp.13915. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32729207.
123. Boopathi E, Thangavel C. Dark Side of Cancer Therapy: Cancer Treatment-Induced Cardiopulmonary Inflammation, Fibrosis, and Immune Modulation. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 19;22(18):10126. doi: 10.3390/ijms221810126.
124. Vion A.C., Rautou P.E., Durand F. Interplay of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Bone Marrow Transplantation: Focus on Hepatic Venous Occlusive Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2015 Sep. Vol. 41(6). P. 629-643. doi: 10.1055/s-0035-1556728.
125. Doroszko A., Niedzielska E., Jakubowski M. et al. Endothelial Function in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) May Reflect the Clinical

Outcome. *BioMed Research International*. 2018 Nov 11; Vol. 2018, 7918091. doi: 10.1155/2018/7918091.

126. Hagag A.A., Abdel-Lateef A.E., Aly R. Prognostic value of plasma levels of thrombomodulin and von Willebrand factor in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2014 Oct;20(5):356-61. doi: 10.1177/1078155213508439.

127. Odynets Y.V, Kondratiuk T.O., Koida M.L. Markers of endothelial dysfunction and their prognostic value in children with acute lymphoblastic leukemia. *Inter Collegas*. 2020. Vol. 7 (1), P. 10-16.

128. Masopustová A., Jehlička P, Huml M. et al. Plethysmographic and biochemical markers in the diagnosis of endothelial dysfunction in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors - new applications. *Physiological Research*. 2018 Dec 18. Vol. 67(6), P. 903-909. doi: 10.33549/physiolres.933754.

129. Sadurska E., Zaucha-Prazmo A., Brodzisz A. et al. Premature atherosclerosis after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2018. Vol. 25, P. 71–76. doi: 10.5604/12321966.1230680.

130. Morel S., Léveillé P., Samoilenko M. et al. Biomarkers of cardiometabolic complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Scientific Reports*. 2020 Dec 9. Vol. 10(1), 21507. doi: 10.1038/s41598-020-78493-x.

131. Bruzzi P., Bigi E., Felici F. et al. Markers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Young Survivors from Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. 2021 Oct. Vol. 10(5), P. 599-605. doi: 10.1089/jayao.2020.0114.

132. Sherief L.M., Abd El-Khalek E.R., Libda I.A. et al. Serum endocan and endothelial dysfunction in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: a tertiary center experience. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2021 May 25. Vol. 12, 20406223211015963. doi: 10.1177/20406223211015963.

133. Park S.A., Jeong M.S., Ha K.T., Jang S.B. Structure and function of vascular endothelial growth factor and its receptor system. *BMB Reports*. 2018 Feb. Vol. 51(2), P. 73-78. doi: 10.5483/bmbrep.2018.51.2.233
134. Shahmoradi M, Banisharif-Dehkordi F, Kouhihabibidehkordi M, GhatrehSamani M, Jami MS, Shirzad H, Pourgheysari B. Molecular effects of genistein, as a potential anticancer agent, on CXCR-4 and VEGF-A pathway in acute lymphoblastic leukemia. *Mol Biol Rep*. 2022 Jun;49(6):4161-4170. doi: 10.1007/s11033-022-07163-0.
135. Münch V, Trentin L, Herzig J, Demir S, Seyfried F, Kraus JM, Kestler HA, Köhler R, Barth TFE, Te Kronnie G, Debatin KM, Meyer LH. Central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia is mediated by vascular endothelial growth factor. *Blood*. 2017 Aug 3;130(5):643-654. doi: 10.1182/blood-2017-03-769315.
136. Koomagi R, Zintl F, Sauerbrey A, Volm M. Vascular endothelial growth factor in newly diagnosed and recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia as measured by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Clin Cancer Res*. 2001 Nov;7(11):3381-4.
137. Egyed B, Horváth A, Semsei ÁF, Szalai C, Müller J, Erdélyi DJ, Kovács GT. Co-Detection of VEGF-A and Its Regulator, microRNA-181a, May Indicate Central Nervous System Involvement in Pediatric Leukemia. *Pathol Oncol Res*. 2022 Apr 5;28:1610096. doi: 10.3389/pore.2022.1610096.
138. Pan M, Zhang GL, Wang YZ, Huang JX, Gu GS, Wang Y, Wu Q, Yao LT, Xie HR, Hu XJ. [High Expression of Bone Marrow VEGF-A in Patients with Acute Leukemia and Its Correlation with Prognosis]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2021 Apr;29(2):428-432. Chinese. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2021.02.019.
139. Chen WT, Yao HX, Wu CM, Fu XJ, Huang ZQ. [Expression Level of TGFβ1 and VEGF-A Gene in Acute Myeloid Patients and Its Clinical Prognostic Value]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020 Feb;28(1):130-135. Chinese. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.01.022.

140. Meena R, Nangia A, Sharma S, Chandra J. Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor in Newly Diagnosed Paediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2021 Oct;37(4):586-592. doi: 10.1007/s12288-021-01413-0.

141. Song M., Wang H., Ye Q. Increased circulating vascular endothelial growth factor in acute myeloid leukemia patients: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews.* 2020 May 6. Vol. 9(1), 103. doi: 10.1186/s13643-020-01368-9

142. Наказ МОЗ від 20.07.2005 N 364 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча гематологія"

143. Наказ МОЗ України N 617 від 23.07.2010 «Про внесення змін до наказу МОЗ від 20.07.2005 N 364 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча гематологія"

144. Acute Lymphoblastic Leukaemia Intensive Chemotherapy Berlin Frankfurt Munich 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. Final Version of Therapy Protocol from August-14-2009. http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf (Accessed on October, 2016).

145. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004 - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Treatment-schedule-of-AML-BFM-2004-induction-First-induction-AIE_fig2_236909062 [accessed 31 Oct, 2023].

146. Інструкція по медичному використанню. СпироКом. Комплекс спірографічний ТУ У 33.1-02066769-005-2002. АИНЦ.941311.005И – Харків. – 2011 – С. 124

147. Пристрій для збору конденсата, що видихається / Малахова В.М., Макеева Н.І., Головачова В.О, Губар С.О // патент на корисну модель № №108795 МПК G01N 33/497 (2006.01). Україна номер заявки u201602007, дата пріоритету 01.03.2016, бюл. 14 25.07.2016

148. Winters B.R., Pleil J.D., Angrish M.M. et al. Standardization of the collection of exhaled breath condensate and exhaled breath aerosol using a feedback regulated sampling device. *Journal of Breath Research*. 2017 Nov 1. Vol. 11(4). 047107. DOI: 10.1088/1752-7163/aa8bbc.

149. Юрченко О. І., Бугаєвський О. А., Дрозд А. В., та інші Аналітична хімія. Загальні положення. Рівноваги. Якісний та кількісний аналіз: навч. посібник [для студ. вищ. навч. закл.]. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна. 2012. – С. 329-334

150. Майданник В.Г. Клінічна діагностика в педіатрії : навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. / В.Г. Майданник, О.В. Бутиліна. - К. : ООО “Дорадо-Друк”, 2012. - 286 с.

151. Giddings B.M., Whitehead T.P., Metayer C. et al. Childhood leukemia incidence in California: High and rising in the Hispanic population. *Cancer*. 2016; 122 (18):2867-2875. doi: 10.1002/cncr.30129.

152. Barrington-Trimis JL, Cockburn M, Metayer C, Gauderman WJ, Wiemels J, McKean-Cowdin R. Trends in childhood leukemia incidence over two decades from 1992 to 2013. *Int J Cancer*. 2017 Mar 1;140(5):1000-1008. doi: 10.1002/ijc.30487

153. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence: A Meta-analysis and Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2015 Jun;169(6):e151025. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1025.

154. Li X, Sundquist K, Sundquist J, Försti A, Hemminki K. Family history of any cancer for childhood leukemia patients in Sweden. *EJHaem*. 2021 May 3;2(3):421-427. doi: 10.1002/jha2.166.

155. Sandner AS, Weggel R, Mehraein Y, Schneider S, Hiddemann W, Spiekermann K. Frequency of hematologic and solid malignancies in the family history of 50 patients with acute myeloid leukemia - a single center analysis. *PLoS One*. 2019 Apr 18;14(4):e0215453. doi: 10.1371/journal.pone.0215453.

156. Li X, Sundquist K, Sundquist J, Försti A, Hemminki K. Family history of early onset acute lymphoblastic leukemia is suggesting genetic associations. *Sci Rep*. 2021 Jun 11;11(1):12370. doi: 10.1038/s41598-021-90542-7.

157. Horton TM, Steuber CP. Overview of the presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-in-children-and-adolescents>. Last updated October 13, 2016. Accessed April 13, 2017

158. Schiffer CA, Anastasi J. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute myeloid leukemia. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-acute-myeloid-leukemia>. Last updated January 6, 2017. Accessed April 13, 2017.

159. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, et al. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med*. 2017; 141(10): p.1342-1393. doi: 10.5858/arpa.2016-0504-cp

160. Boucher AC, Caldwell KJ, Crispino JD, Flerlage JE. Clinical and biological aspects of myeloid leukemia in Down syndrome. *Leukemia*. 2021 Dec;35(12):3352-3360. doi: 10.1038/s41375-021-01414-y.

161. Li Z, Chang TC, Junco JJ, Devidas M, Li Y, Yang W, Huang X, Hedges DJ, Cheng Z, Shago M, Carroll AJ, Heerema NA, Gastier-Foster J, Wood BL, Borowitz MJ, Sanclemente L, Raetz EA, Hunger SP, Feingold E, Rosser TC, Sherman SL, Loh ML, Mullighan CG, Yu J, Wu G, Lupo PJ, Rabin KR, Yang JJ. Genomic landscape of Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2023 Jul 13;142(2):172-184. doi: 10.1182/blood.2023019765.

162. Menssen AJ, Walter MJ. Genetics of progression from MDS to secondary leukemia. *Blood*. 2020 Jul 2;136(1):50-60. doi: 10.1182/blood.2019000942.

163. Münz C. Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Nov;17(11):691-700. doi: 10.1038/s41579-019-0249-7.
164. Herbein G. High-Risk Oncogenic Human Cytomegalovirus. *Viruses.* 2022 Nov 7;14(11):2462. doi: 10.3390/v14112462.
165. Pietropaolo V, Prezioso C, Moens U. Role of Virus-Induced Host Cell Epigenetic Changes in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 3;22(15):8346. doi: 10.3390/ijms22158346.
166. Toor RK, Semmes EC, Walsh KM, Permar SR, Giulino-Roth L. Does congenital cytomegalovirus infection contribute to the development of acute lymphoblastic leukemia in children? *Curr Opin Virol.* 2023 Jun;60:101325. doi: 10.1016/j.coviro.2023.101325.
167. American Society of Hematology. (2016). Herpes Virus Linked to Most Common Type of Childhood Cancer. 14 December 2016 <https://www.hematology.org/newsroom/press-releases/2016/herpes-virus-linked-to-most-common-type-of-childhood-cancer>
168. Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. Герпесвірусні інфекції і онкогематологічна патологія: коморбідні стани чи причинний фактор? Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; Харків. 2017: 105-106.
169. Rozenberg V. Y., Butilskiy A. N., Kuznik B. I. Age-related dynamics of hemogram and immune profile in children at different ages. - *Medical Immunology.* – 2011 – Vol. 13, N 2-3, P. 261-266. DOI:10.15789/1563-0625-2011-2-3-261-266
170. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020 Jun 1;10(6):a034819. doi: 10.1101/cshperspect.a034819.
171. Raje N, Snyder BL, Hill DA, Streicher JL, Sullivan KE. Severe immunodeficiency associated with acute lymphoblastic leukemia and its treatment.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 May;120(5):537-538.e1. doi: 10.1016/j.anai.2017.12.023.

172. Yin T, Han J, Hao J, Yu H, Qiu Y, Xu J, Peng Y, Wu X, Jin R, Zhou F. Clinical characteristics and risk factors of acute lymphoblastic leukemia in children with severe infection during maintenance treatment. *Cancer Med.* 2023 Oct;12(19):19372-19382. doi: 10.1002/cam4.6495.

173. Patsiris S, Exarchos T, Vlamos P. Exhaled Breath Condensate (EBC): Is It a Viable Source of Biomarkers for Lung Diseases? *Adv Exp Med Biol.* 2020;1195:13-18. doi: 10.1007/978-3-030-32633-3_2.

174. Ghelli F, Panizzolo M, Garzaro G, Squillacioti G, Bellisario V, Colombi N, Bergamaschi E, Guseva Canu I, Bono R. Inflammatory Biomarkers in Exhaled Breath Condensate: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 29;23(17):9820. doi: 10.3390/ijms23179820.

175. Чернявська Ю., Похилько В., Россоха З., Цвіренко С., Гасюк Н. (2023). Перспективи застосування сурфактант замісної терапії при covid-19-індукованому респіраторному дистрес-синдромі у дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 12(3(45)), 71–76. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.11>

176. Fishchuk L, Rossokha Z, Pokhylo V, Cherniavska Y, Tsvirenko S, Kovtun S, Medvedieva N, Vershyhora V, Gorovenko N. Modifying effects of TNF- α , IL-6 and VDR genes on the development risk and the course of COVID-19. Pilot study. *Drug Metab Pers Ther.* 2021 Dec 6;37(2):133-139. doi: 10.1515/dmpt-2021-0127.

177. Ilchenko SI, Fialkovska AO, Skriabina KV. Relationship between nitric oxide levels and the activity of fibrogenic cytokine TGF- β 1 and their role in diagnostics of the development of irreversible morphofunctional changes in bronchi of smoking adolescents. *Pathologia.* 2021 Aug;20;18(2):189-95.

178. Ilchenko S, Fialkovska A, Ivanus S. Questions of predicting and preventing the progression of pneumofibrosis in children with cystic fibrosis.

European Respiratory Journal Sep 2019, 54 (suppl 63) PA966; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA966

179. Zhang PP, Zhang F. [Correlation of VEGF Expression with Serous Effusion in Multiple Myeloma Patients]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022 Aug;30(4):1134-1138. Chinese. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2022.04.024.

180. Jasrotia S, Gupta R, Sharma A, Halder A, Kumar L. Cytokine profile in multiple myeloma. *Cytokine*. 2020 Dec;136:155271. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155271.

181. Filipiak J, Boinska J, Ziołkowska K, Zduńska M, Zarychta E, Rość D. Assessment of endothelial progenitor cells, VEGF-A and SDF-1 α in Hodgkin's lymphoma. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2021 Jun 1;32(4):266-272. doi: 10.1097/MBC.0000000000001031

182. Jiang L, Li N. B-cell non-Hodgkin lymphoma: importance of angiogenesis and antiangiogenic therapy. *Angiogenesis*. 2020 Nov;23(4):515-529. doi: 10.1007/s10456-020-09729-7.

183. Ballester S, Pineda B, Rodrigues P, Tormo E, Terol MJ, Eroles P. Clinical Relevance of +936 C>T VEGFA and c.233C>T bFGF Polymorphisms in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Genes (Basel)*. 2020 Jun 23;11(6):686. doi: 10.3390/genes11060686.

184. Jabari M, Allahbakhshian Farsani M, Salari S, Hamidpour M, Amiri V, Mohammadi MH. Hypoxia-Inducible Factor1-A (HIF1 α) and Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) Expression in De Novo AML Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Mar 26;20(3):705-710. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.3.705.

185. Kotru M, Mathur P, Garg N, Kumar Y, Sikka M, Rusia U. Serum Vascular Endothelial Growth Factor Correlates with Hasford Score in Chronic Myeloid Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2022 Jan;38(1):61-67. doi: 10.1007/s12288-021-01437-6.

186. Barratt SL, Flower VA, Pauling JD, Millar AB. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and Fibrotic Lung Disease. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 24;19(5):1269. doi: 10.3390/ijms19051269.
187. Barratt SL, Blythe T, Jarrett C, Ourradi K, Shelley-Fraser G, Day MJ, Qiu Y, Harper S, Maher TM, Oltean S, Hames TJ, Scotton CJ, Welsh GI, Bates DO, Millar AB. Differential Expression of VEGF-Axxx Isoforms Is Critical for Development of Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Aug 15;196(4):479-493. doi: 10.1164/rccm.201603-0568OC.
188. Laddha AP, Kulkarni YA. VEGF and FGF-2: Promising targets for the treatment of respiratory disorders. *Respir Med*. 2019 Sep;156:33-46. doi: 10.1016/j.rmed.2019.08.003. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31421589.
189. Amano H, Matsui Y, Hatanaka K, Hosono K, Ito Y. VEGFR1-tyrosine kinase signaling in pulmonary fibrosis. *Inflamm Regen*. 2021 Jun 3;41(1):16. doi: 10.1186/s41232-021-00166-7.
190. . Berigei SR, Nandy S, DeCoursey A, Hariri LP, Yamamoto S. et al Endobronchial Optical Coherence Tomography to Assess Small Airway Involvement in Early IPF. American Thoracic Society 2023 International Conference, Washington, DC. May 19-24, 2023; A1110-A1110
191. Nandy S, Berigei SR, Keyes CM, Muniappan A, Auchincloss HG, Lanuti M, Roop BW, Shih AR, Colby TV, Medoff BD, Suter MJ, Villiger M, Hariri LP. Polarization-Sensitive Endobronchial Optical Coherence Tomography for Microscopic Imaging of Fibrosis in Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Oct 1;206(7):905-910. doi: 10.1164/rccm.202112-2832LE. PMID: 35675552.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Koval. V.A Serum VEGF-A as a marker of endothelial dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia and pulmonary complications/ N.I. Makieieva, V.A. Koval, T.A. Kondratiuk, T.V. Gorbach// Child`s Health. – 2023. – Vol. 18, No 3. –P. 194-200 doi: 10.22141/2224-0551.18.3.2023.1585. *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження рівнів VEGF-A ендотеліальної дисфункції, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).* SCOPUS Q4

2. Koval V.A. Exhaled phospholipids as a prognostic factor of pulmonary complications in children with acute lymphoblastic leukemia. / N.I. Makieieva, V.A. Koval, T.V. Gorbach//Modern Pediatrics. Ukraine. – 2023. – Vol. 4, No 132. –P. 44-50. doi 10.15574/SP.2023.132.44. *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження рівнів фосфоліпідів, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).* SCOPUS Q4

3. Koval V.A. IL-6 and TGF- β as markers of air-blood barrier damage in children with acute lymphoblastic leukemia: clinical and prognostic aspects. / N.I. Makieieva, V.A. Koval // Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. – 2023. – Vol. 3, No. 2. – P. 161-174. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.161-174>. *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження рівнів*

цитокинів, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку). SCOPUS Q4

4. Koval V.A. Analysis of critical chemotherapy complications in children with acute leukemia and ways of their corrections. / Makieieva N.I., Gubar S.O., Koval V.A., Zharkova T.S.// Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. – 2023. – Vol. 3, No 95. – P. 93-100. doi: 10.15574/PP.2023.95.93. (Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження підготувала статтю до друку). SCOPUS Q4

5. Koval V. Clinical masks of acute leukemia in children. / Makieieva N., Afanasieva O.// Inter Collegas. – 2017 – Vol. 4, No 1. – P.9-13. <https://doi.org/10.35339/ic.4.1.9-13> (Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження підготувала статтю до друку)

6. Koval V.A. Parameters of haemostasis system, capillarotrophic disorders, complication and their correction in patients with acute leukemia. / Makieieva N. I., Gubar S.O., Koval V.A., Zharkova T.S. // Inter Collegas. – 2019. – Vol.6, No 1. – P. 16-23. <https://doi.org/10.35339/ic.6.1.16-23> (Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження підготувала статтю до друку)

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Коваль В.А. Значення фосфоліпідів конденсату повітря, що видихається, при прогнозуванні легеневих ускладнень у дітей з гострою лейкемією / Макєєва Н.І., Коваль В.А.// Матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Перший крок в науку - 2023". – 21-22 квітня 2023. – м. Вінниця. – С. 604-605 (Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані)

8. Koval V. Clinical assessment of damage markers of blood–air barrier in children with acute leukemia / Makieieva N., Koval V.// Abstract Book of ISCOMS 2023. – 5-8th June 2023. – Groningen, Netherlands. – P. 400 (*Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь*)

9. Коваль В.А. Клінічне значення порушення сурфактантного шару легенів у дітей 6-18 років з гострою лейкемією / Макєєва Н.І., Коваль В.А.// Збірник тез фестивалю молодіжної науки "Медицина третього тисячоліття"– 13-15 лютого 2023р. – м. Харків. – С. 282-284 (*Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь*)

10. Is level of phospholipids in exhaled breath condensate predictive for pulmonary complications in children with acute leukemia? / Makieieva N., Koval V.// 31st International Medical Students' Conference in Krakow, 2023, Abstract book. – 13-15 April, 2023. – Krakow, Poland. – P. 68 (*Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь*)

11. Koval V. Il-6 as a marker of lung complications in children with acute leukemia / Makieieva N., Koval V.// Abstract book of 18th Warsaw International Medical Congress 2023. – 21-23 April, 2023. – Warsaw, Poland. – P. 281 (*Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь*)

12. Koval V. State of the Blood-Air Barrier in Pediatric Acute Leukemia patients: prognosis for pulmonary complications / Makieieva N., Koval V.// Online Poster Abstract Book of 8th Kaunas/Lithuania International Hematology/Oncology / Colloquium – 12 th May, 2023. – Kaunas, Lithuania. – P. 15-17 (*Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь*)

13. Коваль В.А. Оцінка стану аерогематичного бар'єру легенів у дітей з гострою лейкемією/ Макєєва Н.І., Коваль В.А.// Збірник матеріалів

Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2022-2023. – 4-7 квітня 2023 р. – м. Чернівці. – С. 197 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані)*

14. Коваль В.А. Значення ендотеліальної дисфункції та рівня VEGF-A для прогнозування легеневих ускладнень при гострій лейкемії дитячого віку / Макєєва Н.І., Коваль В.А.// Ukrainian scientific medical youth journal. – Supplement №1 (137) - 2023 р. – м. Київ. – С. 49 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані).*

15. Коваль В.А. Клінічне значення ІЛ-6 як маркера пошкодження аерогематичного бар'єру легенів у дітей з гострою лейкемією / Макєєва Н.І., Коваль В.А. // XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених "Актуальні питання клінічної медицини" – 24-25 листопада 2022. – м. Запоріжжя. - С.84-85. *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані)*

16. Koval V. IL-6 as a damage marker of lungs in children with acute leukemia / Makieieva N., Koval V.// Abstract book of International Scientific Interdisciplinary Conference. – 23-24 листопада 2022. – м. Харків. – С. 206-207 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані)*

17. Коваль В.А. Особливості маніфестації гострої лейкемії у дітей / Макєєва Н.І., Коваль В.А.// «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. – Буковинський державний медичний університет. – 2017. – N 19. – С. 351 *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь)*

18. Koval V. Debut of acute leukemia in children: diagnostics mistakes to avoid / Makieieva N., Koval V.// Abstract book of 10th International Scientific Interdisciplinary Congress (ISIC) for medical students and young scientists,

Kharkiv. – May, 24 -26, 2017. – P. 175 (*Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь*)