

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.161-174>
УДК: 616.24-002:616.155.392-036



IL-6 і TGF- β як маркери пошкодження аерогематичного бар'єру у дітей з гострою лімфобластною лейкемією: клінічні та прогностичні аспекти

Макєєва Н.І., <https://orcid.org/0000-0003-3462-7808>; e-mail: makeevanataly313@gmail.com
Коваль В.А., <https://orcid.org/0000-0002-8722-073X>; e-mail: 1.victoria.koval@gmail.com

Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

IL-6 and TGF- β as markers of air-blood barrier damage in children with acute lymphoblastic leukemia: clinical and prognostic aspects

Makeieva N.I., <https://orcid.org/0000-0003-3462-7808>; e-mail: makeevanataly313@gmail.com
Koval V.A., <https://orcid.org/0000-0002-8722-073X>; e-mail: 1.victoria.koval@gmail.com

Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

лейкемія, легеневі ускладнення, аерогематичний бар'єр, цитокини, інтерлейкін-6, трансформуючий фактор росту бета, пневмонія, фіброз, діти.

Для кореспонденції:

Коваль Вікторія Андріївна
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра педіатрії № 2; проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: 1.victoria.koval@gmail.com

© Макєєва Н.І., Коваль В.А., 2023

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Вивчення маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру має важливе значення для розуміння патологічного процесу в легенях дітей з гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ).

Мета роботи. Проаналізувати легеневі ускладнення та оцінити рівень IL-6 і TGF- β у конденсаті повітря, що видихається (КВП) та його прогностичне значення у дітей з ГЛЛ.
Матеріали та методи. Обстежено 40 дітей з ГЛЛ віком 6–17 років. Перша група включала дітей з вперше діагностованою ГЛЛ (n = 18). Друга група включала дітей у ремісії, які пройшли повний курс протоколів ALL IC BFM 2009 (n = 22). Контрольну групу склали 15 здорових дітей. Рівні IL-6 і TGF- β в КВП аналізували методом ELISA.

Результати та їх обговорення. Легеневі ускладнення спостерігалися у 82,5% дітей з ГЛЛ під час хіміотерапії та у 15,8% дітей у довгостроковій ремісії. Рівні IL-6 та TGF- β у КВП були значно вищими в обох групах з ГЛЛ, порівняно з контрольною групою: IL-6 p1-C = 0,000001; p2-C = 0,000000; TGF- β p1-C = 0,000014; p2-C = 0,009364. 1-ша група мала достовірно вищі рівні IL-6 та TGF- β в ЕВС, ніж 2-га група: IL-6 p1-2 = 0,000000; TGF- β p1-2 = 0,000141. Виявлена позитивна кореляція між рівнями IL-6 і TGF- β (r = 0,681176, p = 0,000001). Відповідно до ROC аналізу, рівень IL-6 у КВП, зібраний під час протоколу 1 > 47,64 пг/мл, може бути прогностичним для гострих легеневих ускладнень під час протоколів хіміотерапії (AUC 0,875; чутливість 75,0%; специфічність 100,0%). Рівень IL-6 > 49,96 пг/мл може прогнозувати пневмонію під час хіміотерапії (AUC 0,883; чутливість 100,0%; специфічність 81,82%). Рівень IL-6 після завершення курсу хіміотерапії > 23,64 пг/мл може прогнозувати легеневі ускладнення у дітей у довготривалій ремісії ГЛЛ (AUC 0,819; чутливість 75,00%; специфічність 81,82%). Рівень TGF- β у КВП після завершення протоколів хіміотерапії > 19,93 пг/мл може бути прогностичним для легеневих ускладнень у довготривалій ремісії ГЛЛ (AUC 0,896; чутливість 100,0%; специфічність 77,78%).

Висновки. Рівні IL-6 і TGF- β у КВП можуть бути прогностичними для визначення розвитку легеневих ускладнень у дітей з ГЛЛ.

Для цитування:

Макєєва Н.І., Коваль В.А. IL-6 і TGF- β як маркери пошкодження аерогематичного бар'єру у дітей з гострою лімфобластною лейкемією: клінічні та прогностичні аспекти. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023. Т. 31. № 2. С. 161–174. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.161-174>

Key words:

leukemia, pulmonary complications, blood-air barrier, cytokines, interleukin-6, transforming growth factor beta, pneumonia, fibrosis, children.

ABSTRACT

Background. Damage markers of blood-air barrier are important for studding pathological process in lungs in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL).
Purpose is to analyses pulmonary complications and to assess IL-6 and TGF- β levels in the exhaled breath condensate (EBC) in children with ALL and its prognostic value.

For correspondence:

Koval Victoria Andriivna
Kharkiv National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine, Department
of pediatrics №2;
4, Nauka Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: 1.victoria.koval@gmail.com

© Makieieva N.I., Koval V.A., 2023

Materials and Methods. 40 children with ALL aged 6–17 years were examined. 1st group included newly diagnosed ALL (n = 18). 2nd group involved ALL survivors who had completed course of ALL IC BFM 2009 protocols (n = 22). The control group consisted of 15 healthy children. The levels of IL-6 and TGF- β in the EBC were analyzed by ELISA.

Results and discussion. Pulmonary complications presented in 82.5% of children with ALL during chemotherapy and in 15.8% of ALL survivors. IL-6 and TGF- β levels in EBC were significantly higher in both ALL groups than control: IL-6 p1-C = 0,000001; p2-C = 0,000000; TGF- β p1-C = 0,000014; p2-C = 0,009364. 1st group had higher levels of IL-6 and TGF- β in the EBC than 2nd group: IL-6 p1-2 = 0,000000; TGF- β p1-2 = 0,000141. There was a positive correlation between IL-6 and TGF- β levels (r = 0.681176, p = 0.000001). According to ROC analysis, IL-6 level in EBC collected during Protocol 1 > 47.64 pg/ml can be prognostic for pulmonary complications during chemotherapy (AUC 0.875; Sensitivity 75.0%; Specificity 100,0%). Level of IL-6 > 49.96 pg/ml can predict pneumonia during chemotherapy (AUC 0.883; Sensitivity 100.00%; Specificity 81.82%). IL-6 level after the total course of chemotherapy > 23.64 pg/ml can predict pulmonary complications in ALL survivors (AUC 0.819; Sensitivity 75.00%; Specificity 81.82%). TGF- β level in EBC after the completion of chemotherapy > 19.93 pg/ml can be prognostic for pulmonary complications in ALL survivors (AUC 0.896; Sensitivity 100.00%; Specificity 77.78%).

Conclusions. IL-6 and TGF- β levels in EBC can be prognostic for pulmonary complications in children with ALL.

For citation:

Makieieva NI, Koval VA. IL-6 and TGF- β as markers of air-blood barrier damage in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical and prognostic aspects. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2023;31(2):161–174. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.161-174>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедр педіатрії Харківського національного медичного університету «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах», державний реєстраційний номер 0120U102471; термін виконання: 2020–2023 рр., керівник – доктор медичних наук, професор М.О. Гончарь.

Relationship with academic programs, plans and themes

The study is a part of scientific research work of the Departments of Pediatrics of the Kharkiv National Medical University on the topic: «Medical-biological adaptation of children with somatic pathology in modern conditions» state registration number 0120U102471; period: 2020-2023, head – Doctor of medical sciences, professor M.O. Gonchar.

ВСТУП

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) є найпоширенішою формою раку у дітей [1]. У останні десятиліття спостерігається значний прогрес у діагностиці та лікуванні цієї хвороби. Звіти *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), США свідчать про покращення прогнозу та виживаності у пацієнтів з гострою лейкемією, проте навіть пацієнти, які досягли ремісії в довготривалому періоді все ще мають вищу смертність порівняно із загальною популяцією [2]. Перебіг самої ГЛЛ та лікування цитотоксичними препаратами можуть спричинити серйозні ускладнення [3], які впливають як на прогноз основної хвороби [4], так і на якість життя пацієнтів [5]. Слід зазначити, що у певних випадках смертність від розвитку ускладнень може перевищувати смертність від рецидиву лейкемії [4]. Саме тому зростає увага до вивчення різних побічних ефектів, пов'язаних з ГЛЛ.

Серед найбільш характерних побічних ефектів слід виділити легеневі ускладнення на фоні гострого періоду лейкемії, що вимагають своєчасного діагностування та втручання [6, 7]. Легеневі ускладнення пов'язані як із перебігом основного захворювання, так і з впливом проведеної терапії. Серед основних факторів, що викликають дану категорію ускладнень слід зазначити імуносупресію та цитопенію [7, 8],

INTRODUCTION

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most prevalent form of childhood cancer [1]. In recent decades there is a significant progress in diagnosing and treating this disease. Surveillance, Epidemiology, and End Results, USA reports that there is an improvement in prognosis and survival in acute leukemia patients, but leukaemia survivors still have higher mortality rates than the general population [2]. The nature of ALL and the introduction of cytotoxic drugs during its treatment can cause serious complications [3], affecting the prognosis of the disease [4] and the quality of life of patients [5]. In fact, in certain instances, the mortality rate resulting from complications can surpass that of leukemia relapse [4]. Therefore, there has been a growing focus on studying the various adverse effects associated with ALL.

Among the frequent complications are acute pulmonary ones, which necessitate timely diagnosis and intervention [6, 7]. Pulmonary complications can arise from the progression of the underlying disease and the adverse effects of the treatment. These complications primarily occur due to immunosuppression and cytopenia [7, 8], the direct toxic impact of medications on lung tissue [9–11], bone marrow transplantation [12], and infiltration of the lungs by leukemic cells in the presence of hyperleukocytosis [13]. In the acute phase, lung infections

прямий токсичний вплив медикаментів на легеневу тканину [9–11], трансплантацію кісткового мозку [12], а також інфільтрацію легень бластними клітинами на фоні гіперлейкоцитозу [13]. У гострій фазі легеневої інфекції значно впливають на прогноз гострої лейкемії. Згідно з дослідженням *Torres-Flores J, Espinoza-Zamora R et al. (2020)*, легеневої інфекції виділялися як головна причина смертності від інфекційних ускладнень, та складала близько 67% від загальної кількості смертей [14]. Декілька досліджень підкреслюють, що ступінь тяжкості пневмонії та розповсюдження легневих інфільтратів під час індукційної фази хіміотерапії є значущими прогностичними факторами для ранньої летальності у пацієнтів з лейкемією [15, 16].

Більше того, слід підкреслити, що певні легеневі ускладнення можуть існувати протягом тривалого періоду у пацієнтів після досягнення ремісії гострої лейкемії [17, 18]. Результати ретроспективного когортного дослідження *Childhood Cancer Survivor Study* підтверджують, що дорослі, які у дитинстві хворіли на рак і досягли віку 45 років, частіше стикаються із хронічним кашлем, потребують додаткового кисню, розвивають фіброз легень та переносять повторні пневмонії порівняно зі своїми здоровими братами і сестрами [19]. Дослідження університетською лікарнею м. Осло (2018) серед виживших після гострої лімфобластної лейкемії 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 [20].

Аерогематичний бар'єр (АГБ) – це структурно-функціональна частина легенів, що складається з епітеліальних, інтерстиціальних та ендотеліальних компонентів. Цей бар'єр відіграє життєво важливу роль у підтримці газообміну (кисню та вуглекислого газу) між кровотоком і альвеолами [21]. 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, 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, а це призводить до формування рубцевої тканини і потовщення легневих мембран. Як наслідок, це призводить до ремоделювання бронхолегеневої структури та розвитку легневих захворювань, зокрема легеневого фіброзу [22–24].

Вивчення ультраструктурних особливостей, молекулярних компонентів, клітинних взаємодій і рівнів цитокінів, які беруть участь у формуванні та підтримці АГБ, має важливе значення для кращого розуміння патологічного процесу в легенях і його зв'язку з легневими ускладненнями у дітей з ГЛЛ.

Мета дослідження. Проаналізувати наявність легневих ускладнень на різних етапах захворювання та визначити рівні інтерлейкіну-6 (IL-6) і трансфор-

can significantly impact the prognosis of acute leukemia. *Torres-Flores J, Espinoza-Zamora R et al. (2020)* reported that lung infections were the most common reason for infection-related mortality, accounting for about 67% of all deaths from infectious complications [14]. Several studies have highlighted that the severity of pneumonia and the progression of lung infiltrates during the induction phase of chemotherapy are significant prognostic factors for early mortality in leukemia patients [15, 16].

Moreover, it is crucial to acknowledge that certain pulmonary complications can persist even long-term among acute leukemia survivors [17, 18]. A retrospective cohort study conducted across multiple institutions, known as the Childhood Cancer Survivor Study highlighted that pediatric cancer survivors, by the age of 45, are more likely to experience chronic cough, require supplemental oxygen, develop lung fibrosis, and suffer from recurrent pneumonia when compared to their unaffected siblings [19]. According to research conducted by Oslo University Hospital (2018), which focused on individuals who survived childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL), the findings revealed that the pulmonary function and cardiorespiratory fitness of the survivor group were generally lower than anticipated, even after an average period of 23 years following successful chemotherapy treatment [20].

Blood–air barrier (BAB) is a structural and functional part of the lungs with epithelial, interstitial and endothelial components. This barrier plays a vital role in maintaining the exchange of gases (oxygen and carbon dioxide) between the bloodstream and the alveoli [21]. On the background of BAB damage under the influence of unfavorable factors, pro-inflammatory cytokines (TNF α , interleukin IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-15, IL-23) are released, which activate the acute phase of inflammation. In response, anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10, IL-13) and growth factors (transforming growth factor TGF, vascular endothelial growth factor VEGF, epidermal growth factor EGF, connective tissue growth factor CTGF, fibroblast growth factor FGF, platelet growth factor PDGF) are activated, which suppress inflammation and initiate wound healing. This is a beneficial process in normal conditions that helps tissue repair after injury. However, in some cases, the level of anti-inflammatory and profibrotic factors expression is increased, leading to excessive fibroblast proliferation and collagen synthesis, leading to scar tissue and thickening of the lung membranes. As a result, it leads to remodeling of bronchopulmonary structure and the presence of pulmonary diseases, including pulmonary fibrosis [22–24].

The study of ultrastructural features, molecular components, cellular interactions and cytokine levels involved in forming and maintaining the blood-air barrier is essential for better understanding the pathological process in the lungs and its connection with pulmonary complications in children with ALL.

The objective of the study is to analyse pulmonary complications and to determine the levels of interleukin-6 (IL-6) and transforming growth

муючого фактора росту бета (TGF-β) у конденсаті повітря, що видихається (КВП), для визначення зв'язку із пошкодженням АГБ та їх потенційної прогностичної цінності для формування легеневих ускладнень у дітей з ГЛЛ.

factor-beta (TGF-β) to find relations with blood-air barrier damage and potential prognostic value for the formation of pulmonary complications in children with ALL.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

У нашому дослідженні ми обстежили 40 дітей (26 хлопчиків і 14 дівчаток) з ГЛЛ віком 6–17 років. Всі ці пацієнти перебували на лікуванні в гематологічному відділенні КНП «Міська дитяча клінічна лікарня № 16» Харківської міської ради, Україна. Контрольну групу склали 15 здорових за демографічною ознакою дітей, які звернулися до КНП «Міська дитяча поліклініка № 16» Харківської міської ради, України для планового медичного огляду або щеплення. У жодної дитини контрольної групи на момент обстеження не було гострих або хронічних захворювань дихальної системи.

Критеріями для включення в дослідження були встановлений діагноз ГЛЛ, вік 6–17 років, підписана згода батьків та/або пацієнтів. Критеріями виключення з дослідження були відмова батьків та/або пацієнтів підписати згоду, діти до 6 років, рецидив або вторинний ГЛЛ, діагностовані хронічні захворювання легень до початку ГЛЛ; будь-які спадкові захворювання, що призводять до зміни структури функціонування дихальної системи, в тому числі муковісцидоз; вроджений імунodefіцит.

40 обстежених дітей з ГЛЛ поділені на дві групи. Перша група – діти із вперше виявленим діагнозом ГЛЛ (n = 18). Друга група складалася з пацієнтів, які завершили повний курс хіміотерапії та мали ремісію протягом щонайменше двох років (n = 22). Пацієнти з рецидивом ГЛЛ або з вторинним ГЛЛ не були включені в дослідження через відмінності в протоколах лікування. У таблиці 1 подано загальну характеристику пацієнтів з ГЛЛ, залучених до дослідження.

In our study, we have examined 40 children (26 boys and 14 girls) with ALL aged 6–17 years. All these patients were treated in the hematological department of the Kharkiv Municipal Clinical Children's Hospital No 16, Ukraine. The control group consisted of 15 healthy demographically matched children who visited Kharkiv City Outpatient Hospital No 16, Ukraine for routine health control or vaccination. None of the children in the control group had any acute or chronic respiratory system diseases at the moment of examination.

The criteria for inclusion in the study were verified diagnosis of ALL, age 6–17 years, signed consent from parents, and/or patients. The criteria for exclusion in the study were refusal of the parents or/and patients to sign the consent, relapsed or secondary ALL, diagnosed chronic pulmonary diseases before the debut of ALL; any hereditary diseases that lead to changes in the structure of the functioning of the respiratory system, including cystic fibrosis; primary immune deficiency.

40 examined children with ALL consisted of 2 groups. 1st group involved newly diagnosed children with ALL (n = 18). 2nd group consisted of ALL survivors who had completed the total course of chemotherapy and had a remission for at least two years (n = 22). Neither patients with relapsed ALL nor with secondary ALL were included in the study due to differences in treatment protocols. Table 1 provides an overview of the general characteristics of the ALL patients included in the study.

Таблиця 1. Загальна характеристика досліджених хворих на ГЛЛ
Table 1. General characteristics of studied patients with ALL

Критерій Parameter	Всього / Total (n = 40)	Група 1 / Group 1 (n = 18)	Група 2 / Group 2 (n = 22)
Вік, Me (Uq; Lq) років Age, Me (Uq; Lq) years	9 (7; 14)	7 (6; 15)	9,5 (7; 13)
Стать, n / Gender, n			
жіноча / male	26	11	15
чоловіча / female	14	7	7
Імунофенотип, n / Immunophenotype, n			
B	36	15	21
T	4	3	1
Класифікація FAB, n / FAB classification, n			
L1	31	11	20
L2	9	7	2
Група ризику, n / Risk group, n			
Стандартна / Standard	29	12	17
Висока / High	11	6	5

Клінічний матеріал (КВП) для лабораторних досліджень відбирали в період з 01.09.2016 р. по 31.01.2019 р. Ведення хворих з вперше виявленим ГЛЛ (перша група) з реєстрацією частоти легеневих ускладнень та наслідків основного захворювання проводився з початку дослідження до січня 2022 р. Дані про діагноз та легеневі ускладнення дітей у довгостроковій ремісії

Clinical material (EBC) for laboratory tests has been collected in the period between September 1st, 2016 and January 31st, 2019. Management of the patients with newly diagnosed ALL (group 1) with recording the incidence of pulmonary complications and outcomes of the main disease has been held from the beginning of the study till January 2022. Data about diagnosis and

(група 2) були отримані ретроспективно шляхом вивчення їх історій хвороби. Жодна із спостережуваних легеневих патологій не мала походження від COVID-19, що підтверджено негативним тестом.

Діагностика та лікування дітей з ГЛЛ

Діти, включені в дослідження, проходили діагностику та лікування згідно з рекомендаціями, викладеними в протоколі «*Acute Lymphoblastic Leukaemia Intensive Chemotherapy Berlin Frankfurt Munich 2009*» (ALL IC BFM 2009) [25]. Діагноз ГЛЛ підтверджувався, якщо кількість бластів у кістковому мозку перевищувала 25%. Діагностична оцінка включала дослідження периферичної крові та мазків кісткового мозку відповідно до *French-American-British (FAB)* критеріїв, а також імунофенотипування та хромосомний аналіз.

На основі протоколу ALL IC BFM 2009 пацієнти з ГЛЛ були класифіковані в різні групи ризику. Незалежно від групи ризику усі діти з ГЛЛ починали хіміотерапію з індукційної фази (*Protocol I*). Після фази індукції дітям проводили консолідаційну терапію; для груп низького та середнього ризику це був протокол *M*, тоді як діти високого ризику 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.

Збір конденсату повітря, що видихається

КВП збирали за допомогою спеціального приладу, модифікованого на базі кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету (патент № 108795). Цей пристрій розроблено з використанням портативної скляної U-подібної трубки відповідно до стандартів збору матеріалів. Пристрій містить механізм охолодження з використанням суміші холодоагентів, який підтримує температурний діапазон від -5°C до -10°C . Повітря, що видихається, перетворюється на краплі КВП у скляній трубці [26]. 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 зберігали при температурі -70°C . Пристрій має ручне регулювання температури та вимагає належного очищення між послідовними випробуваннями. Усі зразки КВП були зібрані між 08:30 і 09:30 ранку. Техніка є неінвазивною та нетравматичною. Під час цієї процедури за 12–18 хвилин можна отримати до 0,4–1,0 мл конденсату для наступного біохімічного аналізу. Діти молодше шести років були критерієм виключення через відмінності в методі збору КВП у різному віці та можливі проблеми з правильним дотриманням інструкцій у дітей молодшого віку, щоб уникнути діагностичних помилок і можливих відмінностей у рівнях маркерів з цих причин.

У дітей із вперше діагностованою ГЛЛ (перша група) КВП збирали під час індукційної ремісії (протокол 1) у період без ознак легеневих ускладнень і критичної нейтропенії між 7-м і 14-м днями хіміотерапії. У дітей в довгостроковій ремісії (друга група) КВП збирали під час планового відвідування гематологічного відділення після повного курсу хіміотерапії.

pulmonary complications of ALL survivors (group 2) have been received retrospectively by studying their case histories. None of the observed pulmonary pathology was of COVID-19 origin, that was confirmed by negative test.

Diagnosis and treatment of children with ALL

The children included in the study underwent diagnosis and treatment following the guidelines outlined in the «*Acute Lymphoblastic Leukaemia Intensive Chemotherapy Berlin Frankfurt Munich 2009*» protocol (ALL IC BFM 2009) [25]. The diagnosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL) was confirmed if the blast count in the bone marrow exceeded 25%. Diagnostic assessments included the examination of peripheral blood and bone marrow smears according to the French-American-British criteria, as well as immunophenotyping and chromosomal analyses.

Based on the ALL IC BFM 2009 protocol, patients with ALL were classified into different risk groups. Regardless of the risk group, all children with ALL commenced their chemotherapy treatment with an induction phase (Protocol I). Following the induction phase, children underwent consolidation therapy; for low and intermediate-risk groups, it was protocol *M*, while high-risk children followed the *HR* (high-risk) protocol. Subsequently, all ALL children, irrespective of their initial risk group, underwent re-induction treatment (Protocol II). Maintenance treatment was initiated 14 days after the completion of the re-induction phase.

Collection of exhaled breath condensate

The EBC was taken using a special device, modified on the basis of the Department of Pediatrics N 2 of Kharkiv National Medical University (patent No. 108795). This device was designed using a portable U-form glass tube according to material collection standards. The device incorporated a cooling mechanism using a mixture of refrigerants, which maintained a temperature range of -5°C to -10°C . The exhaled air was converted into EBC droplets within the glass tube [26]. EBC was collected through systems with a single-use mouthpiece connected to a one-way exhalation valve to prevent the effects of inhaling the condensate. After collection, the glass tube was detached, and the EBC samples were immediately stored at -70°C . The device had manual control for temperature regulations and necessitated proper cleaning between consequent trials. All samples of EBC were collected between 8:30 and 09:30 a.m. The technique is non-invasive and non-traumatic. During this procedure, it is possible to obtain up to 0.4–1.0 ml of condensate in 12–18 minutes for the following biochemical analysis. Children less than six years were an exclusion criterion due to differences in the method of collecting EBC in different ages and possible problems in following instructions correctly in younger children to avoid diagnostic mistakes and possible differences in the cytokines levels for these reasons.

In children with newly diagnosed ALL (1st group) EBC was collected during induction remission (Protocol 1) in a period without signs of pulmonary complications and critical neutropenia between the 7th and 14th day of chemotherapy. In ALL survivors (2nd group) the EBC was collected during their planned visit to the hematological department after a complete course of chemotherapy.

Оцінка IL-6, TGF- β

IL-6 у КВП аналізували імуноферментним аналізом (ELISA) з використанням комерційних наборів (Human IL-6, «Вектор Бест Україна», каталожний номер: 8768). Рівні TGF- β у КВП аналізували методом ELISA з використанням комерційних наборів (Human TGF- β 1, eBioscience (Bender MedSystems), каталожний номер: BMS249, США) відповідно до інструкцій виробника.

Статистичний аналіз

STATISTICA 8 (Tulsa, OK) і MedCalc 17.2 використовувалися для аналізу статистичних даних. Для перевірки розподілу за законом Гауса використано тест Шапіро–Вілкі. Враховуючи, що вибірки мали ненормальний розподіл, медіана (Me) та інтерквартильний діапазон [Lq – нижній квантиль; Uq – верхній квантиль] були визначені для статистичного аналізу. 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 кількома незалежними групами використовували шкалу Краскела–Уолліса (KW). У цьому випадку відмінності вважалися суттєвими з поправкою Бонферроні. Для визначення кореляції між параметрами був застосований 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.

Схвалення з питань етики та згода на участь

Кожен учасник дослідження та його/її батьки були проінформовані про характер дослідження. Отримано інформовану згоду на участь у дослідженні від батьків усіх пацієнтів та пацієнтів віком 14–17 років. Дослідження було схвалено Комітетом з етики та біоетики Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (Протокол № 8 від 5 жовтня 2016 р.) та проводилося відповідно до Гельсінської декларації (1975).

Assessment of IL-6, TGF- β

IL-6 in EBC were analyzed by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique using commercial kits (Human IL-6, «Vector Best Ukraine», catalog number: 8768). TGF- β levels in EBC were analyzed by the ELISA technique using commercial kits (Human TGF- β 1, eBioscience (Bender MedSystems), catalog number: BMS249, USA) according to the manufacturer's instructions.

Statistical analysis

STATISTICA 8 (Tulsa, OK) and MedCalc 17.2 have been used for statistical data analyses. The Shapiro–Wilks test has been used to verify the distribution according to the Gauss law. Considering that the samples had a non-normal distribution, the median (Me) and interquartile range [Lq – lower quartile; Uq – upper quartile] were determined for the statistical analysis. A non-parametric Mann–Whitney (MW) U-test was used to compare two independent samples. The difference in the parameters has been considered significant at $p < 0.05$. The Kruskal–Wallis (KW) was used for testing statistically significant differences among multiple independent groups. In this case, the differences were considered significant with the Bonferroni correction. The Spearman correlation analysis (r) determined the correlation between parameters. It was considered to indicate a statistically significant at $p < 0.05$. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn for variables to determine the optimal «cut-off» values to predict an endpoint and assess the method's sensitivity and specificity. The area under the ROC curve (AUC) represents the overall ability of the classifier to discriminate between the two categories. A perfect classifier would have an AUC of 1.0, indicating perfect discrimination, while a random classifier would have an AUC of 0.5, indicating no discrimination.

Ethics approval and consent to participate

Each study participant and his /her parents were informed about the nature of the study. Informed consent for participation in the study from the parents of all patients and patients aged 14–18 was obtained. The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of Kharkiv National Medical University, Ukraine (Protocol No. 8 of 5th October 2016) and was conducted according to Helsinki Declaration (1975).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні взяли участь 40 дітей віком від 6 до 17 років з діагнозом ГЛЛ. Слід зазначити, що серед учасників спостерігалось значне переважання хлопчиків, ніж дівчат ($p = 0,0385$). Крім того, усі пацієнти в дослідженні належали до європеїдної раси. Дослідження кісткового мозку виявило значне переважання В-клітинної ГЛЛ ($p = 0,0002$) серед дітей, включених у дослідження. Крім того, більшість дітей були віднесені до стандартної групи ризику ($p = 0,0067$). На жаль, двоє дітей першої групи мали летальні наслідки внаслідок прогресування ГЛЛ.

У дітей обох груп ми реєстрували всі легеневі захворювання, що виникали в різні періоди ГЛЛ. Деякі діти мали більше одного легеневого усклад-

RESULTS AND DISCUSSION

The study involved a total of 40 children from 6 to 17 years old, who were diagnosed with ALL. It was notable that there was a significant prevalence of boys than girls ($p = 0.0385$) among the participants. Furthermore, all the patients in the study were of Caucasian ethnicity. The bone marrow examination revealed a significant predominance of B cell lineage ALL ($p=0.0002$) among the children included in the study, indicating the importance of this subtype in the development of the disease. Additionally, the majority of children were categorized into the standard risk group ($p=0.0067$). Unfortunately, two children in the first group had fatal outcomes due to ALL progression.

We recorded all pulmonary that occur in different periods of ALL in children of both groups. Some children

нення. Частота виявлених легеневих ускладнень представлена в таблиці 2.

had more than one lung complication. The frequency of detected pulmonary complications is presented in table 2.

Таблиця 2. Легеневі ускладнення у дітей із ГЛЛ
Table 2. Pulmonary complications in children with ALL

Ускладнення Complications	Всього / Total (n = 40)		Під час хіміотерапії During chemotherapy	Після повного курсу хіміотерапії After complete course of chemotherapy
	n	%	n	n
Гострий бронхіт / Acute bronchitis	23	57.5	23	–
Повторні епізоди гострого бронхіту Recurrent episodes of acute bronchitis	5	12.5	3	2
Обструкція / Wheezing	9	22.5	9	–
Бронхіальна астма / Asthma	3	7.5	–	3
Пневмонія / Pneumonia	18	45.0	18	–
Інтерстиціальна пневмонія Interstitial pneumonia	1	2.5	1	–
Плеврит / Pleurisy	1	2.5	1	–
Пневмоторакс / Pneumothorax	3	7.5	3	–
Фіброз легень / Lung fibrosis	2	5,0	–	2
Дихальна недостатність Respiratory failure	6	15.0	6	–
Всього / Total	33	82.5	33	6

Дослідження виявило високу поширеність легеневих ускладнень, які уражували приблизно 82,5% дітей з діагнозом ГЛЛ на різних стадіях захворювання. Ці легеневі ускладнення проявлялися в різних формах. Найчастішими ускладненнями були гострий бронхіт (57,5%), пневмонія (45,0%), обструкція (22,5%). Серед 23 дітей з гострим бронхітом у 5 дітей спостерігалися повторні епізоди. Що стосується випадків пневмонії, то слід зазначити тенденцію до швидкого прогресування легеневих інфільтратів. Пневмонія ускладнилася плевритом в 1 випадку та пневмотораксом у 3 випадках. Дихальна недостатність була у 6 випадках. Під час протоколу HR був 1 випадок інтерстиціальної пневмонії. Серед 9 дітей із епізодами обструкції бронхіальна астма була діагностована у 3 випадках. Важливо, що у жодного з цих дітей не було епізодів обструкції дихання до початку ГЛЛ.

Під час проведення протоколів хіміотерапії ALIC BFM 2009 часто спостерігалися гострі легеневі ускладнення, які уражували 82,5% дітей. Частота найбільш поширених легеневих ускладнень та їх розподіл за протоколами лікування наведено на рис. 1.

Навіть серед дітей у довготривалій ремісії після закінчення хіміотерапевтичного лікування при ГЛЛ значна частина пацієнтів продовжувала відзначати скарги з боку дихальної системи. Варто зазначити, що легеневі ускладнення виникали приблизно у 15,80% всіх досліджених дітей, які успішно завершили хіміотерапію. Ці ускладнення охоплювали різноманітні захворювання дихальної системи, зокрема 2 випадки легеневого фіброзу, 3 випадки бронхіальної астми та 3 випадки з повторювальними епізодами гострого бронхіту.

У наступному етапі нашого дослідження ми оцінили рівень IL-6 та TGF- β в КВП у досліджених дітей. Статистичні показники рівнів IL-6 та TGF- β в КВП наведені у таблиці 3.

Згідно з нашими результатами, було виявлено статистично значуще збільшення рівнів IL-6 та TGF- β в КВП

The study revealed a high prevalence of pulmonary complications, affecting approximately 82.5% of children diagnosed with ALL at different stages of the disease. These pulmonary complications manifested in various forms. The most frequent complications included acute bronchitis (57.5%), pneumonia (45.0%), and wheezing (22.5%). Among 23 children with acute bronchitis, 5 children had recurrent episodes. As for cases of pneumonia, it should be noted that there was a tendency for rapid progression of pulmonary infiltrates. Cases of pneumonia were complicated by pleurisy in 1 case and pneumothorax in 3 cases. Respiratory failure was present in 6 cases. There was 1 case of interstitial pneumonia during HR protocol. Among 9 children with wheezing the, asthma was diagnosed in 3 cases. Importantly, none of these children had experienced wheezing episodes prior to the onset of ALL.

During the ALIC BFM 2009 chemotherapy protocols, acute pulmonary complications were frequently observed, affecting 82.5% of children. The incidence of most common pulmonary complications and their distribution according to the protocols of treatment is highlighted in figure1.

Even among survivors of ALL, who achieved remission following a comprehensive course of chemotherapy protocols, a notable proportion continued to experience respiratory complaints. Notably, pulmonary complications persisted in approximately 15.80% of all examined children who had completed the chemotherapy regimen. These complications encompassed a range of respiratory conditions, with 2 cases of lung fibrosis, 3 cases of bronchial asthma, and 3 cases characterized by recurring episodes of acute bronchitis.

As a next step of our study, we assessed the level of IL-6 and TGF- β in the EBC in examined children. Statistical parameters of IL-6, TGF- β levels in the EBC are presented in table 3.

According to our results, the statistically significant increase in the level of IL-6 and TGF- β in EBC in both

в обох групах пацієнтів з ГЛЛ порівняно з контрольною групою: IL-6 MW U-тест $p_{1-C} < 0,001$; $p_{2-C} = 0,001$; TGF- β MW U-тест $p_{1-C} < 0,001$; $p_{2-C} = 0,009364$.

ALL groups compared with the control group has been detected: IL-6 MW U-test $p_{1-C} < 0,001$; $p_{2-C} < 0,001$; TGF- β MW U-test $p_{1-C} < 0,001$; $p_{2-C} = 0,009364$.

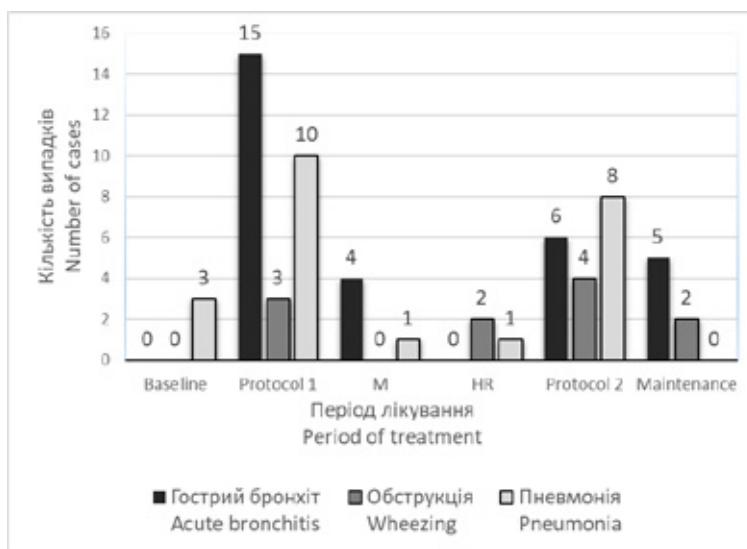


Рис. 1. Кількість випадків із найбільш поширеними легеневиими ускладненнями у дітей з ГЛЛ (n = 40) на початку основного захворювання (Baseline) та на різних етапах протоколу ALL IC BFM 2009, який складається з індукції (Protocol 1), консолідації (M для групи стандартного ризику, HR для групи високого ризику), ре-індукції (Protocol 2) і підтримуючої терапії (Maintenance)

Fig. 1. Number of cases with most common pulmonary complications in children with ALL (n = 40) at the onset of main disease (Baseline) and at different stages of ALL IC BFM 2009 protocol, which consists of induction (Protocol 1), consolidation (protocol M for standard risk group, HR for high risk group) re-induction (protocol 2) periods and maintenance treatment

Таблиця 3. Концентрація IL-6, TGF- β в КВП у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію та групи контролю, пг/мл
Table 3. Concentration of IL-6, TGF- β in the EBC in children with acute lymphoblastic leukemia and control group, pg/ml

Показник / Parameter		Група 1 / Group 1	Група 2 / Group 2	Контроль / Control
IL-6	Me	51,64	19,96	8,12
	Lq	47,12	18,14	7,02
	Uq	60,00	23,16	9,45
KW H = 46.50148 p = 0.0000 MW U-test $p_{1-C} = 0,000001$; $p_{2-C} = 0,000000$; $p_{1-2} = 0,000000$.				
TGF- β	Me	33,22;	18,49	15,22
	Lq	21,69	15,00	13,88
	Uq	47,11	20,11	16,00
KW H = 25.99770; p = 0.0000 MW U-test $p_{1-C} = 0.000014$; $p_{2-C} = 0.009364$; $p_{1-2} = 0.000141$.				

Також виявлено, що у дітей з ГЛЛ на фоні хіміотерапії (група 1) рівень IL-6 і TGF- β в КВП значно вищий, ніж у дітей в ремісії після завершення хіміотерапії (група 2): IL-6 MW U-тест $p_{1-2} < 0,001$; TGF- β MW U-тест $p_{1-2} < 0,001$. Хоча спостерігалось зниження рівня цитокінів у довгостроковій ремісії після завершення хіміотерапії, вони не досягали нормальних показників здорових дітей.

Наші дані виявили позитивну кореляцію між рівнями IL-6 і TGF- β у дітей з ГЛЛ ($r = 0,693927$, $p < 0,001$).

Для оцінки прогностичної цінності досліджуваних маркерів IL-6 та TGF- β було проведено ROC-аналіз (табл. 4). Ми оцінювали рівні досліджуваних маркерів на початку хіміотерапії та їх зв'язок із легеневиими ускладненнями під час протоколу ALL IC BFM 2009. Оскільки пневмонія є одним із найважчих легеневиих ускладнень і може впливати на виживання дітей з ГЛЛ [15, 16], ми окремо оцінили зв'язок між цитокінами та цією патологією.

Also, it was found that children with ALL on the background of chemotherapy (group 1) had significantly higher levels of IL-6 and TGF- β in the EBC than ALL survivors who had completed chemotherapy (group 2): IL-6 MW U-test $p_{1-2} < 0,001$; TGF- β MW U-test $p_{1-2} = < 0,001$. Although there was a decrease in cytokine levels in long-term remission after completing chemotherapy, they did not reach the normal range observed in healthy children.

Our data showed a positive correlation between IL-6 and TGF- β levels in children with ALL ($r = 0,693927$, $p < 0,001$).

To assess the prognostic value of studied markers IL-6 and TGF- β the ROC analysis was conducted (Table 4). We assessed the levels of studied markers in the beginning of chemotherapy and their relations with pulmonary complications during ALL IC BFM 2009 protocol. As pneumonia is one of the most severe pulmonary complications and it can influence on survival rate [15, 16] we assessed the relation between cytokines and this pathology separately.

Таблиця 4. Показники ROC-аналізу IL-6, TGF- β в КВП та наявність легеневих ускладнень у дітей з ГЛЛ
Table 4. ROC indicators of IL-6, TGF- β in the EBC and presence of pulmonary complications in children with ALL

Маркер Marker	Легеневі ускладнення Pulmonary complications	AUC	«cut-off» point, pg/ml	Se, %	95% CI	Sp, %	95% CI	+ LR	- LR
КВП, зібраний під час Protocol 1 EBC collected during Protocol 1									
IL-6	Усі гострі легеневі ускладнення під час хіміотерапії All acute pulmonary complications during chemotherapy	0,875	> 47,64	75,00	47,6–92,7	100,00	15,8–100,0	0,00	0,25
	Пневмонія // Pneumonia	0,883	> 49,96	100,00	59,0–100,0	81,82	48,2–97,7	5,50	0,00
TGF- β	Усі гострі легеневі ускладнення під час хіміотерапії All acute pulmonary complications during chemotherapy	0,594	\leq 29,86	43,75	19,8–70,1	100,00	15,8–100,0	0,00	0,56
	Пневмонія // Pneumonia	0,610	> 33,16	71,43	29,0–96,3	63,64	30,8–89,1	1,96	0,45
КВП, зібраний після повного курсу хіміотерапії EBC collected after total course of chemotherapy									
IL-6	Стойкі легеневі ускладнення у тривалій ремісії Persistent pulmonary complications in long-term remission	0,819	> 23,64	75,00	19,4–99,4	100,00	81,5–100,0	0,00	0,25
TGF- β		0,896	> 19,93	100,00	39,8–100,0	77,78	52,4–93,6	4,50	0,00

Було визначено, що рівень IL-6 у КВП, зібраних під час Protocol 1, вищий за 47,64 пг/мл, може бути прогностичним для розвитку гострих легеневих ускладнень під час протоколів ALL IC BFM 2009 (AUC 0,875; чутливість 75,0%; специфічність 100,0%). Рівень IL-6 вище 49,96 пг/мл може свідчити про можливість розвитку пневмонії під час хіміотерапії (AUC 0,883; чутливість 100,00%; специфічність 81,82%).

Крім того, ми оцінили зв'язок між рівнями IL-6 і TGF- β після повного курсу хіміотерапії та стійких легеневих ускладнень у дітей в довготривалій ремісії. Концентрація IL-6 після загального курсу хіміотерапії більше 23,64 пг/мл може прогнозувати стійке легенеve ускладнення у дітей у довготривалій ремісії ГЛЛ (AUC 0,819; чутливість 75,00%; специфічність 81,82%). Рівень TGF- β у КВП після завершення протоколів хіміотерапії вище 19,93 пг/мл може бути прогностичним для наявності легеневих ускладнень у довготривалій ремісії ГЛЛ (AUC 0,896; Чутливість 100,00%; Специфічність 77,78%).

Незважаючи на прогрес у лікуванні лейкемії, ускладнення залишаються серйозною проблемою в гематологічній практиці. У зв'язку з цим збільшується кількість досліджень, спрямованих на вивчення ускладнень, пов'язаних з гострою лейкемією [3–5]. Наше дослідження зосереджено саме на легеневих ускладненнях у дітей з ГЛЛ.

Результати дослідження вказують на те, що легеневі ускладнення є поширеними у дітей з ГЛЛ, головним чином виникають під час гострої фази хіміотерапії, що співпадає з наявними літературними даними [3, 4, 6]. Ґрунтуючись на динамічному спостереженні наших досліджуваних пацієнтів та їх медичної документації, ми спостерігали 82,5% легеневих ускладнень протягом даного періоду. Найбільш поширеними гострими ускладненнями були гострий бронхіт, пневмонія та епізоди обструкції. Слід зазначити, що зафіксовані пневмонії мали тенденцію до швидкого прогресування, що відповідає даним із попередніх досліджень [7, 8]. Один зафіксований випадок інтерстиціальної пнев-

It was determined that the IL-6 level in EBC collected during Protocol 1 higher than 47.64 pg/ml can be prognostic for the development of acute pulmonary complications during ALL IC BFM 2009 protocols (AUC 0.875; Sensitivity 75.00%; Specificity 100%). Level of IL-6 higher than 49.96 pg/ml can be indicative of pneumonia during chemotherapy (AUC 0.883; Sensitivity 100.00%; Specificity 81.82%).

In addition, we assessed the relations between IL-6 and TGF- β levels after the total course of chemotherapy and persistent pulmonary complications in ALL survivors. The concentration of IL-6 after the total course of chemotherapy more than 23.64 pg/ml can predict persistent pulmonary complication in ALL survivors (AUC 0.819; Sensitivity 75.00%; Specificity 81.82%). The level of TGF- β in the EBC after the completion of chemotherapy protocols higher than 19.93 pg/ml can be prognostic for the presence of pulmonary complications in ALL survivors (AUC 0.896; Sensitivity 100.00%; Specificity 77.78%).

Despite the advances in leukemia treatment, complications remain a significant concern in hematological practice. As a result, an increasing number of studies are being conducted to investigate the complications associated with acute leukemia [3, 4, 5]. Our study focuses specifically on pulmonary complications in children with ALL.

Our findings indicate that pulmonary complications are common in children with ALL, primarily occurring during the acute phase of chemotherapy treatment, which aligns with existing literature data [3, 4, 6]. Based on the dynamic management of our studied patients and their medical records, we observed a frequency of 82.5% for pulmonary complications during this period. The most prevalent acute complications included acute bronchitis, pneumonia, and wheezing. Notably, observed cases of pneumonia tended to progress rapidly, which corresponds with previous studies [7, 8]. A single case of interstitial pneumonia was likely induced by chemotherapy toxicity. It developed during the HR protocol,

монії, ймовірно, був спричинений токсичною дією хіміотерапії. Дане ускладнення розвинулося під час протоколу HR, який включає такі препарати як метотрексат (MTX) і цитозин-арабінозид (ARA-C), які, як відомо, мають легеневу токсичність [10, 11].

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 [27, 28]. У нашому дослідженні частота легневих ускладнень після завершення хіміотерапії становила 15,8% серед усіх обстежених дітей з ГЛЛ. Відмінності у зразках пацієнтів можуть пояснити відмінності в цій частоті. Ці ускладнення включали фіброз легень, астму та повторні епізоди гострого бронхіту. Варто відзначити, що серед 3 дітей, у яких сформувалася бронхіальна астма, у жодного з них не було епізодів обструкції до початку ГЛЛ. Цей факт свідчить про зв'язок між ГЛЛ з її лікуванням і подальшим розвитком хронічного запалення дихальних шляхів і гіперчутливості бронхів. У нашій виборці у 2 випадках виявлено фіброз легень, що, ймовірно, пов'язано з токсичністю хіміотерапії [9]. Це серйозне ускладнення, яке може суттєво вплинути на стан дихальної системи та загальне самопочуття. Незважаючи на те, що рівень захворюваності не був високим, наявність випадків фіброзу легень підкреслює необхідність ретельного моніторингу та лікування легневих ускладнень у дітей, які проходять хіміотерапію при ГЛЛ.

IL-6 визнано ключовим фактором як у гострому, так і в хронічному запаленні легень. Він виділяється у відповідь на інфекції та пошкодження тканин і сприяє захисту організму, стимулюючи реакції гострої фази, кровотворення та імунні реакції [29]. Підвищені рівні запального цитокіну IL-6, які спостерігаються в нашому дослідженні, підтверджують наявність активного запального процесу у АГБ. З іншого боку, 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 [24]. Підвищення рівня профібротичного фактора TGF- β в наших досліджуваних групах свідчить про активацію міофібробластів і ремоделювання АГБ. Пошкодження АГБ, підтвержене високими рівнями IL-6 і TGF- β , стає фоном для формування легневих ускладнень. Роль IL-6 і TGF- β у легневій патології також згадується у попередніх дослідженнях. Літературний огляд, зроблений Laskin DL, Malaviya R et al. (2019) зазначає, 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 [22]. Saito A, Horie M et al. (2018) зазначили, що підвищення рівня TGF- β спостерігається при основних легневих захворюваннях, включаючи легневий фіброз, емфізему, бронхіальну астму та рак легень [24]. Автори Xu C, Shang Z, Najafi M. (2022) описали пневмоніт і фіброз легень у пацієнтів після лікування раку та вважають TGF- β маркером пізньої фази ураження легень і формування фіброзу легень [9]. Відповідно до даних Karakioulaki M, Stolz D. (2019) IL-6 як фактор запалення виявився перспективним для точної діагностики та стратифікації ризику пневмонії [30].

which included such drugs as methotrexate (MTX) and cytosine arabinoside (ARA-C) that are known to have pulmonary toxicity [10, 11].

According to the available studies, the prevalence of distant pulmonary complications in pediatric cancer survivors ranges from 45.5% to 84.1%, with only 8% of cases being clinically detected [27, 28]. In our study, the frequency of pulmonary complications after the completion of chemotherapy was 15.80% among all examined children with ALL. Differences in patient samples can explain differences in this frequency. These complications included lung fibrosis, asthma, and recurrent episodes of acute bronchitis. It is worth noting that among 3 children that formed bronchial asthma, none had any wheezing episodes before the debut of ALL. This fact suggests an association between ALL with its treatment and the subsequent development of chronic airway inflammation and hypersensitivity of bronchi. In our samples, lung fibrosis was detected in 2 cases that are probably related to chemotherapy toxicity [9]. It is a severe complication that can significantly impact their respiratory health and overall well-being. Even though the incidence rate was not high, lung fibrosis highlights the need for careful monitoring and management of pulmonary complications in children undergoing chemotherapy for ALL.

IL-6 is recognized as a key player in both acute and chronic lung inflammation. It is produced in response to infections and tissue injuries and contributes to host defense by stimulating acute phase responses, hematopoiesis, and immune reactions. [29]. The elevated levels of the inflammatory cytokine IL-6 observed in our study confirm the presence of an active inflammatory process at the blood-air barrier. On the other hand, TGF- β a key cytokine involved in tissue repair and fibrosis. Chronic lung inflammation can contribute to the accumulation of extracellular matrix components, leading to tissue remodeling and fibrotic changes [24]. The increased levels of the profibrotic factor TGF- β in our study groups suggest the activation of myofibroblasts and remodeling of the BAB. Damage of BAB proven by high levels of IL-6 and TGF- β becomes a background for forming pulmonary complications. The role of IL-6 and TGF- β in pulmonary pathology is also mentioned in previous studies. The review made by Laskin DL, Malaviya R et al. (2019) declare that hyperactivation of M1 or M2 macrophages and increased levels of cytokines, including IL-6 and TGF- β on the background of pulmonary toxicants leads to acute lung injury and/or induce chronic lung disease such as fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease and asthma [22]. Saito A, Horie M et al. (2018) noted that increased levels of TGF- β is observed in major pulmonary diseases, including pulmonary fibrosis, emphysema, bronchial asthma, and lung cancer [24]. Authors Xu C, Shang Z, Najafi M. (2022) described pneumonitis and lung fibrosis in patients following cancer therapy and consider TGF- β as a marker of late phase of lung injury and formation of lung fibrosis [9]. According to the review by Karakioulaki M, Stolz D. (2019) IL-6 as an inflammatory factor appeared to be promising for the accurate diagnosis and risk stratification of pneumonia [30].

The highest levels of IL-6 and TGF- β in EBC were expectedly detected in the group of children with ALL receiving chemotherapy. This finding supports the hypothesis of a detrimental effect of ALL and chemotherapy

Найвищі рівні IL-6 і TGF- β в КВП очікувано були виявлені в групі дітей з ALL, які отримували хіміотерапію. Це відкриття підтверджує гіпотезу про шкідливий вплив ГЛЛ та хіміотерапії на цілісність АГБ в легенях, що врешті-решт сприяє високій частоті легеневих ускладнень. Крім того, навіть після завершення протоколу хіміотерапії та досягнення ремісії, а також значного зниження цих маркерів після хіміотерапії, у дітей у довготривалій ремісії ГЛЛ все ще відзначаються значно підвищені рівні IL-6 і TGF- β у КВП порівняно зі здоровими дітьми. Ці результати вказують на збереження хронічного запалення та значне ремоделювання бронхолегеневої системи, незважаючи на успішне лікування основного захворювання.

Проведені нами ROC-аналізи показали, що IL-6 може слугувати прогностичним маркером для гострих легеневих ускладнень під час протоколів хіміотерапії та віддалених легеневих ускладнень у довготривалій ремісії ГЛЛ. Крім того, рівень IL-6 на початку лікування продемонстрував потенціал для прогнозування пневмонії, яка є одним із найважчих і прогностично значущих ускладнень [15, 16]. Рівень TGF- β після повного курсу хіміотерапії може бути прогностичним для стійких легеневих ускладнень у довготривалій ремісії ГЛЛ. Результати ROC-аналізу підтверджують зв'язок між рівнями IL-6 і TGF- β в КВП та формуванням легеневих ускладнень. Розуміння прогнозу легеневих ускладнень у дітей з ГЛЛ може дозволити медичним фахівцям здійснювати своєчасне втручання, уважно стежити за станом дихальної системи дитини та потенційно покращити показники виживання та якості життя у довготривалій ремісії ГЛЛ.

На відміну від попередніх досліджень, наше дослідження унікально визначило рівні IL-6 і TGF- β у дітей з ГЛЛ та їх зв'язок із легеневиими ускладненнями на різних стадіях дитячої ГЛЛ. Поєднання високих рівнів IL-6 і TGF- β і високої частоти легеневих ускладнень у дітей з ГЛЛ дозволяє нам припустити можливість зв'язку між дисфункцією епітеліального та інтерстиціального шарів АГБ та ураженням легень у дітей з ГЛЛ.

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 ГЛЛ є порівняно рідкісним захворюванням. Тому подальші дослідження можуть бути корисними для більш поглибленого вивчення проблеми.

on the integrity of the blood-air barrier in the lungs, ultimately contributing to the high incidence of pulmonary complications. Furthermore, even after completing the chemotherapy protocol and achieving remission, and a significant decrease in these markers after chemotherapy, ALL survivors continued to exhibit significantly elevated IL-6 and TGF- β levels in the EBC compared to healthy children. These findings indicate the persistence of chronic inflammation and significant remodeling of the bronchopulmonary system, despite successful treatment of the underlying disease.

Our conducted ROC analyses revealed that IL-6 can serve as a predictive marker for acute pulmonary complications during chemotherapy protocols and distant pulmonary complications in ALL survivors. Additionally, IL-6 levels at the beginning of treatment showed the potential to predict pneumonia, which is one of the most severe and prognostically significant complications [15, 16]. The level of TGF- β after the total course of chemotherapy can be prognostic for persistent pulmonary complications in ALL survivors. The ROC-analysis results confirm the relation between IL-6 and TGF- β levels in EBC and the formation of lung complications. Understanding the prognosis of pulmonary complications in children with ALL can allow healthcare providers to implement timely interventions, closely monitor the child's respiratory health, and potentially improve the survival rates and quality of life of ALL survivors.

In contrast to previous studies, our research uniquely examined the levels of IL-6 and TGF- β in children with ALL and their association with pulmonary complications at different stages of pediatric ALL. The combination of high levels of IL-6 and TGF- β and high incidence of pulmonary complication in ALL children allows us to suggest the possibility of a relation between the dysfunction of the epithelial and interstitial layers of the blood-air barrier and lung involvement in children with ALL.

Our study has several limitations. We could not prove whether recorded pulmonary complications are connected with the course of the main disease or toxic effects of cytostatic therapy, and we could only suggest. It is because these factors influence the same time period, and symptoms of most of them are not specific. Another limitation is connected with a small sample of patients because ALL is a comparatively rare disease. Therefore, further studies can be helpful for a more in-depth study of the problem.

ВИСНОВКИ

Результати нашого дослідження свідчать про значну поширеність легеневих ускладнень у дітей, які страждають на ГЛЛ. Зокрема, виявлено, що під час гострої фази хіміотерапії ці ускладнення виникають у 82,5% дітей, а також спостерігаються у 15,8% дітей під час тривалої ремісії.

Нами виявлено значне підвищення рівнів IL-6 і TGF- β у дітей з ГЛЛ під час хіміотерапії (всі $p_{1-C} < 0,001$) зі зниженням рівня цих цитокінів після завершення хіміотерапії (всі $p_{1-2} < 0,001$), але вони все одно не досягали значень нормальних показників здорових дітей ($p_{2-C} < 0,001$ для IL-6, $p_{2-C} = 0.009364$ для TGF- β).

CONCLUSIONS

The results of our study indicate a significant prevalence of pulmonary complications in children with ALL. Specifically, it was found that these complications occur in 82.5% of children during the acute phase of chemotherapy and are also observed in 15.8% of ALL survivors.

We have observed a significant increase in levels of IL-6 and TGF- β in children with ALL during chemotherapy (all $p_{1-C} < 0,001$), with a decrease in these cytokine levels after completion of chemotherapy (all $p_{1-2} < 0,001$). However, they still did not reach the normal levels of healthy children ($p_{2-C} < 0,001$ for IL-6, $p_{2-C} = 0.009364$ for TGF- β). This indicates the presence of chronic

Це свідчить про наявність хронічного запалення у структурах АГБ, яке зберігається навіть під час довготривалої ремісії, і стає фоном для розвитку легневих ускладнень.

Крім того, підвищені рівні IL-6 і TGF- β можуть слугувати прогностичними показниками легневих ускладнень. Рівень IL-6 у КПК, зібраний під час протоколу 1, вищий за 47,64 пг/мл, може бути прогностичним для розвитку гострих легневих ускладнень під час протоколів ALL IC BFM 2009 з чутливістю 75,0% і специфічністю 100,0%. Рівень IL-6 вище 49,96 пг/мл може бути прогностичною ознакою пневмонії під час хіміотерапії з чутливістю 100,00% і специфічністю 81,82%. Концентрація IL-6 після загального курсу хіміотерапії більше 23,64 пг/мл може передбачити стійкі легневі ускладнення у довготривалій ремісії ГЛЛ з чутливістю 75,00% і специфічністю 81,82%. Рівень TGF- β у КВП після завершення протоколів хіміотерапії вище 19,93 пг/мл може бути прогностичним щодо наявності легневих ускладнень у ГЛЛ постраждалих із чутливістю 100,00% та специфічністю 77,78%.

Виявлені високі рівні досліджуваних маркерів пошкодження АГБ у поєднанні з високою поширеністю легневих ускладнень дозволяють віднести дітей з ГЛЛ до групи ризику щодо розвитку легневих захворювань під час лікування та в період тривалої ремісії. Тому ретельне спостереження педіатрів і гематологів має вирішальне значення для цієї категорії дітей. Оцінка рівнів IL-6 і TGF- β в КВП є неінвазивним дослідженням та дає цінну інформацію про серйозність пошкодження аерогематичного бар'єру. Його можна включити в діагностичний процес для пацієнтів з ГЛЛ.

inflammation in the BAB structures of children with ALL, which persists even during long-term remission and serves as a background for the development of pulmonary complications

Furthermore, elevated IL-6 and TGF- β levels can serve as prognostic indicators for pulmonary complications. The IL-6 level in EBC collected during Protocol 1 higher than 47.64 pg/ml can be prognostic for developing acute pulmonary complications during ALL IC BFM 2009 protocols with a sensitivity 75.00% and a specificity 100%. The level of IL-6 higher than 49.96 pg/ml can be indicative of pneumonia during chemotherapy with a sensitivity 100.00% and a specificity 81.82%. The concentration of IL-6 after the total course of chemotherapy more than 23.64 pg/ml can predict persistent pulmonary complication in ALL survivors with a sensitivity 75.00% and a specificity 81.82%). The level of TGF- β in the EBC after the completion of chemotherapy protocols higher than 19.93 pg/ml can be prognostic for the presence of pulmonary complications in ALL survivors with a sensitivity 100.00% and specificity 77.78%.

The detected high levels of the studied markers of BAB damage combined with the high prevalence of pulmonary complications make it possible to classify children with ALL as a risk group for developing pulmonary diseases during treatment and in ALL survivors. Therefore, careful monitoring by pediatricians and hematologists is crucial for this category of children. Assessing IL-6 and TGF- β levels in EBC provides valuable non-invasive insights into the severity of BAB damage. It can be incorporated into the diagnostic process for ALL patients.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Søegaard S.H., Rostgaard K., Kamper-Jørgensen M. et al. Childcare attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: A register study based on the Danish childcare database. *International Journal of Cancer*. 2023. Vol. 152(9). P. 1817–1826. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.34413>
2. Berkman A.M., Andersen C.R., Cuglievan B. et al. Long-Term Outcomes among Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Leukemia: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2022. Vol. 31(6). P. 1176–1184. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1388>
3. Canbolat Ayhan A., Timur C., Kalaycik O. A retrospective analysis of complications observed in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. *Minerva Pediatrics*. 2017. Vol. 69(2). P. 95–105. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.16.04239-0>
4. 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. Vol. 2017(1). P. 251–258. DOI: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.251>
5. 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>
6. Stecher S.S., Lippel S., Stemmler H.J. et al. Lungenbeteiligung bei hämatologischen Systemerkrankungen. *Internist (Berlin)*. 2018. Vol. 59(9). P. 886–897. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0471-9>
7. 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. Vol. 7(6). e07209 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07209>
8. Liu C.Y., Li C. Clinical Features and Risk Factors of Severe Pneumonia in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers in Pediatrics*. 2022. Vol. 10. 813638 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.813638>
9. 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: <https://doi.org/10.2174/1389450123666220907144131>
10. Yegin Z.A., Türköz Sucak G., Erbaş G. et al. ARA-C associated pulmonary toxicity. *The Turkish Journal of Hematology*. 2011. Vol. 28(1). P. 81–83. DOI: <https://doi.org/10.5152/tjh.2011.14>
1. Søegaard SH, Rostgaard K, Kamper-Jørgensen M et al. Childcare attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: A register study based on the Danish childcare database. *International Journal of Cancer*. 2023;152(9):1817–26. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.34413>
2. Berkman AM, Andersen CR, Cuglievan B et al. Long-Term Outcomes among Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Leukemia: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2022;31(6):1176–84. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1388>
3. Canbolat Ayhan A, Timur C, Kalaycik O. A retrospective analysis of complications observed in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. *Minerva Pediatrics*. 2017;69(2):95–105. (In English). DOI: <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.16.04239-0>
4. 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;2017(1):251–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.251>
5. Makieieva NI, Odinets YuV, Poddubnaya IM et al. Quality of life in children suffering from acute leukemia. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2020;3(107):39–45. (In English). DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2020.107.39>
6. Stecher SS, Lippel S, Stemmler HJ et al. Lung involvement in hematologic systemic diseases. *Internist (Berlin)*. 2018;59(9):886–97. (In German). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0471-9>
7. Mairuhu AM, Andarsini MR, Setyoningrum RA et al. Hospital acquired pneumonia risk factors in children with Acute Lymphoblastic Leukemia on chemotherapy. *Heliyon*. 2021;7(6):e07209. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07209>
8. Liu CY, Li C. Clinical Features and Risk Factors of Severe Pneumonia in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:813638. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.813638>
9. Xu C, Shang Z, Najafi M. Lung Pneumonitis and Fibrosis in Cancer Therapy: A Review on Cellular and Molecular Mechanisms. *Current Drug Targets*. 2022;23(16):1505–25. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2174/1389450123666220907144131>
10. Yegin ZA, Türköz Sucak G, Erbaş G et al. ARA-C associated pulmonary toxicity. *The Turkish Journal of Hematology*. 2011;28(1):81–3. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5152/tjh.2011.14>

11. Rakez R., Boufrikha W., Cheffai A. et al. High-dose methotrexate-related pneumonitis in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2023. Vol. 29(2). P. 506–510. DOI: <https://doi.org/10.1177/10781552221112160>
12. Fraebel J., Engelhardt B.G., Kim T.K. Noninfectious Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2023. Vol. 29(2). P. 82–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.11.012>
13. Singh R., Naranje P., Bhalla A.S. et al. Evaluation of Non-infectious Pulmonary Complications in Hematological Malignancies on MDCT: Decoding Imaging Markers. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2021. Vol. 37(4). P. 669–674. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12288-021-01403-2>
14. Torres-Flores J., Espinoza-Zamora R., Garcia-Mendez J. et al. Treatment-Related Mortality From Infectious Complications in an Acute Leukemia Clinic. *Journal of Hematology* 2020. Vol. 9(4). P. 123–131. DOI: <https://doi.org/10.14740/jh751>
15. Garcia J.B., Lei X., Wierda W. et al. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013. Vol. 10(5). P. 432–440. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201304-097OC>
16. Muslimani A., Chisti M.M., Margolis J. et al. Pulmonary infiltrates in acute myeloid leukemia during induction treatment: how much do we know? *American Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 37(4). P. 377–383. DOI: <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31827b4702>
17. 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. Vol. 148(3). e2021053127 p. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053127>
18. Wasilewska E., Kuziemiński K., Niedoszytko M. et al. Impairment of lung diffusion capacity—a new consequence in the long-term childhood leukaemia survivors. *Annals of Hematology*. 2019. Vol. 98(9). P. 2103–2110. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03745-4>
19. 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. Vol. 122(23). P. 3687–3696. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30200>
20. 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. Vol. 57(5). P. 658–664. DOI: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1423177>
21. Knudsen L., Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochemistry and Cell Biology*. 2018. Vol. 150(6). P. 661–676. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1747-9>
22. 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. Vol. 168(2). P. 287–301. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy309>
23. Liu G., Philp A.M., Corte T. et al. Therapeutic targets in lung tissue remodelling and fibrosis. *Pharmacology & Therapeutics*. 2021. Vol. 225. 107839 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107839>
24. Saito A., Horie M., Nagase T. TGF- β Signaling in Lung Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19(8). 2460 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19082460>
25. 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*. URL: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf
26. 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. Vol. 11(4). 047107 p. DOI: <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa8bbc>
27. Armenian S.H., Landier W., Francisco L. et al. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015. Vol. 33(14). P. 1592–1600. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.8318>
28. Landier W., Armenian S.H., Lee J. et al. Yield of screening for long-term complications using the children's oncology group long-term follow-up guidelines. *Journal of Clinical Oncology*. 2012. Vol. 30(35). P. 4401–4408. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.4951>
29. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014. Vol. 6(10). a016295 p. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
30. Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20(8). 2004 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20082004>
11. Rakez R., Boufrikha W., Cheffai A. et al. High-dose methotrexate-related pneumonitis in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2023;29(2):506–10. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/10781552221112160>
12. Fraebel J., Engelhardt BG, Kim TK. Noninfectious Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2023;29(2):82–93. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.11.012>
13. 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;37(4):669–74. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12288-021-01403-2>
14. Torres-Flores J, Espinoza-Zamora R, Garcia-Mendez J et al. Treatment-Related Mortality From Infectious Complications in an Acute Leukemia Clinic. *Journal of Hematology* 2020;9(4):123–31. (In English). DOI: <https://doi.org/10.14740/jh751>
15. 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;10(5):432–40. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201304-097OC>
16. 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;37(4):377–83. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31827b4702>
17. Hudson MM, 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;148(3):e2021053127. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053127>
18. Wasilewska E, Kuziemiński K, Niedoszytko M et al. Impairment of lung diffusion capacity—a new consequence in the long-term childhood leukaemia survivors. *Annals of Hematology*. 2019;98(9):2103–10. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03745-4>
19. Dietz AC, 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;122(23):3687–96. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30200>
20. Myrdal OH, Kanellopoulos A, Christensen JR 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;57(5):658–664. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1423177>
21. Knudsen L, Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochemistry and Cell Biology*. 2018;150(6):661–76. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1747-9>
22. Laskin DL, Malaviya R, Laskin JD. Role of Macrophages in Acute Lung Injury and Chronic Fibrosis Induced by Pulmonary Toxicants. *Toxicological Sciences*. 2019;168(2):287–301. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy309>
23. Liu G, Philp AM, Corte T et al. Therapeutic targets in lung tissue remodelling and fibrosis. *Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 225:107839. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107839>
24. Saito A, Horie M, Nagase T. TGF- β Signaling in Lung Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(8):2460. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19082460>
25. 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*. URL: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf
26. Winters BR, Pleil JD, Angrish MM 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;11(4):047107. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa8bbc>
27. Armenian SH, Landier W, Francisco L et al. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(14):1592-600. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.8318>
28. Landier W, Armenian SH, Lee J et al. Yield of screening for long-term complications using the children's oncology group long-term follow-up guidelines. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(35):4401–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.4951>
29. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014;6(10):a016295. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
30. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(8):2004. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20082004>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальше дослідження легеневих ускладнень гострої лейкемії відкриває значні перспективи. Вивчення основних механізмів розвитку, впливу лікування та розробка інноваційних діагностичних та терапевтичних підходів може покращити ведення пацієнтів з гострою лейкемією, поліпшити результати лікування та якість їх життя.

Research into the pulmonary complications of acute leukemia holds promising prospects. Further studying the underlying mechanisms, treatment impacts, and developing innovative diagnostic and therapeutic approaches can advance management of acute leukemia patients, improving patient outcomes and their life quality.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність будь-яких конфліктів інтересів і власних фінансових інтересів, які можуть впливати на результати або тлумачення рукопису.

Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine

Подяка

Acknowledgements

Автори висловлюють подяку батькам за дозвіл своїм дітям взяти участь у дослідженні та за підтримку персоналу гематологічного відділення Харківської міської клінічної дитячої лікарні № 16, Україна.

The authors would like to thank the parents for allowing their children to participate in the study and for the support of the staff of the haematological department of the Kharkiv Municipal Clinical Children's Hospital No 16, Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Макєєва Наталія Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пр. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: makeevanataly313@gmail.com
моб.: +38 (066) 257-17-20

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження; корегування виконаної роботи; остаточне затвердження статті.

Коваль Вікторія Андріївна – аспірант кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пр. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: 1.victoria.koval@gmail.com
моб.: +38 (095) 024-74-29

Внесок автора: збір і компонування даних; аналіз та статистична обробка даних; написання статті.

Makieieva Nataliia Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics № 2, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: makeevanataly313@gmail.com
tel.: +38 (066) 257-17-20

Author's contribution: research concept and design; critical revision of the article; final approval of the article.

Koval Victoria Andriivna – PhD Student of the Department of Pediatrics № 2, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; email: 1.victoria.koval@gmail.com
tel.: +38 (095) 024-74-29

Author's contribution: collection and statistical analysis of data; data analysis and interpretation; writing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
04.05.2023

Отримано після рецензування
Received after review
18.05.2023

Прийнято до друку
Accepted for printing
30.05.2023

Опубліковано
Published
15.06.2023