

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОНДРАТЮК ТЕТЯНА ОЛЕКСІЇВНА

УДК: 616.155.392-036.11-053.2-06-07:612.017(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОЇ
ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ НА ПІДСТАВІ ПОКАЗНИКІВ
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ІМУНІТЕТУ ТА БІЛКІВ ТЕПЛОВОГО
ШОКУ

228 – Педіатрія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ Т.О. Кондратюк

Науковий керівник: Одинець Юрій Васильович,
доктор медичних наук, професор

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Кондратюк Т.О. Прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей на підставі показників ендотеліальної дисфункції, імунітету та білків теплового шоку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228-Педіатрія, галузь знань 22–Охорона здоров'я. – Харківський національний медичний університет, Харків, 2020.

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) посідає лідируючу позицію серед онкогематологічних та онкологічних захворювань дитячого віку. Сучасні методи терапії гострих лейкемій сприяли до збільшення тривалості життя та подовження безрецидивних періодів хвороби, але проблема, в цілому, далека від остаточного вирішення. ГЛЛ асоціюється з виникненням великої кількості ускладнень на тлі самого захворювання та терапії. Спектр ускладнень при ГЛЛ багатогранний. Найважчими, критичними ускладненнями вважаються інфекційні процеси, сепсис, септичний шок, геморагічний синдром та дисфункції органів у вигляді синдрому поліорганної недостатності. На сьогодні інфекційні ускладнення гострої лейкемії призводять до летальних наслідків частіше, ніж рецидив лейкемії.

Метою дослідження було удосконалення прогнозування перебігу гострої лімфобластної лейкемії у дітей та розвитку ускладнень на різних етапах поліхіміотерапії шляхом комплексного вивчення взаємозв'язків інфекційних факторів, стану імунітету, метаболічних та морфофункціональних ознак ендотеліальної функції, білків теплового шоку.

До дослідження залучено 73 дитини (49 хлопчиків та 24 дівчинки) віком від 2 місяців до 17 років, хворих на гостру лімфобластну лейкемію. Основну, 1-шу групу становили 49 дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, віком від 2 місяців до 17 років. Пацієнти 1-шої групи були обстежені в динаміці, двічі: перший раз в гострий період лейкемії (до початку лікування), та другий раз під час проведення першого протоколу

лікування (індукції ремісії), у момент розвитку ускладнень захворювання і хіміотерапії. В залежності від терміну, коли проводився забір матеріалу, хворих основної групи було поділено на 2 підгрупи: 1А (n = 49) – під час маніфестації захворювання, до початку лікування; 1Б (n = 34) – під час виникнення ускладнень основного захворювання, та на фоні проведення індукційної хіміотерапії. Під ускладненнями розумілось клінічне, лабораторне та документально підтверджене погіршення стану хворого упродовж проведення хіміотерапії. Окрім основної групи, були набрані дві групи порівняння. До 2-гої групи увійшло 8 дітей віком від 1 до 14 років, хворих на ГЛЛ, які отримували підтримуючу терапію. До 3-гої групи залучено 16 дітей віком від 5 до 17 років, які на момент проведення дослідження повністю закінчили хіміотерапевтичне лікування та мали термін кістково-мозкової ремісії від 2 до 12 років. Групу контролю становили 19 практично здорових дітей.

Поглиблене дослідження, окрім клініко-лабораторних даних, згідно з протоколу діагностики та лікування захворювання, включало визначення показників субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів (CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{16} , CD_{22}), рівнів Ig A, Ig M, Ig G сироватки крові, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), показників фагоцитозу (нейтрофіли фагоцитуючі, фагоцитарне число та індекс активності нейтрофілів), NST-тесту, молекул середньої маси (МСМ), вмісту мієлопероксидази в нейтрофілах, коефіцієнт вмісту лізосомально-катіонних білків, метаболітів оксиду азоту – NO_2 , NO_3 та S-нітрозотіолу, білки теплового шоку 70 (БТШ 70), доплерографію судин (плечової та сонної артерій) для визначення комплексу інтима-медіа (KIM), пробу з реактивною гіперемією (ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії).

Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що факторами ризику розвитку гострої лейкемії можуть виступати інфікованість вірусами сімейства Герпес.

Результати аналізу причин розвитку ускладнень та настання летального результату демонструють, що інфекційні ускладнення займають основне місце серед ускладнень та причин смертності при гострій лімфобластній лейкемії у дітей. Переважним етіологічним чинником інфекційних процесів дітей, хворих на ГЛЛ, виступають умовно-патогенні види мікроорганізмів.

У ході дослідження було розроблено діагностично-прогностичну «Педіатричну шкалу тяжкості гематологічних хворих», яка повністю відображає клінічний стан хворого та здатна прогнозувати несприятливий перебіг лейкемії. Статистично встановлено, що збільшення оцінки стану тяжкості хворого при маніфестації лейкемії вище, ніж 9 балів, передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95% CI 47,8 - 100), специфічністю 63,6% (95% CI 47,8 - 77,6) (AUC = 0,811 [0,67; 0,90]). Оцінка стану хворого вище ніж 11 балів під час індукційної терапії передбачає настання летального результату з чутливістю 100 % (95 % CI 29,2 - 100), специфічністю 67,7% (95% CI 48,6 - 83,3) (AUC = 0,844 [0,67; 0,94]).

Вміст молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові достовірно збільшувався у дітей, хворих на ГЛЛ, що може свідчити про наявність синдрому ендогенної інтоксикації. Підтвердженням цього є наявність корелятивних взаємозв'язки МСМ з рівнем бластних клітин, температурою тіла, частотою дихання і ступенем гепатомегалії під час маніфестації ГЛ і виникнення ускладнень ПХТ.

Результати дослідження підтвердили те, що ендотеліальна дисфункція супроводжує перебіг всіх етапів ГЛЛ (маніфестація, терапія та ремісія). Загальний рівень метаболітів оксиду азоту, вміст нітратів (NO_3) та показник вазодилатації плечової артерії зменшуються, тоді, як вміст нітритів (NO_2) та товщина показника КІМ ЗСА (загальна сонна артерія) збільшуються на тлі ГЛЛ. Наявність корелятивних зв'язків метаболітів оксиду азоту з клінічними, біохімічними й імунологічними показниками дає змогу використовувати маркери ендотеліальної дисфункції як ознаки прогресування та несприятливого перебігу ГЛЛ у дітей. Сумарний рівень $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ при рівні,

нижчому, ніж 32,99 мкмоль/л, передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95% CI 29,2 - 100), специфічністю 57,1% (95% CI 37,7 - 75,5) (AUC = 0,810 [0,62; 0,92]). Вміст NO₂ нижче, ніж 12,31 мкмоль/л, передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95% CI 29,2 - 100), специфічністю 92,9% (95% CI 76,5 - 99,1) (AUC = 0,952 [0,81; 0,99]).

Збільшення концентрації NO₂ в сироватці крові вище ніж 19,68 мкмоль/л прогнозує розвиток токсичного гепатиту з чутливістю 63,6% (95% CI 40,7 – 82,2), специфічністю 100,0% (95% CI 63,1 - 100,0) (AUC = 0,847 [0,66; 0,95]).

Збереження ознак ендотеліальної дисфункції у хворих на стадії ремісії лейкемії є ризиком розвитку захворювань серцево-судинної системи та зумовлює необхідність диспансерного нагляду за цими хворими в катамнезі.

Гостра лімфобластна лейкемія у дітей проявляється депресією гуморальної та клітинної ланок імунітету. Статистично доведені достовірні відхилення Z-оцінок вмісту CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, В-лімфоцитів та імуноглобулінів, збільшення кількості ЦІК при маніфестації захворювання та в подальшому. Встановлено, що розвиток токсичного гепатиту сприяє супресії клітинної та фагоцитарної ланок імунітету у дітей, хворих на ГЛЛ. Також виявлено зв'язок між виникненням інфекційних ускладнень ШКТ та рівнем мієлопероксидази та ЦІК.

Проведене дослідження демонструє окремий внесок БТШ 70 у розвиток онкогематологічних захворювань. Зафіксовано достовірне підвищення вмісту БТШ 70 в сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ. З'ясовано, що індукційна терапія призводить до зниження рівня БТШ 70 у сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ. Однак, при цьому вони не нормалізуються та залишаються значно вищими за показники групи контролю. Кореляційний аналіз продемонстрував вірогідну взаємодію БТШ 70 з ступенем активності онкологічного процесу та супресією імунної системи. Наявність інших складних прямих і зворотних залежностей БТШ 70 та біохімічних показників, метаболітів оксиду азоту ще раз підкреслює

багатогранність функцій білків теплового шоку. Виявлено тенденцію щодо збільшення вмісту БТШ 70 серед хворих, які мали летальний результат. Таким чином, були доповненні наукові данні про значний внесок БТШ 70 в розвиток ГЛЛ. Однак, високі рівні БТШ 70 впродовж усіх періодів лейкемії та її ремісії вказують на необхідність подальшого вивчення.

Статистичний аналіз пошуку можливих показників прогнозу та розвитку інфекційних ускладнень ГЛЛ у дітей дозволяє виділити показники вмісту нейтрофілів, метаболітів оксиду азоту та загальної кількості балів за шкалою «Педіатрична шкала оцінки тяжкості гематологічних хворих», як прогностично-значущі. Орієнтування на ці показники та вірогідна корекція їх може зменшити питому вагу інфекційних ускладнень ГЛЛ у дітей.

Ключові слова: гостра лімфобластна лейкемія, ускладнення, ендотеліальна дисфункція, білки теплового шоку, діти.

ABSTRACT

Kondratiuk T.O. Forecasting the course and complications of childhood acute lymphoblastic leukemia on the basis of prognostic value of markers of endothelial dysfunction, the immunity and heat shock proteins. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

The thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 228-Pediatrics. – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2020.

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) holds the leading position among oncohematological and oncological diseases found in children. Modern methods of treatment of acute leukemia have led to the increased life expectancy and its relapse-free prolongation, however, the problem as such, is far from a conclusive solution. ALL is accompanied by the development of numerous complications on the background of both disease and therapy. The range of ALL-associated complications is multifaceted. The most serious critical complications are infectious inflammation processes, sepsis, septic shock, hemorrhagic syndrome, as well as organ dysfunction surfacing through the development of multiple organ failure. Today, infectious complications of AL lead to lethal consequences far more often than the relapse of leukemia itself.

The purpose of the research was to enhance forecasting of the course and complications of childhood acute lymphoblastic leukemia on the different phases of chemotherapy through comprehensive study of the connection between infectious factors, the immune status, metabolic and morphofunctional signs of endothelial function, and heat shock proteins.

The study was performed among 73 children (49 boys and 24 girls) ranging in age from 2 months to 17 years old with acute lymphoblastic leukemia. The main, first group consisted of 49 children with acute lymphoblastic leukemia, aged 2 months – 17 years old. The investigation of patients from the 1st group was performed in the dynamics, twice: within the period of acute leukemia (before the treatment) and during the first treatment protocol (induction of remission), at the time of the complications' development and chemotherapy phases. Accordingly,

the patients of the main group were divided into 2 subgroups: 1A (n = 49) – within the period of the manifestation of leukemia, before the treatment; 1B (n = 34) – during complications of the underlying disease, and against the backdrop of induction chemotherapy. The complications meant clinical, laboratory and documented deterioration of the patient's condition during the chemotherapy. Two comparison groups were also recruited. The 2nd group included 8 children aged 1-14 with acute lymphoblastic leukemia, getting supportive therapy. The 3d group involved 16 children aged 7-15, who at the time of the study underwent complete chemotherapy treatment and have had a period of bone marrow remission lasting from 2 to 12 years. The control group consisted of 19 healthy children.

In-depth study, besides clinical and laboratory data according to the protocol of diagnosis and disease treatment, embraced the determination of T- and B-lymphocytes subpopulations (CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, CD₂₂), as well as the levels of Ig A, Ig M, Ig G in blood serum, circulating immune complexes (CIC), the indicators of phagocytosis (phagocytic neutrophils, phagocytic number and neutrophil activity index), NST-test, weight-average molecules (WAM), myeloperoxidase content in neutrophils the coefficient of lysosomal-cationic proteins, nitric oxide metabolites – NO₂, NO₃ and S-nitrosothiol, heat shock proteins 70, dopplerography of vessels (of brachial and carotid arteries) to determine the intima-media complex (IMC), reactive hyperemia test (endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery).

The analysis of clinical history revealed that Down's syndrome or Herpesvirus infections could serve as a risk factor for acute leukemia.

The results of the analysis of the causes of complications and fatal outcomes show that the infectious complications play the leading role among the complications and mortality causes in children with acute lymphoblastic leukemia. The predominant etiological factors of the infectious processes in children with ALL are species of opportunistic pathogens.

In the course of the investigation there was developed a diagnostic-prognostic "Pediatric severity scale of hematological patients", which fully reflects

the clinical condition of a patient and is able to predict the adverse effects of leukemia. It has been statistically established that the increase in the severity assessment of a patient with the manifestation of leukemia higher than 9 points, suggests the onset of lethal outcome with 100% sensitivity (95% CI 47,8 - 100), specificity 63,6% (95% CI 47,8 - 77,6) (AUC = 0,811 [0,67; 0,90]). The assessment of the patient's condition above 11 points during induction therapy involves the onset of lethal outcome with 100 % sensitivity (95% CI 29,2 - 100), specificity 67,7% (95% CI 48,6 - 83,3) (AUC = 0,844 [0,67; 0,94]).

The content of weight-average molecules (WAM) in the serum was significantly increased in children with ALL. Thus, WAM indicate the development of endogenous intoxication syndrome. This is evidenced by the correlation of WAM and the levels of blast cells, body temperature, respiratory rate, and the degree of hepatomegaly during the AL manifestation and the development of Polychemotherapy complications.

The results of the research proved that endothelial dysfunction accompanies the course of ALL in children both before and after treatment. The average level of nitric oxide metabolites, nitrate content (NO_3) and the rate of vasodilation of the brachial artery decreases, while the nitrite content (NO_2) and the thickness index of IMC of the common carotid artery increases on the background of ALL. The presence of correlations between clinical, biochemical and immunological parameters allows the use of endothelial dysfunction markers as the signs of acceleration and the adverse course of ALL in children. A sum of $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ lower than $32,99 \mu\text{mol/l}$, leads to lethal outcomes with 100 % sensitivity (95% CI 29,2 - 100), specificity 57,1% (95% CI 37,7 - 75,5) (AUC = 0,810 [0,62; 0,92]). The content of NO_2 lower than $12,31 \mu\text{mol/l}$, involves lethal outcomes with 100% sensitivity (95% CI 29,2 - 100), specificity 92,9% (95% CI 76,5 - 99,1) (AUC = 0,952 [0,81; 0,99]).

The increase of total NO_2 content in the serum higher than $19,68 \mu\text{mol/l}$ forecasts, indicates the development of toxic hepatitis with 63,6% sensitivity (95%

CI 40,7 – 82,2), specificity 100,0% (95% CI 63,1 - 100,0) (AUC = 0,847 [0,66; 0,95]).

The retention of signs of endothelial dysfunction in patients with leukemia in remission poses a risk of development of the diseases of the cardiovascular system and dictates the need for dispensary supervision of these patients in the follow-up.

Acute lymphoblastic leukemia in children is manifested by deep depression of the humoral and cellular elements of the immune system. Significant deviations of Z-estimates of the content of CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, B-lymphocytes and immunoglobulins have been statistically proved, as well as the increase in number circulating immune complexes at manifestation of the disease and further. It has been identified that the development of toxic hepatitis contributes to the suppression of both cellular and phagocytic links of immune systems in children with ALL. An association between gastrointestinal complications and the level of myeloperoxidase and circulating immune complexes has also been detected.

The present research confirmed the significant contribution of HSP 70 in the development of oncohematological diseases. A significant increase in the content of HSP 70 in the serum of children with ALL has been recorded. Induction therapy has been shown to reduce the serum levels of HSP 70 in children with ALL. However, with that they do not normalize and remain significantly higher than the results of the control group. The correlation analysis showed a probable connection of HSP 70 with the degree of activity of the cancer process and the suppression of the immune system. The presence of other complex direct and inverse dependences of HSP 70 and biochemical parameters, metabolites of nitric oxide additionally emphasizes the versatility of the functions of heat shock proteins. The increasing tendency of the content of HSP 70 among patients with a fatal outcome has been identified. Thus, the scientific data on the significant contribution of HSP 70 in the development of ALL was supplemented. However, the high levels of HSP 70 during all phases of leukemia and its remission indicate the need for further study.

Statistical analysis in the search of possible markers of prognostic value and the development of infectious complications of ALL in children allows to single out the indicators of neutrophils' content, as well as the level of nitric oxide metabolites and the total score within the "Pediatric scale for assessing the severity of hematological patients" as prognostic-significant. Focusing on these indicators and their probable correction can reduce the proportion of infectious complications of ALL in children.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, complications, endothelial dysfunction, heat shock proteins, children.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Одинець Ю.В. Діагностично-прогностична шкала оцінки ступеня тяжкості дітей, хворих на гостру лейкемію / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019. – Т. 4 , № 5 (21). – С. 165-172. *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, розробила діагностично-прогностичну шкалу, проаналізувала й узагальнила отримані результати оцінки клінічного стану хворих згідно із запропонованою шкалою, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*

2. Odynets Y. Markers of endothelial dysfunction and their prognostic value in children with acute lymphoblastic leukemia / Odynets Y., Kondratiuk T.O., Koida M.L. // Inter Collegas. – 2020. – Vol. 7 (1). P. 10-16. *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження метаболітів оксиду азоту, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*

3. Kondratiuk T. Heat shock proteins 70 as markers of complications in children with acute lymphoblastic leukemia / Kondratiuk T., Odinets Y., Gorbach T. [et al.] // Archives of the Balkan Medical Union. – 2020. – Vol. 55 (1). – P. 40-48. *(Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала й узагальнила отримані результати дослідження білків теплового шоку 70, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

4. Кондратюк Т.А. Гематологические проблемы вирусных инфекций у детей / Кондратюк Т.А. // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків 16-17 січня 2017 р.) – Харків, 2017. – С. 600. – С. 317-318.

5. Одинець Ю.В. Особливості цитогенетичних змін кісткового мозку при гострих лімфобластних лейкозах у дітей / Одинець Ю.В., Піддубна І.М., Кондратюк Т.О, Білоусова Л.С., Маренич Л.П., Вейнгольд Т.А., Койда М.Л., Болдирева О.С., Должко Н.В. // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 14-15 березня 2017 р). – Харків: 2017. – С. 272. – С. 172-173. *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).*

6. Кондратюк Т.О. Цитогенетичні зміни кісткового мозку при гострих лімфобластних лейкозах у дітей / Кондратюк Т.О., Должко Н.В. // Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих вчених, ВІМСО 2017. (Чернівці, 2017 р.). – Чернівці: 2017.- С.588. – С. 352. *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).*

7. Одинець Ю.В. Герпесвірусні інфекції і онкогематологічна патологія: коморбідні стани чи причинний фактор? / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 19 травня 2017 року). – Харків: 2017. – С. 183. – С. 105-106. *(Здобувачка зробила добір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).*

8. Одинець Ю.В. Особенности клинического течения и маркеры прогнозирования исходов острого лимфобластного лейкоза у детей / Одинець

Ю.В., Саратов В.Н., Должко Н.В., Казанов В.Я., Кондратюк Т.А., Маренич Л.П. // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 22-23 березня 2018 р). – Харків: 2018. – С. 273. – С. 187-190. *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).*

9. Кондратюк Т.О. Питома вага та характеристика ускладнень поліохіміотерапії у хворих на гостру лейкемію в процесі лікування / Кондратюк Т.О. // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків 19-31 січня 2019 р.) – Харків, 2019. – С. 732. – С. 321-322.

10. Одинець Ю.В. Маніфестація гострої лейкемії у дітей / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Матеріали IV науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю: Проблеми сьогодення в педіатрії (Харків, 04 квітня 2019 р.). – Харків: 2019. – С.36. – С. 17-18. *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).*

11. Кондратюк Т.О. / Молекули середньої маси як маркер синдрому ендогенної інтоксикації у дітей з гострою лейкемією / Кондратюк Т.О. // Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих вчених, ВІМСО 2019. (Чернівці, 2019 р.). – Чернівці: 2019.- С.512. – С. 317.

12. Одинець Ю.В. Прогнозування летальності за допомогою білків теплового шоку та критерій шкали сепсису у дітей з гострою лейкемією / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О., Горбач Т.В., Соломахин А. // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 19-20 березня 2019 р). – Харків: 2019. – С. 267. – С. 156.

(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).

13. Одинець Ю.В. Особливості взаємозв'язків білків теплового шоку та показників ендотеліальної дисфункції при ускладнених варіантах гострого лейкозу у дітей / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (Львів, 18-19 вересня 2019 року) *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).*

14. Одинець Ю.В. / Взаємозв'язки між білками теплового шоку 70 та показниками імунітету у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 17-18 березня 2020 р). – Харків: 2019. – С. 267. – С. 136-138. *(Здобувачка зробила підбір хворих, добір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2.
ЗМІСТ	16.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18.
ВСТУП	20.
Критичний аналіз за питанням	22.
РОЗДІЛ 1. ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	34.
1.1. Об'єкт дослідження	34.
1.2. Методи дослідження	36.
1.3. Контрольні данні	46.
1.4. Методи статистичного аналізу	48.
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ ЛІМФОБЛАСТНУ ЛЕЙКЕМІЮ	50.
2.1. Загальна характеристика хворих	50.
2.2. Клініко-лабораторна характеристика дітей, хворих на гостру лейкемію, залежно від етапу лікування.	60.
2.3. Дані мікробіологічного дослідження дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію	82.
2.4. Характеристика тяжкості хворих та летальних результатів	86.
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН ПІД ЧАС МАНІФЕСТАЦІЇ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ	96.
3.1. Показники метаболітів оксиду азоту у сироватці крові	98.
3.2. Кореляційні взаємозв'язки метаболітів оксиду азоту	103.
3.3. Метаболіти азоту, як маркер несприятливого перебігу гострої лімфобластної лейкемії у дітей	107.

3.4. Аналіз структурного та функціонального стану ендотелію у дітей з гострою лімфобластною лейкемією за даними ультразвукової доплерографії судин	112.
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ, ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ ТА ФАГОЦИТОЗУ ПІД ЧАС МАНІФЕСТАЦІЇ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ	
4.1. Кореляційні взаємозв'язки показників імунного статусу дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію.....	130.
4.2. Показники імунного статусу, як маркер несприятливого перебігу гострої лімфобластної лейкемії у дітей.	134.
РОЗДІЛ 5. РОЛЬ БІЛКІВ ТЕПЛОВОГО ШОКУ 70 В ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ ТА ЇЇ УСКЛАДНЕНЬ	
5.1. Вміст білків теплового шоку 70 під час різних періодів гострої лімфобластної лейкемії у дітей.....	141.
5.2. Кореляційні взаємозв'язки білків теплового шоку 70	143.
5.3. Вплив білків теплового шоку 70 на перебіг гострої лімфобластної лейкемії та її ускладнень.	146.
РОЗДІЛ 6. МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОЇ ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ.....	
ВИСНОВКИ.....	156.
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	159.
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	160.
ДОДАТКИ.....	179.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БТШ 70	-	білки теплового шоку 70
ГЛ	-	гостра лейкемія
ГЛЛ	-	гостра лімфобластна лейкемія
ЕД	-	ендотеліальна дисфункція
ЕКГ	-	електрокардіограма
ЗСА	-	загальна сонна артерія
КД	-	коефіцієнт дилатації
КІМ	-	комплекс інтими-медіа
ЛКБ	-	лізосомально-катіонні білки
МОЗ	-	Міністерство охорони здоров'я
МСМ	-	молекули середньої маси
ПА	-	плечова артерія
ПХТ	-	поліхіміотерапія
СРБ	-	С-реактивний білок
СЦК	-	середній цитохімічний коефіцієнт
УЗД	-	ультразвукове дослідження
ЦІК	-	циркулюючі імунні комплекси
ЦНС	-	центральна нервова система
ШОЕ	-	швидкість осідання еритроцитів
ШКТ	-	шлунково-кишковий тракт
Н	-	критерій Краскела-Уолліса
Ig A	-	імуноглобулін А
Ig G	-	імуноглобулін G
Ig M	-	імуноглобулін M
Lq	-	нижній кuartиль
Me	-	медіана
MW U	-	непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для попарного порівняння
n	-	кількість спостережень
NO	-	оксид азоту
NO ₂	-	нітрити
NO ₃	-	нітрати
NST-тест	-	тест спонтанного поглинання і відновлення нітросинього тетразолію

p	-	рівень статистичної значущості
PI	-	пульсаційний індекс
$p\%$	-	вибіркова частка, яка виражена у відсотках
r	-	коефіцієнт Спірмента
RI	-	індекс резистентності
S	-	статистична похибка
S/D	-	систолю-діастолічне співвідношення
$S_{p\%}$	-	статистична похибка вибіркової долі, що виражена в відсотках
$S_{\bar{x}}$	-	стандартне відхилення
U_q	-	верхній кватиль
\bar{X}	-	середнє арифметичне значення
χ^2	-	критерій Пірсона
W	-	непараметричний критерій Уїлкоксона для попарного порівняння залежних груп

ВСТУП

Актуальність теми

За даними Міжнародного Агентства з Дослідження Раку Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (International Agency of Research Cancer World Health Organization) спільно з Американським Суспільством Раку (American Cancer Society), 2018, гостра лейкемія (ГЛ) є найпоширенішою формою дитячої онкопатології у більшості частин світу, що становить 32% усіх онкологічних захворювань у дітей [43]. Статистика Національного канцер реєстру України демонструє частоту ГЛ серед дитячого населення України 4,6:100000. При цьому частота дитячої смертності від ГЛ становить 1,0:100000 [37]. Поміж морфологічних варіантів ГЛ у дітей лідируючу позицію займає гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) [20, 47, 62, 72, 73, 82, 89].

Завдяки терапії довготривала виживаємість пацієнтів з ГЛЛ збільшилась до 90% [51, 69]. Сучасні методи терапії гострих лейкозів (протоколи Berlin-Frankfurt-Munich [40]) характеризуються використанням високодозової поліхіміотерапії (ПХТ), спрямованої на різні групи ризику та тривалу підтримуючу терапію [51]. Схеми протокольного лікування гострих лейкемій привели до збільшення тривалості життя та подовження без рецидивних періодів хвороби, але проблема, в цілому, далека від остаточного вирішення [6]. ГЛЛ продовжує асоціюватися з виникненням великої кількості ускладнень на тлі самого захворювання та терапії [97]. Спектр ускладнень при ГЛЛ багатогранний. Найважчими, критичними ускладненнями вважаються інфекційні процеси, сепсис, септичний шок, геморагічний синдром та дисфункції органів у вигляді синдрому поліорганної недостатності [6].

Інфекції запускають розвиток септичних проявів, погіршують основні життєво необхідні функції організму та призводять до зростання синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ), затримують подальше проведення ПХТ [24]. Вони займають високу питому вагу серед ускладнень ГЛЛ та представляють собою основну причину смерті, пов'язану з лікуванням [69, 72, 97]. На сьогодні інфекційні ускладнення ГЛ призводять до летальних наслідків частіше, ніж рецидив лейкемії [67, 97, 110]. Порушення природних захисних бар'єрів (при мукозитах), венозні доступи, гематологічна токсичність хіміотерапевтичних препаратів, яка проявляється мієлоїдним та лімфоїдним виснаженням, розвиток імуносупресії при наявності функціональних дефектів лейкоцитів на тлі кортикостероїдної терапії, низький нутритивний статус, зміни у характері мікрофлори, тривале перебування в стаціонарі являються основними факторами високої чутливості хворих з гемобластозами до розвитку інфекційних захворювань [24, 32]. Крім того, інтенсифікація та тривалість сучасних курсів ПХТ також сприяє підвищенню частоти ускладнень інфекційного генезу [75]. Пік їхнього розвитку припадає на період індукційної терапії [24].

Терапія ГЛЛ спрямована на злоякісну гемопоетичну та/або лімфоїдну популяцію, що призводить до глибокого, тривалого виснаження клітинних елементів імунної системи захисту організму. Таким чином, для пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями наявність інфекційних ускладнень неминуча, а їх терапія та профілактика – обов'язкова [32]. Найчастіше інфекції пов'язані зі збудниками ендогенної флори. У дітей, хворих на ГЛЛ, на тлі імунодефіциту умовно-патогенна мікрофлора чинить патогенну дію [24]. Дихальна система та шлунково-кишковий тракт (ШКТ) це природні резервуари умовно-патогенної мікрофлори. Саме тому, інфекційні ускладнення цих обох систем органів фіксуються найчастіше.

Легенева інфекція є найпоширенішим ускладненням і первинною причиною смерті у пацієнтів із гематологічним злоякісним захворюванням. Легеневі інфекції, як правило, виникають після хіміотерапії або під час

нейтропенічних фаз [49, 89]. Більше того, застосування високих доз цитостатичних препаратів призводить до легеневої токсичності, інтерстиціальної травми легенів із ризиком формування фіброзу легені [89].

Імунокомпрометовані пацієнти мають високий ризик виникнення нозокоміальних інфекцій дихальних шляхів. Нейтропенія є основним фактором, що сприяє виникненню інфекцій. Бактеріальні та грибові інфекції є частою причиною пневмонії у нейтропенічних пацієнтів після та під час курсів хіміотерапії [49].

Ускладнення органів шлунково-кишкового тракту супроводжуються функціональними та морфологічними змінами [24, 104]. Відмічається функціональне зниження активності ферментів, порушення процесів всмоктування, втрата маси тіла. Морфологічні зміни проявляються інфільтративними процесами на слизових оболонках протягом усього травного тракту, некротичними виразками, колонізацією бактеріальною та грибовою флорою в зонах некрозу [24, 104]. Інфекційні ускладнення ШКТ на фоні нейтропенії можуть мати летальні наслідки [24, 32].

В Україні не проводиться загальнонаціональний моніторинг, фіксація та аналіз усіх ускладнень протягом перебігу гострих лейкемій у дітей. Саме тому, сьогодні, питання ранньої діагностики та профілактики ускладнень ГЛЛ у дітей залишається відкритим та не втрачає своєї гостроти та актуальності.

Критичний аналіз за питанням

Паралельно з пошуком та випробуванням новітніх рекомендацій, схем лікування гострої лейкемії у дітей, проводиться масштабний аналіз та накопичення наукових і практичних знань щодо ускладнень ГЛ. Однією із перших сходинок, які погіршують перебіг лейкемії та призводять до несприятливого результату захворювання стає імунна дисфункція. Хворі на гостру лімфобластну лейкемію мають комбіновану імунну дисфункцію, яка спричинена злоякісним новоутворенням та хіміотерапією [32, 61, 99]. Вона

несе у собі загрозу розвитку інфекційних ускладнень через дефекти в клітинному та гуморальному імунологічному захисті [32]. Не дивлячись на це, порушення в імунних функціях, тяжкі опортуністичні інфекції поза періодів нейтропенії залишаються рідкими у пацієнтів з ГЛЛ (звісно, на фоні пильного спостереження та відповідній профілактичній терапії) [61]. Це вказує на окремий внесок нейтропенії та знижених функціональних активностей нейтрофілів в загальний імунодефіцит при ГЛЛ [35]. Тривала нейтропенія уповільнює розвиток звичайних імунних реакцій, маскує локальні запальні симптоми [95]. У 2011 році Mortellaro V.E. та ін. [95] представили клінічний випадок дитини, хворої на ГЛ, у якої клінічна картина гнійного апендициту з перитонітом не відповідала масштабу хірургічної патології через тривалу фебрильну нейтропенію. Таким чином, компоненти імунної системи організму дитини, хворої на ГЛЛ, страждають найбільше. Однак, ступінь та особливості впливу імунологічної супресії на перебіг гострої лейкемії та тривалість імунодефіциту у дітей в науковій літературі охарактеризовано неповно [99].

Однією з причин тяжкості перебігу, загрозливих ускладнень та летального результату гострої лімфобластної лейкемії є вагомий інтоксикаційний синдром, у генезі якого окрему роль відіграє ендогенна інтоксикація [6, 11, 24]. Ендогенна інтоксикація має складний патогенез, обумовлений комбінацією декількох чинників, а саме: прямим впливом лейкемічного процесу та нашаровуванням додаткової інтоксикації під дією цитостатичної терапії, розпаду та перекисного окислення власних білків і ліпідів. При цьому, суттєвого напруження зазнає функціонування ендотелію судин, особливо мікроциркуляторного русла, чим збільшується порушення транскапілярного обміну, стану коагуляційного потенціалу крові з формуванням в результаті гіпоксії та деструкції клітин активації протеаз з протеазною інтоксикацією [6, 11, 24].

Ускладнення ГЛЛ спостерігаються не лише в гострій стадії захворювання. Адже успіх сучасної ПХТ йде рука об руку зі збільшенням

кількості пізніх побічних ефектів. Клінічні дослідження встановили, що окрім інфекційних ускладнень у дітей, які перенесли ГЛЛ та пройшли курси поліхіміотерапії, зростає ризик ожиріння, метаболічних порушень та серцево-судинних захворювань [58, 67, 92, 116]. Антрациклінові антибіотики, які входять в склад ПХТ, пошкоджують ендотелій судин та міокарду [108]. Це призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД). Науковцями з'ясовано, що активація ендотелію судин при патологічних станах пов'язана з підвищенням ризику смерті [58]. Саме тому в клінічній практиці продовжують впроваджуватися методи визначення ступеню функціонування ендотеліальних клітин. Достеменно відомо про негативний вплив на серцево-судину систему накопичення концентрації оксиду азоту та його метаболітів при ГЛЛ у дітей [58, 67, 92, 116].

Доведено, що ЕД є загальною рисою багатьох ранніх ускладнень хіміотерапії, які становляться значною причиною захворюваності та смертності, не дивлячись на оптимізацію протоколів лікування [59]. Однак, остаточна роль маркерів ЕД у патогенезі токсичних, інфекційних ускладнень впродовж етапів лікування та ремісії дитячої ГЛЛ вивчена недостатньо [91]. Визначення прямої стратифікації ризику, пов'язаної з хіміотерапією та перебігом лейкемії утруднено через складність та багатогранність патогенетичних взаємозв'язків, котрі можуть викликати дисфункцію та структурні пошкодження ендотелію різного ступеню.

Онкологічний процес та послідуєча терапія призводять до розвитку несприятливої, стресової ситуації в організмі хворого, масивного інтоксикаційного синдрому [6, 11, 24, 85]. Інтоксикаційний синдром та ендогенна інтоксикація являються однією з причин тяжкості перебігу, загрозливих ускладнень та летального результату ГЛЛ [6, 11, 24]. Ендогенна інтоксикація впливає на функціонування ендотелію судин та може запускати підвищену експресію так званих білків теплового шоку (БТШ).

Сімейство білків теплового шоку - це високо консервативні білки, які утворюють найдавнішу систему захисту і входять до складу всіх клітин і

організмів, вивчених до теперішнього часу [85, 86, 112, 113]. Історія вивчення БТШ при різноманітних станах та в онкогематології бере свій початок від моменту відкриття БТШ науковцем Ritossa F. в 1962 році [55].

Білки теплового шоку перші відповідають на зміни внутрішнього середовища (гомеостазу) та запускають захисні адаптивні реакції [85]. Аберантна експресія та накопичення цих білків є загальною ознакою реакції живих систем на цілий спектр несприятливих факторів, таких як: гіпертермія, гіпоксія, гемодинамічні порушення, радіоактивне випромінювання, інфекційні агенти, запалення, канцерогени, тощо [85, 94, 113]. БТШ дозволяють клітинам адаптуватися до змінених умов середовища і виживати при критичних, а часом і летальних ситуаціях [102]. Вони сприяють правильній конформації і транспортуванні внутрішньоклітинних білків, перешкоджають утворенню білкових агрегатів за рахунок усунення необоротно пошкоджених білків [86, 102].

Згідно молекулярної маси БТШ класифіковані в 6 сімейств: БТШ 100, БТШ 90, БТШ 70, БТШ 60, БТШ 40 і невеликі БТШ з розмірами від 15 кДа до 30 кДа [113]. БТШ 70 є найбільш консервативним і широко вивченим членом сімейства БТШ [81, 87]. Він охоплює білки від 66 до 78 кД [86] і бере участь у перебігу багатьох клітинних процесів при нормальних умовах (підтримання гомеостазу, участь в синтезі білків і їх подальшому транспорті через внутрішньоклітинні мембрани [81, 84, 122]) і патології [121].

Функції білків теплового шоку безпосередньо залежать від їх розташування. Внутрішньоклітинним БТШ приписують захисні та імунологічні функції [55, 81]. Позаклітинні білки теплового шоку секретуються з різних типів клітин у відповідь на стрес в ході фундаментальних захисних реакцій [107]. Існують два механізми вивільнення позаклітинних БТШ в системний кровообіг: пасивний - при некрозі (1 г некротичної тканини вивільняє до 200 мкг БТШ70 в позаклітинне середовище), або активний (секреція) [55].

В нормальних і нетрансформованих клітинах спостерігається низька базальна концентрація БТШ [85, 86, 94]. При нормальному перебігу фізіологічних процесів (диференціювання, проліферація і апоптоз) БТШ складають до 5-10% від загального вмісту білка в клітині [121]. Однак, неопластичні клітини мають численні рівні БТШ, що призводить до припущення про зв'язок аберантної експресії білків теплового шоку з онкологією [85, 94, 113]. Це стало приводом для висновку щодо участі пухлинних БТШ в онкогенезі і в опорі пухлини до хіміотерапії [81, 121].

Виділяють конституційні (фізіологічні) та індуковані (стресові) БТШ 70. Синтез індукованих БТШ 70 різко збільшується при патології і практично відсутній в нормальних умовах [81, 87]. Індуковані БТШ70 вибірково експресуються на клітинній поверхні метаблазованих, вірусних або бактеріально-інфікованих клітин, і можуть бути виявлені в позаклітинному середовищі хворих людей [100].

Остаточна роль БТШ 70 в нормі та патології залишається невідомою. У клінічних дослідженнях використовувалися кількісні методи визначення БТШ 70, які свідчать про те, що збільшення циркулюючого БТШ 70 спостерігається при інфекційних, аутоімунних захворюваннях [100], сепсисі, бронхіальній астмі, цукровому діабеті, хронічному гломерулонефриті і онкології [87, 100, 101]. Таким чином, БТШ 70 може бути новим потенційним біомаркером, що відображає різні патологічні стани. Однак, надійність і точність, а також основні механізми цих відносин вимагають детального аналізу [100].

В 2018 році група вчених на чолі з Ana Paula Trussardi Fayh [62] у дослідженні на 19 педіатричних хворих з ГЛЛ довели, що так звані білки теплового шоку 72 (БТШ 72) відіграють роль не лише у бластній трансформації та прогресії лейкемії, а й мають імунологічні та метаболічні функції. Тим самим він може застосовуватися як маркер метаболічних, запальних та окислювальних змін при ГЛЛ у дітей під час хіміотерапії [62].

Незважаючи на наявність значного прогресу у лікуванні дитячої ГЛЛ та постійні інтенсивні дослідження нових методів терапії, інфекційно-токсичні ускладнення гострої лейкемії продовжують погіршувати якість життя хворих та посідають лідируючу позицію серед причин смертності. У вітчизняній літературі даних щодо дослідження вивчення ролі білків теплового шоку та маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей з гострою лімфобластною лейкемією недостатньо. Бракує даних стосовно повної характеристики та закономірностей змін імунного статусу дітей, хворих на ГЛЛ.

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 гострою лімфобластною лейкемією. Виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів.

Мета дослідження.

Удосконалення методів стратифікації ризику несприятливого перебігу та розвитку ускладнень на тлі поліхіміотерапії у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, на підставі вивчення метаболічних та морфофункціональних ознак ендотеліальної дисфункції, показників імунітету та білків теплового шоку.

Завдання дослідження:

1. Вивчити структуру несприятливого перебігу та ускладнень на етапах комплексного лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей та адаптувати загальноновизнані шкали тяжкості відповідно даної патології.
2. Вивчити особливості стану ендотеліальної функції судин залежно від віку, статі, ступені тяжкості, перебігу захворювання та ускладнень.
3. Оцінити прогностичну інформативність показників гуморальної, клітинної, макрофагальної ланок імунітету та білків теплового шоку щодо ризику розвитку несприятливого перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії.
4. Дослідити взаємозв'язок клініко-лабораторно-інструментальних проявів невідкладних станів з показниками ендотеліальної дисфункції, імунітету, білків теплового шоку та на підставі цього встановити найбільш чутливі ознаки несприятливого перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей.
5. Розробити алгоритм виявлення факторів ризику несприятливого перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії на етапі протокольної хіміотерапії у дітей.

Об'єкт дослідження: гостра лімфобластна лейкемія та її ускладнення у дітей.

Предмет дослідження: показники БТШ 70, метаболітів оксиду азоту (NO_2 , NO_3 , S-нітрозотіол), товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії, показники імунологічного статусу у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію.

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

Для вирішення поставлених задач використані наступні методи дослідження:

- визначення показників метаболітів оксиду азоту в сироватці крові;
- ультразвукове дослідження судин з метою визначення комплексу товщини комплексу інтими-медіа загальної сонної артерії, ендотеліально - залежної вазодилатації за загальноприйнятими методиками;
- визначення показників клітинної, гуморальної та макрофагальної ланок імунітету;
- визначення рівнів білків теплового шоку 70 в сироватці крові з використанням комерційних наборів реагентів.

Одержані результати оброблено за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики з використанням елементів логіко-імовірного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів.

Визначена структура невідкладних станів хворих на ГЛЛ, основу якої складають окрім гематологічних проявів (анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія) токсичні (токсичного гепатиту) та інфекційні ускладнення різних органів і систем, зокрема органів дихання (бронхіти, пневмонія), шлунково-кишкового тракту (мукозити, коліти). На основі загальновизнаних шкал тяжкості вперше розроблена адаптована «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих».

Виявлено, що маніфестація, перебіг та ускладнення ГЛЛ у дітей супроводжується порушенням ендотеліальної функції до та після лікування, а визначення оксиду азоту та його похідних має діагностичну та прогностичну значущість.

Підвищення вмісту NO₂ прогнозує настання токсичного гепатиту, який є однією з основних причин незапланованих перерв хіміотерапії. Критичне

падіння концентрації NO_2 та NO_3+NO_2 супроводжує розвиток поліорганної недостатності з летальним результатом у дітей, хворих на ГЛЛ.

Збереження високої концентрації NO_2 та низького рівня NO_3 у сироватці крові під час ремісії лейкемії, після завершення лікування підтверджують неповноцінне відновлення ендотелію і можуть свідчити про схильність дітей з ГЛЛ до розвитку серцево-судинних захворювань, чим обґрунтовується необхідність кардіологічного моніторингу за хворим на ГЛЛ в катамнезі, особливо при застосуванні антрациклінових антибіотиків. Таким чином, показники оксиду азоту можуть бути включені в прогностичні фактори перебігу та ускладнень лейкемії.

Серед інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції показники товщини КІМ ЗСА та вазодилатації ПА перевищували нормальні значення протягом всіх періодів лейкемії (маніфестація, індукційна, підтримуюча терапія та ремісія)

Встановлено, що порушення клінічного стану хворого на тлі нейтропенії та ендотеліальної дисфункції приводить до підвищення ризику нашарування інфекційних ускладнень на фоні протокольної хіміотерапії.

Виділено основні показники такі, як рівні нейтрофілів, метаболітів оксиду азоту та загальна кількість балів за «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих», значення яких слід враховувати при прогнозування настання інфекційних ускладнень у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію.

Означені прояви імуносупресії залежно від тяжкості захворювання, ступеня гепатомегалії, проявів токсичного гепатиту, вираженості гіпопротеїнемії, синдрому ендогенної інтоксикації. Математичний аналіз прогнозує вірогідність ускладнень шлунково-кишкового тракту під час курсу індукційної терапії, окреслюючи одну із патологічних ланок розвитку їх: хіміотерапія → нейтропенія → зниження кисневозалежної активації нейтрофілів → надмірне розмноження патогенної та умовно-патогенної флори → синдром ендогенної інтоксикації → ризик транслокації інфекції в

кровообіг та виникнення системних інфекцій, сепсису у хворих на гостру лейкемію. Показники імунітету достовірно прогнозують розвиток загальних інфекційних ускладнень, інфекцій органів дихання та токсичного гепатиту у дітей, хворих на ГЛЛ.

Доповнені наукові дані про значний внесок БТШ 70 в розвиток ГЛЛ. Доведено достовірне підвищення рівня БТШ 70 в період ініціації та маніфестації ГЛЛ у дітей з суттєвим зниженням його показників під час проведення індукційної та інших етапів терапії, навіть при розвитку ускладнень, відображаючи відповідну реакцію організму на динаміку активності онкологічного процесу та проявляючи тісний взаємозв'язок з показниками клітинного, макрофагального імунітету та ознаками ендотеліальної дисфункції. Разом з тим, навіть у стадії довготривалої ремісії рівні БТШ 70 у хворих на ГЛЛ не нормалізуються, вказуючи, очевидно, на певну роль його у моделюванні майбутнього перебігу лейкемії навіть при наявності кістково-мозкової ремісії. Достовірного впливу рівня БТШ 70 на прояви ускладнень, летальність не виявлено, хоча варто підкреслити тенденцію до більш високої початкової концентрації їх серед померлих хворих.

Розроблена математична модель розвитку ускладнень гострої лімфобластної лейкемії свідчить про високу ступінь ймовірності виникнення інфекційних ускладнень у хворих дітей та її результативність.

Практичне значення одержаних результатів.

Обґрунтовано необхідність лікуючому лікарю проводити всебічну оцінку показників об'єктивного статусу та лабораторних параметрів за допомогою діагностично-прогностичної шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих» під час курації дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію. Отриманні суми балів слід враховувати під час визначення тактики лікування та імовірності формування ускладнень лейкемії та летального результату.

Використання показників метаболітів оксиду азоту, товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА) та ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВД ПА) в ролі маркерів важкості перебігу та ускладнень захворювання дозволить лікарю гематологу та лікарю педіатру підвищити якість ранньої діагностики та прогнозування несприятливого перебігу ГЛЛ.

Впровадження в роботу дитячих лікарень алгоритму прогнозування виникнення інфекційних ускладнень, токсичного гепатиту та прогнозування летального результату (додаткове визначення рівнів NO_2 , NO_3) сприятиме своєчасній діагностиці ускладнень та покращенню ефективності лікування ГЛЛ.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16» Харківської міської ради, ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» Чернівецької обласної ради, КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня» Сумської міської ради, КНП «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» Львівської обласної ради, ДЗ «Український медичний центр реабілітації матері та дитини МОЗ України» міста Одеси, КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради, КП «Дитяча клінічна лікарня» Полтавської міської ради.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно розробила карти дослідження, сформувала групи обстежених, виконала клінічне обстеження, проаналізувала отримані результати лабораторних, біохімічних, 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: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема» (Харків, 19 травня 2017 р.), Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 14-15 березня 2017 р; Харків, 22-23 березня 2018 р.; Харків, 19-20 березня 2019 р.; Харків, 17-18 березня 2020 р.), Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів та молодих вчених, ВІМСО 2017. (Чернівці, 2017 р.), Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів та молодих вчених, ВІМСО 2019. (Чернівці, 2019 р.), Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 16-17 січня 2017 р.; Харків 19-31 січня 2019 р.), IV науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (Харків, 04 квітня 2019 р.), XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (Львів, 18-19 вересня 2019 р.)

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 3 статі, у тому числі 2 статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та 1 стаття (Q3) в журналі, який входить до наукометричної бази SCOPUS; 11 тез у матеріалах конференцій та конгресів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 189 сторінках (141 - основного тексту) машинопису й складається зі вступу, шести розділів власних досліджень, висновків та практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 21 рисунком, 26 таблицями. Перелік використаної літератури містить 122 джерела, із яких – 39 кириличною графікою і 83 – латинською графікою, що нараховує 14 сторінок.

РОЗДІЛ 1

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконувалась впродовж 2016-2020 рр. в умовах гематологічного відділення КНП «Харківська клінічна дитяча лікарня № 16» Харківської міської ради (головний лікар Харченко Т.В.), яка являється клінічною базою кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету, а також на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету (завідувач Іваненко Т.О.).

1.1 Об'єкт дослідження

Комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 2 від 10 червня 2020 р.) 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. Критеріями включення у дослідження були встановлений діагноз гострої лімфобластної лейкемії та наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні від батьків та пацієнтів. Критеріями виключення були відмова батьків/пацієнтів від участі у дослідженні.

До дослідження залучено 73 дитини (49 хлопчиків та 24 дівчат) віком від 2 місяців до 17 років, хворих на гостру лімфобластну лейкемію. Діагноз захворювання верифікували та встановлювали за допомогою загальноприйнятих клініко-лабораторних та інструментальних показників згідно наказів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 364 від 20.07.2005 року «Дитяча гематологія», № 617 від 23.07.2010 року «Про внесення змін в наказ МОЗ від 20.07.2005 № 364 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гематологія»» [25, 26].

До основної, 1-ої групи увійшли 49 дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, віком від 2 місяців до 17 років. Дослідження пацієнтів 1-ої групи проводили в динаміці, двічі: перший раз у гострий період лейкемії (до початку лікування) та повторно, під час проведення першого протоколу лікування (індукції ремісії), в момент розвитку ускладнень захворювання і хіміотерапії. В залежності від чого, хворих основної групи було поділено на 2 підгрупи: 1А (n = 49) – під час маніфестації захворювання, до початку лікування; 1Б (n = 34) – під час виникнення ускладнень основного захворювання, та на фоні проведення індукційної хіміотерапії.

Індукційна терапія включала введення наступних препаратів: преднізолон 60 мг/м²/добу (дні 1-28), вінкристин 1,5 мг/м²/добу (дні 8, 15, 22, 29), даунорубіцин 30 мг/м²/добу (дні 8, 15, 22, 22), L-аспаргіназа 5000 МО/м²/добу (дні 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33), меркаптопурин 60 мг/м²/добу (дні 36-63), циклофосфамід 1000 мг/м²/добу (дні 36, 64), месна (меркаптоетансульфонова кислота) 1:1 циклофосфамід, цитарабін 75 мг/м²/добу (дні 38-41, 45-48, 52-55, 59-62) та інтратекальна терапія – метотрексат (дні 1, 12, 33, 45, 59). У доповнення до хіміотерапії всі пацієнти отримували супровідну терапію, яка призначалась згідно рекомендацій протоколів МОЗ України [25, 26] та міжнародних стандартів лікування дитячої лейкемії «Acute Lymphoblastic Leukaemia Intensive Chemotherapy

Berlin Frankfurt Munich 2009» [40]. Терапія супроводу призначалась з метою профілактики та своєчасного лікування ускладнень хіміотерапії.

Окрім основної групи, були набрані дві групи порівняння. До 2-ої групи увійшло 8 дітей віком від 1 до 14 років, хворих на ГЛЛ, які отримували підтримуючу терапію (меркаптопурин 60 мг/м²/добу, метотрексат 20 мг/м²/тиждень до 24 місяця від початку лікування). До 3-ої групи залучено 16 дітей віком від 5 до 17 років, котрі на момент проведення дослідження повністю закінчили хіміотерапевтичне лікування та мали термін кістково-мозкової ремісії від 2 до 12 років. Групу контролю склали 19 практично здорових дітей.

1.2. Методи дослідження

1.2.1 Методи верифікації клінічного діагнозу

Основними методами дослідження являлися: детальне вивчення скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання, дані об'єктивного дослідження, клініко-лабораторні та інструментальні показники. Шляхом опитування хворого та його батьків проводили детальне вивчення особливостей та терміну тривалості скарг. Заради з'ясування можливих причино-значущих чинників та тригерних факторів лейкемії проводився ретельний збір анамнезу життя, який включав у себе відомості про перебіг вагітності матері, розвиток дитини на першому році життя, особливості вигодовування, перенесені захворювання, інформацію про алергійний статус. Під час збору сімейного анамнезу окрему увагу приділяли наявності або відсутності випадків онкогематологічної та іншої онкологічної патології серед членів родини хворого. При об'єктивному дослідженні хворих фіксували дані про супутні соматичні захворювання та наявність вогнищ хронічних інфекцій. Для оцінки фізичного розвитку застосовували стандартні методики [33].

Комплексне оцінювання стану пацієнта передбачало повне фізикальне обстеження, лабораторно-інструментальні дослідження. Згідно наказів МОЗ України № 617 від 23.07.2010 року «Про внесення змін в наказ МОЗ від

20.07.2005 № 364 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гематологія»» [25, 26] хворим проводилось морфологічне, гістохімічне, фенотипічне і молекулярно-генетичне дослідження кісткового мозку у Референс-лабораторії з діагностики онкогематологічних захворювань Національної дослідної дитячої спеціалізованої лікарні “ОХМАТДИТ” МОЗ України, міста Києва для підтвердження та верифікації ГЛЛ. Варіант гострої лейкемії встановлено згідно «Класифікації мієлоїдних новоутворень та гострих лейкемій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2016 року» [44].

Клінічне дослідження крові й сечі проводили за загальноприйнятими методами (В.Е. Предтеченський, 1964). Біохімічні дослідження крові включали визначення: вмісту загального білка в сироватці крові – уніфікованим біуретовим методом (В.Г. Колб, В.С. Камишніков, 1982), фракціонування білків – методом горизонтального електрофорезу; рівня сечової кислоти крові за уніфікованим фосфорно-вольфрамовим методом; рівня холестерину за методом S. Ілка (1972), β -ліпопротеїдів – турбодіметричним методом Бурштейна (1972); рівнів сечовини, креатиніну та функціональних проби печінки в сироватці крові за уніфікованим методом; рівня електролітів, рН та гематокриту в цільній крові апаратом «MEDICA EasyStat» за допомогою блока реагентів фірми «MEDICA EasyStat» (Сполучені Штати Америки). Також визначали маркери запалення та інтоксикації: С-реактивний протеїн за латексним імунотурбодіметричним методом; молекули середньої маси (МСМ) за методикою Габриелян; глікопротеїдів та серомукоїда в сироватці крові уніфікованим орциновим методом після гідролізу сірчаною кислотою (В.В. Меншиков, 2009).

Відповідно до вищенаведених протоколів [25, 26], заради повноти обстеження всім пацієнтам проводились додаткові інструментальні дослідження, які включали у себе ультразвукове дослідження внутрішніх органів (УЗД), електрокардіограму (ЕКГ) та рентгенографію органів грудної клітини. Хворим на ГЛ виконувалась діагностично-лікувальна люмбальна

пункція для виключення та уникнення нейролейкозу. Також, за показанням, проводилось магнітно-резонансне комп'ютерне сканування з контрастуванням. При підозрі на нашаровування вторинної інфекції хворим проводилось бактеріологічне дослідження мазка слизової оболонки зіву, крові, сечі та калу.

Стан кожного ускладнення (несприятливої події) на фоні терапії оцінювався згідно міжнародних критеріїв Національного інституту раку «Common terminology criteria for adverse events.Version 5.0» [52] (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

**Таблиця міжнародних критеріїв ускладнень лікування
Common terminology criteria for adverse events (CTCAE).Version 5.0**

Оцінка (grade)	Пояснення
Оцінка 1 легкий ступінь	Безсимптомні або легкі симптоми з боку окремої системи органів, які потребують лише клінічного спостереження без втручання.
Оцінка 2 помірний ступінь	Мінімальні або місцеві неінвазивні зміни, які потребують спостереження, обмеження режиму хворого та корекції дієти.
Оцінка 3 важкий ступінь	Медично-значимі зміни, небезпечні для життя, але не ургентні. Потребують обов'язкової госпіталізації, корекції терапії та обмеження самообслуговування
Оцінка 4 небезпечний для життя	Небезпечні для життя наслідки, які потребують термінового втручання.
Оцінка 5 смерть	Смерть від несприятливої події/ускладнення з боку окремої системи органів

Критерії CTCAE дозволяють описати ускладнення ГЛЛ при проведенні ПХТ по кожній системі органів окремо. При цьому кожній несприятливій події присуджувалась окрема оцінка/ступінь (grade) ураження.

З метою визначення загального ступеня тяжкості клінічного стану хворих впродовж всіх періодів лікування ГЛЛ впроваджена спеціальна, адоптована нами шкала «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих», яка продемонстрована у табл. 1.2. [28].

Таблиця 1.2

Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих*

Показник	Границі	Бали
1	2	3
Фізіологічні показники		
Максимальна t тіла, градуси Цельсію	36-37,4	0
	37,5-38,4	1
	38,5-39	2
	>39	3
	<36	3
ЧСС, ударів у хвилину	0-1 рік 215-225	3
	0-1 рік > 225	4
	1 рік-12 років 185-205	3
	1 рік-12 років > 205	4
	старше 12 років 145-155	3
	старше 12 років > 155	4
ЧД, дихання у хвилину	< 50	0
	50-60	1
	61-90	3
	> 90	5
	Штучна вентиляція легень	6
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	0-1 міс 40-55	3
	0-1 міс < 40	6
	1 міс-1 рік 45-65	3

Продовження таблиці 1.2

1	2	3
	1 міс-1 рік < 45	6
	1 рік-12 років 55-75	3
	1 рік-12 років < 55	6
	старше 12 років 65-85	3
	старше 12 років < 65	6
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	будь-який вік > 110	6
Неврологічні порушення	Відсутні	0
	порушення свідомості, судоми	
Ознаки інфекційних процесів грудної клітини (пневмонії)	клінічні або рентгенологічні ознаки інфекції грудної клітини без кашлю	2
	клінічні або рентгенологічні ознаки інфекції грудної клітини з продуктивним кашлем	4
	лобарна, грибова пневмонія	6
Ураження органів шлунково-кишкового тракту	афтозний стоматит	2
	токсична гастро-ентеропатія	2
	парез кишківника	2
Інфекції сечовивідних шляхів	цистит, пієлонефрит	2
Гнійні вогнища	гнійні вогнища м'яких тканин	4
	гнійні вогнища кісток	6
Лабораторні показники		
Ht крові, %	≥ 60	4
	50-59	2
	46-49	1

Продовження таблиці 1.2

1	2	3
	30-45	0
	20-29	2
	< 20	4
Гемоглобін, г/л	70-100	1
	< 70	2
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	12-30	1
	> 30	2
	< 2,5	3
Паличкоядерні лейкоцити, %	0-4	0
	5-9	1
	> 10	2
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	≥ 150	0
	100-149	1
	50-99	2
	20-49	3
	<20	4
Сечовина сироватки крові, ммоль/л	0-1 міс > 4,2	3
	всі інші > 5,3	3
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	0-1 міс > 70	2
	1 міс-12 років > 80	2
	старше 12 років >110	2
	гостра ниркова недостатність, гемодіаліз	3
Загальний білок, г/л	51-58	1
	50-41	2
	< 41	3

Продовження таблиці 1.2

1	2	3
Загальний білірубін, мкмоль/л	≤ 20	0
	20-60	1
	61-120	2
	121-240	3
	>240	4
АЛТ, ммоль/л*год	<1,4 (<40 Од/л)	0
	>1,4 (>40 Од/л)	1
Калій сироватки крові, ммоль/л	≥ 7,0	4
	6,0-6,9	3
	5,5-5,9	1
	3,5-5,4	0
	3,0-3,4	1
	2,5-2,9	2
	< 2,5	4
Натрій сироватки крові, ммоль/л	≤ 119	3
	120-134	2
	135-154	0
	≥ 155	4
рН крові, ум. од.	≥ 7,7 або <7,15	4
	7,6-7,69	3
	7,5-7,59	1
	7,33-7,49	0
	7,25-7,32	2
	7,15-7,24	3

*Алгоритм користування шкалою: кожен діагностичний критерій має оцінку, яка виражається у балах від 0-6, де 0 - це нормальний рівень показника, або відсутність ознак ураження, а 6 - це найбільше відхилення

показника від норми, або наявність порушення функціонування внутрішніх органів. При відсутності можливості оцінювання того, чи іншого показника він сприймається за «умовну» норму, та йому присвоюється оцінка у “0” балів. Бали за кожний критерій підсумуються в загальну оцінку.

Дана шкала заснована на поєднанні деяких критеріїв з діагностичних шкал (MOSF, PELOD, Score of Stone and Elebute, SAPS, PSI, APACHE II, PRISM III) [2, 60, 92] з додаванням наступних показників: оцінка рівня паличкоядерних лейкоцитів, наявність/відсутність ниркової недостатності, наявність/відсутність ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) чи інших систем органів.

1.2.2 Методи дослідження стану клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу

Проводили визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22) в абсолютних та відносних величинах реакцією розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані відповідні моноклональні антитіла, діагностиком «НВЛ Гранум» (Україна). Рівні Ig A, Ig M, Ig G сироватки крові визначали методом G.Mancini (1965) за допомогою реагентів ФГУП «НПО «Микроген»» (МЗ РФ Росія). Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за методом V. Haskova et al. у модифікації Ю.А. Гриневича й А.Н. Алфьорова (1978), показники фагоцитозу (нейтрофіли фагоцитуючі, фагоцитарне число та індекс активності нейтрофілів) за принципом здатності поліморфноядерних лейкоцитів та моноцитів периферичної крові пов'язувати на своїй поверхні, поглинати і перетравлювати мікробну тест-культуру, NST-тесту за Стюарт (1975) в модифікації Б.С. Нагоева (1983). Розраховували середній цитохімічний коефіцієнт (СЦК) вмісту мієлопероксидази (МП) в нейтрофілах за методом Грехема-Кнолля та середній цитохімічний коефіцієнт вмісту лізосомально-катіонних білків (ЛКБ) за методом М.Г. Шубіча (Д.В. Белокриницький, 1987).

1.2.3 Методи оцінювання функціонального стану ендотеліальної стінки

Рівень оксиду азоту в сироватці крові вимірювали спектрофотометричним методом з оксидом нітрогену в модифікації Ковальової М.О. та ін. (2007) за концентрацією його стабільних метаболітів оксиду азоту – NO_2 , NO_3 та S-нітрозотіолу [12]. Результати концентрацій NO_2 та NO_3 виражали в мкмоль/л, S-нітрозотіолу - в ммоль/л.

Усім дітям спектрофотометричним методом визначали рівні NO_2 та NO_3 за допомогою реактиву Гриса з сульфаніловою кислотою та 1-нафтоламіном. S-нітрозотіол вимірювали з використанням спектрофотометричного виміру нітриту, присутнього в зразку до і після додавання Hg^{2+} , яка, діючи як специфічний руйнівник S-N зв'язку, каталізує вивільнення з S-нітрозированих тіолів оксиду азоту, який, окислюючись до NO_2 , визначається за допомогою реактиву Гриса при 540 нм. До 0,5 мл досліджуваного зразка додавали 0,5 мл 0,2% HgCl_2 в 1% розчині сульфаніламідру (досвід). До 0,5 мл досліджуваного зразка (сироватка, плазма, лімфа) додавали 0,5 мл 1% розчину сульфаніламідру в 0,5 М HCl (контроль). Обидві проби інкубували в темряві при 37°C впродовж 10 хвилин. Потім в обидві проби додавали по 0,5 мл 0,2% розчину N - (1-нафтил) - етилендіаміну та інкубували в темряві при 37°C протягом 10 хвилин. Після цього зразки центрифугували при 10000g 10 хвилин для видалення осаду та вимірювали оптичну щільність обох зразків при 450 нм. Розрахунок проводили за формулою: $C = (E_0 - E_k) / 50000$, де C - концентрація S-нітрозотіолів, ммоль/л; E_0 - екстинкція дослідженої проби; E_k - екстинкція контрольної проби; 50000 - коефіцієнт перерахунку.

Всім дітям основної та контрольної груп проведено ультразвукове дослідження, доплерографію судин (плечової та сонної артерій) для визначення комплексу інтима-медіа (KIM) проводили згідно стандартної методики, з використанням апарату ULTIMA PA фірми «РАДМІР» м. Харків.

Для оцінки товщини KIM при дуплексному скануванні використовували стандартні УЗ-системи, оснащені ультразвуковим лінійним

датчиком з частотою 7 МГц, вбудованим блоком ЕКГ і програмним забезпеченням для судинних досліджень. Вимірювання товщини КІМ проводили за стандартною методикою (Р. Pignoli, 1986): у загальній сонній артерії на 1,0-1,5 см проксимальніше її біфуркації по задній (по відношенню до датчика) стінці артерії. У нормі сонні артерії мають прямолінійний КІМ однорідної структури і ехогенності, складається з двох чітко диференційованих шарів - ехопозитивної (білої) інтими і ехонегативної (темної) медії, поверхня її рівна.

За методикою D. Celermajer та співавт. (1992) проводили пробу з реактивною гіперемією (ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії). В положенні хворого на спині, після 10-15 хвилинного відпочинку, розташовували датчик у поздовжньому напрямку на фіксованій ділянці верхньої (найчастіше на 2-1,5 см вище ліктьової ямки) кінцівки. Швидкість кровотоку вимірювали доплерівським методом одним лінійним датчиком. Діаметр судини визначали як відстань між проксимальним і дистальним по відношенню до датчика доплерівського сигналу. Об'ємні показники кровотоку за допомогою відповідних формул розраховували, виходячи з діаметру артерій і швидкості кровотоку. Діаметр судини оцінювали строго в одному й тому ж місці. Одночасно здійснювали паралельну реєстрацію І відведення ЕКГ.

Хворому аускультативним способом вимірювали артеріальний тиск. Потім вимірювали діаметр артерії (відстань між протилежними стінками артерії). Вимірювання проводили в фазу систоли, відповідної зубцю Т на ЕКГ, в декількох послідовних циклах. У манжеті нагнітався тиск, рівний систолічному + 50 мм рт. ст., на 5 хвилин. Рівно через 5 хвилин прибирався тиск. Через 30 сек. від зняття тиску проводилось вимірювання діаметра артерії. Зміни діаметра судини оцінювали в процентному відношенні до вихідної величини. Коефіцієнт дилатації (КД) плечової артерії обчислювався за формулою: $КД_{30} = ((d_{30} - d_0) / d_0) * 100$, де d_{30} – діаметр плечової артерії на 30 с після оклюзії, d_0 – вихідний діаметр плечової артерії. Нормальною реакцією

прийнято вважати дилатацію артерії на тлі реактивної гіперемії більш ніж на 10% (коефіцієнт дилатації) від вихідного діаметра. Збільшення цього коефіцієнту, або вазоконстрикція вважається патологічною.

Окрім того оцінювались параметри периферичного судинного опору: індекс периферичного опору, або індекс резистивності (індекс Pource-lot (RI)), пульсаційний індекс (індекс Gosling (PI)), систолодіастолічне співвідношення (S/D).

1.2.4 Методика визначення білка теплового шоку 70

Дослідження БТШ 70 у сироватці крові проводилось імуноферментним методом за допомогою імуноферментного аналізатора «Stat Fax 303 plus» та набору реактивів для кількісного визначення людського БТШ 70 «Heat shock protein 70 high sensitivity ELISA kit», фірми Enzo Life Sciences (Швейцарія) за наявною інструкцією. Зразки сироватки крові в об'ємі 100 мкл вносили у відповідні лунки планшету, який інкубували при температурі 37 ° С 2 години. Після інкубації планшет промивали розчином буферу та додавали 100 мкл першого робочого розчину в кожен лунку та повторно інкубували. Після другої інкубації планшет промивали буфером з додаванням другого робочого розчину в кожен лунку в об'ємі 100 мкл. Потім планшет промивали в третій раз, за тих же умов, після чого додавали субстрат. Планшет залишали на 30 хвилин при кімнатній температурі. Дослідження БТШ 70 завершалось додаванням стоп-розчину та вимірювання оптичної щільності за допомогою біохімічного аналізатора «Statfax 1904 Plus», при довжині хвилі 450 нм. Результати рівня БТШ 70 виражали в нг/мл.

1.3 Контрольні дані

До групи контролю включено 19 практично здорових дітей (12 хлопчиків та 7 дівчаток), віком від 2 до 16 років, котрі на момент обстеження не мали скарг, клінічних ознак, анамнестичних даних, які б свідчили про наявність будь-якого хронічного захворювання або онкогематологічної патології. Фізичний розвиток дітей відповідав віковим нормам. Показники

рівнів БТШ 70, метаболітів оксиду азоту та S-нітрозотіолу дітей контрольної групи представлені у табл. 1.3. Нормальні показники параметрів ультразвукового дослідження ендотелію запозичені з результатів дослідження Яворович М.В., 2017 рік [39], табл. 1.4.

Таблиця 1.3

**Показники білка теплового шоку 70, оксидів азоту та S-нітрозотіолу
групи контролю (n=19)**

Показник	Me [Lq; Uq]
NO ₂ , мкмоль/л	12,79 [12,35-14,00]
NO ₃ , мкмоль/л	30,93 [28,79-32,05]
Сума NO ₂ +NO ₃ , мкмоль/л	42,27 [41,51-45,61]
S-нітрозотіол, ммоль/л	0,33 [0,28-0,36]
БТШ 70, нг/мл	0,45 [0,38-0,68]

Таблиця 1.4

**Показники гемодинаміки, ендотелій залежної дилатації плечової артерії
та КІМ ОСА у дітей групи контролю, (Me(Lq;Uq)) [39]**

Показник	Значення
PI, ум. од.	1,4 (1,3;1,5)
PI після оклюзії, ум. од.	1,3 (1,2;1,5)
RI, ум. од.	0,86 (0,80;0,90)
RI після оклюзії, ум. Од	0,80 (0,76;0,85)
S/D	6,86 (5,60;7,90)
S/D після оклюзії	5,40 (4,80;6,30)
КІМ ЗСА, мм	0,62 (0,61;0,64)
d ПА до оклюзії, мм	3,00 (2,50;3,30)
КД ₃₀ , %	20,00 (18,75;24,00)

Через суттєві вікові розбіжності показників імунітету у дітей за контрольні дані взяті нормальні показники імунітету дітей різного віку, які отримали у дослідженні 2011 року Розенберг В.Я. та ін. [31].

1.4 Методи статистичного та клініко-інформаційного аналізу

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою статистичних пакетів «EXCEL FOR WINDOWS», «STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS» та «MEDCALC STATUSTUCAL SOFTWARE». Перевірка розподілу на відповідність закону Гаусса виконувалася за допомогою одного з критеріїв: Шапіро-Вілка або χ^2 Пірсона. Для перевірки висунутих в роботі гіпотез, в залежності від обраної статистичної моделі, застосовували параметричні та непараметричні методи. Оцінювались якісні (наявність чи відсутність клінічного симптому, ознаки анамнезу), параметричні (вік дитини, дебют захворювання тощо) та рангові показники.

Для виборок з розподілом, який відповідає закону Гаусса, визначали середнє арифметичне значення (\bar{X}), його статистичну похибку (S), стандартне відхилення ($S_{\bar{x}}$). Для виборок з розподілом, що не відповідає закону Гаусса, визначали медіану (Me) й інтерквартильний розмах (L_q – нижній квартиль; U_q – верхній квартиль). Для порівняння двох залежних груп W-критерій Уїлкоксона. Для порівняння двох незалежних виборок - непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW U). Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (r).

Досліджені пацієнти мали закономірні вікові зміни показників імуного статусу. Враховуючи це, для проведення порівняльного аналізу цих показників у дітей різного віку використовували Z-оцінки, тобто зіставляли величини відхилень від значень загальновизнаних нормативних параметрів відповідною за віком. Z-оцінки показників розраховували за формулою: $Z=(X-X_n)/S_x$, де X - величина одержаного показника в обстеженої дитини,

X_n - середнє арифметичне значення нормативного показника в певній віковій групі, S - стандартне відхилення середньої арифметичної нормативного показника.

Побудова логістичної регресійної моделі здійснювалося методом покрокового виключення прогностичних факторів з визначенням мінімального набору предикторів. Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації (Percent Concordant - PC).

Для побудови функціональної залежності між числовими змінними використовували процедуру множинного регресійного аналізу з покроковим усуненням незначущих змінних з регресійної моделі з подальшою оцінкою коефіцієнта множинної кореляції (R – характеризує тісноту лінійного зв'язку між залежною та всіма незалежними змінними) та коефіцієнта детермінації (R^2 – чисельно виражає частку варіації залежної змінної, що пояснена за допомогою рівняння регресії).

Співвідношення між часткою об'єктів від загальної кількості носіїв ознаки відображали використовуючи процедуру ROC-аналізу.

Використані різноманітні статистичні методи й показники дозволили досить детально проаналізувати багато взаємозв'язків (чи їх відсутність) з високим ступенем статистичної значущості одержаних результатів. Логіка математично-статистичного аналізу, інтерпретація конкретних кількісних параметрів базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики [4, 10, 36].

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ ЛІМФОБЛАСТНУ ЛЕЙКЕМІЮ

2.1. Загальна характеристика хворих

Під спостереженням знаходилось 73 дитини у віці від 2 місяців до 17 років, хворих на ГЛЛ. Розподіл дітей за статтю: 49 (67,1%) хлопчиків та 24 (32,8%) дівчат. Також була обстежена контрольна група з 19 здорових осіб, до якої увійшли діти, які не мали хронічної патології та ознак гострих захворювань протягом останніх трьох місяців: 12 хлопчиків і 7 дівчаток у віці від 2 до 16 років.

Діагноз захворювання встановлювали на основі загальноприйнятих клініко-лабораторних та інструментальних показників згідно наказів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 364 від 20.07.2005 року «Дитяча гематологія», № 617 від 23.07.2010 року «Про внесення змін в наказ МОЗ від 20.07.2005 № 364 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гематологія»» [25, 26].

Середній вік хворих склав $6,7 \pm 2,4$ роки. З урахуванням періодизації дитячого віку Н.П. Гундобіна в модифікації А.В. Мазуріна, І.М. Воронцова [21] проведено розподіл пацієнтів за віком та статтю (табл. 3.1). Віковий розподіл хворих: 44 дитини були молодшого (1 рік – 6 років 11 міс 29 днів) віку, 2 дитини раннього (1 місяць – 12 місяців 29 днів) віку, 13 дітей молодшого шкільного віку (7 років – 12 років 11 міс 29 днів) та 14 дітей старшого шкільного віку (13 років – 17 років 11 міс 29 днів), що відповідає загальносвітовим статистичним показникам щодо вікового розподілу дітей, хворих на ГЛЛ [66].

Відомо, що ГЛЛ зустрічається частіше серед хлопчиків поміж дівчат [62, 66]. При розподілі за статтю визначено, що серед обстежених 73 дітей,

хворих на ГЛЛ, достовірно переважали хлопчики, ніж дівчата ($p = 0,006$), що співпадає з літературними даними [66] (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на гостру лейкемію за віком і статтю, включаючи групи порівняння

Стать Вік	Хлопчики		Дівчата		Усього, %	
	n	$p\% \pm s_{p\%}$	n	$p\% \pm s_{p\%}$	n	$p\% \pm s_{p\%}$
1 місяць – 11 місяців 29 днів	1	$1,4 \pm 1,3$	1	$1,4 \pm 1,3$	2	$2,8 \pm 1,9^*$
1 рік – 6 років 11 міс 29 днів	27	$36,9 \pm 5,6$	17	$23,3 \pm 4,9$	44	$60,2 \pm 5,7^*$
7 років – 12 років 11 міс 29 днів	11	$15,0 \pm 4,1$	2	$2,8 \pm 1,9$	13	$17,8 \pm 4,4^*$
13 років – 17 років 11 міс 29 днів	10	$13,7 \pm 4,0$	4	$5,5 \pm 2,6$	14	$19,2 \pm 4,6^*$
Усього, %	49	$67,0 \pm 5,5^*$	24	$33,0 \pm 5,5^*$	73	100

Примітка. n – кількість спостережень; $p\%$ - вибіркова доля в відсотках; $s_{p\%}$ - статистична похибка вибіркової долі, що виражена в відсотках (тут і далі в таблицях); * - % від загальної кількості хворих.

Аналіз вікового періоду, під час якого відмічалась маніфестація захворювання у всіх групах хворих, продемонстрував достовірний ($p < 0,000$) пік захворюваності на ГЛЛ на інтервал від 1 до 6 років, що характерно для лімфобластної лейкемії дитячого віку [20, 83].

Перші гемопоетичні клітини з'являються на 3-му тижні ембріогенезу у жовточному мішку, при цьому частина з них мігрує у печінку, яка становиться головним кровотворним органом ембріону. З 4 місяця ембріогенеза починається утворення клітин крові у кістковому мозку [8]. Зазначені дані вказують на важливість нормального перебігу перших двох триместрів вагітності у розвитку кровотворної системи людини. Аналіз акушерського анамнезу матерів обстежених хворих встановив, що достовірно ($p < 0,000$) переважав нормальний перебіг вагітності. Лише 21 ($28,7 \pm 5,2\%$)

матері з 73 мали обтяжливий акушерський анамнез. При цьому, 14 ($19,2 \pm 4,6\%$) матерів мали загрозу переривання вагітності, 4 ($5,5 \pm 2,6\%$) матерів мали прояви гестозу та пієлонефриту, у 2 ($2,8 \pm 1,9\%$) матерів вагітність перебігала на тлі анемії, 1 ($1,4 \pm 1,3\%$) мати перенесла апендектомію під час II триместру вагітності.

Середня вага тіла при народженні у досліджених хворих становила $3360,3 \pm 519,5$ г. Також варто зазначити, що 7 (9,5%) дітей мали вагу тіла понад 4000г, і лише 2 (2,8%) дитини мали недостатню вагу тіла при народженні. Отже, переважна більшість дітей (87,7%, $p < 0,05$) мала нормальну вагу тіла при народженні.

На сьогодні не існує остаточної думки стосовно впливу характеру харчування дітей першого року життя на ризик виникнення ГЛ, і наукові дискусії тривають [114]. За даними анамнезу хворих під час першого року життя 64 (87,7%) дітей, що складає переважну більшість ($p < 0,05$), знаходились на грудному вигодовуванні. Лише 9 (12,3%) хворих отримували штучне вигодовування. Отже, дані вказують на те, що раціональне харчування не попереджає виникнення ГЛЛ у дитини в майбутньому.

Особлива увага під час аналізу сімейного анамнезу приділялась частоті онкологічних захворювань серед близьких родичів пацієнтів. Окремий акцент робився на наявність/відсутність випадків гострої лейкемії. У однієї дитини (1,1%) рідний брат хворіє на мієлодиспластичний синдром, що є патологічним станом, який призводить до розвитку ГЛ. Лише у 2 дітей з 73 (2,7%) в анамнезі вказано про наявність випадків гострої лейкемії у родині. Наведені дані констатують відсутність достовірного ризику виникнення ГЛЛ у дитини при наявності випадків лейкемії серед членів родини. Літературні дані також підтверджують відсутність істотного впливу сімейних спадкових факторів на розвиток ГЛ, адже лейкемія не успадковується, успадковується лише «нестабільність» генома. Через цю «нестабільність» геному хромосоми гемопоетичних клітин мають знижену резистентність до дії мутагенів та схильність до пухлинної трансформації [20].

При аналізі перенесених захворювань (табл. 2.2) переважали гострі респіраторні захворювання, які були зареєстровані в анамнезі 79,4±4,7% дітей. Більшість перенесених інших захворювань не мали значної частки (табл. 2.2) та були типовими для дитячого віку.

Таблиця 2.2

Перенесені захворювання дітей з гострою лімфобластною лейкемією

Захворювання		Усього	
		Абс.	(p%±sp%)
Інфекційні захворювання	Вітряна віспа	20	27,3±4,6
	Кишкові інфекції	6	8,2±3,2
	Дифтерія	2	2,8±1,9
	Туберкульозна інфекція	1	1,4±1,3
	Ротавірусна інфекція	1	1,4±1,3
	Коклюш	1	1,4±1,3
	Хламідіоз	1	1,4±1,3
Захворювання дихальної системи	Гострі респіраторні інфекції (1-3 рази на рік)	58	79,4±4,7
	Пневмонія	5	6,8±2,9
Захворювання ЛОР-органів	Гострі тонзиліти	2	2,8±1,9
	Аденоїдні вегетації	2	2,8±1,9
Захворювання опорно-рухової системи	Компресійний перелом хребта	1	1,4±1,3
	Остеомієліт	1	1,3±1,3
	Ротаційний підвивих С1	1	1,4±1,3
Захворювання сечовивідної системи	Гострий пієлонефрит	2	2,8±1,9
Захворювання ЦНС	Перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	2	2,8±1,9
	Неврозоподібний енурез	1	1,4±1,3

Варто виділити преморбідні стани і соматичні патології на тлі яких, вірогідно, розвивалась лейкемія (табл. 2.3). З приводу цих захворювань діти знаходились під диспансерним наглядом дільничних педіатрів та вузьких спеціалістів. Серед досліджуваних 23 хворих мали хронічні герпесвірусні інфекції. А саме у 10 ($13,7 \pm 4,0\%$) дітей задокументована хронічна вірусна Епштейн-Барр інфекція, 9 ($12,3 \pm 3,8\%$) хворих інфіковані вірусом простого герпесу та 4 ($5,5 \pm 2,6\%$) дитини мали персистуючу цитомегаловірусну інфекцію. Тобто, майже одна третина дітей була інфікована герпесвірусною інфекцією різноманітних типів, що вказує, очевидно, на не останню роль герпесвірусів у розвитку ГЛЛ. Згідно наукових даних, сімейство герпесвірусів через їх лімфотропність відносять до онкогенних вірусів [20].

Таблиця 2.3

Частота супутньої патології та преморбідних станів у дітей з гострою лімфобластною лейкемією

Захворювання		Частота	
		Абс.	($p\% \pm s_p\%$)
1	2	3	4
Герпетичні інфекції	Епштейна-Барр вірусна інфекція	10	$13,7 \pm 4,0$
	Герпес вірус I, II типу	9	$12,3 \pm 3,8$
	Цитомегаловірусна інфекція	4	$5,5 \pm 2,6$
Інші інфекційні захворювання	Вірусний гепатит В	1	$1,4 \pm 1,3$
Гематологічні захворювання	Залізодефіцитна анемія	2	$2,8 \pm 1,9$
	Лімфаденопатія	1	$1,4 \pm 1,3$
Захворювання опорно-рухової системи	Комресійний перелом хребта	1	$1,4 \pm 1,3$
	Остеомієліт	1	$1,4 \pm 1,3$
Спадкові захворювання	Синдром Дауна	1	$1,4 \pm 1,3$
	Іхтіоз	1	$1,4 \pm 1,3$

Продовження таблиці 2.3

1	2	3	4
Алергічні захворювання	Харчова алергія	3	4,1±2,3
	Атопічний дерматит	3	4,1±2,3
	Алергічний риніт	1	1,4±1,3
	Бронхіальна астма	1	1,4±1,3
Захворювання ЛОР-органів	Хронічний тонзилофарингіт	1	1,4±1,3
	Нейросенсорна туговухість	1	1,4±1,3
Захворювання сечовивідної системи	Хронічний пієлонефрит	1	1,4±1,3
Захворювання ЦНС	Синдром лікворної гіпертензії	1	1,4±1,3
	Затримка мовного розвитку	2	2,8±1,9
Захворювання ШКТ	Хронічний гастродуоденіт	1	1,4±1,3
	Функціональні порушення біліарного тракту	1	1,4±1,3
Захворювання серцево-судинної системи	Вроджена вада серця (дефект міжпередсердної перетинки)	2	2,8±1,9

1 дитина мала синдром Дауна, що вірогідно, можна віднести до етіологічного фактору лейкемії, адже ця хромосомна патологія супроводжується підвищеним ризиком розвитку гострої мієлобластної та лімфобластної лейкемії [88]. Згідно анамнестичних даних, 3 (4,1±2,3%) дітей мали гематологічні захворювання до встановлення діагнозу гострої лейкемії. З них 2 (2,8±1,9%) дитини мали залізодефіцитну анемію та 1 (1,4±1,3%) дитина - лімфаденопатію. Також, у 2 дітей (2,8±1,9%) до діагнозу ГЛЛ встановлено захворювання опорно-рухового апарату у вигляді компресійного перелому та остеомієліту. Представлені особливості анамнезу вказують на можливу різнобарвність «масок» лейкемії та на необхідність ретельного спостереження за дітьми, які мають герпетичні захворювання, синдром

Дауна, мієлодиспластичний синдром та ураження кісток. Ці захворювання ймовірно можуть послужили вірогідним пусковим механізмом розвитку ГЛЛ. Серед інших супутніх патологій (табл. 2.3), які мали місце у хворих на ГЛЛ, зафіксовано алергічні захворювання (харчова алергія, atopічний дерматит, алергічний риніт, бронхіальна астма), хронічні захворювання ЛОР-органів (хронічний тонзилофарингіт, нейросенсорна туговухість), захворювання органів сечовивідної системи (хронічний пієлонефрит), захворювання ЦНС (синдром лікворної гіпертензії, затримка мовного розвитку), захворювання ШКТ (функціональні порушення біліарного тракту, хронічний гастродуоденіт) та серцево-судинної системи (вроджені вади серця).

Частота скарг, які пред'являли хворі та їх батьки, під час надходження до стаціонару характеризувалась підвищенням температури тіла ($67,1 \pm 5,5\%$; $n=49$), загальною слабкістю ($56,1 \pm 5,8\%$; $n=41$), блідістю шкіри ($39,7 \pm 5,7\%$; $n=29$), осалгіями ($32,8 \pm 5,4\%$; $n=24$), збільшенням лімфатичних вузлів ($21,9 \pm 4,8\%$; $n=16$), артралгіями ($12,3 \pm 1,0\%$; $n=9$), болями в животі та нудотою ($9,5 \pm 3,4\%$; $n=7$), запамороченням та головою біллю ($8,2 \pm 3,2\%$; $n=6$), зниженням маси тіла ($5,5 \pm 2,6\%$; $n=4$), кашлем ($4,1 \pm 2,3\%$; $n=3$), збільшенням об'єму живота ($2,8 \pm 1,9\%$; $n=2$), набряками ($2,8 \pm 1,9\%$; $n=2$), збільшенням розміру яєчок ($1,4 \pm 1,3\%$; $n=1$), лейкемідами волоссяної частини голови ($1,4 \pm 1,3\%$; $n=1$) та герпетичним висипом на губах у ($1,4 \pm 1,3\%$; $n=1$) хворих. На геморагічний висип на шкірі і слизових оболонках, кровотечю скаржились лише 15 хворих ($20,5 \pm 4,7\%$). Таким чином, у більшості хворих відмічались типові скарги, характерні для маніфестації гострої лейкемії. Ці скарги відображали гіперпластичний, анемічний, геморагічний, інтоксикаційний та імунодефіцитний синдроми, які пов'язані із бластною проліферацією з накопиченням, та інфільтрацією бластних клітин в організмі хворого, із пригніченням паростків кровотворення [20, 27]. Дві дитини ($2,8 \pm 1,9\%$) не мали жодних скарг під час надходження до стаціонару. Діагноз лейкемії у цих хворих запідозрено після виявлення змін у плановому

клінічному аналізі крові. Випадки безсимптомного початку ГЛ у дітей дуже рідкісні, однак, такі випадки описані у науковій літературі, де також згадується про те, що першими ознаками наявної патології являються випадково виявленні зміни у клінічному аналізі крові [27].

Аналізуючи об'єктивний статус хворих, які вперше надходили до стаціонару, встановлено, що у $94,5 \pm 2,6\%$ дітей спостерігався інтоксикаційний синдром. $46,5 \pm 5,8\%$ хворих мали підвищену температуру тіла понад $37,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ під час надходження до стаціонару. Декілька хворих ($2,8 \pm 1,9\%$) мали набряковий синдром. Блідість шкіри і слизових оболонок мали $90,4 \pm 3,4\%$ хворих. Збільшення розмірів печінки до $3,5 \pm 1,8\text{ см}$ та селезінки до $2,4 \pm 2,3\text{ см}$ зафіксовано у $93,1 \pm 2,9\%$ та $58,9 \pm 5,7\%$ випадків, відповідно. $82,1 \pm 4,4\%$ дітей мали збільшення лімфатичних вузлів (шийних, пахових та інших груп) понад $1,0\text{ см}$. У незначної кількості випадків зафіксовано прояви специфічної бластної інфільтрації, а саме збільшення об'єму яєчок ($4,1 \pm 2,3\%$) та лейкеміди шкіри ($1,4 \pm 1,3\%$). $1,4 \pm 1,3\%$ хворих мали вогнищеву неврологічну симптоматику у вигляді птозу, ністагму та асиметрії м'яз обличчя, що пояснювали проявами нейролейкозу. Як було зазначено вище лише 15 хворих скаржились на геморагічний синдром. Однак, під час огляду у половини пацієнтів ($50,6 \pm 5,8\%$) спостерігався геморагічний синдром в вигляді геморагічного висипу різноманітної інтенсивності та кровотеч. Частина пацієнтів, окрім клінічної картини ГЛЛ, мала нашарування вторинної інфекції, як ознаки імуносупресії внаслідок пухлинної прогресії. 3 дитини ($4,1 \pm 2,3\%$) мали клінічні та рентгенологічні ознаки пневмонії, 1 дитина ($1,4 \pm 1,3\%$) – герпетичний висип на губах та 1 пацієнт ($1,4 \pm 1,3\%$) мав грибкову інфекцію у вигляді афтозного стоматиту.

Термін встановлення діагнозу лейкемії від прояву перших скарг до підтвердження діагнозу становив у $78,0 \pm 4,8\%$ ($n=57$) випадків до 1 місяця, у $15,0 \pm 4,1\%$ ($n=12$) хворих діагноз гострої лейкемії встановлено впродовж 2-4 місяців від початку захворювання. У $5,5 \pm 2,6\%$ ($n=4$) пацієнтів зафіксовано пізню діагностику ГЛЛ, яка тривала близько 6 місяців. Маніфестація гострої

лейкемії проявлялась характерними ознаками пригнічення еритроцитарного (гемоглобін - 86,0 [60,0; 99,0] г/л), та тромбоцитарного (тромбоцити 69 [28,0; 120,0] $\times 10^9$ /л) паростків кровотворення з тенденцією до лейкоцитозу (лейкоцити 7,2 [4,1; 26,0] $\times 10^9$ /л.) у 25 хворих. Остаточний діагноз гострої лімфобластної лейкемії встановлено на підставах результатів дослідження кісткового мозку. Медіана бластних клітин у мієлограмі становила: 87,8 [74,8-92,8] відсотків. Серед морфологічних варіантів лейкемії вірогідно (82,2%, $p < 0,000$) переважала гостра В-лінійна лімфобластна лейкемія. В-лінійна лімфобластна лейкемія переважала як у хлопчиків так і у дівчат. Гостра Т-лінійна лімфобластна лейкемія діагностована у 17,8% хворих (табл. 2.4). Виявлені особливості частоти морфологічних варіантів ГЛЛ серед дітей не суперечать даним літератури про значну питому вагу саме В-лінійної ГЛЛ у дітей серед усіх гемобластозів [20].

Таблиця 2.4

Розподіл хворих на гостру лейкемію за морфологічним варіантом лейкемії

Варіант лейкемії	Хлопчики		Дівчата		Усього, %	
	n	$p\% \pm s_{p\%}$	n	$p\% \pm s_{p\%}$	n	$p\% \pm s_{p\%}$
В-лінійна	39	$53,4 \pm 5,8$	21	$28,8 \pm 5,2$	60	$82,2 \pm 4,4^*$
Т-лінійна	10	$13,7 \pm 4,0$	3	$4,1 \pm 2,3$	13	$17,8 \pm 4,4^*$

Примітка. n – кількість спостережень; $p\%$ - вибіркова доля в відсотках; $s_{p\%}$ - статистична похибка вибіркової долі, що виражена в відсотках (тут і далі в таблицях); * - % від загальної кількості хворих.

Цитогенетичне дослідження кісткового мозку методом Fluorescence in situ hybridization (FISH) серед досліджуваних хворих виявило ряд генетичних змін, характеристика яких висвітлена у табл. 2.5. Серед хворих найчастіше зустрічалась сприятлива транслокація [23] t (12;21) (p13;q22), яка приводить до утворення химерного онкогену TEL/AML. Дійсно, всі діти з даними цитогенетичними змінами мали позитивний результат лікування.

Транслокація t(4;11) (q21;q23) асоціюється з позитивним прогнозом [23], однак, ми мали летальний результат, вірогідно через те, що дитина одночасно мала і несприятливу цитогенетичну поломку у вигляді реаранжировки гену MLL [12]. Також серед пацієнтів зустрічались несприятливі транслокації t(1;19) (q23; p13) з утворенням химерного онкогену E2A/PBX та Філадельфійська хромосома. Незважаючи на негативний прогноз цих цитогенетичних змін [23], всі пацієнти мали позитивний результат лікування. Тривають дискусії стосовно впливу доволі рідкого химерного онкогену SIL/TAL на прогноз ГЛЛ у дітей [54, 80]. У нашому дослідженні лише одна дитина з 73 мала такий онкоген з позитивним результатом лікування.

Таблиця 2.5

**Цитогенетичні зміни кісткового мозку дітей, хворих на гостру
лімфобластну лейкемію (n = 73)**

Цитогенетичні зміни	Клінічний прогноз	Загальна кількість n (p%±s _p %)	Кількість померлих n (p%±s _p %)
BCR/ABL	несприятлива [23]	3 (4,1±2,3)	0
E2A/PBX t(1;19) (q23;p13)	несприятлива [23]	1 (1,4±1,3)	0
TEL/AML t (12;21) (p13;q22)	сприятлива [23]	13 (17,8±4,4)	0
AF4/MLL t(4;11) (q21;q23)	сприятлива [23]	1 (1,4±1,3)	1 (1,4±1,3)
Реаранжировка MLL-гену	несприятлива [17]	2 (2,8±1,9)	1 (1,4±1,3)
Трисомія 21 хромосоми	несприятлива [71]	1 (1,4±1,3)	1 (1,4±1,3)
SIL/TAL	не з'ясовано [54], ризик рецидиву [80]	1 (1,4±1,3)	0

2.2. Клініко-лабораторна характеристика дітей, хворих на гостру лейкемію, залежно від етапу лікування

Досліджено 3 групи дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію. До першої (основної) групи увійшло 49 хворих. Діти першої групи були досліджені двічі, в динаміці: 1А група ($n = 49$) – під час маніфестації захворювання, до початку лікування та 1Б група ($n = 34$) – ті ж самі хворі, але вже під час виникнення ускладнень основного захворювання, на фоні проведення індукційної хіміотерапії. 2-га група (група порівняння) склала 8 дітей, хворих на ГЛЛ, які під час проведення дослідження отримували підтримуючу терапію лейкемії. До 3-ої групи (група порівняння) увійшло 16 дітей, хворих на ГЛЛ, які перенесли ГЛЛ, закінчили хіміотерапевтичне лікування та мали термін кістково-мозкової ремісії від 2 до 12 років. Розподіл хворих за віком і статтю в обстежених групах дітей представлено в табл. 2.6. Як видно з табл. 2.6, у дітей всіх груп спостерігалась перевага відносної кількості пацієнтів чоловічої статі ($65,3 \pm 6,8\%$, $61,7 \pm 8,3\%$, $62,5 \pm 17\%$ та $75 \pm 10\%$ відповідно). Отримані результати співпадають із загальновідомими даними літератури щодо більшої вірогідності розвитку гострої лейкемії серед пацієнтів чоловічої статі [66]. Також під час аналізу вікових особливостей серед дітей 1А, 1Б та 2-ої груп спостерігається чітка тенденція до зростання питомої ваги дітей дошкільного віку ($73,6 \pm 6,3\%$, $76,6 \pm 7,2\%$, $62,5 \pm 17\%$ відповідно). Серед хворих 3-ої групи переважали пацієнти молодшого шкільного віку ($31,3 \pm 11\%$) та пубертатного періоду ($43,7 \pm 12\%$), що пов'язано з тим, що діти даної групи вже закінчили лікування ГЛЛ та мали термін кістково-мозкової ремісії від 2 до 12 років. Загалом, проведений статистичний аналіз групових вікових і статевих відмінностей серед обстежених дітей 1А, 1Б, 2 та 3-ої груп виявив наступні тенденції - зростання питомої ваги дітей дошкільного та шкільного віку, а також відповідне підвищення кількості хлопчиків серед обстежених дітей.

Таблиця 2.6

Розподіл дітей з гострою лімфобластною лейкемією за віком і статтю

Групи обстежених			Вік хворих									
			1 місяць – 11 місяців 29 днів		1 рік – 6 років 11 міс 29 днів		7 років – 12 років 11 міс 29 днів		13 років – 17 років 11 міс 29 днів		Усього	
			n	p%±s _p %	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %
1 група	А	Хлопчики	0	0	22	45,0±7,1	6	12,2±4,6	4	8,1±3,8	32	65,3±6,8
		Дівчата	1	2,0±2,0	14	28,6±6,4	0	0	2	4,1±2,8	17	34,7±6,8
		Усього	1	2,0±2,0*	36	73,6±6,3*	6	12,2±4,6*	6	12,2±4,6*	49	
	Б	Хлопчики	0	0	16	47,1±8,5	4	11,7±5,5	1	2,9±2,8	21	61,7±8,3
		Дівчата	1	2,9±2,8	10	29,5±7,8	0	0	2	5,9±4,0	13	38,3±8,3
		Усього	1	2,9±2,8*	26	76,6±7,2*	4	11,7±5,5*	3	8,8±4,8*	34	
2 група		Хлопчики	0	0	3	37,5±17,0	1	12,5±11	1	12,5±11,0	5	62,5±17,0
		Дівчата	0	0	2	25,0±15,0	0	0	1	12,5±11,0	3	37,5±17,0
		Усього	0	0	5	62,5±17,0*	1	12,5±11,0*	2	25,0±15,0*	8	
3 група		Хлопчики	0	0	3	18,7±9,7	4	25±10,0	5	31,3±11,0	12	75±10,0
		Дівчата	0	0	1	6,3±6,0	1	6,3±6,0	2	12,4±8,2	4	25±10,0
		Усього	0	0	4	25±10,0*	5	31,3±11,0*	7	43,7±12,0*	16	

Примітка. * - % від загальної кількості дітей відповідної групи

Питома частка клінічних синдромів, виявлених при зовнішньому дослідженні хворих, висвітлена у табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Частка патологічних клінічних симптомів та синдромів, виявлених при об'єктивному дослідженні хворих на гостру лімфобластну лейкемію

Групи хворих Синдром	1 група		2 група (n=8)	3 група (n=16)
	1А (n=49)	1Б (n=34)		
	n $p^0 \pm s_p\%$	n $p^0 \pm s_p\%$	n $p^0 \pm s_p\%$	n $p^0 \pm s_p\%$
1	2	3	4	5
Інтоксикаційний синдром	43 ^{2), 3)} 87,7±4,4	22 ^{1), 3)} 64,7±8,1	1 ^{1), 2)} 12,5±11	0
Блідість шкірних покривів та слизових оболонок	47 ^{3), 4)} 95,9±2,8	30 ^{3), 4)} 88,2±5,5	4 ^{1), 2)} 50,0±17	1 ^{1), 2)} 18,7±9,7
Збільшення лімфатичних вузлів	42 ^{2), 4)} 85,7±5,0	6 ¹⁾ 17,6±6,5	0	1 ¹⁾ 18,7±9,7
Гіпертрофія мигдаликів	1 2,0±2,0	0	0	0
Геморагічна висипка	28 ^{2), 3)} 57,1±7,0	12 ¹⁾ 35,2±8,1	1 ¹⁾ 12,5±11	0
Мукозит	1 ²⁾ 2,0±2,0	7 ¹⁾ 20,5±6,9	0	0
Кашель	0	12 35,2±7,8	0	0
Фізикальні зміни в легенях	2 ²⁾ 4,0±2,7	6 ¹⁾ 17,6±6,5	0	0
Блювота та біль у животі	4 ²⁾ 8,1±3,8	5 ¹⁾ 14,7±6,0	0	0

Продовження таблиці 2.7

1	2	3	4	5
Діарея	0	7 20,5±6,9	0	0
Зниження перистальтики кишківника	0	2 5,8±4,0	0	0
Кишкова кровотеча	0	1 2,9±2,8	0	0
Гематурія	0	1 2,9±2,8	0	0
Затримка діурезу та набряки	0	3 8,8±4,8	0	0
Судоми, порушення свідомості	0	1 2,9±2,8	0	0
Анізокорія та асиметрія м'язів обличчя	1 2,0±2,0	0	0	0
Зниження об'єму активних та пасивних рухів у суглобах	13 ²⁾ 26,5±6,3	1 ¹⁾ 2,9±2,8	1 12,5±11	0
Алергічний висип на шкірі	1 2,0±2,0	0	0	0
Герпетичний висип на шкірі	1 2,0±2,0	0	0	0
Прояви іхтіозу на шкірі	1 2,0±2,0	0	0	0
Збільшення яєчка	1 2,0±2,0	0	0	0

Примітка.

¹⁾ – $p < 0,05$ у порівнянні з 1А групою;²⁾ – $p < 0,05$ у порівнянні з 1Б групою;

³⁾ – $p < 0,05$ у порівнянні з 2 групою;

⁴⁾ – $p < 0,05$ у порівнянні з 3 групою

Як видно з табл. 2.7, хворі 1 групи мали найсуттєвіші зміни у зовнішньому статусі, адже маніфестація (пацієнти групи 1А) та етап індукційної терапії (пацієнти групи 1Б) – одні з самих критичних періодів перебігу ГЛЛ, через високу активність онкологічного процесу та інфекції, які призводять до летальності [97]. Синдроми, які характеризують пухлинний зріст (інтоксикація, осалгії, анемічний, геморагічний, лімфопроліферативний), переважали у хворих групи 1А ($p < 0,05$). При цьому, у тих самих хворих, під час проведення індукційної терапії (група 1Б), частка суғубо онкологічних симптомів знижується при збільшенні змін об'єктивного статусу, пов'язаних з проявами ускладнень, вторинних інфекцій (кашель, фізикальні зміни в легенях, мукозити, діарея та ін.).

Хворі 2-ої групи знаходились на етапі підтримуючої терапії, тому їх клінічний стан закономірно був кращим за стан хворих 1 групи. Серед пацієнтів 3 групи патологічні зміни у зовнішньому стані мали лише 2 дитини. 1 ($18,7 \pm 9,7\%$) дитина мала блідість шкіри та слизових оболонок, 1 ($18,7 \pm 9,7\%$) дитина мала збільшення периферичних лімфатичних вузлів.

Додатково хворим всіх груп визначенні наступні фізикальні параметри: температура тіла, пульс, артеріальний тиск, частота дихання, розміри (пальпаторно) печінки та селезінки (табл. 2.8). Діти 1 групи мали схильність до тахікардії, що обумовлено анемічним синдромом під час маніфестації ГЛЛ та проходження хіміотерапії. Гіпертермія, як складова загально інтоксикаційного синдрому, у більшості випадків була зафіксована під час старту ГЛ (хворі групи 1А). Максимальні пальпаторні розміри печінки та селезінки мали хворі 1А групи, як наслідок лімфопроліферативного синдрому. У пацієнтів інших груп (1Б, 2 та 3 група) пальпаторні розміри даних органів були в межах вікової норми.

Таким чином, серед 4-х етапів, на яких досліджувались хворі (маніфестація, індукційна терапія, підтримуюча терапія та ремісія) однозначно виділялись хворі перших 2-х етапів: старт ГЛ та індукційна терапія. Все це обумовлено, в першу чергу, нашаровуванням ускладнень лейкемії та терапії, яка проводилась. Як було зазначено вище, під ускладненнями розумілось клінічне, лабораторне та документально підтверджене погіршення стану хворого упродовж проведення хіміотерапії.

Таблиця 2.8

Фізикальні параметри дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, в залежності від періодів захворювання (Me (Lq; Uq))

Група хворих Параметри	1 група		2 група (n=8)	3 група (n=16)
	1А (n=49)	1Б (n=34)		
Температура, градуси Цельсію	37,1 [36,6-37,8]	36,6 [36,6-37,4]	36,6 [36,4-36,8]	36,5 [36,4-36,6]
Частота дихання, за хв.	24 [20-26]	22 [20-26]	20 [20-22,5]	20 [20-20]
Частота серцевих скорочень, уд. за хв.	112 [100-120]	103 [96-120]	96 [81,5-100]	86 [80-93,5]
Систолічний тиск, мм. рт. ст.	90 [90-100]	95 [90-100]	97,5 [90-100]	90,0 [90-97,5]
Діастолічний тиск, мм. рт. ст.	60 [60-60]	60 [60-60]	60 [60-65]	60 [60-65]
Гепатомегалія, см	3,5 [2,5-5,0]	2,0 [0,0-2,5]	0 [0,0-1,7]	0 [0,0-0,2]
Спленомегалія, см	2,0 [0,0-5,0]	0	0	0

Гематологічні ускладнення були визначені як нейтропенія (абсолютна кількість нейтрофілів у крові <1500/мкл) та “видимі” кровотечі. Ускладнення

з боку органів шлунково-кишкового тракту проявлялись у вигляді токсичного гепатиту (встановлювали при підвищенні рівня аланінамінотрансферази у сироватці крові вище за нормальний референтний інтервал лабораторії $> 0,6$ ммоль/л) та токсичної гастро-ентеропатії (біль у животі, нудота та блювота, відмова від їжі, неодноразове послаблення стільця). До інфекційних ускладнень віднесені афтозний стоматит/мукозит (дефекти слизової оболонки з білим нальотом, біль, відмова дитини від їжі), гострий бронхіт (гіпертермія та кашель без фізикальних, рентгенологічних ознак пневмонії), пневмонія (гіпертермія, інтоксикаційний синдром, кашель, фізикальні та рентгенологічні ознаки). Порушення функції органу або поліоргана недостатність фіксувалась у разі стрімкого погіршення гемодинаміки, прискорення частоти дихання, зниження кисневого складу крові, відсутності діурезу, необхідності штучної вентиляції легень та/або проведення гемодіалізу. Будь-які інші види ускладнень хіміотерапії під час дослідження не фіксувались.

Всі випадки ускладнень, впродовж індукційної та підтримуючої терапії (групи 1Б та 2), аналізувались з наданням класу тяжкості, згідно шкали СТСАЕ [52] та шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих» (табл. 1.2), яка була нами розроблена на базі кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету [28]. Перелік зафіксованих ускладнень у хворих з ГЛЛ представлені в табл. 2.9. Хворі 3 групи на момент дослідження мали довготривалу ремісію, тому в них не зафіксовано жодних симптомів ускладнень лейкемії або наслідків терапії, яка проводилась. Гематологічні, інфекційні та токсичні ускладнення займали лідируючі позиції серед обстеженої когорти хворих. Старт ГЛ супроводжувався переважно гематологічними ускладненнями (анемія, нейтропенія та геморагічний синдром), які в більшості випадків мали тяжкий ступінь та потребували корекції гемотрансфузіями. Випадки приєднання вторинних інфекцій (мукозити, пневмонії та герпетичні інфекції) на тлі мієлосупресії у дітей даної групи були поодинокими (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

**Характер ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у хворих груп
1А, 1Б та 2**

Характер ускладнень	n ($p\% \pm s_p\%$)	Grade [52]
1	2	3
1А група (n=49)		
Анемія	46 (93,8 \pm 3,4)	0
Нейтропенія	33 (67,3 \pm 6,7)	0
Шкірний геморагічний синдром	28 (57,1 \pm 7,0)	0
Мукозит	1 (2,0 \pm 2,0)	0
Герпетична інфекція	1 (2,0 \pm 2,0)	0
Пневмонія	2 (4,0 \pm 2,7)	0
Токсичний гепатит	5 (10,2 \pm 4,3)	0
Судоми	1 (2,0 \pm 2,0)	0
Дихальна недостатність	1 (2,0 \pm 2,0)	0
1Б група (n=34)		
Анемія	13 (38,2 \pm 8,3)	1, 2, 3
Нейтропенія	24 (70,5 \pm 7,8)	0
Фебрильна нейтропенія	2 (5,8 \pm 4,0)	3
Шкірний геморагічний синдром	10 (29,4 \pm 7,8)	0
Кишкова кровотеча	1 (2,9 \pm 2,8)	4
Гематурія	1 (2,9 \pm 2,8)	4
Мукозит	8 (23,5 \pm 7,2)	4
Гострий простий бронхіт	5 (14,7 \pm 6,0)	2
Пневмонія	4 (11,7 \pm 5,5)	1, 2, 3, 4
Токсичний гепатит	24 (70,5 \pm 7,8)	3
Біль у животі	3 (8,8 \pm 4,8)	3
Коліт	10 (29,4 \pm 7,8)	4

Продовження таблиці 2.9

1	2	3
Вогнищеві неврологічні порушення, сопор та судоми	1 (2,9±2,8)	4
Дихальна недостатність	2 (5,8±4,0)	4, 5
Гостра серцево-судинна недостатність	1 (2,9±2,8)	4
Гостра ниркова недостатність (лізис синдром)	2 (5,8±4,0)	4, 5
Гостра анафілактична реакція (на метотрексат)	1 (2,9±2,8)	4
Поліорганна недостатність	3 (8,8±4,8)	0
2 група (n=8)		
Нейтропенія	4 (50±17)	0
Шкірний геморагічний синдром	1 (12,5±11)	0
Токсичний гепатит	3 (37,5±17)	3

У подальшому спостерігались зміни у кількості та характері ускладнень. Це пов'язано з виникненням, так званих, небажаних явищ під час терапії ГЛЛ [97]. Доведено, що загальний ризик розвитку у дитини принаймні одного серйозного небажаного явища під час терапії ГЛЛ складає від 30 до 50% та залежить від віку [72]. Серед гематологічних ускладнень цитостатичної терапії та ГЛ у дітей групи 1Б реєстрували нейтропенію, фебрильну нейтропенію, анемію та геморагічний синдром. Згідно літературних даних, нейтропенія та фебрильна нейтропенія є фундаментом для виникнення сепсису при ГЛЛ [97]. Можливо, саме тому, згідно шкали СТСАЕ [52], фебрильна нейтропенія не має градації тяжкості у 1 або 2 бали, її тяжкість починається з 3 балів, що підкреслює ургентність цього стану.

Спостереження за хворими 1Б групи (табл. 2.9) демонструє високу частку випадків токсичного гепатиту, який є розповсюдженим наслідком сучасних схем терапії ГЛЛ у дітей та дорослих [50, 56]. Пацієнти даної групи

мали негативні маркери щодо вірусних гепатитів, що підтверджує ятрогенну етіологію токсичного гепатиту на фоні лікування ГЛ.

Після аналізу питомої ваги гематологічних ускладнень та токсичного гепатиту під час індукційної терапії, звертає на себе увагу велика кількість ускладнень з боку органів дихальної та травної систем. У більшості випадків ускладнення представлені вторинними інфекціями. Інфекційні захворювання є основною причиною ускладнень та смертності у пацієнтів з гострою лейкемією, які отримують інтенсивну хіміотерапію [72, 97].

Ускладнення дихальної системи були представлені: гострими простими бронхітами тяжкістю у 2 grade та пневмоніями (одно- та двобічними) з тяжкістю від 1 до 4 grade. Загалом, під час індукційної терапії, інфекції нижніх дихальних шляхів зафіксовано у 9 (26,4%) досліджуваних хворих. Наукові дані стверджують, що інфекційні процеси дихальної системи займають першу сходинку серед інших ускладнень за весь шлях терапії ГЛЛ у дітей, з максимальною частотою під час індукції ремісії [75].

На відміну від ускладнень органів дихальної системи, ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту мають переважно подвійну (токсично-інфекційну) етіологію. ПХТ має небажаний вплив на нормальні тканини з високими показниками мітозу, включаючи слизові оболонки впродовж усього шлунково-кишкового тракту [104]. Мукозит ротової порожнини стартує через 5-7 днів від початку лікування та зберігається протягом всього періоду терапії. Ці зміни слизової оболонки можуть прогресувати до клітинної десквамації з утворенням симптоматичних виразок, які істотно погіршують якість життя хворих, становляться причиною відмови від їжі, перервам у терапії [24, 104]. Пошкодження слизової оболонки, яка є природним бар'єром, сприяє контамінації умовно-патогенною мікрофлорою з розвитком системної бактерії Грам-позитивними та/або Грам-негативними мікроорганізмами, грибами [32]. Серед хворих групи 1Б фіксувались значимі мукозити тяжкістю у 4 grade (табл. 2.9). Мукозити ротової порожнини часто супроводжувались проявами ураження кишківника.

Згідно літературних даних, діарея також відноситься до частих ускладнень ПХТ, є лідируючим симптомом та призводить до летальних наслідків (системна бактеріємія та фунгемія). Діарея є результатом дії цитостатичних препаратів на тлі нейтропенії та приєднанні вторинних інфекційних процесів [32]. Під час індукційної терапії майже третина дітей, хворих на ГЛЛ, мали небажані явища у вигляді діарейного синдрому тяжкістю у 4 grade у поєднанні з колітом тяжкістю від 2-4 grade (табл. 2.9).

Частота неврологічних ускладнень при маніфестації та лікуванні ГЛЛ у дітей є не високою, та згідно літературних даних сягає від 3-18% [38]. При аналізі характеру ускладнень пацієнтів групи 1Б частота уражень органів нервової системи склала 2,9%. Варто зазначити, що серед дітей, які знаходились на курсі індукційної ПХТ, одночасно фіксувались комбінації ускладнень із залученням декількох систем, органів. Нейтропенія виступала домінуючою небажаною подією, на яку нашаровувались порушення роботи органів дихальної, травної, серцево-судинної та сечовивідної систем. Розподіл комбінацій ускладнень та їх варіації представлено на рис. 2.1.

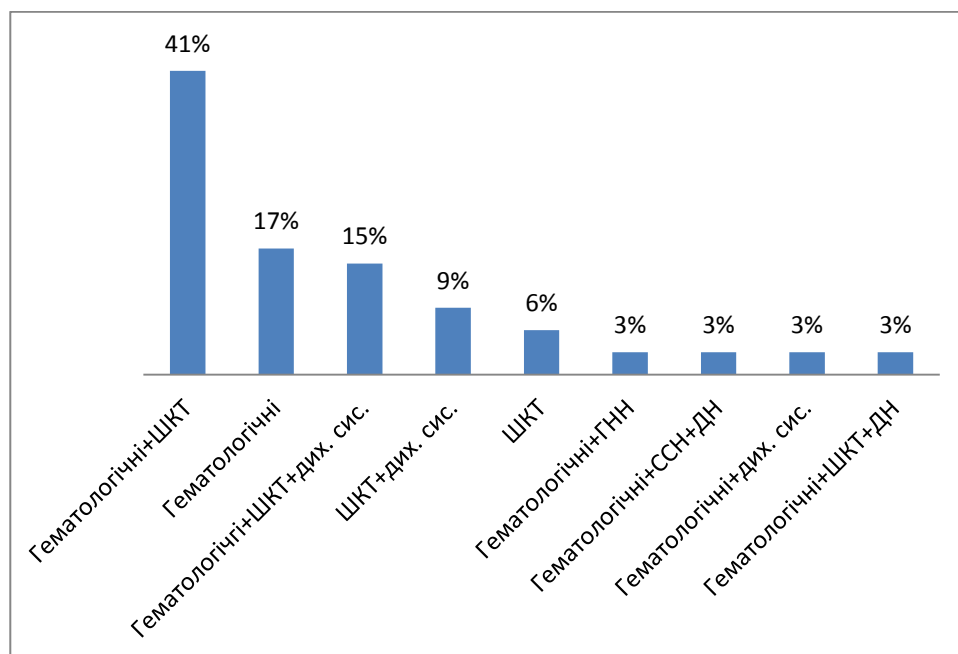


Рисунок 2.1 Діаграма розподілу комбінацій ускладнень у хворих групи 1Б.

Тяжкі, інфекційні та комбіновані ускладнення хворих групи 1Б призводили до розвитку недостатності дихальної, серцево-судинної та сечовивідної систем, які переважно мали негативний результат. Докладний аналіз причин смертності буде викладено нижче.

Як видно з табл. 2.9, серед ускладнень пацієнтів 2-ої групи половина хворих мала нейтропенію (50,0%). У 37,5% дітей фіксувався токсичний гепатит тяжкістю у 3 grade. Відсутність загрозливих, комбінованих ускладнень продовж підтримуючої терапії (2 група хворих) відображає неінтенсивний режим терапії та відсутність активності лейкемії.

Показники загального аналізу крові дітей, хворих на ГЛЛ (табл. 2.10), мали чіткий зв'язок з періодом захворювання (гострий період, періоди лікування та ремісії). Зміни з боку всіх паростків кровотворення, як результату гострого періоду лейкемії та проведення ПХТ, реєструвались серед хворих 1А та 1Б груп. Пацієнти 2 та 3 груп не мали ознак активності онкогематологічної патології, знаходились на більш щадному, підтримуючому етапі терапії (2 група), або закінчили лікування (3 група). Показники клінічного аналізу крові цих хворих демонструють відновлення/нормалізацію кровотворення.

Таблиця 2.10

Показники клінічного аналізу крові у дітей, хворих на гостру лейкемію, залежно від етапу лікування (Me (Lq; Uq))

Група Показник	1 група		2 група	3 група
	1А n=49	1Б n=34	n=8	n=16
1	2	3	4	5
Гемоглобін, г/л	88,0 (61,0-100,0)	101,5 (90,0-116,0)	126 (121,5-137,5)	131,5 (126-146)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0019$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0214$; $p_{1A-3} = 0,0000$; $p_{1B-2} = 0,0808$; $p_{1B-3} = 0,0000$; $p_{2-3} = 0,3300$				

Продовження таблиці 2.10

1	2	3	4	5
Еритроцити, $10^{12}/л$	3,0 (2,5-3,6)	3,4 (3,1-3,8)	4,1 (4,0-4,5)	4,3 (4,2-4,8)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0415$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0414$; $p_{1A-3} = 0,0000$; $p_{1B-2} = 0,0595$; $p_{1B-3} = 0,0000$; $p_{2-3} = 0,3300$				
Лейкоцити, $10^9/л$	7,8 (4,0-36,9)	1,7 (0,8-2,9)	3,6 (2,4-3,9)	3,9 (3,2-5,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0000$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0214$; $p_{1A-3} = 0,0023$; $p_{1B-2} = 0,1480$; $p_{1B-3} = 0,0000$; $p_{2-3} = 0,1450$				
Бластні клітини, %	43,0 (18,0-71,0)	0	0	0
Тромбоцити, $10^9/л$	62,0 (28,0-110,0)	125,5 (50,0-164,0)	180,0 (121,5-210,5)	177,0 (157,0-188,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0050$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0367$; $p_{1A-3} = 0,0000$; $p_{1B-2} = 0,1323$; $p_{1B-3} = 0,0012$; $p_{2-3} = 0,7639$				
Палочкоядерні, %	1,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)
Сегментоядерні, %	6,0 (1,0-13,0)	45,0 (24,0-54,0)	52,0 (39,0-60,0)	52,0 (41,0-55,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0000$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0014$; $p_{1A-3} = 0,0000$; $p_{1B-2} = 0,7599$; $p_{1B-3} = 0,1875$; $p_{2-3} = 0,6642$				
Нейтрофіли, клітин/мкл	770 (207-2220)	828 (200-1554)	1414 (971-2051)	2146 (1960-2451)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,6295$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,2418$; $p_{1A-3} = 0,0044$; $p_{1B-2} = 0,0867$; $p_{1B-3} = 0,0000$; $p_{2-3} = 0,0035$				

Продовження таблиці 2.10

1	2	3	4	5
Еозинофіли, %	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	2,0 (1,5-8,5)	2,5 (1,0-4,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0333$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0001$; $p_{1A-3} = 0,0000$; $p_{1B-2} = 0,0025$; $p_{1B-3} = 0,0008$; $p_{2-3} = 0,9733$				
Лімфоцити, клітин/мкл	3700 (2280-6240)	825 (438-1260)	1353 (891-1620)	1665 (1333-1925)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0000$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0000$; $p_{1A-3} = 0,0000$; $p_{1B-2} = 0,0841$; $p_{1B-3} = 0,0000$; $p_{2-3} = 0,0498$				
Моноцити, %	1,0 (1,0-3,0)	3,0 (2,0-5,0)	4,0 (2,0-4,5)	6,5 (4,0-9,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0039$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0470$; $p_{1A-3} = 0,0000$; $p_{1B-2} = 0,8293$; $p_{1B-3} = 0,0029$; $p_{2-3} = 0,0421$				
ШОЕ, мм/Г	28,0 (14,0-44,5)	7,0 (4,0-16,0)	7,0 (5,5-11,5)	5,5 (3,0-8,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0001$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0003$; $p_{1A-3} = 0,0000$; $p_{1B-2} = 0,8339$; $p_{1B-3} = 0,2936$; $p_{2-3} = 0,2666$				

Найнижчий рівень гемоглобіну та еритроцитів ($p < 0,05$) спостерігався під час маніфестації лейкемії. У процесі лікування ці показники достовірно підвищувались та залишались в межах нормальних рівнів у хворих 2 та 3 груп. Загальний вміст лейкоцитів демонструє достовірне ($p < 0,05$) підвищення у дітей групи 1А, у порівнянні з іншими групами, що є наслідком онкогематологічного процесу. Лейкоцитоз був обумовлений бластними клітинами, які фіксувались в крові лише в цієї когорти пацієнтів. На етапах індукційної (група 1Б) та підтримуючої терапії (2 група) загальна кількість білих кров'яних клітин достовірно ($p < 0,05$) знижувалася у порівнянні з ініціальним лейкоцитозом. Під час ремісії захворювання (група 3)

спостерігалась тенденція до нормалізації загального рівня лейкоцитів, однак деякі пацієнти мали лейкопенію помірного ступеню. Також нами відмічене статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження рівнів тромбоцитів у дітей 1-ої групи (1А та 1Б) хворих. Варто зазначити, що показники гемоглобіну та тромбоцитів клінічного аналізу крові у хворих 1Б групи не завжди виражали дійсний стан еритроцитарного та тромбоцитарного паростків через замісні гемотрансфузії (еритроцитарна, тромбоцитарна маси) за життєвими показаннями, згідно рекомендацій протоколів лікування [25, 26].

Аналіз кількості нейтрофілів та лімфоцитів проводився в абсолютних значеннях через постійні коливання загальної кількості лейкоцитів у дітей, хворих на ГЛЛ. Як було зазначено у табл. 2.9, нейтропенія мала місце у дітей 1-ої та 2-ої груп. У свою чергу, рис. 2.1 демонструє той факт, що вона супроводжувала більшість небажаних подій у хворих групи 1Б. Серед 26 дітей групи 1Б, які мали нейтропенію, у 12-ти пацієнтів задокументовано інфекційні ускладнення різноманітної локалізації. Таким чином, наявність інфекційних процесів у дітей на тлі індукційної терапії ГЛЛ не призводить до класичного лейкоцитозу з нейтрофіліозом в крові, що може ускладнювати вчасну діагностику побічних інфекційних наслідків терапії та лейкемії в цілому. Достовірне ($p < 0,05$) підвищення загальної кількості нейтрофілів спостерігалось лише у хворих в періоді ремісії ГЛЛ.

Динаміка абсолютної кількості лімфоцитів серед різних етапів ГЛ (маніфестації, індукційної терапії, підтримуючої терапії та ремісії) відображає достовірно ($p < 0,05$) нижчий рівень лімфоцитів у дітей під час обох досліджених періодів лікування (індукційного та підтримуючого курсів), що може бути причиною високого ризику та схильності дітей, хворих на ГЛЛ, до вірусних захворювань [72, 120]. Відносна кількість інших видів лейкоцитів у лейкоцитарних формулах дітей, хворих на ГЛЛ, також демонструє статистично значимий нижчий рівень еозинофілів та моноцитів серед пацієнтів 1-ої та 2-ої груп.

Старт ГЛ (група 1А) ознаменувався достовірним прискоренням швидкості зсідання еритроцитів, у порівнянні з іншими етапами перебігу лейкемії.

Отримані результати біохімічних досліджень дітей, хворих на ГЛЛ відображені в табл. 2.11.

Таблиця 2.11

**Показники біохімічного аналізу крові дітей, хворих на гостру
лімфобластну лейкемію, (Me (Lq; Uq))**

Групи хворих Показник	1 група		2 група n=8	3 група n=16
	1А n=49	1Б n=34		
1	2	3	4	5
С-реактивний білок, МО/мл	5,05 (2,0-16,6)	0,0 (0,0-6,0)	0,0 (0,0-3,0)	0,5 (0,0-2,7)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0380$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0151$; $p_{1A-3} = 0,0040$; $p_{1B-2} = 0,7283$; $p_{1B-3} = 0,9844$; $p_{2-3} = 0,8339$				
Серомукоїди, од. опт. щ.	8,2 (4,9-11,9)	5,7 (5,4-6,2)	3,0 (2,7-3,0)	3,0 (2,7-4,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,5001$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0001$; $p_{1A-3} = 0,0000$; $p_{1B-2} = 0,0009$; $p_{1B-3} = 0,0042$; $p_{2-3} = 0,2673$				
Глікопротеїди, од. опт. щ.	0,45 (0,37-0,60)	0,44 (0,30-0,58)	0,27 (0,22-0,28)	0,35 (0,28-0,38)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,4652$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0020$; $p_{1A-3} = 0,0005$; $p_{1B-2} = 0,0599$; $p_{1B-3} = 0,0804$; $p_{2-3} = 0,2211$				
МСМ, од. опт. щіл.	0,27 (0,13-0,44)	0,22 (0,08-0,72)	0,05 (0,04-0,06)	0,07 (0,04-0,09)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,3454$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0000$; $p_{1A-3} = 0,0000$; $p_{1B-2} = 0,0194$; $p_{1B-3} = 0,0408$; $p_{2-3} = 0,4234$				

Продовження таблиці 2.11

1	2	3	4	5
Сечовина, ммоль/л	4,1 (3,2-4,6)	3,5 (3,2-4,8)	3,7 (3,1-4,3)	3,6 (3,3-3,9)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,3754$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,7164$; $p_{1A-3} = 0,3166$; $p_{1B-2} = 0,8722$; $p_{1B-3} = 0,9450$; $p_{2-3} = 0,6453$				
Креатинін, мкмоль/л	68,0 (60,0-80,0)	65,5 (57,0-76,0)	65,0 (64,0-76,5)	64,0 (53,0-78,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,1984$; MW U Test: $p_{1A-2} = 1,0000$; $p_{1A-3} = 0,4445$; $p_{1B-2} = 0,5342$; $p_{1B-3} = 0,7493$; $p_{2-3} = 0,3950$				
Загальний білок, г/л	66,9 (59,1-73,8)	59,0 (53,0-63,6)	67,5 (65,5-70,9)	72,4 (67,0-75,8)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0020}$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,7390$; $p_{1A-3} = 0,1786$; $p_{1B-2} = \mathbf{0,0024}$; $p_{1B-3} = \mathbf{0,0002}$; $p_{2-3} = 0,3100$				
Альбуміни, %	52,0 (49,7-54,6)	56,7 (54,4-60,0)	57,3 (55,5-64,0)	58,8 (55,5-62,4)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0097}$; MW U Test: $p_{1A-2} = \mathbf{0,0002}$; $p_{1A-3} = \mathbf{0,0002}$; $p_{1B-2} = 0,4895$; $p_{1B-3} = 0,3630$; $p_{2-3} = 0,8967$				
$\alpha 1$ -глобуліни, %	4,3 (2,8-7,0)	4,4 (2,6-5,7)	3,0 (2,4-4,5)	3,1 (2,7-5,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,5349$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,1655$; $p_{1A-3} = 0,2234$; $p_{1B-2} = 0,2907$; $p_{1B-3} = 0,4209$; $p_{2-3} = 0,8285$				
$\alpha 2$ -глобуліни, %	9,1 (7,1-11,9)	9,4 (7,8-11,5)	9,5 (4,7-12,5)	9,1 (7,5-10,6)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,1556$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,6410$; $p_{1A-3} = 0,6966$; $p_{1B-2} = 0,6967$; $p_{1B-3} = 0,5169$; $p_{2-3} = 0,9654$				

Продовження таблиці 2.11

1	2	3	4	5
β -глобуліни, %	12,5 (10,3-14,7)	10,9 (9,6-12,4)	12,3 (9,0-13,5)	10,4 (7,7-12,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,2146$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,3524$; $p_{1A-3} = \mathbf{0,0146}$; $p_{1B-2} = 0,5283$; $p_{1B-3} = 0,3630$; $p_{2-3} = 0,3154$				
γ -глобуліни, %	19,4 (16,0-24,0)	18,5 (13,9-21,2)	15,5 (12,5-22,0)	19,0 (15,0-20,6)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0298}$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,1512$; $p_{1A-3} = 0,2571$; $p_{1B-2} = 0,8809$; $p_{1B-3} = 0,8563$; $p_{2-3} = 0,4597$				
АЛТ, ммоль/л*год	0,5 (0,3-0,6)	1,0 (0,6-1,5)	0,6 (0,4-1,5)	0,5 (0,3-1,0)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0028}$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,2609$; $p_{1A-3} = 0,7977$; $p_{1B-2} = 0,3774$; $p_{1B-3} = \mathbf{0,0271}$; $p_{2-3} = 0,6452$				
Лужна фосфатаза, од. опт. щіл.	3,2 (2,7-4,0)	2,9 (2,3-3,8)	4,2 (3,0-5,3)	4,3 (3,7-4,8)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,2145$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0618$; $p_{1A-3} = \mathbf{0,0054}$; $p_{1B-2} = \mathbf{0,0151}$; $p_{1B-3} = \mathbf{0,0009}$; $p_{2-3} = 0,9717$				
Тимолова проба, од. опт. щіл.	1,8 (1,3-3,0)	1,0 (0,8-1,5)	0,6 (0,5-0,9)	1,8 (1,6-2,2)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0024}$; MW U Test: $p_{1A-2} = \mathbf{0,0004}$; $p_{1A-3} = 0,9048$; $p_{1B-2} = \mathbf{0,0388}$; $p_{1B-3} = \mathbf{0,0165}$; $p_{2-3} = \mathbf{0,0126}$				
Загальний білірубін, мкмоль/л	14,0 (13,0-17,0)	16,0 (14,0-18,0)	17,0 (14,0-18,0)	14,0 (13,0-17,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,1128$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,2235$; $p_{1A-3} = 0,8315$; $p_{1B-2} = 1,0000$; $p_{1B-3} = 0,2678$; $p_{2-3} = 0,3011$				

Продовження таблиці 2.11

1	2	3	4	5
Непрямий білірубін, мкмоль/л	10,0 (10,0-12,0)	11,5 (10,0-13,0)	12,5 (10,5-13,5)	10,0 (10,0-12,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,2360$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,2057$; $p_{1A-3} = 0,9858$; $p_{1B-2} = 0,8579$; $p_{1B-3} = 0,1874$; $p_{2-3} = 1,0000$				
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,0 (3,0-5,0)	4,1 (4,0-5,0)	4,0 (3,5-5,0)	4,0 (3,0-5,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,1913$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,6308$; $p_{1A-3} = 0,6964$; $p_{1B-2} = 0,5365$; $p_{1B-3} = 0,4008$; $p_{2-3} = 0,9155$				
Кальцій іонізований, ммоль/л	0,81 (0,73-1,09)	0,86 (0,74-1,04)	1,05 (0,72-1,2)	1,02 (0,78-1,2)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,6702$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,4420$; $p_{1A-3} = 0,0779$; $p_{1B-2} = 0,4744$; $p_{1B-3} = 0,0897$; $p_{2-3} = 0,8867$				
Калій, ммоль/л	3,53 (3,24-3,89)	3,40 (3,25-3,59)	3,75 (3,09-4,35)	3,80 (3,54-4,19)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,4548$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,4075$; $p_{1A-3} = 0,1847$; $p_{1B-2} = 0,2341$; $p_{1B-3} = 0,0504$; $p_{2-3} = 0,8125$				
Натрій, ммоль/л	140 (137-141)	135 (134-137)	140 (137-142)	142 (139-146)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0057}$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,7691$; $p_{1A-3} = 0,0179$; $p_{1B-2} = \mathbf{0,0076}$; $p_{1B-3} = \mathbf{0,0000}$; $p_{2-3} = 0,1612$				
Сечова кислота, ммоль/л	0,30 (0,24-0,41)	0,26 (0,24-0,29)	0,29 (0,26-0,33)	0,25 (0,22-0,30)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,4630$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,7997$; $p_{1A-3} = 0,1204$; $p_{1B-2} = 0,3703$; $p_{1B-3} = 0,7801$; $p_{2-3} = 0,2030$				

Продовження таблиці 2.11

1	2	3	4	5
pH крові, ум. од.	7,40 (7,35-7,44)	7,40 (7,38-7,45)	7,38 (7,34-7,41)	7,38 (7,35-7,39)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,1913$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,3239$; $p_{1A-3} = 0,6257$; $p_{1B-2} = 0,1066$; $p_{1B-3} = 0,2865$; $p_{2-3} = 0,6964$				
Гематокрит крові, %	27,0 (21,0-32,0)	28,0 (23,0-30,0)	37,1 (27,0-42,0)	37,0 (32,0-42,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,9793$; MW U Test: $p_{1A-2} = \mathbf{0,0007}$; $p_{1A-3} = \mathbf{0,0000}$; $p_{1B-2} = \mathbf{0,0041}$; $p_{1B-3} = \mathbf{0,0006}$; $p_{2-3} = 0,7167$				

Серед показників гострої фази запалення можна відмітити достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівнів С-реактивного білка, серомукоїда і глікопротеїдів у дітей групи 1А у порівнянні з іншими групами. Рівень серомукоїду залишався достовірно високим і в пацієнтів групи 1Б.

Показники молекул середньої маси (МСМ) у дітей першої групи статистично значуще перевищували рівні МСМ хворих 2-ої та 3-ої груп хворих. МСМ – це речовини білкового походження, що не утворюють осад з трихлороцтовою кислотою. Значну частину МСМ складають продукти розщеплення фібрину, вітаміни, гормони, що потрапляють у кров із травного тракту, а також метаболіти, які утворюються при біохімічній деградації білків. Біохімічна структура МСМ є неоднаковою при різних захворюваннях і залежить від характеру патологічного процесу та його ускладнень. Вміст МСМ зростає за станів, які супроводжуються метаболічною ендогенною інтоксикацією організму [6]. Синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) характеризується метаболічними, морфологічними, функціональними порушеннями різних органів та систем, виникає у відповідь на різноманітні фактори зовнішнього і внутрішнього середовищ внаслідок накопичення надлишку продуктів нормального і порушеного обміну речовин. Існує

декілька механізмів патогенезу СЕІ: обмінний (надлишкова продукція ендогенних токсичних речовин), резорбційний (при резорбції токсичних речовин з вогнища інфекцій, або тканин, що розпадаються), інфекційний (масивне надходження та розпад мікроорганізмів), реперфузійний (надходження в системний кровообіг речовин з ішемізованих тканин), ретенційний (накопичення токсичних речовин внаслідок порушення їх виділення звичайними органами виділення), які можуть працювати одночасно або послідовно [30]. Обмінний, резорбційний та інфекційний механізми СЕІ безумовно мають місце у хворих з ГЛЛ. Вираженість синдрому ендогенної інтоксикації зростає з клінічними проявами пригнічення нормального кровотворення, анемічного та геморагічного синдромів, прогресує у випадку розвитку інфекційної патології [11, 24]. Ряд авторів вважають, що підвищення рівня МСМ – це один з самих чутливих ознак ендогенної інтоксикації [30]. Літературні дані свідчать про наявність прямого корелятивного зв'язку рівня МСМ з температурою тіла, тяжкістю клінічного стану хворих ГЛ. За допомогою багатофакторного аналізу визначили роль підвищеного рівня МСМ як додаткового критерію несприятливого прогнозу при гострій лейкемії [6].

Ми спостерігали клінічно значимі підвищення рівня МСМ у сироватці крові під час маніфестації ГЛ і виникнення ускладнень ПХТ. До того ж, МСМ мали корелятивні позитивні взаємозв'язки між рівнем бластних клітин в кістковому мозку та периферичній крові ($r = +0,681$, $r = +0,709$, відповідно, $n=49$) в групі хворих 1А. Пацієнти групи 1Б також мали позитивні кореляційні зв'язки між вмістом МСМ та температурою тіла, частотою дихання і ступенем гепатомегалії ($r = +0,764$, $r = +0,665$, $r = +0,633$, відповідно, $n=34$). Виявлені тенденції відображають наявність СЕІ, який формується у даної когорти хворих через онкологічне навантаження, розпад бластних клітин та подальше нашарування токсико-інфекційних патологічних процесів в організмі хворого під впливом комбінацій

хіміотерапевтичних препаратів. На етапі підтримуючої терапії та після закінчення лікування вміст МСМ повертався до норми.

Одна дитина мала гостру ниркову недостатність на фоні індукційної терапії і надвисокі рівні сечовини та креатиніну крові. Однак, згідно статистичних підрахунків, достовірної різниці цих показників між досліджуваними групами хворих не виявлено ($p > 0,05$). Рівні медіан та кuartилів маркерів функціонування нирок (сечовина, креатинін крові) залишались у межах референтних значень протягом усіх періодів перебігу ГЛЛ.

Нами була зафіксована достовірна ($p < 0,05$) гіпопротеїнемія під час ускладнень індукційної терапії (група 1Б) у порівнянні з іншими групами. Співвідношення білкових фракцій демонструє достовірно нижчу відносну кількість альбумінів у хворих групи 1А у порівнянні з хворими груп 1Б, 2 та 3. Рівні $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, β - та γ глобулінів не мали достовірної статистичної відмінності між всіма досліджуваними групами. Гіпопротеїнемія і диспротеїнемія є наслідком зниження білковосинтезуючої функції печінки на фоні токсичного гепатиту та проявів дисфункції ШКТ.

Статистично значущих відмінностей серед показників білірубіну та його фракцій, кальцію, калію та рН крові між хворими всіх груп не зафіксовано. Цікавим є той факт, що гіперурікемії серед досліджуваних пацієнтів не виявлено. Кількість сечової кислоти крові не мала достовірних відмінностей серед досліджуваних груп хворих.

Рівень печінкового ферменту аланінамінотрансферази (АЛТ) статистично ($p < 0,05$) переважав у дітей 1Б та 2-ої груп. У той час, як серед пацієнтів 1А та 3 груп збільшення значень АЛТ не зафіксовано. Таким чином, терапія ГЛЛ призводить до достовірного збільшення вмісту АЛТ у сироватці крові, як прояв токсичного гепатиту.

Показник гематокриту мав статистично значуще ($p < 0,05$) зниження поміж дітей 1-ої групи, у порівнянні з хворими 2-ої та 3-ої груп, що є ознакою проявів анемічного та геморагічного синдромів.

2.3. Дані мікробіологічного дослідження дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію

Спираючись на вагому кількість інфекційних ускладнень на тлі лейкемії та її терапії, у хворих 1-ої групи проводились бактеріологічне дослідження мазків слизової оболонки зіву, мокротиння, крові, сечі та калу. За літературними даними [24], серед пацієнтів із ГЛЛ прийнято вважати клініко-підтвердженою інфекцією навіть у тому випадку, коли збудник не виявлено. Інфекції, які підтверджені мікробіологічно при ГЛЛ зустрічаються приблизно в 70-80% випадків. 20-30% інфекцій у хворих з лейкемією мають негативні результати бактеріологічних досліджень [24]. У такому разі діагноз інфекційного процесу/ускладнення встановлюється згідно клінічних ознак. Серед дітей 1-ої групи 17% випадків інфекційних ускладнень не мали лабораторного підтвердження. Переважно негативними були зразки гемокультури. Імовірно, це пов'язано зі складністю процедури забору крові для проведення бактеріологічного дослідження (на висоті лихоманки). Інші 83% підозр на інфекційні агенти мали бактеріологічне підтвердження. Аналіз мікробіологічної картини досліджуваних хворих відображено на рис. 2.2.

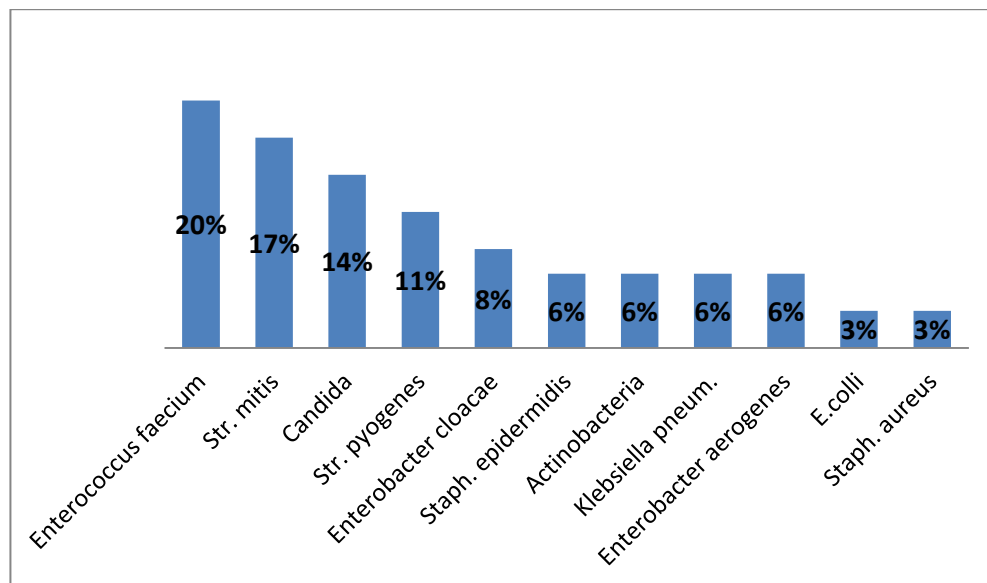


Рисунок 2.2 Дані бактеріологічних досліджень 1-ої групи хворих під час розвитку ускладнень (локалізація бактеріальної флори в організмі хворих на лейкемію відображена у тексті).

Дані рис. 2.2. свідчать про переважну колонізацію умовно-патогенною бактеріальною флорою. Збільшення кількості опортуністичних патогенів у хворих на ГЛЛ може бути чинником розвитку пневмоній, гнійних процесів та системних запальних реакцій, включаючи сепсис [24, 108]. Близько 80% інфекцій у онкогематологічних хворих викликані ендогенною флорою (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Candida albicans* та ін.) [24]. У декількох середовищах виявлялись комбінації мікроорганізмів. На сьогодні відомо, що бактерії та грибки можуть поєднуватись у спільноти утворюючи біоплівки. Питання впливу біоплівок на перебіг інфекційних ускладнень ГЛЛ у дітей та дорослих вивчається [5].

Зміни у мікробіомі кишківника пов'язані з інфекцією під час хіміотерапевтичного лікування [95], адже кишківник являється основним джерелом умовно-патогенної флори [24]. В ході нашого дослідження в зразках калу виділено: *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter faecium*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*.

Злоякісна проліферація лімфоцитів у кістковому мозку мігрує в периферичні лімфоїдні тканини, включаючи лімфоїдну тканину слизової оболонки рота, що призводить до порушення імунітету ротової порожнини. Окрім того, система захисту слини, яка містить противомікробні компоненти (імуноглобулін А, α -амілаза, лізоцим), значно порушена при лейкемії. Таким чином, хворі на ГЛЛ схильні до розвитку інфекцій ротової порожнини [114]. Отримані нами зразки змивів ротоглотки мали позитивний результат мікробіологічного дослідження частіше, ніж інші середовища та виявили наступні види патогенів: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida*, *Enterobacter faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Actinobacteria*. Серед перелічених мікроорганізмів варто приділити увагу грибкам роду *Candida*. В останні роки існує тенденція до збільшення частоти грибкових інфекцій [24]. Вони є причиною смертності у дітей та дорослих під час терапії гострих лейкемій. За літературними даними загальна смертність від грибкових агентів у дітей з ГЛЛ складає 20% [71]. Це

поояснюється тим, що пацієнти з ГЛЛ та тривалою нейтропенією схильні до розвитку інвазивної грибової інфекції [24, 72]. Доведено, що при гострій мієлобластній лейкемії у дітей грибові інфекції призводили до порушень функціонування дихальної, серцево-судинної, печінкової та ниркової систем [88]. Ми також виявляли грибки роду *Candida* в сечі та мазках із слизової оболонки носа у досліджувальних хворих.

Streptococcus mitis, *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter faecium* були виявлені в мазках зі слизової носа. *Klebsiella pneumonia* та *Enterobacter aerogenes* – знайдені в бактеріологічних аналізах сечі. В одного хворого в мокротинні виділена *Actinobacteria*.

Бактеріальні та грибові інфекції фіксуються у хворих впродовж інтенсивних фаз лікування, коли нейтропенія є найбільш вірогідною, тоді як вірусні інфекції спостерігаються у продовж усього курсу лікування, часто збільшуючись за частотою до кінця терапії [72]. Згідно наукових даних суттєвого зростання питомої ваги вірусних захворювань серед хворих на ГЛЛ не спостерігається, але перебіг їх більш тяжкий. Особливо це стосується інфекцій, викликаних герпесвірусами [24].

Під час інфекційних ускладнень дослідження середовищ на різноманітні вірусні інфекції в рамках нашого дослідження не проводилось. 5 ($14,7 \pm 6,0\%$) дітей мали ускладнення під час індукційної терапії у вигляді гострого простого бронхіту, тяжкістю у 2 grade. Вочевидь, випадки гострого бронхіту були викликані респіраторними вірусами. Загалом, респіраторні вірусні інфекції зустрічаються у 43-59% дітей, які отримують хіміотерапію або мають фебрильну нейтропенію. Достатньо тяжкі вірусні інфекції, які можна віднести до категорії «серйозні небажані наслідки» спостерігаються не часто, а смертність від респіраторних вірусних інфекцій складає від 0 до 2%. Але вони можуть мати системний перебіг та призвести до фатальних наслідків [72, 120]. У 2016 році Yu Mi Seo та ін. оприлюднили клінічний випадок летальної системної аденовірусної інфекції на фоні грибової пневмонії у 15-ти річного хлопчика, хворого на ГЛЛ [120]. Відомо, що

аденовірус тропний до органів дихальної системи і у більшості випадків уражує органи дихання. Однак, у хворого з гострою лейкемією, на фоні нейтропенії і грибової пневмонії, дана інфекція мала системні прояви з позитивними тестами полімеразної ланцюгової реакції до аденовірусу у крові та сечі [120]. У ході нашого дослідження ми не спостерігали ознак системної вірусної інфекції у досліджуваних хворих.

Серед хворих 2-ої групи в однієї дитини з гострою лімфобластною лейкемією на тлі нейтропенії, підтримуючої терапії, проводились бактеріологічні дослідження сечі, крові та змиву з слизової оболонки ротоглотки. Результати дослідження не виявили росту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Іншим хворим цієї групи та хворим 3-ої групи бактеріологічні дослідження не проводились через відсутність клінічних показань.

2.4. Характеристика тяжкості хворих та летальних результатів

Тяжкість клінічного стану груп хворих коливалась в залежності від етапу лікування. Це обумовлено активністю онкогематологічного процесу, проведенням хіміотерапії, приєднанням ускладнень. Оцінити тяжкість клінічного стану пацієнтів, що страждають на ГЛЛ достатньо складно. Клінічна картина інфекційних процесів часто має стертий перебіг [95], лабораторні ознаки запалення (нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення гострофазових показників) не відповідають дійсному ступеню ураження. Наприклад, застосування лейкоцитарних індексів у хворих на ГЛ ускладнено через мієлосупресію [30]. Вищенаведені особливості пацієнтів, які страждають на ГЛЛ, диктують необхідність пошуку нових діагностично-прогностичних маркерів оцінки тяжкості хворих.

Нами була розроблена шкала «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих», яка представлена у розділі 1, табл. 1.2. З використанням шкали дітям проводили сумарну оцінку наступних клініко-лабораторних показників: температури тіла, артеріального тиску, частоти

серцевих скорочень та дихання, неврологічного статусу, гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів, паличкоядерних лейкоцитів, креатинину та сечовини, загального білка, електролітів (натрій, калій), білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ), рН та гематокриту крові, наявність або відсутність інфекційних процесів внутрішніх органів та м'яких тканин. В результаті отримана бальна оцінка ступені тяжкості кожного пацієнта з урахуванням ускладнень. Загальна сума балів хворих по групах представлена в табл. 2.12.

Таблиця 2.12

Загальні бали дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію у періодах маніфестації, індукційної та підтримуючої терапії і ремісії, (Me (Lq; Uq))

Група Бали за шкалою	Група 1 (n=49)		2 група (n=8), підтримуюча терапія	3 група (n=16), ремісія
	1 А (n=49), маніфестація	1 Б (n=34), індукція		
Загальна кількість балів	8,0 (5,0 - 11,0)	8,5 (5,0 - 16,0)	1,5 (0,5 - 4,0)	0,5 (0 - 1,5)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,2242$; MW U Test: $p_{1A-2} = \mathbf{0,0010}$; $p_{1A-3} = \mathbf{0,0000}$; $p_{1B-2} = \mathbf{0,0004}$; $p_{1B-3} = \mathbf{0,0000}$; $p_{2-3} = 0,1719$				
Показники балів померлих хворих	12,0 (10,0-14,0) (n = 5)	18,0 (13,0-22,0) (n = 3)	-	-
Показники балів виживших хворих	7,0 (5,0-11,0) (n = 44)	7,0 (5,0-14,0) (n = 31)	-	-

Порівняльний аналіз стану хворих усіх груп (табл. 2.12) вказує на достовірно ($p < 0,05$) вищий рівень балів серед дітей груп 1А та 1Б, у порівнянні з групами 2 та 3. Така закономірність зміни тяжкості стану вказує

на те, що маніфестація захворювання та індукційна терапія є найбільш критичним поміж інших досліджених періодів. Статистичної достовірності між сумами балів пацієнтів 1А та 1Б груп не виявлено ($p_{1A-1B} = 0,2242$). Однак, варто зазначити, що максимальні суми балів фіксувались саме серед хворих групи 1Б, при ускладненнях ГЛ та її терапії.

Ми провели аналіз летальних результатів та патолого-анатомічних характеристик ускладнень, які призвели до негативних наслідків. Загалом 5 (6,8 %) хворих з 73 померло. З них, 3 (4,1%) дітей померло через ускладнення під час проведення індукції ремісії. Всі троє мали прояви поліорганної недостатності на тлі токсичної виразково-некротичної ентеропатії, мукозиту, дихальної недостатності, мієлосупресії (нейтропенії) та геморагічного синдрому. Одна дитина мала двобічну пневмонію. Інша дитина мала гостру ниркову недостатність та ангіопластичну енцефалопатію.

Серед пацієнтів, які померли під час ускладнень ГЛ на фоні індукційної терапії, одна дитина мала хромосомне захворювання у вигляді синдрому Дауна. Хворі з синдромом Дауна мають високий ступінь летальності через схильність до розвитку сепсису та окремих побічних ефектів терапії. Встановлено, що ризик смертності від сепсису при ГЛЛ у дітей з синдромом Дауна майже у 7 разів вищий у порівнянні з хворими, які не мають цієї патології [72].

2 (2,7%) дитини померли під час проведення наступних етапів лікування через регресію лейкемії (тотальна бластна інфільтрація з проявами поліорганної недостатності).

Результати нашого дослідження підтверджують те, що завдяки лікуванню ГЛЛ не є смертельним захворюванням. На сьогодні світова практика демонструє загальний рівень безрецидивної виживаності після ГЛЛ від 73% до 87% [72, 97]. На жаль, не зважаючи на успіхи у лікуванні, побічна дія та токсичність сучасних протоколів залишається високою, призводить до неоптимального проведення хіміотерапії (перерви у лікуванні, зниження або пропуск дози) тим самим потенційно збільшує ризик рецидиву захворювання

або виникнення гострих і хронічних ускладнень у хворих, які вижили [4, 72, 97]. В літературі, при аналізі летальності, пов'язаних з ГЛЛ, введена спеціальна термінологія. Термін «treatment related mortality» застосовують при летальності пов'язаної з впливом хіміотерапевтичних препаратів. Окремо, для смертей інфекційного генезу впроваджено термін «infection related mortality». Тим самим підкреслюючи, що інфекції - одна з основних причин летальних наслідків при ГЛЛ. Будь-який летальний результат, який фіксується при наявності клінічно документованої, або мікробіологічно підтвердженої інфекції класифікується як «infection related mortality» [97]. В сучасних дослідженнях повідомляється, що серед причин смертності дітей з ГЛЛ частота інфекцій з летальними наслідками становить понад 70% [24, 72, 75]. Переважна кількість летальних випадків, пов'язаних з інфекцією, відбувається під час індукції, а ніж при інших фазах лікування [24, 75]. Бактеріальні агенти виступають провідною причиною всіх летальних інфекцій [97].

Отримані нами дані підтверджують вагомий внесок інфекційних ускладнень в структуру летальності при дитячій лейкемії. Адже всі пацієнти, які померли не через рецидив ГЛЛ, мали ті чи інші інфекційні процеси. Вірогідно, саме ці вогнища (на фоні мієлосупресії та агранулоцитозу) стали пусковим механізмом розвитку органної дисфункції, незворотних та неконтрольованих наслідків. Це співпадає з науковими даними про значну частину летальних результатів від септичних ускладнень під час періодів індукції та нейтропенії [97]. Наші результати також підкреслюють тези багатьох науковців про необхідність швидкого розпізнання та старту лікування всіх інфекційних епізодів у онкогематологічних хворих [72, 95, 97].

В 2014 році Видиробець С.В. отримав прямі кореляційні зв'язки між тяжкістю пацієнтів, хворих на ГЛ, їх балами за шкалами дисфункцій органів APACHE II та SOFA [6]. До розробленої нами шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих» (табл. 1.2.) включені принципи оцінки

вітальних показників та ризику виникнення сепсису у дітей за шкалою qSOFA [2]. З метою оцінки здатності запропонованої шкали діагностувати септичні ускладнення проведено статистичні розрахунки серед позитивних та негативних результатів лікування хворих 1-ої групи.

У 1-ій групі хворих зафіксовано 5 прогнозованих летальних результатів (табл. 2.12). Під час маніфестації ГЛЛ (група 1А) медіана та квартилі загальної оцінки у балах померлих хворих склали 12,0 [10,0-14,0] балів. Медіана та квартилі серед хворих, які мали позитивний результат лікування, становили 7,0 [5,0-11,0] балів. Попарне порівняння сумарного балу серед пацієнтів з позитивними та летальними результатами при старті захворювання демонструє достовірну ($p = 0,0146$) різницю між балами. Подібна достовірна ($p = 0,0491$) різниця у рівнях балів спостерігалась і серед пацієнтів групи 1Б. Так, діти з летальним результатом мали медіану балів 18,0 [13,0-22,0], а діти з позитивним результатом значно менший рівень балів (7,0 [5,0-14,0]). Таким чином, запропонована шкала надає можливість виявлення/попередження несприятливого результату у майбутньому.

Додатково, для аналізу можливого прогностичного значення рівнів балів тяжкості хворих серед пацієнтів 1 групи, які померли впродовж хіміотерапії, застосовано ROC-аналіз.

Виявлена залежність між початковою тяжкістю хворого (група 1А, маніфестація лейкемії) та настанням несприятливого результату у майбутньому. Результати аналізу демонструють (рис. 2.3), що оцінка стану хворого вище ніж 9 балів, передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95% CI 47,8 - 100), специфічністю 63,6% (95% CI 47,8 - 77,6) ($AUC = 0,811$ [0,67; 0,90]). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC = 0,811$ (дуже гарна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p = 0,001$ (рис. 2.4).

Площа під кривою	0,811
95 % довірчий інтервал	0,670 - 0,909
Рівень значущості p	0,001
Індекс	0,636
Критерій	>9

Критерій значень і координат кривої ROC-моделі

Критерій	Чутливість	95 % CI	Специфічність	95 % CI
≥1	100,0	47,8-100,0	0,00	0,00-8,0
>9	100,0	47,8-100,0	63,64	47,8-77,6
>10	60,00	14,7-94,7	68,18	52,4-81,4
>11	60,00	14,7-94,7	79,55	64,7-90,2

Рисунок 2.3 Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівнів балів за шкалою та летального результату хворих групи 1А

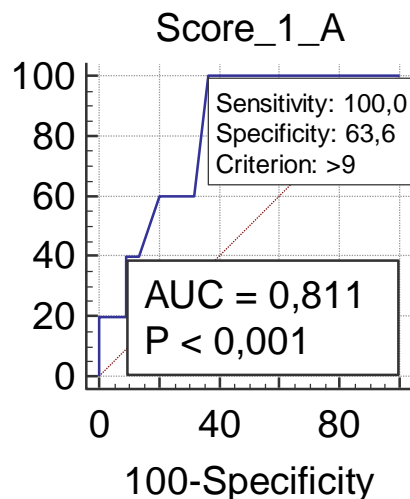


Рисунок 2.4 Характеристична крива взаємозв'язку рівнів балів за шкалою пацієнтів групи 1А та летального результату

Поміж дітей з групи 1Б (ускладнення лейкемії) результати аналізу демонструють (рис. 2.5), що оцінка стану хворого вище ніж 11 балів, передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95% CI 29,2 - 100), специфічністю 67,7% (95% CI 48,6 - 83,3) (AUC = 0,844 [0,67; 0,94]).

Площа під кривою	0,844
95 % довірчий інтервал	0,679 - 0,945
Рівень значущості p	0,001
Індекс	0,677
Критерій	>11

Критерій значень і координат кривої ROC-моделі

Критерій	Чутливість	95 % CI	Специфічність	95 % CI
≥2	100,0	29,2-100,0	0,00	0,00-11,2
>11	100,0	29,2-100,0	67,74	48,6-83,3
>13	66,67	9,4-99,2	70,97	52,0-85,8
>17	66,67	9,4-99,2	87,10	70,2-96,4

Рисунок 2.5 Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівнів балів за шкалою та летального результату

Під час побудови ROC-моделі (рис. 2.6) отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC = 0,844$ (дуже гарна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p = 0,001$.

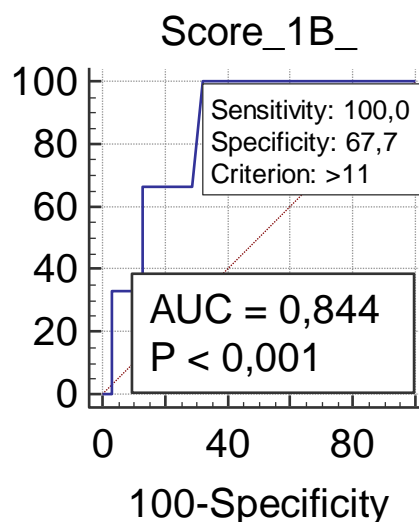


Рисунок 2.6 Характеристична крива взаємозв'язку рівнів балів за шкалою пацієнтів групи 1Б та летального результату

Результати статистичних розрахунків демонструють те, що сума балів 9 та вище може бути ознакою тяжкого клінічного стану дитини з ГЛ. Сумарна оцінка понад 9 балів сигналізує про високу вірогідність наявності системної запальної відповіді/сепсису у дитини. Через значний ризик летальності ці хворі повинні отримувати ретельний моніторинг вітальних функцій та лабораторних показників.

Висновки до розділу 2

Отримані результати дослідження демонструють, що ГЛЛ у дітей найчастіше маніфестує в віковому інтервалі від 1 року до 6 років, з достовірною перевагою пацієнтів чоловічої статі та В-лінійного варіанту лейкемії. Проведений аналіз анамнезу життя хворих дозволяє виділити серед можливих чинників ризику розвитку ГЛЛ - інфікованість вірусами сімейства Герпес.

Поміж пацієнтів, які знаходились під нашим спостереженням, ми фіксували типові клінічні та лабораторні прояви маніфестації гострої лейкемії: симптоми інтоксикації, геморагічний синдром, анемічний синдром, лімфопроліферативний синдром, лабораторні ознаки пригнічення паростків кровотворення та бластоз. Медіана бластних клітин у мієлограмі становила 87,8 [74,8-92,8] %.

Ми спостерігали клінічно значимі підвищення рівня МСМ у сироватці крові та корелятивні взаємозв'язки МСМ з рівнем бластних клітин, температурою тіла, частотою дихання і ступенем гепатомегалії під час маніфестації ГЛ і виникнення ускладнень ПХТ. Виявлені тенденції відображають наявність синдрому ендогенної інтоксикації у дітей, хворих на ГЛЛ.

Тяжкість клінічного стану хворих коливалась в залежності від етапу лікування. Безумовно виділялись хворі перших 2-х етапів лейкемії: старт ГЛ та індукційна терапія. Все це було обумовлено нашаровуванням ускладнень самої лейкемії та терапією, яка проводилась. Аналіз клінічного стану за

допомогою шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих» демонстрував максимальні суми балів серед хворих групи 1Б.

Гематологічні, інфекційні та токсичні ускладнення зустрічались найчастіше серед обстеженої когорти хворих. Окрім того, серед дітей, які знаходились на курсі індукційної ПХТ, одночасно фіксувались комбінації ускладнень з залученням декількох систем, органів. Нейтропенія виступала домінуючою небажаною подією, на яку нашаровувались порушення роботи органів дихальної, травної, серцево-судинної та сечовивідної систем. Тяжкі, інфекційні та комбіновані ускладнення хворих групи 1Б впливали у недостатність дихальної, серцево-судинної та сечовивідної систем, які переважно мали негативний результат.

Результати бактеріологічних досліджень вказують на переважну кількість умовно-патогенних видів мікроорганізмів у хворих під час маніфестації та індукційної терапії. Однак, близько 17% клінічних випадків інфекційних ускладнень не мали лабораторного підтвердження.

Аналіз летальних результатів та патолого-анатомічних характеристик ускладнень, які призвели до негативних наслідків підтвердив високий ризик смертності від ГЛЛ у дітей з хворобою Дауна. Підсумки аналізу структури смертності нашої когорти хворих відображає світові тенденції у збільшенні летальності від ускладнень лейкемії. Отримані нами дані підтверджують високу питому вагу інфекційних ускладнень в структурі летальності при дитячій лейкемії. Адже всі пацієнти, які померли не через рецидив ГЛЛ, мали ті чи інші інфекційні процеси. Вищезгадане диктує необхідність вдосконалення вчасної діагностики та лікування ускладнень ГЛЛ.

Запропонована нами шкала надає надію на можливість виявлення/попередження несприятливого результату у майбутньому. Попарне порівняння сумарного балу серед пацієнтів із позитивними та летальними результатами при старті захворювання демонструвало достовірну ($p = 0,0146$) різницю. Подібна достовірна ($p = 0,0491$) різниця у рівнях балів спостерігалась і серед пацієнтів групи 1Б. Результати ROC-

аналізу вказували на те, що оцінка стану хворого при маніфестації лейкемії вище ніж 9 балів, передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95% CI 47,8 - 100), специфічністю 63,6% (95% CI 47,8 - 77,6) (AUC = 0,811 [0,67; 0,90]). Оцінка стану хворого вище ніж 11 балів під час індукційної терапії передбачала настання летального результату з чутливістю 100% (95% CI 29,2 - 100), специфічністю 67,7% (95% CI 48,6 - 83,3) (AUC = 0,844 [0,67; 0,94]).

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в даному розділі, апробовані на місцевому рівні, що знайшло відображення в таких публікаціях:

1. Одинець Ю.В. Діагностично-прогностична шкала оцінки ступеня тяжкості дітей, хворих на гостру лейкемію / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019. – Т. 4 , № 5 (21). – С. 165-172.

2. Одинець Ю.В., Піддубна І.М., Кондратюк Т.О., Білоусова Л.С., Маренич Л.П., Вейнгольд Т.А., Койда М.Л., Болдирева О.С., Должко Н.В. / Особливості цитогенетичних змін кісткового мозку при гострих лімфобластних лейкозах у дітей // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 14-15 березня 2017 р). – Харків: 2017. – С. 272. – С. 172-173.

3. Кондратюк Т.О. Цитогенетичні зміни кісткового мозку при гострих лімфобластних лейкозах у дітей Кондратюк Т.О., Должко Н.В. // Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих вчених, ВІМСО 2017. (Чернівці, 2017 р.). – Чернівці: 2017.- С.588. – С. 352.

4. Кондратюк Т.О. Питома вага та характеристика ускладнень поліохіміотерапії у хворих на гостру лейкемію в процесі лікування / Кондратюк Т.О. // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської

конференції молодих вчених та студентів (Харків 19-31 січня 2019 р.) – Харків, 2019. – С. 732. – С. 321-322.

5. Одинець Ю.В. Маніфестація гострої лейкемії у дітей / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Матеріали IV науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю: Проблеми сьогодення в педіатрії (Харків, 04 квітня 2019 р.). – Харків: 2019. – С.36. – С. 17-18.

6. Кондратюк Т.О. / Молекули середньої маси як маркер синдрому ендогенної інтоксикації у дітей з гострою лейкемією / Кондратюк Т.О. // матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих вчених, ВІМСО 2019. (Чернівці, 2019 р.). – Чернівці: 2019.- С.512. – С. 317.

7. Кондратюк Т.А. Гематологические проблемы вирусных инфекций у детей / Кондратюк Т.А. // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків 16-17 січня 2017 р.) – Харків, 2017. – С. 600. – С. 317-318.

8. Одинець Ю.В. Герпесвірусні інфекції і онкогематологічна патологія: коморбідні стани чи причинний фактор? / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 19 травня 2017 року). – Харків: 2017. – С. 183. – С. 105-106.

9. Одинець Ю.В. Особенности клинического течения и маркеры прогнозирования исходов острого лимфобластного лейкоза у детей / Одинець Ю.В., Саратов В.Н., Должко Н.В., Казанов В.Я., Кондратюк Т.А., Маренич Л.П. // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 22-23 березня 2018 р.). – Харків: 2018. – С. 273. – С. 187-190.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЇ СУДИН ПІД ЧАС МАНІФЕСТАЦІЇ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ

Ендотелій, який вкриває всю систему кровообігу, виконує різноманітні й унікальні функції, впливає на підтримку кровообігу, регуляцію тону судин, проникність і товщину інтими, процеси ремоделювання та ангіогенезу судин, коагуляцію (агрегацію тромбоцитів), фібриноліз і запальні реакції [108, 117]. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) - неадекватне (підвищене або знижене) утворення в ендотелії судин різноманітних біологічно активних речовин [107]. Саме тому в клінічну практику широко впроваджені біохімічні методи визначення рівня маркерів ендотелію в сироватці крові. Окрім біохімічних методик визначення функції ендотелію існує неінвазивний ультразвуковий метод. Завдяки обом методам дослідження на сьогодні доведено, що ЕД є загальною рисою багатьох ранніх ускладнень хіміотерапії, які становляться суттєвою складовою захворюваності та смертності [59]. Однак, остаточна роль маркерів ЕД впродовж лікування та ремісії ГЛЛ у дітей вивчена недостатньо [91]. Коефіцієнт виживання дітей з діагнозом ГЛЛ був покращений завдяки антрацикліновим антибіотикам (даунорубіцин), але їх використання супроводжується пошкодженням ендотелію судин із послідуєчим розвитком окислювального стресу та ЕД [59, 116]. Ряд авторів [108] дотримуються думки, що антрацикліни являються більш токсичними по відношенню до ендотелію, ніж до бластних клітин. У свою чергу, бластні клітини також потребують адекватного функціонування ендотелію для їх власного росту та проліферації. Більш того, доведено, що ЕД є часткою фенотипу дитячого ГЛЛ [58, 59, 91, 116], чим пояснюється внесок у розвиток ЕД не лише антрациклінових препаратів. Дослідження

довели наявність функціональних перехресних зв'язків між гематологічними злоякісними новоутвореннями та ендотелієм судин [51]. Гемопоестичні стовбурові клітини, включаючи мієлоїдні попередники, можуть інтегруватись в існуючий функціональний ендотелій судин із диференціюванням у фенотипічні та функціональні епітеліальноподібні клітини. Спираючись на це, доцільно розглядати ендотелій судин нерозпізнаним резервуаром для бластних клітин, який відіграє не останню роль у патогенезі та рецидивах гострої лейкемії [51]. Ендотеліальні клітини виробляють безліч біологічно активних речовин у процесі керування нормальними та патологічними процесами. Серед них є молекула оксиду азоту, яка утворюється з умовнонезамінної амінокислоти L-аргініну за участю N0-синтетази (NOS) [39]. Зниження біодоступності L-аргініну, прискорений каталіз або зниження концентрації оксиду азоту (NO) є однією з основ ЕД [91, 108], адже він здатен контролювати виділення оксиду азоту та відновлювати функції ендотелію. Терміном «оксид азоту» визначають відновлену форму монооксиду азоту (NO) з періодом напіврозпаду від 2 до 30 сек., що ускладняє методику визначення його у крові. Непрямими маркерами концентрації оксиду азоту в організмі являються його більш стабільні кінцеві продукти нітрит (NO_2), нітрат (NO_3) та S-нітрозотіол [20]. Саме за сумарним вмістом цих метаболітів судять про загальний рівень функціонування/експресії оксиду азоту в організмі.

Ультразвуковими маркерами функціонального стану ендотелію прийняті товщина комплексу інтими-медіа (KIM) сонної артерії та показники вазодилатації плечової артерії, які вимірюють шляхом порівняння діаметру плечової артерії у спокої та після оклюзії [39].

Так як існують встановлені детермінанти розвитку ушкодження ендотеліальних клітин при лейкемії, вивчення особливостей ендотеліальної дисфункції у хворих на ГЛЛ на фоні терапії можуть сприяти попередженню або облегшенню ускладнень інтоксикаційного синдрому.

3.1 Показники метаболітів оксиду азоту у сироватці крові

Усім 73 дітям, хворим на ГЛЛ, проводилось визначення вмісту метаболітів оксиду азоту в сироватці крові спектрофотометричним методом з оксидом нітрогену в модифікації Ковальової М.О. та ін. (2007) [12]. Результати концентрацій NO_2 та NO_3 виражали в мкмоль/л, S-нітрозотіолу - в ммоль/л.

Зафіксовано достовірну різницю між рівнями нітритів (NO_2), нітратів (NO_3) та суми $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ у сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ та показників групи контролю (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники рівня оксиду азоту у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію та контрольної групи (Me (Lq; Uq))

Групи хворих Показник	1 група		2	3	Контрольна
	1А n=49	1Б n=34	група n=8	група n=16	група n=19
1	2	3	4	5	6
NO_2 , мкмоль/л	17,55 (11,12; 21,28)	19,56 (13,56; 24,15)	21,10 (20,42; 22,13)	20,54 (17,80; 24,44)	12,79 (12,35; 14,00)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0552$ MW U Test: $p_{1A-2} = \mathbf{0,0465}$; $p_{1A-3} = \mathbf{0,0346}$; $p_{1A-K} = \mathbf{0,0150}$; $p_{1B-2} = 0,2682$; $p_{1B-3} = 0,3911$; $p_{1B-K} = \mathbf{0,0002}$; $p_{2-3} = 0,6406$; $p_{2-K} = \mathbf{0,0000}$; $p_{3-K} = \mathbf{0,0000}$					
NO_3 , мкмоль/л	14,97 (11,28; 17,34)	15,51 (12,0; 19,34)	14,40 (12,63; 15,27)	12,06 (11,00; 17,09)	30,93 (28,79; 32,05)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0002}$ MW U Test: $p_{1A-2} = 0,7598$; $p_{1A-3} = 0,3489$; $p_{1A-K} = \mathbf{0,0000}$; $p_{1B-2} = 0,5476$; $p_{1B-3} = 0,1044$; $p_{1B-K} = \mathbf{0,0000}$; $p_{2-3} = 0,6931$; $p_{2-K} = \mathbf{0,0000}$; $p_{3-K} = \mathbf{0,0000}$					

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6
Сума NO ₂ +NO ₃ , мкмоль/л	30,64 (27,86; 35,28)	33,55 (31,45; 39,19)	35,83 (34,10; 37,91)	35,54 (28,36; 42,10)	42,27 (41,51; 45,61)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0056$ MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0796$; $p_{1A-3} = 0,3284$; $p_{1A-K} = 0,0000$; $p_{1B-2} = 0,6339$; $p_{1B-3} = 0,6398$; $p_{1B-K} = 0,0001$; $p_{2-3} = 0,7468$; $p_{2-K} = 0,0017$; $p_{3-K} = 0,0032$					
S-нітрозотіол, ммоль/л	0,32 (0,15; 0,43)	0,29 (0,22; 0,39)	0,31 (0,28; 0,32)	0,19 (0,15; 0,27)	0,33 (0,28; 0,36)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,4074$ MW U Test: $p_{1A-2} = 0,9856$; $p_{1A-3} = 0,0571$; $p_{1A-K} = 0,8772$; $p_{1B-2} = 0,6338$; $p_{1B-3} = 0,0403$; $p_{1B-K} = 0,3856$; $p_{2-3} = 0,0487$; $p_{2-K} = 0,5162$; $p_{3-K} = 0,0024$					

Спираючись на той факт, що ЕД це патологічне збільшення або зменшення біологічно-активних речовин в ендотелії судин [108], отримані нами відхилення показників від контрольних значень підтверджують прояви ЕД у всіх досліджених пацієнтів, незалежно від статі та віку хворих. Концентрація NO₂ у пацієнтів усіх груп (1А, 1Б, 2, 3) виявлена достовірно ($p < 0,05$) вищою за рівень нітритів дітей контрольної групи (табл. 3.1). Показник NO₃ мав протилежну закономірність та був достовірно нижчим у пацієнтів з ГЛЛ, ніж рівень нітратів дітей групи контролю (табл. 3.1). У той час, незважаючи на високу концентрацію NO₂, загальна сума рівнів NO₂+NO₃ у дітей, хворих на ГЛЛ, під час всіх періодів спостереження (маніфестації, інтенсивної терапії, підтримуючої терапії та ремісії лейкемії) зафіксовано достовірно ($p < 0,05$) нижчою за аналогічний показник у дітей контрольної групи, з максимальним зниженням під час проведення індукційної поліхіміотерапії (група 1Б).

Згідно літературних даних, саме недостатня продукція оксиду азоту пов'язана з онкологічними захворюваннями [42]. Adrian Doroszko et al., 2016 [58], Woo Jung Jang, 2013 [117] отримали подібні результати (зниження вмісту NO) та підтвердили патогенетичну гіпотезу порушення синтезу NO у дітей з ГЛЛ. Низька концентрація оксиду азоту авторами пояснена поглибленням ЕД на тлі цитостатичної терапії антрацикліновими антибіотиками та збільшенням продукції інгібіторів NO-синтез [58, 117]. Наприклад, асиметричний диметиларгінін (ADMA) - є конкурентним інгібітором NO-синтази, рівень якого збільшується у хворих на ГЛЛ. ADMA - це продукт деградації пухлинних клітин, окислювального стресу, прояву печінкової недостатності та системного запалення ендотеліальної стінки [58, 59, 91]. Окрім того, L-аргінін всмоктується в слизовій оболонці тонкого кишечника. Розповсюдженість мукозитів при ГЛЛ може призвести до порушення процесу всмоктування аргініну, його дефіциту. В свою чергу недостатність L-аргініну знижує синтез та концентрацію NO [91].

Існує ряд наукових праць, присвячених вивченню рівнів оксиду азоту при ГЛЛ, які демонстрували результати збільшення загального NO [65, 93, 97]. Однак, дослідження проводились на дорослих пацієнтах, які, вірогідно, мали супутні серцево-судинні захворювання.

Аналіз динаміки нітритів по всіх групах, встановив, що стартовий високий вміст NO₂ під час маніфестації лейкемії (група 1А) продовжує достовірне підвищення ($p < 0,05$) на послідуючих етапах лікування (індукційна терапія, підтримуюча терапія та у періоді ремісії ГЛЛ). Тобто, навіть під час підтримуючої терапії та після закінчення лікування діти, які перенесли ГЛЛ, мають збільшений рівень NO₂ у сироватці крові. Скоріше за все, рівень NO₂ при старті ГЛ підвищується за рахунок патогенетичних проявів самої лейкемії. Послідуюче збереження високих рівнів NO₂ відображає наявність ЕД у дітей, які перенесли ГЛЛ.

Концентрація NO_3 упродовж усіх досліджених періодів (маніфестація, індукція, підтримуюча терапія та ремісія) захворювання залишалась на одному рівні, нижчому, ніж нормальні значення. Достовірної різниці між хворими груп 1А, 2 та 3 не виявлено ($p > 0,05$). Статистичне порівняння концентрації NO_3 між групами А та 1Б демонструє достовірну ($p = 0,0002$) тенденцію підвищення цього показника під час ускладнень індукційної терапії у порівнянні з гострою фазою захворювання.

Таким чином, при низькому рівні оксиду азоту ми спостерігали феномен збільшення рівнів нітритів при одночасному зменшенні концентрації нітратів. Значно більший вміст нітритів (NO_2) за рівень нітратів (NO_3) свідчить про виражене пошкодження тканин, ендогенну інтоксикацію [7] за рахунок проявів лейкемії. Можливо, на тлі низького загального рівня NO проходять компенсаторні зміни у співвідношенні метаболітів азоту у вигляді збільшення рівня NO_2 за рахунок зворотного перетворення NO_3 у NO_2 . В патологічних умовах реакції циклу азоту можуть переважати синтез NO з аргініну або його відновлення з нітрит-іону [7, 29].

У хворих під час ремісії лейкемії, після завершення лікування (група 3) вміст $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ мав тенденцію до підвищення, тобто майже досягнув нормальних значень. Це обумовлено, очевидно, нормалізацією цілого ряду інгібіторів NO -синтази у дітей у періоді ремісії [108] та відсутністю патологічних чинників (ремісія лейкемії, закінчення лікування).

При цьому варто наголосити, що діти, які отримували антрациклінові препарати, знаходяться у групі ризику виникнення серцево-судинних захворювань навіть після проведення терапії [58, 67, 77, 117]. Збереження високої концентрації NO_2 та низької концентрації NO_3 у сироватці пацієнтів в періоді ремісії підтверджують неповноцінне відновлення ендотелію. Це обґрунтовує необхідність кардіологічного моніторингу за хворими з ГЛЛ в катамнезі.

Рівень S-нітрозотіолу у пацієнтів 1А, 1Б та 2 груп не відрізнявся від контрольних даних, тобто відповідав контрольним значенням (табл. 3.1). Лише у дітей 3-ої групи, які знаходились у ремісії захворювання, рівень S-нітрозотіолу реєструвався достовірно нижчим за дітей контрольної групи та інших груп досліджуваних хворих. Таким чином, концентрація S-нітрозотіолу залишається у межах норми як під час маніфестації лейкемії, так і під час всього періоду лікування, однак після закінчення лікування достовірно знижується у порівнянні з контрольною групою.

S-нітрозотіол утворюється в ході метаболізму оксиду азоту. Його кількість в організмі повністю залежить від загальної кількості оксиду азоту. Після утворення з оксиду азоту нітрозотіоли депонуються переважно в клітинах та слугують донором оксиду азоту у майбутньому (через зворотні реакції) [29, 42].

Нами встановлено, що маніфестація ГЛ та її терапія не супроводжуються порушенням процесу утворення S-нітрозотіолів з оксиду азоту. Шляхи генерації та метаболізму S-нітрозотіолу на сьогодні достеменно невідомі [29]. Імовірно, навіть при дефіциті вмісту NO в сироватці крові більшість його переходить в депоновану форму, в вигляді S-нітрозотіолу. В подальшому, після завершення курсу лікування, рівень S-нітрозотіолу зменшується при зростанні вмісту оксиду азоту в сироватці крові. Це в черговий раз підтверджує збереження порушення метаболізму оксиду азоту у хворих на ГЛЛ в анамнезі.

3.2 Кореляційні взаємозв'язки метаболітів оксиду азоту

Статистичний аналіз демонструє кореляційні взаємозв'язки між показниками оксиду азоту, його метаболітами та цілим рядом біохімічних, імунологічних і клінічних показників, що висвітлено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Кореляційні зв'язки маркерів ендотеліальної дисфункції з клініко-лабораторними показниками у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію

Лабораторний показник	NO ₂ , мкмоль/л	NO ₃ , мкмоль/л	Сума NO ₂ +NO ₃ , мкмоль/л	S- нітрозотіол, ммоль/л
1	2	3	4	5
Група 1А (n=49)				
Сегментоядерні лейкоцити, %	-0,344*	+0,428*		+0,408*
Паличкоядерні лейкоцити, %		+0,428*		
Моноцити, %		+0,341*		+0,416*
α1-глобуліни, %	+0,367*		+0,354*	
Кальцій, ммоль/л	-0,419*	+0,377*		+0,494*
Глікопротеїди, од. опт. щ.		+0,536*		
ЦІК, ум. од.	+0,502*	+0,639*	+0,534*	
Імуноглобулін А, г/л	+0,581*		+0,499*	-0,482*
Імуноглобулін G, г/л	+0,510*			
Спленомегалія, см	+0,417*			-0,383*
Систолічний тиск, мм рт ст	-0,347*		-0,411*	
Діастолічний тиск, мм рт ст	-0,355*		-0,418*	

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
Бластні клітини, %		-0,451*		
Нейтрофіли, абс.		+0,432*		+0,391*
Фагоцитуючі нейтрофіли				+0,541*
Група 1Б (n=34)				
Гемоглобін, г/л	+0,412*			
Сечова кислота, ммоль/л	-0,898*		-0,898*	
С-реактивний білок, МО/мл	+0,759*	-0,604*		
α1-глобуліни, %	-0,696*			
Альбуміни, %		-0,642*		
γ-глобуліни, %		+0,541*		
Кальцій, ммоль/л		+0,486*		
Натрій, ммоль/л				+0,517*
2 група (n=8)				
ШОЕ, мм/год	+0,942*			
Гемоглобін, г/л		-0,828*		
Еозинофіли, %				-0,857*
Моноцити, %			+0,811*	
С-реактивний білок, г/л				-0,840*
α1-глобуліни, %		+0,840*		
ЩФ, од. опт. щ.		+0,942*	+0,885*	
ТП, од. опт. щ.				+0,823*

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
Спленомегалія, см			+0,833*	
3 група (n=16)				
МСМ, од	-0,898*	-0,828*	-0,828*	
ІАН		-0,714*	-0,714*	
Лімфоцити, %				-0,716*

Примітка. * - $p < 0,05$.

Система оксиду азоту відіграє велике значення у процесах імунної відповіді і в онкогенезі [7]. У хворих групи 1А виявлено прямі кореляційні зв'язки рівнів метаболітів оксиду азоту з показниками гуморального імунітету (імуноглобулінами А, G), циркулюючими імунними комплексами, глюкопротеїдами, нейтрофілами, моноцитами, фагоцитуючими нейтрофілами, α 1-глобулінами (табл. 3.2). Окрім того, мала місце непряма кореляція між метаболітами оксиду азоту та рівнем бластних клітин. Таким чином, зафіксовано посилення ЕД під час наростання гостроти лейкемії та імунодефіциту.

Сума вмісту $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ мають слабку непряму кореляцію з рівнями артеріального тиску у хворих, під час старту ГЛЛ, що підтверджує вазоактивну функцію оксиду азоту [65].

При деяких патологічних станах (запалення) взаємодія цитокінів з рецепторами ендотеліальних клітин веде до стимулювання кальцій-незалежної NO-синтетази [1, 7]. Збільшення кальцію призводить до формування депонованих форм NO – S – нітрозотіолу. Це може пояснювати наявність кореляційних взаємозв'язків кальцію з метаболітами оксиду азоту під час маніфестації (група 1А) та індукції ГЛЛ (група 1Б), коли мали місце запальні ускладнення. Серед хворих 2-ої та 3-ої груп подібних кореляцій не встановлено.

Встановлена позитивна кореляція ступеня спленомегалії з рівнем нітриту і загальним оксидом азоту у групах 1А та негативна кореляція S-нітрозотіолу зі спленомегалією у хворих групи 1А.

Серед пацієнтів 1Б групи виявлені непрямі кореляційні зв'язки значень NO_2 , NO_2+NO_3 з сечовою кислотою (табл. 3.2), що демонструє збільшення ЕД під час лізису бластних клітин. Метаболіти оксиду азоту також мали кореляційні зв'язки з С-реактивним протеїном, альбуміном, $\alpha 1$ -глобулінами та γ -глобулінами. Перелічене вище свідчить про тісний взаємозв'язок функціонування ендотелію з показниками вираженості та тяжкості запального процесу (ускладнень) при ГЛЛ.

Як свідчать дані табл. 3.2, під час підтримуючої терапії (2 група) зберігалася кореляція метаболітів оксиду азота (нітратами) з деякими маркерами запалення, а саме $\alpha 1$ – глобулінами, СРБ та ШОЕ. Окрім того, зберігається непряма кореляція значень сечової кислоти з показниками NO_2 , NO_2+NO_3 серед дітей 2-ої групи.

Цікавим є той факт, що під час підтримуючої терапії (2 група хворих) відмічається позитивна кореляція оксиду азоту з моноцитами крові. Відомо, що окрема частина оксида азота синтезується в макрофагах та забезпечує їх цитотаксичність і цитостатичну активність стосовно чужорідних антигенів, активує Т-лімфоцити [7]. Пацієнти 2-ої групи мали достовірно вищі рівні моноцитів у порівнянні з хворими груп 1А та 1Б. Можливо, через активацію моноцитів відмічається приріст суми оксиду азоту у даної когорти хворих.

Серед дітей, які знаходились на етапі ремісії (3 група), зафіксовані непрямі кореляції рівнів молекул середньої маси, лімфоцитами та індексом активації нейтрофілів з показниками метаболітів NO.

Таким чином, результати оцінки корелятивних взаємозв'язків продемонстрували однозначне погіршення ендотеліальної функції на фоні гострої лейкемії та її ускладнень.

3.3 Метаболіти азоту, як маркер несприятливого перебігу гострої лімфобластної лейкемії у дітей

Зниження біологічної активності оксиду азоту (NO) призводить до зниження судинної реактивності, стимуляції вазоконстрикції, запалення і тромбозу, ушкодження тканинних структур, грає рішучу роль в патогенезі ЕД [7, 59, 91, 117]. Доведена роль оксиду азоту при порушеннях функції серцево-судинної системи в умовах ендотоксичного шоку [7]. Вчасне виявлення цього процесу може мати терапевтичні та прогностичні наслідки [59, 91]. Ми спостерігали максимальне зниження сумарної кількості нітратів та нітритів під час проведення індукційної поліхіміотерапії (група 1Б).

Кореляційний аналіз не продемонстрував у пацієнтів груп 1А та 1Б наявність достовірних зв'язків показників метаболізму оксиду азоту з рівнями балів за шкалою «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих» (табл. 1.2. [28]).

Для подальшого аналізу можливого прогностичного значення рівнів NO_2 , NO_3 , їх суми та вмісту S-нітрозотіолу серед хворих 1Б групи, які померли під час виникнення ускладнень впродовж хіміотерапії, застосовано ROC-аналіз.

Результати аналізу демонструють (рис. 3.1), що рівень NO_2 нижче, ніж 12,31 мкмоль/л, передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95% CI 29,2 - 100), специфічністю 92,9% (95% CI 76,5 - 99,1) ($\text{AUC} = 0,952 [0,81; 0,99]$). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $\text{AUC} = 0,952$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$ (рис. 3.2).

Також ROC - аналіз вказує на те (рис. 3.3), що сумарний рівень $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ при рівні нижчому, ніж 32,99 мкмоль/л, передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95% CI 29,2 - 100), специфічністю 57,1% (95% CI 37,7 - 75,5) ($\text{AUC} = 0,810 [0,62; 0,92]$).

Площа під кривою	0,952
95% довірчий інтервал	0,810 - 0,997
Рівень значущості p	0,001
Індекс	0,9286
Критерій	≤12,31

Критерій значень і координат кривої ROC-моделі

Критерій	Чутливість	95% CI	Специфічність	95% CI
≤ 9,82	0,00	0,00 - 70,8	100,0	87,70 – 100,0
≤ 9,82	0,00	0,00 - 70,8	96,43	81,70 - 99,90
≤ 12	66,67	9,4-99,2	96,43	81,70 - 99,90
≤ 12,22	66,67	9,4-99,2	92,86	76,50 – 99,10
≤ 12,31	100,0	29,2-100,0	92,86	76,50 – 99,10
≤ 32,34	100,0	29,2-100,0	0,00	0,0-12,30

Рисунок. 3.1. Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівня NO₂ та летального результату

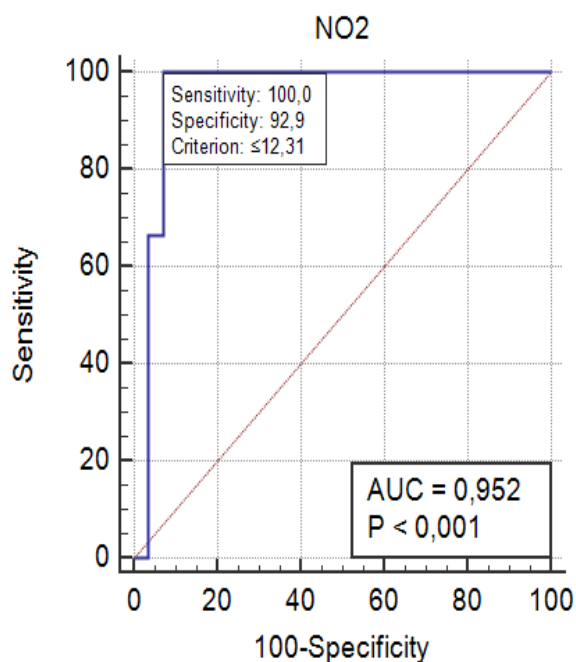


Рисунок 3.2 Характеристична крива взаємозв'язку рівнів NO₂ та летального результату хворих групи 1Б

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність

на рівні понад 50 %, площу під кривою $AUC = 0,810$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p = 0,008$ (рис. 3.4).

Площа під кривою	0,810
95% довірчий інтервал	0,629 - 0,927
Рівень значущості p	0,008
Індекс	0,5714
Критерій	$\leq 32,99$

Критерій значень і координат кривої ROC-моделі

Критерій	Чутливість	95% CI	Специфічність	95% CI
$\leq 17,65$	0,00	0,0-70,8	100,0	87,7-100,0
$\leq 17,65$	33,33	0,8-90,6	100,0	87,7-100,0
$\leq 29,15$	33,33	0,8-90,6	85,71	67,3-96,0
≤ 30	66,67	9,4-99,2	85,71	67,3-96,0
$\leq 32,11$	66,67	9,4-99,2	57,14	37,7-75,5
$\leq 32,99$	100,0	29,2-100,0	57,14	37,7-75,5
$\leq 50,34$	100,0	29,2-100,0	0,00	0,0-12,3

Рисунок 3.3. Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівнів суми NO_2 та NO_3 і летального результату

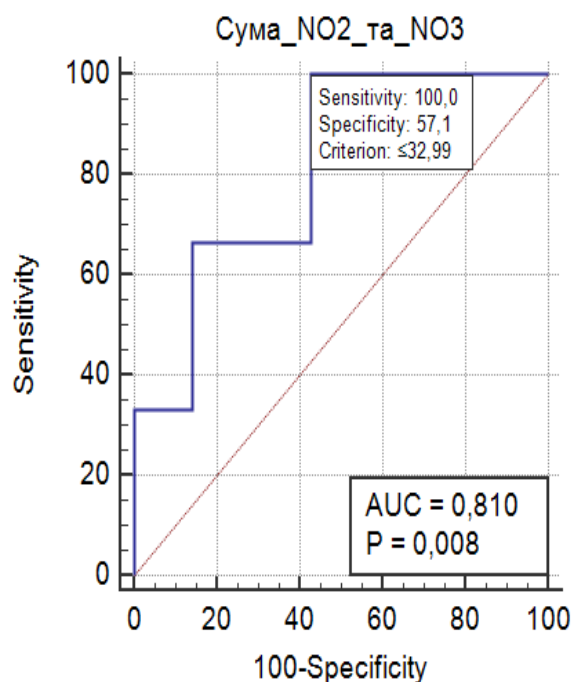


Рисунок 3.4 Характеристична крива взаємозв'язку суми рівнів NO_2 та NO_3 та летального результату хворих групи 1Б

Показники концентрацій NO_3 та S-нітрозотіолу не продемонстрували взаємозв'язків між їх вмістом та вірогідністю настання тяжких клінічних ускладнень із летальним результатом (табл. 3.3). Це підтверджує літературні дані про те, що саме NO_2 називають більш специфічним метаболітом, а ніж NO_3 [1].

Таблиця 3.3

Показники ROC аналізу рівнів NO_3 , S-нітрозотіолу та летальних ускладнень індукційної терапії гострої лімфобластної лейкемії

Parameter	AUC	“cut-off point”	Se, %	95% CI	Sp, %	95% CI	+LR	-LR
NO_3 , мкмоль/л	0,518	≤ 7	33,33	0,8-90,6	100	87,7-100	-	0,67
S-нітрозотіол, ммоль/л	0,696	$> 0,51$	50,0	1,3-98,7	100	87,7-100	-	0,50

Додатково проведено статистичний аналіз можливого впливу показників оксиду азоту на розвиток видів ускладнень гострої лейкемії (інфекційні, неінфекційні) серед хворих групи 1Б (n=34). Існують труднощі прогнозу наявності або відсутності окремих ускладнень через те, що хіміотерапія спричиняє порушення роботи одразу декілька систем органів. ROC-аналіз проводився з метою прогнозування лише основних груп ускладнень, які були зазначені в розділі 2. Таким чином, перед процедурою ROC-аналізу серед пацієнтів групи 1Б були виділені наступні основні види ускладнень:

-24 пацієнта з 34 мали токсичний гепатит;

-25 хворий з 34 мали інфекційні ускладнення різноманітної локалізації (загальна сума). З них 13 хворих з інфекційними ускладненнями шлунково-кишкового тракту (мукозит, коліт) та 12 хворих з інфекційними ускладненнями дихальної системи (бронхіти, пневмонія).

Використовуючи ROC-аналіз проведено прогнозування вірогідного настання токсичного гепатиту, інфекцій дихальних шляхів, інфекцій шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та інфекційних ускладнень загалом за рівнями концентрацій NO_2 , NO_3 , NO_2+NO_3 , S-нітрозотіолу. Згідно результатів рівні NO_2 , NO_3 , NO_2+NO_3 , S-нітрозотіолу не прогнозували настання інфекційних ускладнень ГЛЛ у дітей гурпи1 Б. Стосовно прогнозування токсичного гепатиту встановлено, що серед перелічених показників лише рівень NO_2 вище ніж 19,68 мкмоль/л прогнозує (рис. 3.5), передбачає розвиток токсичного гепатиту з чутливістю 63,6% (95% CI 40,7 – 82,2), специфічністю 100,0% (95% CI 63,1 - 100,0) ($\text{AUC} = 0,847$ [0,66; 0,95]).

Площа під кривою	0,847
95% довірчий інтервал	0,668 - 0,951
Рівень значущості p	0,0001
Індекс	0,6364
Критерій	>19,68

Критерій значень і координат кривої ROC-моделі

Критерій	Чутливість	95% CI	Специфічність	95% CI
$\geq 10,65$	100,0	84,6-100,0	25,0	3,2 – 65,1
$> 12,22$	95,45	77,2 - 99,9	25,0	3,2 – 65,1
$> 12,31$	95,45	77,2 - 99,9	37,5	8,5 - 75,5
$> 13,11$	86,36	65,1-97,1	37,5	8,5 - 75,5
$> 13,56$	86,36	65,1-97,1	62,5	24,5 – 91,5
$> 16,55$	72,73	49,8-89,3	62,5	24,5 – 91,5
$> 18,67$	72,73	49,8-89,3	87,5	47,3-99,7
$> 19,45$	63,64	40,7-82,8	87,5	47,3-99,7
$> 19,68$	63,64	40,7-82,8	100,0	63,1-100,0

Рисунок. 3.5. Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівня NO_2 та летального результату

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $\text{AUC} = 0,847$ (дуже гарна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p < 0,001$ (рис. 3.6).

Таким чином, прозапальна та проагрегаційна активація ендотелію являється притаманним явищем у дітей з ГЛЛ [58, 59, 90, 108]. Критична локалізація ендотеліальних клітин між кровообігом та іншими компонентами судинної стінки поміщує їх в патофізіологічне русло серцево-судинних та інших наслідків онкогематологічних захворювань [58, 117]. При цьому значне зменшення вмісту NO_2 та $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ прогнозує настання летального результату у той час, як вагоме збільшення NO_2 супроводжує розвиток токсичного гепатиту. Саме тому, ГЛЛ варто розглядати як поліорганне захворювання, а ЕД як невід’ємну частину патогенетичної ланки лейкемії [58] та її ускладнень.

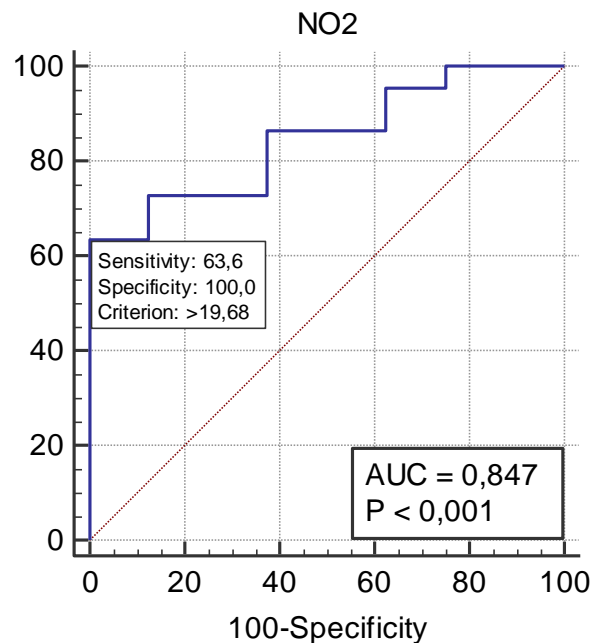


Рисунок 3.6 Характеристична крива взаємозв'язку рівнів NO_2 та розвитку токсичного гепатиту хворих групи 1Б

3.4 Аналіз структурного та функціонального стану ендотелію у дітей з гострою лімфобластною лейкемією за даними ультразвукової доплерографії судин

Онкологічний процес, хіміотерапія, септичні та інфекційні ускладнення чинять пряму токсичну дію на ендотелій судин. Це потенційно збільшує важливість ЕД у патогенезі ГЛЛ [77, 117]. Отримані низькі рівні оксиду азоту

серед досліджених нами пацієнтів можуть слугувати маркерами патологічної вазоконстрикції, наявності структурних та функціональних змін ендотелію судин. Саме тому хворим на ГЛЛ, які досягли 5-ти річного віку, було виконано ультразвукову доплерографію загальної сонної артерії (ЗСА) та опосередковану потоком вазодилатацію плечової артерії. Отримані результати порівнювали з контрольними параметрами ультразвукової доплерографії судин у дітей, встановленими в рамках дослідження Яворович М.В., 2017 [39]. Якісна оцінка структури ЗСА проводилась за допомогою вимірювання величини КІМ в середній третині загальних сонних артерій. Результати визначення КІМ ЗСА в залежності від стадії ГЛЛ представлені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Показники КІМ ЗСА у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, в залежності від періоду захворювання, (Me (Lq; Uq))

Групи хворих Показник	1 група		2	3	Показники норми [39]
	1А n=34	1Б n=22	група n=7	група n=16	
КІМ ЗСА, Мм	0,70 (0,70; 0,70)	0,80 (0,80; 0,90)	0,80 (0,70; 0,80)	0,80 (0,70; 0,80)	0,62 (0,61; 0,64)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0013}$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,1666$; $p_{1A-3} = \mathbf{0,0161}$; $p_{1B-2} = 0,1176$; $p_{1B-3} = 0,3875$; $p_{2-3} = 0,4895$					

Згідно одержаних даних (табл. 3.4), розміри КІМ ЗСА протягом усіх періодів лейкемії (маніфестація, індукційна терапія, підтримуюча терапія та ремісія) перевищують нормативні значення. Попарне порівняння показників КІМ, поміж досліджених етапів захворювання, вказує на достовірний подальший приріст товщини КІМ. Діти, які завершили лікування ГЛЛ, мали достовірно вищий рівень КІМ ЗСА, ніж хворі під час старту ГЛ ($p_{1A-3} = 0,0161$) (табл. 3.4).

Sadurska E. та ін., 2018 [105] стверджують, що всі суб'єкти, які пройшли лікування дитячих злоякісних новоутворень, схильні до розвитку серцево-судинних захворювань. У своєму дослідженні вони виявили підвищення показника КІМ серед дорослих, які пройшли курс лікування з приводу ГЛЛ у дитячому віці [105]. Однак, Осієра Т. та ін., 2020 [98] також дослідили показники КІМ ЗСА у 81-ї дитини, які завершили терапію ГЛЛ. Вчені провели статистичне порівняння між результатами доплерографії КІМ ЗСА хворих у періоді ремісії ГЛЛ, здоровими дітьми та дітьми, які страждають на артеріальну гіпертензію. За результатами цього дослідження вони спростували наявність взаємодії між товщиною КІМ ЗСА та ризиком розвитку серцево-судинних захворювань у дітей після закінчення терапії ГЛЛ [98]. Однак, на наш погляд, виявлені нами зміни показників КІМ ЗСА під час усіх етапів перебігу ГЛЛ у дітей підтверджують наявність ендотеліальної дисфункції. З метою остаточного впливу параметрів КІМ на розвиток нагальних або відстрочених ускладнень ГЛЛ необхідно порівняння цього показника з іншими клінічними параметрами та більш тривале спостереження з залученням репрезентативної вибірки хворих.

Ендотелійзалежна вазодилатація є важливим показником, що відображає функціональний стан судинної стінки. Встановлено, що вимірювання стану ендотелій-залежної дилатації плечової артерії (ПА) в період реактивної гіперемії є неінвазивним і доступним об'єктивним методом оцінки функції ендотелію [39]. На сьогодні, відтворюваність та точність ультразвукового визначення опосередкованої потоком вазодилатації у дітей залишається предметом дискусій через високу залежність кінцевих результатів від професійності лікаря ультразвукової діагностики [91]. Але незважаючи на це, визначення параметрів судин у дітей з ГЛЛ продовжують вивчатися [58, 91, 105, 117].

Отримані результати визначення ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії у дітей, хворих на ГЛЛ під час різних періодів захворювання, надані в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Показники ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії дітей, хворих на ГЛЛ, в залежності від періодів захворювання, (Me (Lq; Uq))

Групи хворих Показник	1 група		2	3
	1А n=34	1Б n=22	група n=7	група n=16
d ПА до оклюзії, мм	2,8 (2,6; 3,0)	2,5 (2,3; 2,8)	2,6 (2,4; 2,9)	2,6 (2,4; 2,8)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0325}$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,2977$; $p_{1A-3} = 0,1381$; $p_{1B-2} = 0,4686$; $p_{1B-3} = 0,2842$; $p_{2-3} = 0,9221$				
КД ₃₀ , %	7,27 (-3,3; 12,0)	-6,34 (-14,2; 6,6)	6,6 (-4,3; 7,1)	4,0 (0,1; 8,0)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0478}$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,2977$; $p_{1A-3} = 0,3067$; $p_{1B-2} = 0,2370$; $p_{1B-3} = \mathbf{0,0388}$; $p_{2-3} = 0,7691$				

Серед хворих на ГЛЛ стартовий діаметр плечової артерії (до оклюзії) залишався статистично незмінним протягом всіх періодів захворювання (табл. 3.5). У той час, як показники ендотелійзалежної вазодилатації ПА пацієнтів з лейкемією демонстрували патологічну вазоконстрикцію на 30 с після оклюзії. Загальновизнаним є нормальний рівень приросту діаметру плечової артерії понад 10% [39]. Діти, хворі на ГЛЛ, під час індукційної терапії (група 1Б) мали достовірно низьку вазоконстрикцію від -14,2 до 6,6% (табл. 3.5) в порівнянні з хворими на етапах початку (група 1А) та завершення терапії (3 група). Статистичної значущої різниці між показниками ендотелійзалежної вазодилатації ПА серед пацієнтів групи 1Б та пацієнтів 2-ї групи не встановлено. Отримані матеріали дозволили констатувати той факт, що діти, хворі на ГЛЛ, мають патологічну

вазоконстрикцію від початку захворювання до стадії ремісії лейкемії. При цьому початок хіміотерапії посилює вазоконстрикцію.

Висновки цілої низьки наукових досліджень доплерографічних показників ендотелійзалежної вазодилатації судин у пацієнтів з ГЛЛ дорослого та дитячого віку свідчать про зниження рівня вазодилатації та наявність патологічної вазоконстрикції [16, 67, 77, 91, 117] у періоді ремісії ГЛ. Наприклад, Woo Jung Jang та ін., 2013, фіксували середній рівень вазоконстрикції плечової артерії у дітей на стадії ремісії ГЛ до $3,4\% \pm 3,9\%$ [117]. Doroszko A. та ін., 2016, підтвердили низьку ендотеліальну вазодилатацію шкірних капілярів передпліччя у дітей, хворих на ГЛЛ, на етапах маніфестації та індукційної терапії [58]. Окрім того, вчені наголосили на тому, що, немає єдиної причини для зниження ендотеліальної реактивності судин при ГЛЛ у дітей [58].

Разом з визначенням ендотелій-залежної дилатації плечової артерії дітям проводилась ультразвукова доплерографія плечової артерії, для оцінки параметрів периферичного судинного опору (табл. 3.6).

У більшості випадків показники пульсаційного індексу, індексу резистентності та систоло-діастолічне співвідношення до та після оклюзії у дітей, хворих на ГЛЛ, не відрізнялись від показників норми (табл. 3.6). При аналізі стану показників судинного опору в залежності від періода захворювання, нами не зареєстровано достовірних змін рівнів цих показників до та після оклюзії протягом всього перебігу лейкемії. Таким чином, отриманні данні свідчать про збереження загального периферичного опору судин у більшості дітей, хворих на ГЛЛ.

Відсутність значних змін показників периферичного опору судин серед дітей, хворих на ГЛЛ ми пов'язуємо з компенсаторними можливостями серцево-судинної системи дитячого організму. Однак, опираючись на виявлені ознаки ЕД та беручи до уваги невелику кількість обстежених хворих, питання стану периферичного опору судин дітей, хворих на ГЛ, потребує подальшого вивчення серед більшої когорти хворих.

Таблиця 3.6

**Показники гемодинаміки плечової артерії в залежності від періодів
захворювання у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію,
(Me(Lq;Uq))**

Показник	Групи хворих				Показники норми [39]
	1 група		2	3	
	1А n=34	1Б n=22	група n=7	група n=16	
1	2	3	4	5	6
PI, ум. од.	1,50 (1,34; 3,10)	1,40 (1,20; 2,43)	1,48 (1,22; 1,50)	1,46 (1,31; 1,64)	1,40 (1,30; 1,50)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,9584$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,2045$; $p_{1A-3} = 0,4157$; $p_{1B-2} = 0,9009$; $p_{1B-3} = 0,8954$; $p_{2-3} = 1,0000$					
PI після оклюзії, ум. од.	1,43 (1,30; 2,00)	1,73 (1,38; 2,03)	1,42 (1,33; 1,55)	1,40 (1,31; 1,67)	1,3 (1,2; 1,5)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,8483$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,6965$; $p_{1A-3} = 0,5995$; $p_{1B-2} = 0,0898$; $p_{1B-3} = 0,0950$; $p_{2-3} = 0,8195$					
RI, ум. од.	0,88 (0,80; 0,92)	0,79 (0,76; 0,86)	0,83 (0,80; 0,90)	0,80 (0,78; 0,82)	0,86 (0,80; 0,90)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0268}$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,6227$; $p_{1A-3} = \mathbf{0,0151}$; $p_{1B-2} = 0,1400$; $p_{1B-3} = 0,3702$; $p_{2-3} = 0,1976$					
RI після оклюзії, ум. од.	0,88 (0,80; 0,90)	0,82 (0,76; 0,86)	0,85 (0,82; 0,89)	0,80 (0,77; 0,85)	0,80 (0,76; 0,85)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0666$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,7732$; $p_{1A-3} = \mathbf{0,0134}$; $p_{1B-2} = 0,1985$; $p_{1B-3} = 0,9650$; $p_{2-3} = \mathbf{0,0393}$					

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5	6
S/D	7,25 (6,00; 9,50)	6,40 (5,00; 7,70)	6,69 (5,50; 7,10)	6,90 (5,3; 7,80)	6,86 (5,60; 7,90)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,9310$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,1984$; $p_{1A-3} = 0,2107$; $p_{1B-2} = 0,9801$; $p_{1B-3} = 0,6932$; $p_{2-3} = 0,7197$					
S/D після оклюзії	5,45 (4,90; 6,40)	5,80 (4,80; 6,30)	6,00 (4,80; 6,30)	6,00 (4,85; 6,50)	5,40 (4,80; 6,30)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,1038$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,7993$; $p_{1A-3} = 0,6580$; $p_{1B-2} = 0,9009$; $p_{1B-3} = 0,7590$; $p_{2-3} = 0,8705$					

Висновки до розділу 3

За даними наших досліджень з'ясовано, що ЕД супроводжує перебіг ГЛЛ у дітей до та після лікування. Рівень метаболітів оксиду азоту, а саме нітритів (NO_2) та нітратів (NO_3) у сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ, достовірно відрізнявся між показниками оксиду азоту у здорових дітей. Серед хворих з ГЛЛ виявлені суттєві порушення синтезу оксиду азоту у вигляді зростання рівня нітритів та зменшення нітратів на тлі зниженого загального вмісту оксиду азоту. Це підтверджує наявність прямого впливу на ендотелій судин бластних клітин та поглиблення ЕД на фоні впливу цитостатичних препаратів (антрациклінові антибіотики) та збільшенням продукції інгібіторів NO-синтез.

Проведений кореляційний аналіз встановив наявність взаємозв'язків між показниками оксиду азоту, його метаболітами та цілим рядом біохімічних (глюкопротеїди, С-реактивний білок, сечовина, альбуміни, глобуліни, кальцій, молекули середньої маси), імунологічних (ЦІК, імуноглобуліни А та G, фагоцитуючі нейтрофіли, індекс активації

нейтрофілів) і клінічних показників (артеріальний тиск, ступінь спленомегалії). З'ясовано, що перебіг, маніфестація та ускладнення ГЛЛ у дітей супроводжується погіршенням ендотеліальної функції. Це підтверджує, активну участь показників функціонування ендотелію в патогенезі гострої лейкемії у дітей. Варто зазначити, що ступінь ендотеліальної дисфункції не залежав від статі та віку пацієнта.

Встановлено, що визначення оксиду азоту має діагностичну та прогностичну значущість у пацієнтів із ГЛЛ. Висновки проведеного ROC-аналізу вказують на те, що критичне падіння концентрації NO до 32,99 мкмоль/л та NO₂ до 12,31 мкмоль/л супроводжує виникнення поліорганної недостатності з летальним результатом у дітей, хворих на ГЛЛ. Підвищення вмісту NO₂ прогнозує настання токсичного гепатиту, який є однією з основних причин виникнення незапланованих перерв в курсі хіміотерапії. Таким чином, показники оксиду азоту можуть бути включені до прогностичних чинників перебігу ускладнень дитячої лейкемії.

У хворих під час ремісії лейкемії, після завершення лікування (3 група хворих) вміст NO₂+NO₃ мав тенденцію до підвищення, тобто майже досягав нормальних значень. Однак, збереження високої концентрації NO₂ та низької концентрації NO₃ у сироватці цих пацієнтів підтверджують неповноцінне відновлення ендотелію. Такі результати підтверджують схильність дітей із ГЛЛ до розвитку серцево-судинних захворювань. Це обґрунтовує необхідність кардіологічного моніторингу за хворими на ГЛЛ в катамнезі.

Нами доведено, що маніфестація ГЛЛ та її терапія не супроводжуються порушенням процесу утворення S-нітрозотіолів з оксиду азоту. В цілому, вміст S-нітрозотіолу серед дітей, хворих на ГЛЛ, не відрізнявся від контрольних даних.

За нашими даними, серед інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції найбільш вагомими слід вважати товщину КІМ ЗСА, ендотелій-

залежної вазодилатації плечової артерії за допомогою ультразвукової доплерографії сонних та плечових артерій у дітей, хворих на ГЛЛ. Показники товщини КІМ ЗСА перевищували нормальні значення протягом усіх періодів лейкемії (маніфестація, індукційна терапія, підтримуюча терапія та ремісія), що відображає наявність патологічної реакції ендотелій-залежної вазодилатації ПА, яку ми реєстрували у всіх дітей, хворих на ГЛЛ. Попарне порівняння показників КІМ поміж досліджених етапів захворювання вказує на достовірний приріст товщини КІМ на фоні ГЛ. Діаметр КІМ ЗСА серед дітей, які завершили лікування ГЛЛ, мав достовірно вищий рівень, а ніж хворі під час маніфестації ГЛ.

Варто відмітити, що у більшості випадків значення показників пульсаційного індексу, індексу резистентності та систоло-діастолічне співвідношення до та після оклюзії у дітей, хворих на ГЛЛ, не відрізнялись від показників норми. Отриманні дані свідчать про збереження загального периферичного опору судин у більшості дітей, хворих на ГЛЛ.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в даному розділі, апробовані на місцевому рівні, що знайшло відображення в наступних публікаціях:

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

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ, ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ ТА ФАГОЦИТОЗУ ПІД ЧАС МАНІФЕСТАЦІЇ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ

Особливості індивідуальних імунних реакцій впливають на виникнення та прогресування онкологічного захворювання [35]. Гемобластози являються імуноопосередкованими захворюваннями [61]. Загальні результати деяких досліджень стверджують, що в дітей, хворих на ГЛЛ, є порушення імунних функцій, які можна виявити з моменту народження [109].

Тяжкість клінічного стану при ГЛЛ багато в чому визначається змінами імунної системи хворого, викликаними самим захворюванням і патогенетичним лікуванням [14, 34, 61, 99]. Хіміотерапія впливає не лише на лейкоемічні бласти, але й на нормальні Т- та В-клітини з супутнім зниженням рівнів імуноглобулінів [61, 78].

Щоб мати уявлення про специфічні та неспецифічні показники захисту організму у дітей, хворих на ГЛЛ, протягом різних етапів захворювання вивчалися наступні показники: абсолютні та відносні рівні CD_3 (Т заг.), абсолютні та відносні рівні CD_4 (Т хелп.), абсолютні та відносні рівні CD_8 (Т кіл.), співвідношення CD_4/CD_8 , абсолютні та відносні рівні CD_{22} (В лімф.), абсолютні та відносні рівні CD_{16} (NK), ЦІК, Ig G, Ig A, Ig M, нейтрофіли фагоцитуючі, фагоцитарне число, ІАН, мієлопероксидаза, ЛКБ, NST-тест.

Враховуючи, те, що обстежені діти були різного віку, а досліджувані імунологічні показники мають вікові особливості, при порівнянні відповідних показників використовувався метод Z-оцінок. Для розрахунку Z-оцінок використанні середні нормальні показники (та їх відхилення)

імунітету дітей різного віку, які отримали у дослідженні 2011 року Розенберг В.Я. та ін. [31]. Показники Z-оцінок клітинної ланки імунітету дітей в залежності від періоду ГЛЛ, висвітлені у таблиці 4.1. Як видно з табл. 4.1, Z-оцінки показників загальної кількості Т-лімфоцитів (CD_3) серед всіх груп дітей, хворих на ГЛЛ, значно відхилялись від нормальних значень Т-лімфоцитів. Попарне порівняння Z-оцінок демонструє найнижчі достовірні рівні CD_3 (від -12 до -15) у хворих на початку ГЛЛ (група 1А). Отримані нами дані збігаються з попередніми науковими публікаціями [34, 35, 61], в яких також зафіксовано зменшення відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів при маніфестації та терапії ГЛЛ у дорослих та педіатричних хворих. Дослідження демонстрували відновлення кількості Т-лімфоцитів на 33 день та в кінці терапії [61]. Однак, під час наступних стадій лікування знову фіксувалось зниження кількості Т-лімфоцитів [35]. Таким чином, можна дійти висновку, що Т-клітинний імунодефіцит супроводжує всі стадії перебігу ГЛЛ. Окрім того, Смирнова О.В. та ін., 2013 [35] виявили значне зменшення інтенсивності внутрішньоклітинних метаболічних процесів клітин лімфоцитів у пацієнтів з ГЛЛ.

Інші показники Z-оцінок клітинної ланки імунітету всіх груп хворих також мали відхилення у бік збільшення, або зменшення від нормальних рівнів. Зниження абсолютної кількості CD_4 (Т хелп.) спостерігалось під час всіх досліджуваних періодів ГЛЛ. Однак, на тлі індукційної терапії та ускладнень (група хворих 1Б) ГЛ, вміст Т-хелперів був достовірно ($p < 0,05$) нижчим, а ніж в інші стадії захворювання. Така тенденція кількості Т-хелперів призводить до неефективності клітинної та гуморальної імунної відповіді у хворих на ГЛЛ [34, 35]. Відновлення вмісту CD_4 до нормальних значень відбувалось лише на стадії ремісії ГЛЛ, тобто серед дітей, які склали 3 групу (табл. 4.1), що співпадає з даними літератури [14].

Таблиця 4.1

**Статистичні показники Z-оцінок клітинної ланки імунітету в залежності від періоду гострої лімфобластної лейкемії у дітей,
(Me(Lq;Uq))**

Показник	Групи хворих			
	1 група		2 група n=8	3 група n=16
	1A n=49	1Б n=34		
1	2	3	4	5
CD ₃ (Т заг.)	-2,57 (-9,72; 2,81)	-8,06 (-10,10; -5,97)	-4,70 (-10,10; 5,13)	-3,30 (-5,34; 6,16)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0413}$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,9485$; $p_{1A-3} = 0,8384$; $p_{1B-2} = 0,0452$; $p_{1B-3} = \mathbf{0,0400}$; $p_{2-3} = 0,6064$				
CD ₃ , %	-15,23 (-17,86; -12,25)	-7,25 (-18,00; -5,27)	-8,00 (-11,27; -6,73)	-9,20 (-14,2; -8,0)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0454}$; MW U Test: $p_{1A-2} = \mathbf{0,0247}$; $p_{1A-3} = \mathbf{0,0407}$; $p_{1B-2} = 1,0000$; $p_{1B-3} = 0,8242$; $p_{2-3} = 0,4807$				
CD ₄ (Т хелп.)	-1,61 (-7,16; 7,98)	-5,88 (-7,86; -3,64)	-1,67 (-6,37; 6,88)	2,65 (-2,91; 8,90)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0258}$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,9143$; $p_{1A-3} = 0,3901$; $p_{1B-2} = \mathbf{0,0322}$; $p_{1B-3} = \mathbf{0,0023}$; $p_{2-3} = 1,0000$				
CD ₄ , %	-4,78 (-10,92; -0,72)	-4,00 (-8,90; 2,00)	0,34 (-3,40; 6,87)	-0,16 (-1,63; 2,20)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,9249$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,0844$; $p_{1A-3} = 0,0507$; $p_{1B-2} = 0,1835$; $p_{1B-3} = 0,1778$; $p_{2-3} = 0,9625$				
CD ₈ (Т кіл.)	0,54 (-5,69; 19,18)	-4,47 (-7,50; -1,35)	5,21 (-2,48; 7,70)	8,28 (0,78; 10,01)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0368}$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,7796$; $p_{1A-3} = 0,5632$; $p_{1B-2} = \mathbf{0,0084}$; $p_{1B-3} = \mathbf{0,0034}$; $p_{2-3} = 0,4634$				

Продовження таблиці 4.1

CD ₈ , %	3,90 (1,09; 7,18)	5,36 (0,50; 10,18)	5,11 (2,50; 7,51)	7,71 (-1,0; 9,66)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0787$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,7959$; $p_{1A-3} = 0,5904$; $p_{1B-2} = 0,6843$; $p_{1B-3} = 0,8590$; $p_{2-3} = 0,7429$				
CD ₁₆ (NK)	15,31 (5,52; 32,36)	5,19 (2,85; 10,0)	9,28 (3,93; 17,72)	15,08 (7,52; 20,86)
W Test: $p_{1A-1B} = \mathbf{0,0330}$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,6235$; $p_{1A-3} = 0,9836$; $p_{1B-2} = \mathbf{0,0252}$; $p_{1B-3} = \mathbf{0,0181}$; $p_{2-3} = 0,3968$				
CD ₁₆ , %	16,57 (11,89; 27,42)	23,14 (20,14; 27,42)	12,13 (7,15; 28,0)	13,0 (9,80; 24,42)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,2634$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,3566$; $p_{1A-3} = 0,4374$; $p_{1B-2} = 0,3007$; $p_{1B-3} = 0,3040$; $p_{2-3} = 0,7429$				

Аналіз рівнів Т-супресорів (CD₈) продемонстрував достовірне їх зниження у хворих групи 1 Б, у порівнянні з іншими групами. Серед пацієнтів груп 1А, 2 та 3, показники Z-оцінок абсолютної кількості CD₈ були збільшені. Таким чином, маніфестація ГЛЛ у дітей призводить до збільшення рівня Т-супресорів, що, вірогідно, пов'язано з реакцією організму на онкологічний процес. ПХТ та супутні ускладнення ГЛЛ призводять до недостатності Т-кілерного ланцюга імунітету. Подальший перебіг лейкемії знаменується відновленням та збільшенням кількості Т-супресорів в сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ.

Питання діагностичного значення імунорегуляторного індексу співвідношення (CD₄/ CD₈) у дітей, хворих на ГЛЛ залишається відкритим. За попередніми науковими даними серед дітей, хворих на ГЛЛ, він суттєво не відрізняється від нормальних значень через одночасне пригнічення Т-хелперів та цитотоксичних лімфоцитів в рівній мірі [15, 18, 61]. Згідно наших розрахунків, медіана та кuartилі імунорегуляторних індексів серед хворих

всіх груп, значно не відрізнялись від нормальних значень. Тобто, даний показник, вірогідно, не має діагностичне значення через не відповідність ступеню імуносупресії у онкогематологічних хворих.

Абсолютна кількість натуральних кілерів (CD_{16}) при старті лейкемії (група 1А) значно перевищувала нормальні показники. У динаміці, під час індукційної терапії (група 1Б), рівень CD_{16} достовірно ($p=0,033$) знизився. Висновки нашого дослідження співпадають з літературними даними про зменшення кількості натуральних кілерів на фоні інтенсивної індукційної терапії та тенденцію до подальшого їх збільшення під час підтримуючої терапії, періоду ремісії ГЛЛ [61].

Дані показників Z-оцінок гуморальної ланки імунітету у дітей під різних періодів ГЛЛ висвітлені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Статистичні характеристики Z-оцінок гуморальної ланки імунітету в залежності від періоду гострої лімфобластної лейкемії у дітей, (Me(Lq;Uq))

Показник	Групи хворих			
	1 група		2 група	3 група
	1А n=49	1Б n=34	n=8	n=16
1	2	3	4	5
CD_{22} (В лімф.)	9,33 (0,50; 29,33)	-5,66 (-9,66; 2,66)	25,50 (2,50; 29,00)	25,75 (7,00; 32,25)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0076$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,5898$; $p_{1A-3} = 0,3901$; $p_{1B-2} = 0,0047$; $p_{1B-3} = 0,0034$; $p_{2-3} = 0,6125$				
CD_{22} , %	21,50 (15,66; 25,66)	24,00 (14,00; 31,44)	20,60 (19,39; 31,44)	21,17 (15,12; 24,12_
W Test: $p_{1A-1B} = 0,3794$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,8464$; $p_{1A-3} = 0,9841$; $p_{1B-2} = 0,9586$; $p_{1B-3} = 0,6153$; $p_{2-3} = 0,9550$				

Продовження таблиці 4.2

Ig G	-2,35 (-8,28; 11,71)	-1,84 (-5,25; 4,20)	-4,19 (-7,07; -0,63)	1,18 (-2,05; 2,28)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,5524$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,6858$; $p_{1A-3} = 0,5652$; $p_{1B-2} = 0,2176$; $p_{1B-3} = 0,6601$; $p_{2-3} = 0,1995$				
Ig A	0,80 (-2,66; 5,00)	-3,53 (-5,53; -2,33)	-2,00 (-4,23; 2,09)	0,53 (-2,50; 4,23)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,0868$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,3428$; $p_{1A-3} = 0,7740$; $p_{1B-2} = 0,1652$; $p_{1B-3} = \mathbf{0,0340}$; $p_{2-3} = 0,5414$				
Ig M	-1,27 (-7,42; 2,57)	-5,37 (-9,06; -0,23)	-4,50 (-6,68; -2,11)	6,01 (-6,0; 9,62)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,2787$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,6858$; $p_{1A-3} = 0,6405$; $p_{1B-2} = 0,7086$; $p_{1B-3} = 0,2533$; $p_{2-3} = 0,7429$				

Отримані дані Z-оцінок В-лімфоцитів (табл. 4.2) свідчили про достовірне ($p < 0,05$) зниження показників В-лімфоцитів поміж дітей 1Б групи, у порівнянні з іншими групами хворих. В-лімфоцити найбільш піддаються впливу хіміотерапії. Саме тому, їх різке зменшення відображає тимчасову зупинку виробництва В-клітин через викликану хіміотерапією токсичності для кісткового мозку [13, 14, 61]. В інші періоди ГЛЛ (маніфестація, підтримуюча терапія та ремісія) абсолютна кількість CD_{22} перевищувала нормальні значення в декілька разів. Збільшення вмісту В-лімфоцитів при старті лейкемії викликано онкологічною проліферацією В-лімфоцитів. У той час, як збільшення В-лімфоцитів в ремісії ГЛЛ обумовлено відновленням процесу кровотворення [61].

Z-оцінки інших показників гуморальної ланки імунітету (імуноглобуліни А, G та М) мали суттєві зниження на фоні індукційної та підтримуючої терапії у порівнянні з загальноприйнятими віковими показниками (табл. 4.2). Варто зазначити, що між рівнями імуноглобулінів

хворих усіх груп не було достовірної різниці. Тобто, хворі на ГЛЛ під час всіх досліджених періодів мали відхилення гуморальної ланки імунітету. Дійсно, літературні дані свідчать про пригнічення продукції IgG, IgM і IgA протягом програмного лікування у хворих з ГЛЛ [13, 61]. При цьому результати нашого дослідження демонструють найбільший дефіцит концентрацій IgM, що співпадає з попередніми дослідженнями [74, 79]. Крім того, ряд наукових праць стверджують про зв'язок постійного дефіциту IgM з більшим ризиком рецидиву та смерті у дітей, хворих на ГЛЛ [74, 79].

Згідно власних та літературних даних, при підтримуючій терапії встановлено збереження низьких концентрації IgA, Ig M і IgG [35]. Відновлення рівнів імуноглобуліну у дітей, хворих на ГЛЛ відбувається тільки після припинення підтримуючої терапії [61]. Відновлення має нелінійний, повільний характер та залежить від віку дітей [13, 61, 79, 99, 106]. Після терапії ГЛЛ загроза розвитку інфекційних ускладнень дорівнює подібному ризику серед населення у цілому. Тим не менш, довгостроковий ризик серйозних інфекцій невідомий [46]. За результати нашого дослідження не у всіх випадках три підкласи Ig повернулися до норми. Серед деяких пацієнтів ми фіксували випадки зниження рівнів імуноглобулінів у порівнянні з віковими нормами. Таким чином, стійкі кількісні та функціональні імунологічні дефекти у даних хворих зберігається навіть через 6 [99] та 12 [61, 79] місяців після завершення терапії. Тому діти, які перенесли гостру лейкемію, знаходяться під загрозою виникнення інфекційних ускладнень навіть після завершення терапії [46, 99, 106]. Отже, вони повинні бути повторно вакциновані в міру необхідності [46].

Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) хворих всіх груп перевищував вищу референтну границю норми. Максимальні рівні фіксувались серед пацієнтів 1-ої групи 81,5 [48,0-111,0] ум. од. Статистичний аналіз не виявив достовірної різниці при попарному порівнянні рівнів ЦІК між групами. Всі значення p були більше 0,05.

Процеси фагоцитозу реалізуються за рахунок киснезалежних механізмів, які в свою чергу здійснюються за допомогою пероксидази або пероксидазозалежних реакцій, про які судять за NST-тестом, або киснезалежних механізмів, про які судять за рівнями лізосомальних катіонних білків [39].

Показники фагоцитозу дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, представлені в табл. 4.3. Табл. 4.3 демонструє той факт, що рівні відносної кількості фагоцитуючих нейтрофілів, фагоцитарного числа та мієлопероксидази у більшості випадків залишались в межах норми впродовж всіх досліджених періодів ГЛ. Індекс активації нейтрофілів та вміст лізосомально-катіонних білків був приблизно однаково низьким у хворих всіх груп. NST тест був однаково високим під час всіх етапів ГЛЛ. Отримані дані відображають зниження кількості активних нейтрофілів на тлі нейтропенії та компенсаторне збільшення фагоцитарної активності нейтрофілів у дітей, хворих на ГЛЛ.

Таблиця 4.3

**Показники фагоцитозу в залежності від періоду гострої
лімфобластної лейкемії у дітей, (Me(Lq;Uq))**

Показник	1 група		2 група n=8	3 група n=16
	1А (n=49)	1Б (n=34)		
1	2	3	4	5
Фагоцитуючі нейтрофіли, %	80,5 (74,0; 90,0)	82,0 (69,0; 91,5)	79,0 (67,5; 84,0)	70,0 (63,0; 84,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,6948$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,4361$; $p_{1A-3} = 0,1485$; $p_{1B-2} = 0,7086$; $p_{1B-3} = 0,4165$; $p_{2-3} = 0,6058$				

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
Фагоцитарне число, од.	5,55 (4,20; 7,50)	5,15 (3,25; 6,55)	4,25 (3,10; 5,40)	5,10 (3,10; 5,70)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,2720$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,1406$; $p_{1A-3} = 0,2547$; $p_{1B-2} = 0,6357$; $p_{1B-3} = 0,7636$; $p_{2-3} = 1,0000$				
Індекс активації нейтрофілів, ум. од.	0,84 (0,76; 1,20)	0,82 (0,59; 1,25)	0,84 (0,84; 1,10)	1,01 (0,87; 1,40)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,5302$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,8802$; $p_{1A-3} = 0,3267$; $p_{1B-2} = 0,8078$; $p_{1B-3} = 0,3811$; $p_{2-3} = 0,3968$				
Мієлопероксидаза, СЦК, ум. од.	2,63 (2,40; 2,88)	2,69 (2,49; 2,82)	2,60 (2,50; 2,99)	2,55 (2,45; 2,68)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,2477$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,2419$; $p_{1A-3} = 0,7574$; $p_{1B-2} = 0,4613$; $p_{1B-3} = 0,5147$; $p_{2-3} = 0,3968$				
Лізосомально-катіонні білки, СЦК, ум. од.	1,05 (0,91; 1,29)	0,99 (0,93; 1,12)	1,12 (1,10; 1,22)	1,16 (1,09; 1,23)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,1095$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,4204$; $p_{1A-3} = 0,3517$; $p_{1B-2} = 0,0215$; $p_{1B-3} = 0,0078$; $p_{2-3} = 0,8665$				
NST тест (фагоцитарна активність нейтрофілів), %	30,00 (18,00; 55,00)	42,0 (9,0; 55,0)	42,0 (37,0; 60,0)	29,0 (10,5; 51,0)
W Test: $p_{1A-1B} = 0,6378$; MW U Test: $p_{1A-2} = 0,1308$; $p_{1A-3} = 0,8267$; $p_{1B-2} = 0,3635$; $p_{1B-3} = 0,7749$; $p_{2-3} = 0,2318$				

Незважаючи на те, що більшість досліджень не враховували вікові розбіжності, не застосовували Z оцінки, наші дані співпадають з даними про те, що протокольне лікування супроводжується максимальним зниженням імунологічних показників, які поступово зростають і досягають вікових норм в різні терміни довготривалої ремісії. Загальний вміст лімфоцитів та їх популяцій у периферичній крові на різних етапах лікування та довготривалої ремісії відзначаються нелінійним характером відновлення [14].

4.1 Кореляційні взаємозв'язки показників імунного статусу дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію

Показники імунного статусу мали багато прямих та непрямих кореляційних зв'язків між клінічними та біохімічними параметрами, показниками метаболітів оксиду азоту (відображено в розділі 3). Окрім того, відмічались закономірні достовірні прямі взаємозв'язки середньої, високої та дуже високої сили (коефіцієнти кореляції були понад 0,5, 0,7 та 0,9) між самими показниками обох ланок імунітету у хворих груп 1А, 1Б, 2 та 3. Виключення становили поодинокі непрямі кореляції між відносною кількістю CD_3 та рівнем IgG ($r = -0,501$) серед хворих групи 1А; мієлопероксидазою та IgA ($r = -0,594$), NST тестом та IgA ($r = -0,627$), NST тестом та загальною кількістю лімфоцитів ($r = -0,559$) у пацієнтів групи 1Б; між відносною кількістю CD_8 та лізосомально-катіонними білками ($r = -0,904$), відносною кількістю рівнів CD_{22} та індексом активації нейтрофілів ($r = -0,780$), між фагоцитуючими нейтрофілами та Ig G і IgA ($r = -0,766$ та $r = -0,802$ відповідно), між фагоцитарним числом та IgA ($r = -0,686$) серед дітей 3-ої групи. На наш погляд, це демонструє компенсаторну активацію гуморальної ланки імунітету під час супресії клітинної ланки та навпаки.

При старті лейкемії (група 1А) зафіксовані прямі кореляційні взаємозв'язки між вмістом CD_{22} та значенням ШОЕ ($r = +0,503$), еозинофілами ($r = +0,569$), CD_8 та еозинофілами ($r = +0,560$), CD_{16} та вмістом паличкоядерних нейтрофілів ($r = +0,477$), NST тестом та ступенем

гепатомегалії ($r = +0,569$). Також відмічались непрямі слабкі кореляції між фагоцитарним числом та загальною кількістю лейкоцитів ($r = -0,470$).

Участь імунної системи у патогенезі гострої лімфобластної лейкемії додатково підтверджується цікавими, на наш погляд, непрямыми кореляціями циркулюючих імунних комплексів з загальною кількістю лейкоцитів ($r = -0,545$), вмістом бластних клітин у периферичному кровотоці та кістковому мозку ($r = -0,620$ та $r = -0,581$ відповідно). Окрім того, нами помічено позитивні кореляції ЦІК з вмістом лімфоцитів в загальному аналізі крові ($r = +0,538$).

Хворі групи 1Б знаходились на індукційному курсі терапії та мали низьку ускладнень, які були пов'язані з депресією імунної системи. Цю тезу підтверджує безліч виявлених корелятивних взаємозв'язків показників імунного статусу і лабораторних та клінічних даних, маркерами індоксикаційного синдрому. Так, рівні лейкоцитів та нейтрофілів мали достовірні ($p < 0,05$) прямі корелятивні взаємозв'язки (коефіцієнт кореляції r становив від 0,5 до 0,8) між показниками CD_3 , CD_4 , CD_{22} , CD_{16} та CD_8 . CD_3 мали пряму кореляцію між вмістом тромбоцитів ($r = +0,675$). У той час, як імуноглобуліни G та M мали непрямі кореляційні зв'язки з тромбоцитами ($r = -0,554$ та $r = -0,518$ відповідно). Значення Т-супресорів (CD_8), CD_{22} , фагоцитарного числа та імуноглобуліну A мали позитивні кореляційні зв'язки з рівнем моноцитів ($r = +0,494$, $r = +0,603$, $r = +0,727$ та $r = +0,672$ відповідно) серед дітей групи 1Б. Показники лімфоцитів CD_8 та CD_{22} також мали прямі кореляційні зв'язки з рівнем еозинофілів ($r = +0,494$ та $r = +0,631$ відповідно). Натуральні кілери (CD_{16}) достовірно підвищувались при збільшенні пульсу та частоти дихання, про що свідчать прямі корелятивні зв'язки ($r = +0,555$ та $r = +0,551$ відповідно). CD_3 мали непряму кореляцію з вмістом креатиніну ($r = -0,714$) та загальним білком ($r = +0,656$). Лізосомально-катіонні білки та фагоцитарне число нейтрофілів мали непрямі кореляційні зв'язки середньої сили з молекулами середньої маси ($r = -0,761$ та $r = -0,702$ відповідно).

Окремо варто виділити прямі кореляційні зв'язки високої та середньої сили CD_4 , фагоцитарного числа, індекса активації нейтрофілів з сумою балів за шкалою тяжкості хворих «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих» табл. 1.2 [28] ($r = 0,786$, $r = 0,640$ та $r = 0,658$ відповідно). Це демонструє відповідну реакцію імунної системи на погіршення клінічного стану хворого, приєднання ускладнень, навіть в умовах глибокої імунодепресії.

Як зазначено у таблиці 2.9, розділ 2, 24 (70,5%) дітей групи 1Б мали прояви токсичного гепатиту. Нами було виявлена значна кількість достовірних непрямих кореляцій середньої сили рівнів білірубіну та його фракцій з показниками клітинної ланки імунітету (CD_3 , CD_8 , CD_{16}), достовірних непрямих кореляцій високої сили рівнів білірубіну та його фракцій з вмістом мієлопероксидази. Окрім того, зафіксовано достовірний слабкий непрямий кореляційний зв'язок NST тесту з ступенем гепатомегалії ($r = -0,496$). Таким чином, токсичний гепатит сприяє супресії клітинної та фагоцитарної ланки імунітету під час інтенсивної хіміотерапії ГЛЛ.

Діти 2-ої групи мали поодинокі корелятивні позитивні зв'язки Ig G з рівнем γ -глобулінів ($r = +0,900$), Ig M з $\alpha 1$ -глобулінами ($r = +0,974$). Вказані закономірності відображають етап поступового відновлення роботи імунної системи. На невелику кількість виявлених корелятивних зв'язків вплинула недостатня кількість спостережень. Саме тому, питання відновлення роботи імунної системи під час підтримуючої терапії ГЛЛ потребує подальшого уточнення.

Кореляційний аналіз демонстрував зв'язок імуносупресії та функціональних показників роботи печінки на тлі проведення індукційної терапії (пацієнти групи 1Б). Серед хворих 3-ої групи зафіксовані подібні тенденції. Встановлено непрямі корелятивні зв'язки рівнів АЛТ та ЦІК ($r = -0,716$), мієлопероксидази з АЛТ ($r = -0,857$). Також В-лімфоцити (CD_{22}) мали прямі корелятивні зв'язки з загальним білірубіном ($r = +0,826$) та непрямим білірубіном ($r = +0,843$).

CD₃, CD₈ та CD₂₂ лімфоцити мали непрямі корелятивні зв'язки високої сили з MCM ($r = -0,900$, $r = -0,900$, $r = -0,900$ відповідно). Зменшення кількості MCM на тлі підвищення (нормалізації) клітинної та гуморальної ланок імунітету що віддзеркалює процеси поновлення імунного статусу та зменшення ознак активності синдрому ендогенної інтоксикації. Окрім того, відмічався ряд корелятивних зв'язків, які притаманні нормальним імунологічним процесам. А саме прямі кореляції CD₂₂ з моноцитами ($r = +0,819$), Ig M з ШОЕ ($r = +0,816$), лізосомально-катіонних білків з кількістю сегментоядерних нейтрофілів ($r = +0,822$), фагоцитуючих нейтрофілів з γ -глобулінами ($r = +0,828$). Варто вказати на непрямі кореляційні взаємозв'язки ЦК з лейкоцитами ($r = -0,773$) та нейтрофілами ($r = -0,766$). Цікаво, що з Т-супресорами ЦК мали позитивні кореляції високої сили ($r = +0,922$).

Перебіг ГЛЛ та її лікування періодично супроводжуються гіпопротеїнемією за рахунок порушення білково-синтезуючої функції печінки, порушення процесів всмоктування у кишківнику. Гіпопротеїнемія це плацдарм для розвитку імуносупресії. Наявність позитивних кореляцій CD₃ з $\alpha 1$ глобулінами ($r = +0,898$), CD₄ з загальним білком ($r = +0,811$), CD₁₆ з загальним білком ($r = +0,828$), лізосомально-катіонних білків з $\alpha 2$ -глобулінами ($r = +0,900$) демонструє відновлення імунних процесів на тлі нормалізації білкового обміну.

Узагальнюючи проведений кореляційний аналіз можна стверджувати про те, що імуносупресивні зміни імунного статусу здебільшого напряду корелюють з тяжкістю клінічного стану хворого та ступенем синдрому ендогенної інтоксикації. Це пояснює підвищену вразливість дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, до виникнення інфекційних ускладнень. Виявлені кореляційні зв'язки між самими показниками імунного статусу дозволяють припустити те, що навіть в умовах глибокої імуносупресії імунна система «намагається» застосувати компенсаторні можливості. Однак, здебільшого цього недостатньо і тяжкі та септичні ускладнення у хворих з ГЛЛ під час маніфестації та терапії лейкемії неминучі.

4.2 Показники імунного статусу, як маркер несприятливого перебігу гострої лімфобластної лейкемії у дітей

З метою додаткового статистичного аналізу можливого впливу показників імунного статусу на розвиток інфекційних та токсичних ускладнень гострої лейкемії у хворих групи 1Б застосовано ROC-аналіз.

Відповідно до проведеного ROC-аналізу встановлено, що рівні показників імунного статусу достовірно не прогнозують настання загальних інфекційних ускладнень, інфекцій органів дихальної системи та токсичного гепатиту у дітей, хворих на ГЛЛ. Однак, ROC-аналіз прогнозує вірогідність приєднання ускладнень органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) під час курсу індукційної терапії ГЛЛ.

Результати аналізу демонструють (рис. 4.1), що рівень ЦІК вище, ніж 60 ум. од., передбачає настання інфекційних ускладнень ШКТ з чутливістю 85,7% (95% СІ 42,1 – 99,6), специфічністю 88,9% (95 % СІ 51,8 - 99,7) (AUC = 0,841 [0,57; 0,97]).

Площа під кривою	0,841
95% довірчий інтервал	0,576 - 0,972
Рівень значущості p	0,0162
Індекс	0,746
Критерій	>60

Критерій значень і координат кривої ROC-моделі

Критерій	Чутливість	95% СІ	Специфічність	95% СІ
> 60	85,71	42,1 - 99,6	88,89	51,8 - 99,7
> 65	71,43	29,0-96,3	88,89	51,8 - 99,7
> 85	71,43	29,0-96,3	100,0	66,4 – 100,0
> 131	0,0	0,0-41,0	100,0	66,4 – 100,0

Рисунок. 4.1. Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівня ЦІК та інфекційних ускладнень шлунково-кишкового тракту хворих групи 1Б

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність

на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC = 0,841$ (дуже гарна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p = 0,0162$ (рис. 4.2).

Окрім того, ROC-аналіз демонструє прогностичний зв'язок між вмістом мієлопероксидази та наявністю інфекційних ускладнень ШКТ, а саме мукозитів, ентеропатій (рис. 4.3). Зменшення вмісту мієлопероксидази нижче, ніж 2,53 ум. од., передбачає настання інфекційних ускладнень ШКТ з чутливістю 75,0% (95 % CI 34,9 – 96,8), специфічністю 90,0% (95% CI 55,5 – 99,7) ($AUC = 0,781$ [0,52; 0,93]).

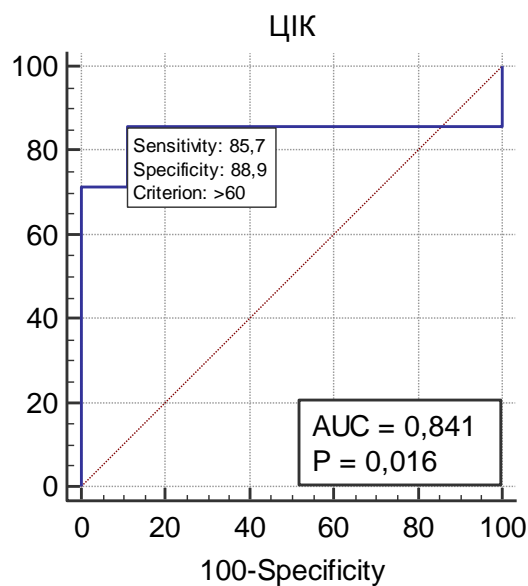


Рисунок 4.2 Характеристична крива взаємозв'язку рівнів Цік та інфекційних ускладнень шлунково-кишкового тракту хворих групи 1Б

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC = 0,781$ (гарна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p = 0,0209$ (рис. 4.4).

Площа під кривою	0,781
95% довірчий інтервал	0,527 - 0,938
Рівень значущості p	0,0209
Індекс	0,650
Критерій	$\leq 2,53$

Критерій значень і координат кривої ROC-моделі

Критерій	Чутливість	95% CI	Специфічність	95% CI
$\leq 2,32$	37,5	8,5 - 75,5	90,0	55,5-99,7
$\leq 2,53$	75,0	34,9 - 96,8	90,0	55,5-99,7
$\leq 2,74$	75,0	34,9 - 96,8	50,0	18,7-81,3
$\leq 2,78$	87,5	47,3-99,7	50,0	18,7-81,3

Рисунок. 4.3. Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку рівня мієлопероксидази та інфекційних ускладнень шлунково-кишкового тракту хворих групи 1Б

На нашу думку, результати ROC-аналізу дозволяють пояснити одну з патологічних ланок виникнення ускладнень ШКТ:

1. вплив хіміотерапевтичних препаратів призводить до нейтропенії;
2. на тлі нейтропенії знижується функціональна активність нейтрофілів у вигляді дефіциту мієлопероксидази;
3. нейтропенія та дефіцит мієлопероксидази сприяють надмірному розмноженню патогенної та умовно-патогенної флори;
4. в умовах розвитку інфекції ШКТ зростає синдром ендогенної інтоксикації, що відображається в збільшенні ЦІК.

Варто зазначити, що саме з ШКТ є ризик контамінації інфекції в кровообіг та виникнення системних інфекцій, сепсису у хворих на гостру лейкемію [45].

ROC-аналіз не продемонстрував достовірного прогнозування настання летального результату, в залежності від показників імунного статусу. Також не зафіксовано статистичної достовірної відмінності показників імунного статусу та морфологічного варіанту ГЛЛ (В- або Т-лінійна).

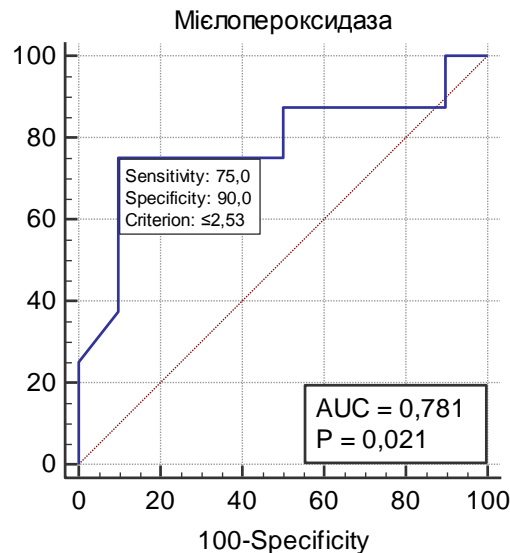


Рисунок 4.4 Характеристична крива взаємозв'язку рівнів мієлопероксидази та інфекційних ускладнень шлунково-кишкового тракту хворих групи 1Б

Висновки до розділу 4

В рамках проведеного дослідження підтверджено, що гостра лімфобластна лейкемія у дітей проявляється глибокою депресією гуморальної та клітинної ланок імунітету. Перші ознаки імунологічної недостатності мають місце вже в початковому періоді захворювання. Так, статистично доведені достовірні відхилення Z-оцінок вмісту CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{16} , В-лімфоцитів та імуноглобулінів, збільшення кількості ЦІК при маніфестації захворювання та в подальшому.

Мієлосупресія, яка є проявом самого захворювання, посилюється під впливом хіміотерапевтичних агентів. Пік падіння показників імунітету приходився на індукційну терапію, адже максимальне достовірне зниження цих показників зафіксовано саме в цей період. Виявлені численними кореляційні зв'язки між показниками імунного статусу та вмістом бластних клітин, біохімічними показниками, показниками об'єктивного статусу,

тяжкістю хворих згідно шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих», метаболітами оксиду азоту у пацієнтів груп 1А та 1Б.

Виявлені кореляційні зв'язки між самими показниками імунологічного статусу в продовж досліджуваних періодів лейкемії дозволяють припустити залучення компенсаторних механізмів імунної системи навіть в умовах значного відхилення параметрів імунологічного статусу від вікових норм.

Доведено, що розвиток токсичного гепатиту сприяє супресії клітинної та фагоцитарної ланок імунітету у дітей, хворих на ГЛЛ. Також встановлено зв'язок між виникненням інфекційних ускладнень ШКТ та рівнем мієлопероксидази та ЦІК.

Згідно результатів дослідження встановити достовірний вплив показників імунітету на розвиток інфекційних ускладнень дихальної системи та настання летального результату не вдалося. Статистичних відмінностей маркерів імунного статусу при різноманітних морфологічних варіантах ГЛЛ (В- або Т-лінійна) не зафіксовано.

Результати дослідження доводять не відповідність імунорегуляторного індексу (CD_4/CD_8) та ступені імуносупресії. Це дозволяє констатувати той факт, що застосування даного індексу не має діагностичного значення у онкогематологічних хворих.

Встановлено, поступове відновлення показників імунного статусу у хворих під час підтримуючої терапії та ремісії захворювання. Однак, збереження кількісних та функціональних імунологічних дефектів у даних хворих в стадії ремісії ГЛЛ потребує подальшого динамічного спостереження за хворим.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в даному розділі, апробовані на місцевому рівні, що знайшло відображення в наступних публікаціях:

1. Одинець Ю.В. Взаємозв'язки між білками теплового шоку 70 та показниками імунітету у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію /

Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю: Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією (Харків, 17-18 березня 2020 р.). – Харків: 2020. – С.218. – С. 136-138.

РОЗДІЛ 5

РОЛЬ БІЛКІВ ТЕПЛОВОГО ШОКУ 70 В ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ ТА ЇЇ УСКЛАДНЕНЬ

Різноманітність та фундаментальність фізіологічних і патологічних функцій представників сімейства БТШ приваблює дослідників. Це призвело до великої кількості наукових гіпотез можливого позитивного, або негативного впливу білків теплового шоку на перебіг найчастішого онкологічного захворювання серед дітей – ГЛ. На сьогодні, за даними існуючих досліджень, БТШ 70 відведена лише негативна роль у розвитку та прогресії лейкемії. Надвисока експресія БТШ, у тому числі і БТШ 70, пов'язана з терапевтичною резистентністю та несприятливим клінічним результатом при гострій лейкемії у дітей [85]. Це пояснюється тим, що бластна клітина (як і будь яка інша клітина нашого організму) має власні БТШ 70, які виконують захисну, цитопротективну дію. В результаті, БТШ 70 пухлини працюють проти хворого, захищаючи патологічні клітини від руйнування та вносять свій внесок у розвиток резистентності бластних клітин до дії хіміотерапії [71].

Однак, варто зазначити, що більшість досліджень вивчали вміст білків теплового шоку у структурах бластних клітин. Кількість досліджень рівнів БТШ 70 у сироватці крові значно менша, особливо у дитячої когорти хворих на ГЛЛ. Таким чином, кінцева роль БТШ та БТШ 70 при ГЛЛ залишається предметом наукових досліджень та дискусій. Тривають клінічні випробовування препаратів інгібіторів білків теплового шоку 70 для лікування онкологічних захворювань, включаючи лейкемію [68, 103, 117]. Механізми впливу БТШ на імунологічні та патогенетичні процеси перебігу дитячої лейкемії та її ускладнень досі достеменно не розкриті та продовжують вивчатися.

Перебіг ГЛЛ та введення токсичних протипухлинних препаратів, безумовно, сприяє розвитку багатьох стресових ситуацій з приєднанням загрозливих інфекційно-токсичних ускладнень [4, 71, 72] та відповідним збільшенням вмісту індукованих БТШ. Доведено, що надвисока експресія БТШ, у тому числі і БТШ 70, пов'язана з терапевтичною резистентністю та несприятливим клінічним результатом при гострій лейкемії у дітей [85]. Це пояснюється тим, що бластна клітина (як і будь яка інша клітина нашого організму) має власні БТШ 70, які володіють захисною, цитопротективною дією. В результаті, БТШ 70 пухлини «працюють проти хворого», захищаючи патологічні клітини від руйнування та вносять свій вклад у розвиток резистентності бластних клітин до дії хіміотерапії [71].

Інше дослідження також підкреслює причетність БТШ не лише до бластної трансформації та прогресії лейкемії, а до виконання імунологічних і метаболічних функцій [121]. Зокрема, БТШ 70 впливають на розвиток інфекційних, запальних захворювань, септичних процесів у дорослих та дітей [63, 64, 100, 111, 115]. Сучасні дослідження демонструють позитивні кореляції між рівнями БТШ 70 та маркерами запалення в сироватці крові [100, 111]. Доведено, що підвищені концентрації БТШ 70 в сироватці були пов'язані з несприятливим результатом при сепсисі [63, 64, 100, 111, 115] у терапевтичних та педіатричних пацієнтів відділень інтенсивної терапії.

5.1 Вміст білків теплового шоку 70 під час різних періодів гострої лімфобластної лейкемії у дітей

Ми вивчали динаміку рівнів БТШ 70 у сироватці крові 73 дітей, хворих на ГЛЛ та 19 здорових дітей. Серед дітей, хворих на ГЛЛ, вміст БТШ 70 досліджувався під час встановлення діагнозу (група 1А), індукційної (група 1Б) та підтримуючої терапії (група 2) і періоді ремісії (група 3). Хворі груп 1А та 1Б мали ускладнення ГЛ, які представлені в розділі 3, табл. 2.9

Рівні БТШ 70 у сироватці крові хворих групи А (старт захворювання) склав 5,51 [3,69-8,93] нг/мл (рис. 5.1). Пацієнти групи 1Б мали концентрацію

БТШ 70 у сироватці крові 4,79 [2,89-7,45] нг/мл. Хворі груп 2 та 3 мали рівні БТШ 70 2,90 [2,04-4,93] нг/мл та 5,57 [3,24-7,73] нг/мл відповідно. У дітей з групи контролю, які на момент дослідження не мали жодних ознак проявів гострих або хронічних захворювань, концентрація БТШ 70 у сироватці крові склала 0,45 [0,38-0,68] нг/мл (рис. 5.1).

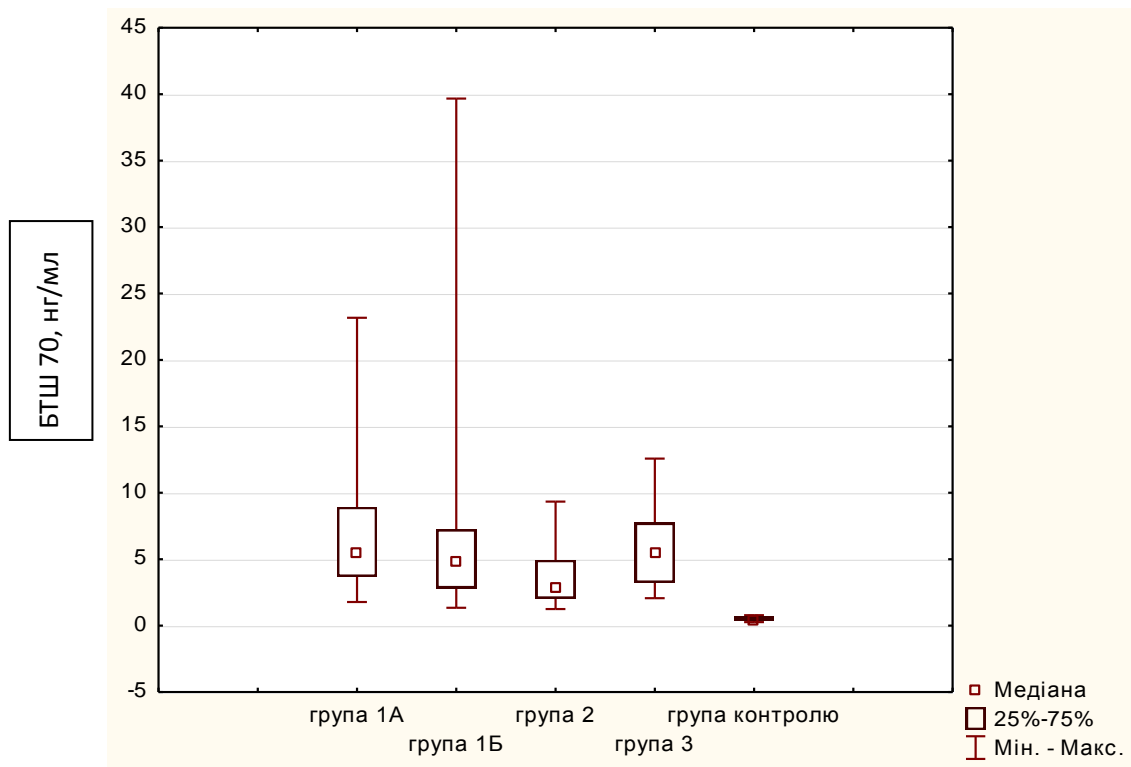


Рисунок 5.1 Рівень білків теплового 70 (нг/мл) у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, та групи контролю

Експресія БТШ 70 у дітей, хворих на ГЛЛ, була значно вищою, у порівнянні з експресією БТШ 70 у практично здорових осіб. Зафіксовано достовірну різницю рівнів БТШ 70 у сироватці крові серед пацієнтів всіх група та дітей групи контролю (критерій Манна-Уїтні $p_{1A-p_k} = 0,0000$; $p_{1B-p_k} = 0,0000$; $p_2-p_k = 0,0000$; $p_3-p_k = 0,0000$). Варто зазначити, що, навіть у стадії довготривалої ремісії рівень БТШ 70 у хворих на ГЛ не приближається до нормального і залишається високим. Отримані результати співпадають з літературними даними про збільшення концентрації БТШ 70 при ГЛ [119] та відображають відповідну реакцію на онкологічний процес в організмі хворого [105]. Онкогематологічний процес це безумовний стрес для

організму дитини, що пояснює підвищення експресії стресових білків в сироватці крові цієї когорти хворих [84].

Під час проведення індукційної терапії, навіть при розвитку ускладнень, зафіксовано достовірне зниження рівня БТШ 70 у порівнянні з його початковим рівнем (критерій Уїлкоксона $p_{1A-p_{1B}} = 0,0129$). Наші результати співпадають з результатами, отриманими у дослідженні 2018 року [62], де автори також виявили зниження рівня БТШ 72 у сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ, після індукційної терапії. Така динаміка білків теплового шоку була пояснена тим, що індукційна терапія призводить до зниження активності онкологічного процесу, покращення стану пацієнта та нормалізації метаболічних і окисних реакцій. Спираючись на те, що БТШ 70 об'єднує декілька білків теплового шоку, які мають молекулярну масу від 66 до 78 кД [86], ми допускаємо, що зниження рівня БТШ 70 під дією індукційної хіміотерапії так само є сприятливою ознакою, яка відображає зменшення онкологічного навантаження.

Незважаючи на поступове достовірне зниження ($p_{1A-p_2} = 0,0337$) БТШ 70 упродовж I протоколу лікування та підтримуючої терапії, він залишається значно вищим за аналогічний рівень у здорових дітей. Цікавим є той факт, що рівні БТШ 70 серед хворих груп 1Б, 2 та 3 не мали достовірної різниці між собою ($p_{1B-p_2} = 0,1344$; $p_{1B-p_3} = 0,4546$; $p_{2-p_3} = 0,0607$), тобто залишались на приблизно однаковому рівні. Також не виявлено статистично достовірної різниці ($p_{1A-p_3} = 0,9925$) між концентрацією БТШ 70 серед пацієнтів 3 групи та групи 1А. Це дає змогу припустити, що БТШ 70 продовжує вносити окрему, невідому роль у моделюванні майбутнього перебігу лейкемії навіть при наявності кістково-мозкової ремісії.

5.2 Кореляційні взаємозв'язки білків теплового шоку 70

Білки теплового шоку 70 хворих груп 1А та 1Б мали ряд кореляційних зв'язків між показниками імунітету, деякими біохімічними та клінічними показниками (рис. 5.2, 5.3). Пацієнти групи 1А мали пряму кореляцію між

БТШ 70 та абсолютними кількостями CD_3 і CD_{22} , що демонструє причетність БТШ 70 до онкологічного процесу. Варто зазначити, що між БТШ 70 та CD_4 у хворих групи 1А встановлено пряму кореляцію.

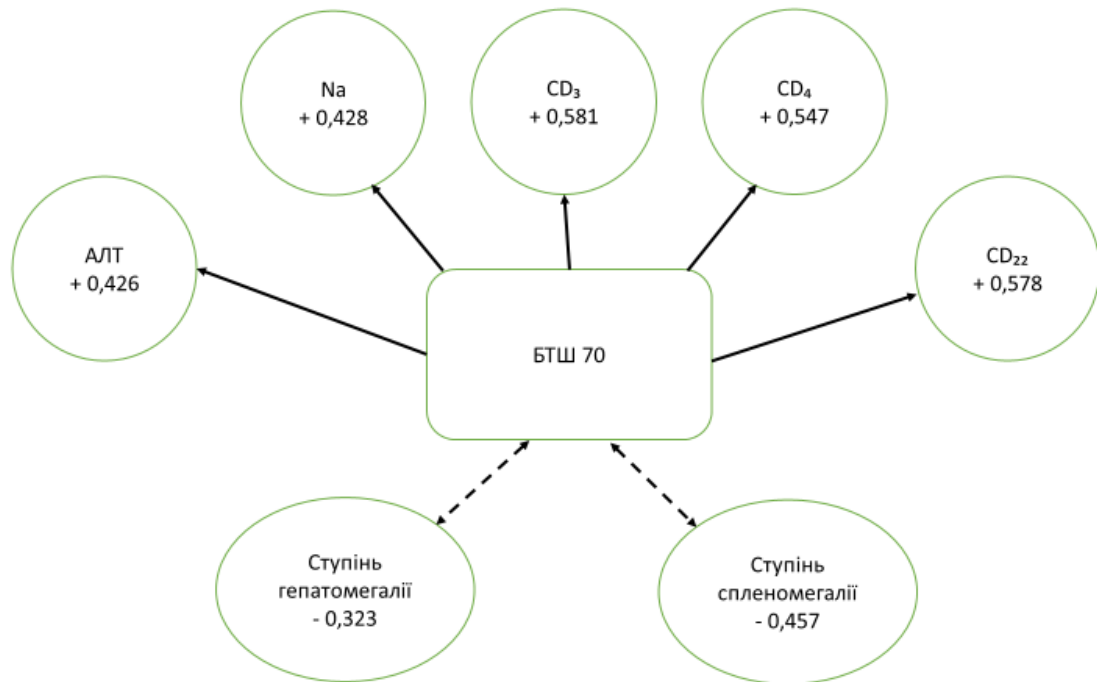


Рисунок 5.2 Кореляційні зв'язки білків теплового шоку 70 дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, група 1А

Однак, в умовах значного дефіциту CD_4 і натуральних кілерів (CD_{16}) під впливом хіміотерапії та ускладнень лейкемії у хворих під час індукції (група 1Б) БТШ 70 мали непряму кореляцію. Вірогідно, суттєвий дефіцит Т-хелперів та Т-кілерів призводить до збільшення продукції БТШ 70, як маркерів несприятливих змін гомеостазу та молекул, які спроможні брати на себе частину системи антиген презентації. Дійсно, згідно літературних даних, БТШ 70 сприяють обробці і представленню бактеріальних і пухлинних антигенів [76], стимулюють протимікробну активність нейтрофілів і індукують продукцію цитокінів через CD_{14} -опосередкований шлях [55, 57, 87, 101, 112], тим самим сприяючи імунній активації [87, 112]. Здатність БТШ 70 стимулювати протимікробну активність нейтрофілів підтверджує

пряма кореляція рівнів БТШ 70 та відносної кількості фагоцитуючих нейтрофілів.

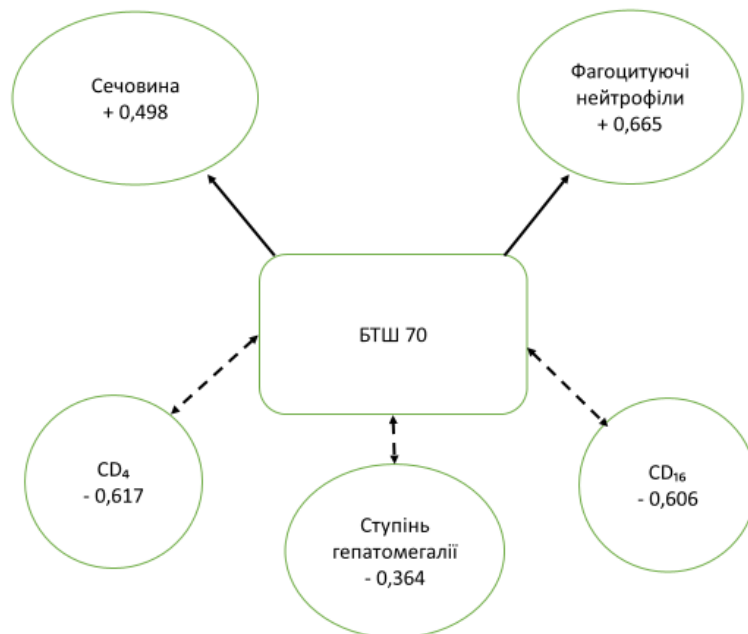


Рисунок 5.3 Кореляційні зв'язки білків теплового шоку 70 дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, група 1Б

Серед хворих 2-ої групи зафіксовано поодинокий прямий кореляційний взаємозв'язок БТШ 70 та В-глобулінів ($r = +0,795$). Пацієнти 3 групи мали прямі кореляції вмісту лізосомально-катіонних білків, показниками метаболітів оксиду азоту та БТШ 70 (рис. 5.4). Виявлена пряма кореляція рівнів БТШ 70 та NO_2 , NO_3 , $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ у дітей в періоді ремісії ГЛЛ пов'язана з ознаками ендотеліальної дисфункції у дітей, які перенесли ГЛ. Активовані ендотеліальні клітини, окрім цитокінів та інших запальних медіаторів, в значній кількості продукують БТШ [7, 22]. Адже існує NO-індукована активація різних захисних факторів: БТШ, простагландинів, антиоксидатнтної системи [7]. Остаточна роль взаємозв'язків білків теплового шоку 70 та показників ендотеліальної дисфункції потребують подальшого вивчення.

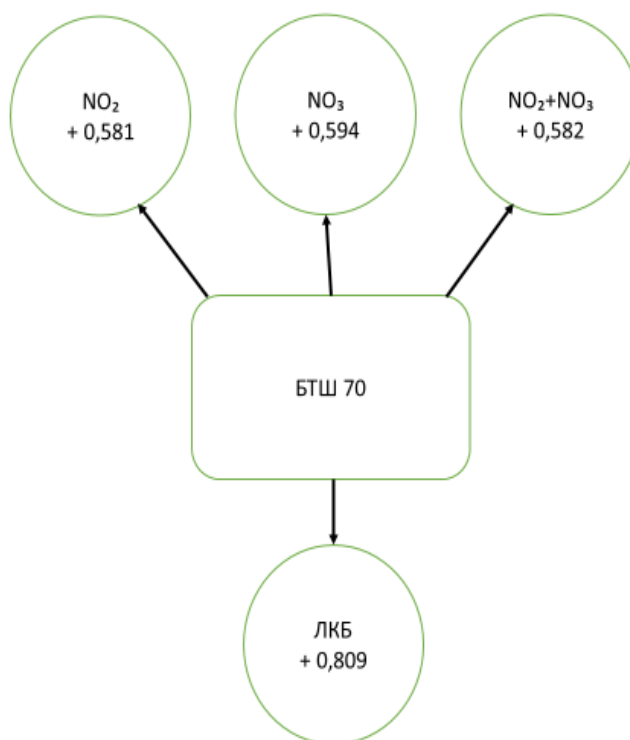


Рисунок 5.4 Кореляційні зв'язки білків теплового шоку 70 дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, група 3

Таким чином, кореляційний аналіз продемонстрував імовірну взаємодію БТШ 70 з ступенем активності онкологічного процесу та супресією імунної системи. Наявність інших складних прямих і зворотних залежностей БТШ 70 та біохімічних показників, показників функціонування ендотелію судин ще раз підкреслює багатогранність функцій білків теплового шоку.

5.3 Вплив білків теплового шоку 70 на перебіг гострої лімфобластної лейкемії та її ускладнень

За даними літературних джерел, підвищення рівнів БТШ 70 в сироватці крові були пов'язані з несприятливим результатом при сепсисі [100, 111], так як в кінцевому підсумку БТШ 70 може пригнічувати імунітет і запускати важкий септичний процес [111]. Відповідно до цього, захисна функція БТШ 70 змінюється на руйнівну. Межиріна Н.М., 2011 р. підтверджує, що одним з

первинних діагностичних біохімічних показників синдрому системної запальної відповіді являються білки теплового шоку [22].

Ще в 2005 році у 94 дітей, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії з клінічною картиною септичного шоку був визначений рівень БТШ 70. Контрольну групу в данному дослідженні склали 24 дитини, яким були проведені планові хірургічні втручання. Результати продемонстрували значне підвищення рівня позаклітинного БТШ 70 у дітей з септичним шоком в порівнянні з групою контролю (51,6 нг / мл проти 8,1 нг / мл) [115].

Наступне дослідження 2011 року встановило підвищення рівнів БТШ 70 серед дорослих пацієнтів з сепсисом. Подальший аналіз отриманих даних продемонстрував взаємозв'язок між рівнем БТШ і летальним результатом [64]. Подібне дослідження проводилось і на дітях, при якому також відзначалися підвищені позаклітинні рівні БТШ 72 в плазмі дітей, що надійшли у відділення інтенсивної терапії з діагнозом септичного шоку. Окрім того, рівні БТШ корелювали з гіршим результатом [63].

У 2016 році Michaela-Diana Fitrolaki демонструє підвищення БТШ 90 і БТШ 72 (входить в сімейство БТШ 70) у критичних педіатричних хворих з синдромом системної запальної відповіді, сепсисом. Так само було доведено, що позаклітинний БТШ 90 пов'язаний з тривалістю перебування хворого на ШВЛ, явищами поліорганної недостатності і несприятливим прогнозом при сепсисі [63].

Вищенаведені літературні данні, наявність інфекційно-токсичних ускладнень у досліджених хворих та вагомий внесок септичних процесів в смертність при ГЛЛ, дозволило висунути гіпотезу про ймовірну залежність результату лікування, ризику виникнення ускладнень ГЛ від концентрації БТШ 70 в сироватці крові. Для перевірки наукової гіпотези застосовано статистичні методи, враховуючи ROC-аналіз.

Відомо, що морфологічний тип гострої лейкемії впливає на прогноз. Т-лімфобластна лейкемія має гірший прогноз, ніж В-лінійна [47, 53].

Досьовірної різниці між ініціальним вмістом БТШ 70 та морфологічним видом ГЛ не вивлено ($p = 1792$). Також встановлено, що рівень БТШ 70 не корелював з сумою балів за шкалою «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих» табл. 1.2 [28].

Під час дослідження ми не виявили статистично значущі взаємозв'язки ($p > 0.05$) між рівнем БТШ 70 у сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ, та проявами ускладнень хіміотерапії. За даними ROC аналізу концентрація БТШ 70 не прогнозує настання ускладнень у окремому органі/системі органів. Можливо це пов'язано з тим, що БТШ 70 не є специфічні, вони являються маркерами онтогенезу [78, 101], більшості інших патологічних станів [84, 100] та реагують на будь які зміни гомеостазу. Заради визначення остаточної ролі цих білків у перебігу різноманітних етапів лейкемії потрібні подальші дослідження з залученням більшої кількості пацієнтів.

Аналізуючи рівні БТШ 70 серед померлих хворих, згідно з результатів ROC- аналізу, достовірного впливу ініціального рівня БТШ 70 у сироватці крові на настання летального результату у нашої когорти хворих з ГЛЛ виявлено не було ($p > 0.05$). Однак, варто підкреслити тенденцію до збільшення вмісту початкової концентрації БТШ 70 серед померлих хворих. Серед хворих групи 1А, які мали позитивний результат лікування ($n = 39$) медіана БТШ 70 становила 5,0 [3,69; 8,93] нг/мл. Медіана вмісту БТШ 70 поміж пацієнтів з негативним результатом склала 6,34 [1,78; 23,18]. Таким чином, на відміну від попередніх досліджень [62, 119] ми не виявили достовірного впливу рівня БТШ 70 на летальність. Такі розбіжності ми пояснюємо невеликою кількістю летальних результатів у нашому дослідженні, різницею між вибірками пацієнтів.

Висновки до розділу 5

Згідно результатів дослідження значний внесок БТШ 70 в розвиток онкогематологічних захворювань не викликає сумніву. Встановлено достовірне підвищення вмісту БТШ 70 в сироватці крові дітей, хворих на

ГЛЛ. З'ясовано, що індукційна терапія призводить до зниження рівня БТШ 70 у сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ. Однак, при цьому він не нормалізується та залишається значно вищим за показники групи контролю.

Виявлені ряди кореляційних зв'язків білка теплового шоку 70 хворих груп 1А та 1Б з показниками імунітету, біохімічними та клінічними показниками. Виявлені кореляційні взаємозв'язки між представниками клітинної ланки імунітету та БТШ 70 демонструють різнобарвність імунологічних функцій БТШ 70. Зменшення загальної кількості лімфоцитів супроводжується зниженням рівнів білків теплового шоку. Однак, прямі кореляції між натуральними кілерами та Т-хелперами у хворих під час індукційної терапії стверджують про спроможність БТШ 70 проявляти імунологічні функції навіть під час глибокої імуносупресії.

Таким чином, кореляційний аналіз продемонстрував вірогідну взаємодію БТШ 70 з ступенем активності онкологічного процесу та супресією імунної системи. Наявність інших складних прямих і зворотних залежностей БТШ 70 та біохімічних показників, метаболітів оксиду азоту ще раз підкреслює багатогранність функцій білків теплового шоку. Остаточна роль взаємозв'язків білків теплового шоку 70 та показників ендотеліальної дисфункції потребують подальшого вивчення.

В рамках дослідження нам не вдалось знайти взаємозв'язки між клінічною характеристикою ускладнень хіміотерапії та рівнем БТШ 70 у момент погіршення стану дитини. На відміну від попередніх досліджень [62, 119] ми не виявили достовірного впливу рівня БТШ 70 на летальність. Такі розбіжності ми пояснюємо невеликою кількістю летальних результатів у нашому дослідженні, різницею між вибірками пацієнтів.

Встановлено, що на етапі довготривалої ремісії рівень БТШ 70 у хворих на ГЛ не приближається до нормального і залишається високим. Це дає змогу припустити, що БТШ 70 продовжує вносити окрему, невідому роль у моделюванні майбутнього перебігу лейкемії навіть при наявності кістково-мозкової ремісії.

Кінцева роль БТШ 70 при дитячій ГЛЛ залишається предметом наукових досліджень та дискусій. На сьогодні достеменно не відомий весь механізм впливу БТШ 70 на імунологічні та патогенетичні процеси перебігу дитячої лейкемії. Заради вчасного діагностування та попередження ускладнень терапії, зменшення летальності від лейкемії пошук ранніх прогностичних маркерів ускладнень поліхіміотерапії повинен тривати.

Основні результати дослідження та його положення, які викладені в даному розділі, апробовані на місцевому рівні, що знайшло відображення в таких публікаціях:

1. Kondratiuk T. Heat shock proteins 70 as markers of complications in children with acute lymphoblastic leukemia / Kondratiuk T., Odinets Y., Gorbach T. [et al.] // Archives of the Balkan Medical Union. – 2020. – Vol. 55 (1). – P. 40-48.

2. Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О., Горбач Т.В., Соломахин А.В. / Прогнозування летальності за допомогою білків теплового шоку та критерій шкали сепсису у дітей з гострою лейкемією // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 19-20 березня 2019 р). – Харків: 2019. – С. 267. – С. 156

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОЇ ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ

Інфекційні ускладнення, септичний шок залишаються основними причинами смертності у хворих на гостру лімфобластну лейкемію в усьому світі [41, 48, 70]. Результати нашого дослідження демонструють вагомий внесок інфекцій в структуру летальності дитячої лейкемії. Необхідно вдосконалювати алгоритми діагностики ускладнень лейкемії та посилювати роботу у напрямку профілактики та лікування несприятливих подій, які супроводжують ГЛЛ. Варто зазначити, що в Україні не ведеться загальнонаціональний облік та аналіз всіх ускладнень лейкемії, за винятком обліку тих подій, які призвели до смертності. Облік ускладнень, які ставали причиною відстрочення хіміотерапії, тим самим потенціювали ризик виникнення рецидиву, не ведеться.

Можливість попереднього прогнозування настання несприятливих, життєзагрозливих станів може покращити результати виживання онкогематологічних хворих. Спираючись на виявлені статистично значущі відмінності біохімічних та імунологічних параметрів у дітей, хворих на ГЛЛ, залежно від етапу лікування, ми провели математичне моделювання ймовірності розвитку інфекційних ускладнень під час індукційної терапії (хворі групи 1Б) гострої лімфобластної лейкемії у дітей.

З метою встановлення переліку факторів, які слід обов'язково враховувати під час здійснення прогнозу формування розвитку інфекційних ускладнень виконано процедуру множинного логістичного регресивного аналізу, де бінарною залежною змінною було обрано відповідно приєднання інфекційних ускладнень різноманітної локалізації – «1» і відсутність ознак розвитку інфекційних ускладнень – «0». Кожну якісну ознаку було

закодовано як «1», якщо в дитини була присутня ця ознака, або «0», якщо цієї ознаки не було зафіксовано.

Ми обрали параметри, які були підвернені максимальним змінам, мали попередні корелятивні зв'язки та на нашу думку можуть характеризувати розвиток інфекційних ускладнень. Таким чином, потенційними незалежними предикторами були обрані наступні показники:

- абсолютний рівень нейтрофілів в загальному аналізі крові;
- бальна оцінка стану хворого згідно розробленої шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих», табл. 1.2;
- рівні метаболітів оксиду азоту в сироватці крові;
- концентрація БТШ 70 в сироватці крові;
- показники гуморальної та клітинної ланок імунітету.

Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації (Percent Concordant - PC). Цей показник рівний частці спостережень, які було правильно перекласифіковано в окремі підгрупи залежного показника за допомогою рівняння логістичної регресії. Чим ближчий цей показник до 100%, тим вища якість одержаної моделі.

Математично модель логістичної регресії представлена у вигляді залежності логарифма шансу настання прогнозованої події (логіт) від лінійної комбінації факторних змінних:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}},$$

де P - ймовірність прогнозованої події,

$$Z = a + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n;$$

e - математична константа 2,72;

a - константа моделі;

X_1, X_2, X_n — значення незалежних змінних,

b_1, b_2, b_n — коефіцієнти, розрахунок яких є задачею бінарної логістичної регресії,

n - порядковий номер предиктора, включеного до рівняння.

Було з'ясовано, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування формування інфекційних ускладнень у дітей з ГЛЛ становили: рівень нейтрофілів, сума балів за шкалою «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих», вміст NO_2 та NO_2+NO_3 (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Статистичні характеристики множинної логістичної регресії метаболітів оксиду азоту, нейтрофілів та клінічної тяжкості хворих, які потенційно спроможні впливати на формування інфекційних ускладнень у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію.

Змінна	Коефіцієнт	Wald statistic	P
Constant	-12,593	5,76	0,016
Сума балів	0,498	4,43	0,035
NO_2 , мкмоль/л	-0,353	3,73	0,043
NO_2+NO_3 , мкмоль/л	0,350	4,97	0,026
Нейтрофіли, абс. кіл.	0,00352	4,97	0,026

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи (1 = наявність інфекційних ускладнень, 0 = відсутність інфекційних ускладнень), що спостерігаються, було протиставлено, що передбачені на основі розрахованої моделі). Загалом, вірно було розпізнано 30 випадків з 34, що складає 88,2%.

За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

$$z = -12,593 + (0,498 * \text{бали за шкалою}) + (0,353 * \text{NO}_2) + (0,35 * \text{NO}_2 + \text{NO}_3) + (0,00352 * \text{нейтрофіли})$$

Розглянемо клінічний випадок інфекційних ускладнень дитини із гострою лімфобластною лейкемією. Даний пацієнт при надхоженні до

стіціонару мав тяжкий стан, який було оцінено у 5 балів, абсолютний рівень нейтрофілів у крові становив 560 клітин/мкл, рівень NO_2 13,0 мкмоль/л, $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ 32,33 мкмоль/л. Виходячи із рівняння:

$$z = -12,593 + (0,498 * 5) + (0,353 * 13,0) + (0,35 * 32,66) + (0,00352 * 560)$$

$$z = 7,888$$

Обчислюємо імовірність формування в цієї дитини інфекційних ускладнень:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-7,888}} = 0,99$$

Таким чином, імовірність розвитку інфекційних ускладнень у цієї дитини, враховуючи дані тяжкості клінічного стану (визначеного за допомогою шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих»), показників метаболітів оксиду азоту та рівня нейтрофілів дорівнює 0,99 або 99%. У подальшому, під час старту індукційної терапії стан цього пацієнта погіршився. У нього розвилась ентеропатія та пневмонія. На тлі ускладнень сума балів за шкалою становила 17 балів, рівень NO_2 24,15 мкмоль/л, $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ 37,6 мкмоль/л, абсолютна кількість нейтрофілів 1798 клітин/мкл, то виходячи із рівняння:

$$z = -12,593 + (0,498 * 17) + (0,353 * 24,15) + (0,35 * 37,6) + (0,00352 * 1798)$$

$$z = 6,837$$

Обчислюємо імовірність формування в цієї дитини інфекційних ускладнень:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-6,837}} = 0,99$$

Таким чином, імовірність розвитку інфекційних ускладнень у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію, враховуючи дані тяжкості

клінічного стану (визначеного за допомогою шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих»), показників метаболітів оксиду азоту та рівня нейтрофілів дорівнює 0,99 або 99%.

Інші чинники, які вивчалися, не продемонстрували сили зв'язку й ступеня значущості в розвитку інфекційних ускладнень під час індукційної терапії ГЛЛ.

Висновки до розділу 6

За допомогою логістичного регресивного аналізу та ROC-аналізу було з'ясовано, що чинниками, значення яких слід враховувати під час прогнозування настання інфекційних ускладнень у дітей, хворих на ГЛЛ, є рівні нейтрофілів, метаболітів оксиду азоту та загальна кількість балів за шкалою «Педіатрична шкала оцінки тяжкості гематологічних хворих». Доведено, що погіршення клінічного стану хворого на тлі нейтропенії та ендотеліальної дисфункції призводить до підвищення ризику нашаровування інфекційних ускладнень на фоні протокової хіміотерапії. Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгруп (1 = наявність інфекційних ускладнень, 0 = відсутність ниркового синдрому)), що спостерігаються. Загалом, вірно було розпізнано 30 випадок з 34, що складає 88,2%. Рівень прогнозу розвитку інфекційних ускладнень у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію має складати не менше 75%.

ВИСНОВКИ

У роботі представлено нове вирішення завдання сучасної педіатрії щодо вдосконалення прогнозування перебігу та ускладнень гострої лімфобластної лейкемії на різних етапах поліхіміотерапії шляхом комплексного вивчення взаємозв'язків інфекційних факторів, стану імунітету, метаболічних та морфофункціональних ознак ендотеліальної функції, білків теплового шоку.

1. Встановлено, що структуру невідкладних станів хворих на ГЛЛ, окрім гематологічних проявів (анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія), складають токсичні (токсичного гепатиту до 70,5%) та інфекційні ускладнення різних органів і систем, зокрема органів дихання (бронхіти 14,7%, пневмонія 11,7%) та шлунково-кишкового тракту (мукозити 23,5%, коліти 29,4%). Показники МСМ достовірно збільшуються у дітей, хворих на ГЛЛ, відображаючи наявність синдрому ендогенної інтоксикації, демонструючи корелятивні взаємозв'язки з рівнем бластних клітин, температурою тіла, частотою дихання і ступенем гепатомегалії під час маніфестації ГЛ і виникнення ускладнень ПХТ.

2. Розроблена діагностично-прогностична «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих» прогнозує несприятливий перебіг ГЛЛ. Зокрема, сумарна оцінка стану хворого при маніфестації лейкемії вище ніж 9 балів, передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95% СІ 47,8 - 100), специфічністю 63,6% (95% СІ 47,8 - 77,6) ($AUC = 0,811 [0,67; 0,90]$), а вище ніж 11 балів під час індукційної терапії - настання летального результату з чутливістю 100% (95% СІ 29,2 - 100), специфічністю 67,7% (95% СІ 48,6 - 83,3) ($AUC = 0,844 [0,67; 0,94]$).

3. Виявлено зменшення загального рівня метаболітів оксиду азоту, вміст нітратів (NO_3) та показників вазодилатації плечової артерії при збільшенні вмісту нітритів (NO_2) та товщини показника КІМ ЗСА збільшуються на тлі ГЛЛ, як прояви ендотеліальної дисфункції, що дозволяє

використовувати маркери ендотеліальної дисфункції в якості ознаки прогресування та несприятливого перебігу ГЛЛ у дітей.

Сумарний рівень $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ при рівні нижчому, ніж 32,99 мкмоль/л, передбачає настання летального результату з чутливістю 100% (95 % CI 29,2 - 100), специфічністю 57,1% (95 % CI 37,7 - 75,5) ($\text{AUC} = 0,810$ [0,62; 0,92]), а вміст NO_2 нижче, ніж 12,31 мкмоль/л - з чутливістю 100% (95% CI 29,2 - 100), специфічністю 92,9% (95% CI 76,5 - 99,1) ($\text{AUC} = 0,952$ [0,81; 0,99]), а збільшення концентрації NO_2 в сироватці крові вище ніж 19,68 мкмоль/л передбачає розвиток токсичного гепатиту з чутливістю 63,6% (95% CI 40,7 – 82,2), специфічністю 100,0% (95% CI 63,1 - 100,0) ($\text{AUC} = 0,847$ [0,66; 0,95]).

4. При гострій лімфобластній лейкемії у дітей визначена депресія гуморальної та макрофагальної ланок імунітету з достовірним відхиленням Z-оцінок вмісту CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{16} , В-лімфоцитів та імуноглобулінів, збільшення кількості ЦІК при маніфестації захворювання та в подальшому. Розвиток токсичного гепатиту сприяє супресії клітинної та фагоцитарної ланок імунітету у дітей, хворих на ГЛЛ. Також виявлено зв'язок між виникненням інфекційних ускладнень ШКТ та рівнем мієлопероксидази і ЦІК.

5. Встановлено достовірне підвищення вмісту БТШ 70 в сировотці крові в ініціальний період у дітей, хворих на ГЛЛ, зі зниженням їх рівня в період індукційної терапії без ознак нормалізації в наступні періоди захворювання. БТШ 70 перевищували показники групи контролю навіть в період ремісії, проявляючи тенденцію до більш високих значень в ініціальний період лейкемії серед хворих, які мали летальний результат, демонструючи вірогідний взаємозв'язок зі ступенем активності онкологічного процесу та супресією імунної системи. Разом з тим, високі рівні БТШ 70 впродовж всіх періодів лейкемії та її ремісії, наявність корелятивних взаємозв'язків їх та біохімічних показників, метаболітів оксиду азоту свідчить про необхідність подальшого накопичення додаткових фактів

та документації для виваженої оцінки ролі їх в формуванні механізмів адаптаційно-компенсаторних та патофізіологічних процесів при гострій лейкемії у дітей.

6. Статистично значущими показниками прогнозу та розвитку інфекційних ускладень ГЛЛ у дітей, згідно з результатами логістичного регресивного аналізу та ROC-аналізу, аналізу процедури покрокового виключення є абсолютні рівні нейтрофілів, концентрації метаболітів оксиду азоту та загальна кількість балів за шкалою «Педіатрична шкала оцінки тяжкості гематологічних хворих».

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Обґрунтовано доцільність проводити всебічну оцінку показників об'єктивного статусу та лабораторних параметрів за допомогою діагностично-прогностичної «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих» під час курації дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію. Отриманні суми балів слід ураховувати під час визначення тактики лікування та ймовірності формування ускладнень лейкемії та летального результату.

Використання показників метаболітів оксиду азоту, товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії та МСМ в ролі маркерів важкості перебігу та ускладнень захворювання дозволить лікарю гематологу та лікарю педіатру підвищити якість ранньої діагностики та прогнозування несприятливого перебігу ГЛЛ.

Впровадження в роботу дитячих лікарень алгоритму прогнозування виникнення інфекційних ускладнень, токсичного гепатиту та прогнозування летального результату (додаткове визначення рівнів NO_2 , NO_3) сприятиме своєчасній діагностиці ускладнень, покращенню ефективності лікування ГЛЛ та вияву при моніторингу кардіотоксичних ефектів перенесеної ПХТ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А.Е. Роль монооксида азота в системе неспецифической защиты респираторного тракта // Здоровье ребенка. – 2009. - № 1 (16). – mif-au.com/m/archive/article/7981.
2. Александрович Ю.С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Александрович Ю.С., Гордеев В.И. – Издательство «Сотис». – 2007. – 140 с.
3. Атраментова Л.О. Статистичні методи в біології / Л.О.Атраментова, О.М. Утевська.- Горлівка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2008. – 248 с.
4. Бабак С.В. Неблагоприятные побочные эффекты противоопухолевых препаратов при лечении детей с острым лимфобластным лейкозом / Бабак С.В., Коржевников А.А., Самаров Н.И. [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. - № 62 (5). – С. 596-605.
5. Вечерковская М.Ф. Микрофлора ротовой полости детей с онкогематологическими заболеваниями / Вечерковская М.Ф., Тец Г.В., Афанасьев Б.В. [и др.] // Онкогематология. – 2015. - № 2. – Том 10. – С. 51-57.
6. Видиборець С.В. Маркери ендогенної інтоксикації та інфузійно-трансфузійна терапія хворих на гострі лейкози в процесі інтенсивної терапії / Видиборець С.В., Гартовська І.Р., Борисенко Є.О. // Семейная медицина. – 2014. - № 6 (56). – С. 111-114.
7. Вінник Ю.О. Рак шлунка: сучасні методи дозонологічної діагностики та особливості хірургічного лікування / Вінник Ю.О., Багмут І.Ю., Жуков В.І. [та ін.]; за ред. Вінник Ю.О. – Харків: Золоті сторінки, 2019. – С. – 308.

8. Волкова С.А. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. - Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. – 400 с.
9. Глузман Д.Ф. Новое в классификации ВОЗ миелоидных новообразований и острых лейкозов (пересмотр 2016 г.) / Глузман Д.Ф., Складенко М.Л., Ивановская Т.С. [и др.] // Онкология. – 2016. - № 2. – С. 184-191.
10. Гржибовский А.М. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016.– № 6. – С. 5-39.
11. Делиханова М.Д. Прогностическое значение синдрома эндогенной интоксикации в дебюте острого лейкоза / Делиханова М.Д. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – 2011. – Тюмень. – 24 С.
12. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азота: метод. рекомендації / уклад. О.М. Ковальова, Г.В. Демиденко, Т.В. Горбач; Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – К.: 2007. – 16 С.
13. Дубей Л.Я. Деякі показники гуморального імунітету у дітей з гострою лімфобластною лейкемією під час проведення хіміотерапії та у період довготривалої ремісії / Дубей Л.Я., Купчак О.І., Поліщук Р.С. [та ін.] // Онкологія. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 230-234.
14. Дубей Л.Я. Деякі показники клітинного імунітету у дітей з гострою лімфобластною лейкемією під час проведення хіміотерапії та у період довготривалої ремісії / Дубей Л.Я., Поліщук Р.С., Купчак О.І. [та ін.] // Онкологія. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 298-301.
15. Дубей Л.Я. Характеристика імунорегуляторного співвідношення на різних етапах перебігу гострої лімфобластної лейкемії у дітей / Дубей

- Л.Я., Дубей Н.В., Дорош О.І. [та ін.] // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. – 2007. - № 3. – С. 36-45.
16. Желобов В.Г. Метаболическая и эндотелиальная дисфункция как причины нарушения гемостаза при острых лейкозах / Желобов В.Г., Туев А.В., Некрутенко Л.А. [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2014. - № 1. – С. 91-94.
 17. Илларионова О.И. Корреляция реаранжировки гена MLL и экспрессии NG2 бластными клетками у детей с острым лейкозом. Исследование в рамках одного центра / Илларионова О.И., Казакова А.Н., Осипова Е.Ю. [и др.] // Онкопедиатрия. – 2014. - № 3. – С. 53.
 18. Колбацкая О.П. Сравнительная характеристика субпопуляций лимфоцитов костного мозга детей, больных острыми лейкозами, рабдомиосаркомой и саркомой Юинга / Колбацкая О.П., Горбунова Т.В., Поляков В.Г. // Онкопедиатрия. – 2016. – Т.3, № 2. – С. 91-104.
 19. Комаревцева И.А. Уровень оксида азота в тканях, сыворотке крови, мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках / Комаревцева И.А., Орлова Е.А., Тарасова М.В.[и др.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – Т.4, № 4. – С. 133-137.
 20. Литвицкий П.Ф. Гемобластозы. Лейкозы лимфоидного происхождения / П.Ф. Литвицкий, Т.Н. Жевак // Вопросы современной педиатрии. – 2016. - № 15 (5). – С. 457-470. – doi: 10.15690/vsp.v15i5.1620.
 21. 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.
 22. Межирова Н.М. Патологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа / Межирова Н.М., Данилова В.В., Овчаренко С.С. // Медицина неотложных состояний. – 2011. - № 1-2 (32-33). – С. 34-40.

23. Мисюрин А.В. Цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза острых лимфобластных лейкозов / Мисюрин А.В. // Клиническая онкогематология. – 2017. - № 10 (3). – С. 317-323.
24. Муродов М.Д. Особенности диагностики и лечения детей с синдромом энтеральной недостаточности при остром лимфобластном лейкозе / Муродов М.Д. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – 2015. – Душанбе. – 135 С.
25. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 364 від 20.07.2005 року «Дитяча гематологія».
26. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 617 від 23.07.2010 року «Про внесення змін в наказ МОЗ від 20.07.2005 № 364 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гематологія».
27. Одинец Ю.В. Дебютные «маски» острых лейкозов у детей / Одинец Ю.В., Панфилова Е.А., Панфилов К.В. // Здоровье ребенка: журнал для педиатров. – 2008. - №3 (12). – С. 37-41.
28. Одинець Ю.В. Діагностично-прогностична шкала оцінки ступеня тяжкості дітей, хворих на гостру лейкемію / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019. – Т. 4 , № 5 (21). – С. 165-172.
29. Покидова О.В. Особенности распада нитрозильных комплексов железа структурного « μ -S» и « μ -N-C-S» типа в различных растворителях. Их взаимодействие с глутатионом и гемопротеидами Диссертация кандидата химических наук: 02.00.04 / Покидова О.В. – 2017. – 141 С.
30. Радченко О.М. Синдром ендогенної інтоксикації і клініці внутрішніх хвороб (огляд літератури та власні спостереження) / Радченко О.М., Кондратюк М.О. // Медична гідрологія та реабілітація. — 2009. — Т. 7, № 3. — С. 25-32.
31. Розенберг В.Я. Возрастная динамика показателей гемограммы и иммунного статуса у детей различного возраста / Розенберг В.Я.,

- Бутыльский А.Н., Кузник Б.И // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13. - № 2-3. – С. 261-266.
32. Румянцев А.Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях / Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. // Руководство для врачей. – М.: «Медпрактика - М». – 2006. – 504 С.
33. Сенаторова Г.С. Порівняльна характеристика фізичного розвитку дітей шкільного віку, що мешкають у місті та у сільській місцевості / Г.С. Сенаторова, Л.Г. Тельнова, І.С. Дриль // Современная педиатрия. – 2013. – № 8. – С. 154-158.
34. Смирнова О.В. Клинические и иммуно-метаболические особенности течения первичной атаки острого лимфобластного лейкоза / Смирнова О.В., Манчук В.Т. // В мире научных открытий. – 2017. – Т. 9, № 4-5. - С. 32-40.
35. Смирнова О.В. Особенности клеток иммунной системы при остром лимфобластном лейкозе / Смирнова О.В., Манчук В.Т. // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 6. - С. 577-584.
36. Трухачёва Н.В. Медицинская статистика / Н.В. Трухачёва. – Ростов-на-Дону: «Феникс», 2017. - 324 с.
37. Федоренко З.П. Бюлетень Національного Канцер-реєстру України / Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. [та ін.] // Національний інститут раку. – Київ. – 2019. - № 20. – 66 С.
38. Щураева Л.М. Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей / Щураева Л.М., Иова А.С., Иванова О.С. [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 60-68.
39. Яворович М.В. Діагностична та прогностична значущість стану ендотеліальної дисфункції та профіброгенних медіаторів у дітей, хворих на геморагічний васкуліт Дисертація кандидата медичних наук: 14.01.10 / Яворович М.В. – 2017 – 188 С.

40. 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.
41. Aguilar-Hernandez M. Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia / Aguilar-Hernandez M., Fernandez-Castillo G., Nunez-Villegas N.N. [et al.] // Rev Med Inst Mex Seguro Soc. – 2017. – Vol. 55 (3). – P. 286-291.
42. Alimoradi H. Controlled delivery of nitric oxide for cancer therapy / Alimoradi H., Greish K., Gamble A.B. [et al.] // Pharm Nanotechnol. – 2019. – Vol. 7 (4). P. 279-303.
43. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 4th Edition / Atlanta: American Cancer Society. - 2018. – 74 P.
44. Arber D.A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasm and acute leukemia / Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. [et al.] // Blood. - 2016. – Vol. 127 (20). – P. 2391-2405.
45. Azevedo L. Sepsis an ongoing and significant challenge / Azevedo L., Botero J.S.H., Perez M.C.F. // IntechOpen. – 2012. – 422 p.
46. Bahoush G. Humoral immunity state in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia / Bahoush G., Kalantar E., Shamshiri A. // International Journal of Children and Adolescents. – 2015. - Vol. 1 (1). – P. 14-19.
47. Bhojwani D. Biology oh childhood acute lymphoblastic leukemia / Bhojwani D., Yang J.J., Pui C. // Pediatr Clin North Am. – 2015. – Vol. 62 (1). - P. 47-60. – doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.004.
48. Chastagner P. Effectiveness of antibacterial prophylaxis in children with acute leukemia: a report from a Single Institution over a 20-year period / Chastagner P., Michel D., Contet A. [et al.] // Arch Pediatr. – 2018. – Vol. 25 (8). – P. 464-468. – doi: 10.1016/j.arcped.2018.09.012.

49. Choi M.H. Acute pulmonary complications in patients with hematologic malignancies / Choi M.H., Jung J.I., Chung W.D. // *RadioGraphics*. – Vol. 34 (6). – P. 1755-1769.
50. Ghrist T.N. Incidence of asparaginase-related hepatotoxicity, pancreatitis, and thrombotic events in adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired regimen / Christ T.N., Stock W., Knoebel R.W. // *J Oncol Pharm Pract*. – 2018. – Vol. 24 (4). – P. 299-308. – doi: 10.1177/1078155217701291.
51. Cogle C.R. Functional integration of acute myeloid leukemia into the vascular niche / Cogle C.R., Goldman D.C., Madlambayan G.J. [et al.] // *Leukemia*. – 2014. – vol. 28 (10). – P.1978-1987. – doi: 10.1038/leu.2014.109.
52. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE).Version 5.0 // National Institutes of Health, National Cancer Institute. – November 27. – 2017.
53. Cooper S. L. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia / Cooper S.L., Brown P.A. // *Pediatr Clin North Am*. – 2015. – vol. 62 (1). – P. 61-73.
54. D'Angio M. Clinical features and outcome of SIL/TAL1-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: a 10-year experience of the AIEOP group / D'Angio M., Valsecchi M.G., Testi A.M. [et al.] // *Haematologica*. – 2015. – Vol. 100 (1). – P. 10-13. – doi: 10.3324/haematol.2014.112151.
55. De Maio A. Extracellular heat shock proteins: a new location, a new function / De Maio, Vazquez D. // *Shock*. – 2013. – Vol. 40(4). – P. 239–246.
56. Denton C.C. Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens / Denton C.C., Rawlins Y.A., Oberley M.J. [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2018. – Vol. 65 (3). – doi: 10.1002/pbc.26891.
57. Ding X.Z. Over-expression of hsp-70 inhibits bacterial lipopolysaccharide-induced production of cytokines in human monocyte-derived macrophages /

- Ding X.Z., Fernandez-Prada C.M., Bhattacharjee A.K. [et al.] // Cytokine. – 2001. – Vol. 16 (6). P. 210-219.
58. Doroszko A. Elevated plasma ADMA contributes to development of endothelial dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia / Doroszko A., Niedzielska E., Jakubowski M. [et al.] // Postery Hig. Med. Dosw. – 2016. – vol. 70. – P. 562-571.
59. Doroszko A. Endothelial function in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) may reflect the clinical outcome / Doroszko A., Niedzielska E., Jakubowski M. [et al.] // Hindawi BioMed Research International. – 2018. – Vol. 2018. – 8 pages . – doi: 10.1002/bjs.1800700111.
60. Elebute E.A. The grading of sepsis / Elebute E.A., Stoner H.B. // Br. J. Surg. - 1983. – Vol. 70(1). – P. 29-31. - doi: 10.1002/bjs.1800700111.
61. Eyrich M. Immune function in children under chemotherapy for standart risk acute lymphoblastic leukemia – a prospective study of 20 paediatric patients / Eyrich M., Wiegering V., Lim A. [et al.] // British Journal of Hematology. – 2009. – Vol. 147. – P. 360-370.
62. Fayh A.P. Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72 levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia / Fayh A.P., Gomes C.C., Schroeder H.T. [et al.] // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9. – P. 28784-28795.
63. Fitrolaki M. Increased extracellular heat shock protein 90 α in severe sepsis and SIRS associated with multiple organ failure and related to acute inflammatory-metabolic stress response in children / Fitrolaki M., Dimitriou H., Venihaki M. [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95(35). – e 4651.
64. Gelain D.P. Serum heat shock protein 70 levels, oxidant status, and mortality in sepsis / Gelain D.P., Bittencourt Pasquali M.A., Comim C.M. [et al.] // Shock. – 2011. – Vol. 35 (5). – P. 466-470.

65. Ghaffari M.A. Monitoring of serum nitric oxide in patients with acute leukemia / Ghaffari M.A., Kadkhodaei-Elyaderani M., Saffari M.R. [et al.] // Iranian journal of pharmaceutical research. – 2005. - Vol. 4. – P. 233-237.
66. Giddings B.M. Childhood leukemia incidence in California: High and rising in the Hispanic population / Giddings B.M., Whitehead T.P., Metayer C. [et al.] // Cancer. - 2016. – Vol. 15;122 (18). – P. 2867-2875. – doi: 10.1002/cncr.30129.
67. Giordano P. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors / Giordano P., Muggeo P., Delvecchio M. [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2017. – vol. 1 (228). – P. 621-627. – doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.025.
68. Guo D. Suppression of HSP70 inhibits the development of acute lymphoblastic leukemia via TAK1/Egr-1 / Guo D., Zhang A., Huang J. [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 119. – e. 109399. – doi: 10.1016/j.biopha.2019.109399.
69. Hakim H. Acute respiratory infections in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia / Hakim H., Dallas R., Zhou Y. [et al.] // Cancer. – 2016. – Vol. 122 (5). P. 798-805.
70. Hao T.K. Causes of death in childhood acute lymphoblastic leukemia at Hue Central Hospital for 10 years (2008-2018) / Hao T.K., Hiep P.N., Hoa H.T.K. [et al.] // Glob Pediatr Health. – 2020. – Vol. 7. - 2333794X20901930. – doi: 10.1177/2333795X20901930.
71. Hatfield M.P. Role of Hsp 70 in cancer growth and survival / Hatfield M.P., Lovas S. // Protein Pept Lett. – 2012. – Vol. 19. – P. 616-624.
72. Hough R. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment) / Hough R., Vora A. // Hematology.- 2017. – Vol. 1. – P. 251-258.
73. Hunger S.P. Acute lymphoblastic leukemia in children / Hunger S.P., Mullighan C.G. // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373. – P. 1541-1552. – doi: 10.1056/NEJMra1400972.

74. Ibanez M.I. Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia / Ibanez M.I., Casas A.A., Martinez O.C. [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2003. – Vol. 31 (6). – P. 303-310. – doi: 10.1016/s0301-0546(03)79203-9.
75. Inaba H. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia / Inaba H., Pei D., Wolf J. [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28. – P. 386-392. – doi: 10.1093/annonc/mdw557.
76. Jacquier-Sarlin M.R. Protective effects of hsp70 in inflammation / Jacquier-Sarlin M.R., Fuller K., Dinh-Xuan A.T. [et al.] // *Experientia*. – 1994. – Vol. 50 (11-12). – P. 1031-1038.
77. Jarvela L.S. Endothelial function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effects of a home-based exercise program / Jarvela L.S., Niinikoski H., Heinonen O.J. [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2013. – Vol. 60 (9). – P. 1546-1551. – doi: 10.1002/pbc.24565.
78. Jegou G. Targeting heat shock proteins in cancer / Jegou G., Hazoume A., Seigneuric R. [et al.] // *Cancer Lett*. – 2013. Vol. 332 (2). – P. 275-285.
79. Jiang Qian Study on the recovery of immune system after chemotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia / Jiang Qian, Qun Yang Sr., Huyong Zheng // *Blood*. – 2012. Vol. 120 (21). – P. 4299. – doi: 10.1182/blood.V120.21.4299.4299.
80. Jinca C. The impact of immunological and biomolecular investigations on the outcome of children with acute lymphoblastic leukemia – experience of IIIrd Paediatric Clinic Timisoara / Jinca C., Petrescu C.A.M., Boeriu E. [et al.] // *Revista Romana de Medicina de Laborator*. – 2018. – Vol. 26 (1). – P. 77-85. – doi: 10.1515/rrlm-2017-0029.
81. Joly A.L. Dual Role of Heat Shock Proteins as Regulators of Apoptosis and Innate Immunity / Joly A.L., Wettstein G., Mignot G. [et al.] // *Journal of Innate Immunity*. – 2010. Vol. 2. – P. 238–247.
82. Kaplan A.J. Leukemia in children / Kaplan A.J. // *Pediatrics in review*. – 2019. – Vol. 40 (7). P. 319-331. – doi: 10.1542/pir.2018-0192.

83. Kiem Hao T. Causes of death in childhood acute lymphoblastic leukemia et Hue Central hospital for 10 years (2008-2018) / Kiem Hao T., Nhu Hiep P., Kiem Hoa N.T. [et al.] // *Global Pediatric Health*. – 2020. – Vol. 7. – P. 1-8.
84. Kilic M. Assessment of the levels of serum HSP 70 and ghrelin in children with simple febrile convulsions / Kilic M., Gunduzalp M., Taskin E. [et al.] // *Minerva Pediatr*. – 2016. Vol. 68(2). – P. 127-133.
85. Klikova K. The role of heat shock proteins in leukemia / Klikova K, Pilchova I, Stefanikova A. [et al.] // *Klin Onkol*. – 2016. – Vol. 29(1). – P. 29– 38.
86. Lanneau D. Heat shock proteins: essential proteins for apoptosis regulation / Lanneau D., Brunet M., Frisan E. [et al.] // *J Cell Mol Med*. – 2008. – Vol. 12(3). – P. 743-761.
87. Lee B.J. A comparison of two commercially available ELISA methods for the quantification of human plasma heat shock protein 70 during rest and exercise stress / Lee B.J., Sukri M.N., Ogden H. [et al.] // *Cell Stress Chaperones*. – 2015. – Vol. 20 (6). – P. 917-926.
88. Lin G. Clinical characteristics and outcome of invasivr fungial infections in pediatric acute myeloid leukemia patients in a medical center in Taiwan / Lin G., Chang H., Lu C. [et al.] // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2018. – Vol. 51. – P. 251-259.
89. Macedo T.M. Pulmonary function of children with acute leukemia in maintenance phase of chemotherapy / Macedo T.M., Camposa T.F., França Mendesa R.E. [et al.] // *Rev Paul Pediatr*. – 2014. – Vol. 32 (4). – P. 320-325.
90. Marion K. Mateos. Down syndrome and leukemia: insight into leukemogenesis and translational targets / Marion K. Mateos, Draga Barbaric, Sally-Anne Byatt [et al.] // *Translation pediatrics*. - 2015. – Vol. 4 (2). – P. 76-92. – doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.03.03.
91. Masopustova A. Plethysmographic and biochemical markers in the diagnosis of endothelial dysfunction in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors – new applications / Masopustova A., Jehlicka P., Huml M. [et al.] // *Physiol. Res*. – 2018. – vol. 67. – P. 903-909.

92. Matics T.J. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children / Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. // *JAMA Pediatr.* – 2017. – Vol. 171 (10). – e172352. – doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352.
93. Meng Bing. Significance of serum levels of interleukin-18 and nitric oxide during tumor growth and recrudescence in children with acute lymphoblastic leukemia / Meng Bing // *Appl. clin. pediatr.* – 2006. - Vol. 21 (3). – P.158-159.
94. Mjahed H. Heat shock proteins in hematopoietic malignancies / Mjahed H., Girodon F., Fontenay M. [et al.] // *Exp Cell Res.* – 2012. – Vol. 318 (15). – P. 1946-1958.
95. Mortellaro V.E. Treatment of appendicitis in neutropenic children / Mortellaro V.E., Juang D., Fike F.B. [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2011. – Vol. 170. – P. 14-16.
96. Nearing J.T. Infectious complications are associated with alterations in the gut microbiome in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia / Nearing J.T., Connors J., Whitehouse S. [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2019. – Vol. 9: e 28. – doi: 10.3389/fcimb.2019.00028.
97. O'Connor D. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003 / O'Connor D., Bate J., Wade R. [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 124 (7). – P. 1056-1061.
98. Ociepa T. CIMT does not identify early vascular changes in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors / Ociepa T., Posio W., Sawicki M. [et al.] // *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* – 2020. – Vol. 29 (2). – P. 1-7. – doi: 10.17219/acem/115082.
99. Perkins J.L. Immune dysfunction after completion of childhood leukemia therapy / Perkins J.L., Harris A., Pozos T.C. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2017. – Vol. 39 (1). – P. 1-5.
100. Qu B. The detection and role of heat shock protein 70 in various nondisease conditions and disease conditions: a literature review / Qu B., Jia Y., Liu Y. [et al.] // *Cell Stress and Chaperones.* – 2015. – Vol. 20. – P. 885-892.

101. Radons J. The human HSP 70 family of chaperones: where do we stand? / Radons J. // *Cell Stress and Chaperones*. – 2016. – Vol. 21. P. 379-404.
102. Reikvam H. Heat shock protein 90 - a potential target in the treatment of human acute myelogenous leukemia / Reikvam H., Ersvaer E., Bruserud O. // *Curr Cancer Drug Targets*. – 2009. – Vol. 9 (6). – P. 761-776.
103. Reikvam H. Heat shock protein 70 – the next chaperone to target in the treatment of human acute myelogenous leukemia / Reikvam H., Brenner A.K., Nepstad I. [et al.] // *Expert Opin Ther Targets*. – 2014. – Vol. 18 (8). – P. 929-944. – doi: 10.1517/14728222.2014.924925.
104. Ribeiro I.L.A. Oral mucositis in pediatric patients in treatment for acute lymphoblastic leukemia / Ribeiro I.L.A., Limeira R.R.T., Castro R.D. [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2017. Vol. 14. – P.1468. – doi: 10.3390/ijerph14121468.
105. Sadurska E. Premature atherosclerosis after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood / Sadurska E., Zauha-Prazmo A., Brodzisz A. [et al.] // *Ann Agric Environ Med*. – 2018. – Vol. 14;25 (1). – P. 71-76. – doi: 10.5604/12321966.1230680.
106. Saghafian-Hedengren S. Insights into defective serological memory after acute lymphoblastic leukaemia treatment: The role of the plasma cell survival niche, memory B-cells and gut microbiota in vaccine responses / Saghafian-Hedengren S., Soderstrom I., Sverremark-Ekstrom E. [et al.] // *Blood reviews*. – 2018. – Vol. 32 (1). – P. 71-80.
107. Santos T.G. Unconventional Secretion of Heat Shock Proteins in Cancer / Santos T.G., Martins V.R., Hajj G.N.M. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18 (5). – P. 946. – doi: 10.3390/ijms18050946.
108. Skypnyk I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia / Skypnyk I., Maslova G., Lymanets T. [et al.] // *Exp. Oncol*. – 2017. – Vol. 39 (4). – P. 308-311.

109. Soegaard S.H. Neonatal inflammatory markers are associated with childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia / Soegaard S.H., Rostgaard K., Skogstrand K. [et al.] // *Cancer research*. – 2018. – Vol. 78 (18). – P. 5458-5463.
110. Trujillo A.M. Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia / Trujillo A.M., Linares A., Sarmiento I.C. // *Rev Fac Med*. – 2016. Vol. 64 (3). - P. 417-425.
111. Tulapurkar M.E. Bacterial Lipopolysaccharide Augments Febrile-Range Hyperthermia-Induced Heat Shock Protein 70 Expression and Extracellular Release in Human THP1 Cells/ Tulapurkar M.E., Ramarathnam A., Jeffrey D. Hasday J.D. [et al.] // *PLoS One*.- 2015. Vol. 10 (2). – e. 0118010. – doi: 10.1371/journal.pone.0118010.
112. Tsybikov N.N. Heat shock protein 70 and anti-heat shock protein 70 antibodies in nasal secretions of patients with chronic rhinosinusitis / Tsybikov N.N., Egorova E.V., Boris I. Kuznik B.I. [et al.] // *Allergy Rhinol*. – 2016. Vol. 7. P. 14 –20.
113. Tyagi N. The wonderful chaperones: A highlight on therapeutics of cancer and potentially malignant disorders / Tyagi N., Tyagi J. // *Oral Maxillofac Pathol*. - 2015. – Vol. 19 (2). - P. 212–220.
114. Wang Yan Oral microbiota distinguishes acute lymphoblastic leukemia pediatric hosts from healthy populations / Wang Yan, Xue Jing, Zhou Xuedong [et al.] // *Plos One*. – 2014. – Vol. 9 (7). – e 102116. – doi: 10.1371/journal.pone.0102116.
115. Wheeler D.S. Extracellular hsp70 levels in children with septic shock / Wheeler D.S., Fisher L. J., Catravas J.D. [et al.] // *Pediatr Crit Care Med*. – 2005. - Vol. 6 (3). – P. 308-311.
116. Whitehead T.P. Childhood leukemia and primary prevention / Whitehead T.P., Metayer C., Wiemels J.L. [et al.] // *Current problems in pediatrics and adolescent health care*. - 2016. – Vol. 46 (10). – P. 317-352. – doi: 10.1016/j.cppeds.2016.08.004.

117. Woo Jung Jang. Vascular endothelial dysfunction after anthracyclines, treatment in children with acute lymphoblastic leukemia / Woo Jung Jang, Duk Yong Choi, In-Sang Jeon // Korean J. Pediatr. – 2013. – Vol. 56 (3). – P. 130-134.
118. Xu G. 17-DMAG disrupted the autophagy flux leading to the apoptosis of acute lymphoblastic leukemia cells by inducing heat shock cognate protein 70 / Xu G., Ma X., Chen F. [et al.] // Life Sci. – 2020. Vol. 249. – e. 117532. - doi:10.1016/j.lfs.2020.117532.
119. Yeh C.H. Clinical correlation of circulating heat shock protein 70 in acute leukemia / Yeh C.H., Tseng R., Hannah A. [et al.] // Leuk Res. - 2010. – Vol. 34 (5). – P. 605–609.
120. Yu Mi Seo. Fatal systemic adenoviral infection superimposed on pulmonary mucormycosis in a child with acute leukemia / Yu Mi Seo, Seok Hwang-Bo, Seung Beom Han [et al.] // Medicine. – 2016. – Vol. 95:40 (e 5054). – P. 1-4.
121. Zhang L. Heat shock proteins in multiple myeloma / Zhang L., Fok J.H.L., Davies F.E. // Oncotarget. – 2014. - Vol. 5 (5). – P. 1132-1148.
122. Zuiderweg E.R.P. The remarkable multivalency of the Hsp70 chaperones / Zuiderweg E.R.P., Hightower L.E., Gestwicki J.E. // Cell Stress and Chaperones. – 2017. – Vol. 22. – P. 173–189.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. «Гематологические проблемы вирусных инфекций у детей». Конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків 16-17 січня 2017 р.), усна доповідь.
2. «Особенности цитогенетических змін кісткового мозку при гострих лімфобластних лейкозах у дітей». Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 14-15 березня 2017 р) стендова доповідь.
3. «Цитогенетичні зміни кісткового мозку при гострих лімфобластних лейкозах у дітей». Буковинський міжнародний медико-фармацевтичного конгреса студентів та молодих вчених «BIMCO 2017» (Чернівці, 2017 р.), усна доповідь.
4. «Герпесвірусні інфекції і онкогематологічна патологія: коморбідні стани чи причинний фактор?». Науково-практична конференція з міжнародною участю «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема» (Харків, 19 травня 2017 року), усна доповідь.
5. «Особенности клинического течения и маркеры прогнозирования исходов острого лимфобластного лейкоза у детей». Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 22-23 березня 2018 р), усна доповідь.
6. «Питома вага та характеристика ускладнень поліохіміотерапії у хворих на гостру лейкемію в процесі лікування». Конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків 19-31 січня 2019 р.), усна доповідь.

7. «Маніфестація гострої лейкемії у дітей». IV науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (Харків, 04 квітня 2019 р.), усна доповідь.

8. «Прогнозування летальності за допомогою білків теплового шоку та критерій шкали сепсису у дітей з гострою лейкемією». Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 19-20 березня 2019 р), усна доповідь.

9. «Особливості взаємозв'язків білків теплового шоку та показників ендотеліальної дисфункції при ускладнених варіантах гострого лейкозу у дітей». XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (Львів, 18-19 вересня 2019 року), стендова доповідь.

ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача

1. Одинець Ю.В. Діагностично-прогностична шкала оцінки ступеня тяжкості дітей, хворих на гостру лейкемію / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019. – Т. 4 , № 5 (21). – С. 165-172. (Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, розробила діагностично-прогностичну шкалу, проаналізувала та узагальнила отримані результати оцінки клінічного стану хворих згідно запропонованої шкали, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).

2. Odynets Y. Markers of endothelial dysfunction and their prognostic value in children with acute lymphoblastic leukemia / Odynets Y., Kondratiuk T.O., Koida M.L. // Inter Collegas. – 2020. – Vol. 7 (1). P. 10-16. (Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження метаболітів

оксиду азоту, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).

3. Kondratiuk T. Heat shock proteins 70 as markers of complications in children with acute lymphoblastic leukemia / Kondratiuk T., Odinets Y., Gorbach T. [et al.] // Archives of the Balkan Medical Union. – 2020. – Vol. 55 (1). – P. 40-48. (Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, проаналізувала та узагальнила отримані результати дослідження білків теплового шоку 70, статистично опрацювала та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Кондратюк Т.А. Гематологические проблемы вирусных инфекций у детей / Кондратюк Т.А. // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків 16-17 січня 2017 р.) – Харків, 2017. – С. 600. – С. 317-318.

2. Одинець Ю.В. Особливості цитогенетичних змін кісткового мозку при гострих лімфобластних лейкозах у дітей / Одинець Ю.В., Піддубна І.М., Кондратюк Т.О, Білоусова Л.С., Маренич Л.П., Вейнгольд Т.А., Койда М.Л., Болдирева О.С., Должко Н.В. // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 14-15 березня 2017 р). – Харків: 2017. – С. 272. – С. 172-173. (Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).

3. Кондратюк Т.О. Цитогенетичні зміни кісткового мозку при гострих лімфобластних лейкозах у дітей / Кондратюк Т.О., Должко Н.В. // Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгреса студентів та молодих вчених, ВІМСО 2017. (Чернівці, 2017 р.). – Чернівці: 2017.- С.588. – С. 352. (Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу,

статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).

4. Одинець Ю.В. Герпесвірусні інфекції і онкогематологічна патологія: коморбідні стани чи причинний фактор? / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 19 травня 2017 року). – Харків: 2017. – С. 183. – С. 105-106. (Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).

5. Одинець Ю.В. Особенности клинического течения и маркеры прогнозирования исходов острого лимфобластного лейкоза у детей / Одинець Ю.В., Саратов В.Н., Должко Н.В., Казанов В.Я., Кондратюк Т.А., Маренич Л.П. // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 22-23 березня 2018 р). – Харків: 2018. – С. 273. – С. 187-190. (Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).

6. Кондратюк Т.О. Питома вага та характеристика ускладнень поліохіміотерапії у хворих на гостру лейкемію в процесі лікування / Кондратюк Т.О. // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків 19-31 січня 2019 р.) – Харків, 2019. – С. 732. – С. 321-322.

7. Одинець Ю.В. Маніфестація гострої лейкемії у дітей / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Матеріали IV науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю: Проблеми сьогодення в педіатрії (Харків, 04 квітня 2019 р.). – Харків: 2019. – С.36. – С. 17-18. (Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).

8. Кондратюк Т.О. / Молекули середньої маси як маркер синдрому ендогенної інтоксикації у дітей з гострою лейкемією / Кондратюк Т.О. // Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих вчених, ВІМСО 2019. (Чернівці, 2019 р.). – Чернівці: 2019.- С.512. – С. 317.

9. Одинець Ю.В. Прогнозування летальності за допомогою білків теплового шоку та критерій шкали сепсису у дітей з гострою лейкемією / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О., Горбач Т.В., Соломахин А. // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 19-20 березня 2019 р). – Харків: 2019. – С. 267. – С. 156. (Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).

10. Одинець Ю.В. Особливості взаємозв'язків білків теплового шоку та показників ендотеліальної дисфункції при ускладнених варіантах гострого лейкозу у дітей / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (Львів, 18-19 вересня 2019 року) (Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).

11. Одинець Ю.В. / Взаємозв'язки між білками теплового шоку 70 та показниками імунітету у дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію / Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О. // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 17-18 березня 2020 р). – Харків: 2019. – С. 267. – С. 136-138. (Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані).

ДОДАТОК В

Впровадження



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб оцінки тяжкості клінічного стану дітей, хворих на гостру лейкемію за допомогою шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих»»
2. Ким і коли запропонований професор Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: Національний центр гематології та трансфузіології ХНП
«Використано для впровадження методики»
5. Результати застосування методу: вдосконалення прогнозування формування несприятливого результату при гострих лейкеміях у дітей.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): виявлення погіршення стану хворого та ризику настання несприятливого результату перебігу гострої лейкемії у дітей з метою своєчасної корекції терапії.
7. Зауваження, пропозиції Німає

Відповідальний(і) за впровадження

доц. Турецький В.Г.26.02.2020р.

(дата)

(підпис)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування настання летальних ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей шляхом виявлення ендотеліальної дисфункції з визначенням рівнів метаболітів оксиду азоту».
2. Ким і коли запропонований професор Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: відділення онкогематології та ендокринології хірургії КНПТ "Винищення" об'єднанні медичні лікаряні ЗОР"
5. Результати застосування методу: прогнозування настання летального результату гострої лімфобластної лейкемії у дітей за рахунок зниження загального оксиду азоту та нітритів у сироватці крові.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації(п.3): Раннє виявлення формування ендотеліальної дисфункції, як несприятливого маркера перебігу гострої лімфобластної лейкемії у дітей.
7. Зауваження, пропозиції немає

Відповідальний(і) за впровадження

д-р. Вулицька З.Т.

26.02.2020р.
(дата)

(підпис)



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

(керівник установи, де проведено впровадження)

20 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб оцінки тяжкості клінічного стану дітей, хворих на гостру лейкемію за допомогою шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих»»
2. Ким і коли запропонований професор Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня» СОР
5. Результати застосування методу: вдосконалення прогнозування формування несприятливого результату при гострих лейкеміях у дітей.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): виявлення погіршення стану хворого та ризику настання несприятливого результату перебігу гострої лейкемії у дітей з метою своєчасної корекції терапії.
7. Зауваження, пропозиції давати рекомендації методичку у лікувальний заклад

Відповідальний(і) за впровадження

Зав.кадр педіатрії проф Смілян О.І.20.02.2020

(дата)

(підпис)



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

(керівник установи, де проведено впровадження)

” 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування настання летальних ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей шляхом виявлення ендотеліальної дисфункції з визначенням рівнів метаболітів оксиду азоту».

2. Ким і коли запропонований професор Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О.

3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).

4. Де і коли впроваджено: «ННТ „Обласна дитяча клінічна лікарня” СОР

5. Результати застосування методу: прогнозування настання летального результату гострої лімфобластної лейкемії у дітей за рахунок зниження загального оксиду азоту та нітритів у сироватці крові.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації(п.3): Раннє виявлення формування ендотеліальної дисфункції, як несприятливого маркера перебігу гострої лімфобластної лейкемії у дітей.

7. Зауваження, пропозиції доцільно рекомендувати методику у лікувальний заклад

Відповідальний(і) за впровадження

Зав. кафедр педіатрії проф. Сміян О.І.

20.02.2020

(дата)

И

(підпис)

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор центру ДЗ
«Український медичний центр
реабілітації матері та дитини
МОЗ України» міста Одеси

Ларіонов О. П.
”___” 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування настання летальних ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей шляхом виявлення ендотеліальної дисфункції з визначенням рівнів метаболітів оксиду азоту».
2. Ким і коли запропонований професор Одинець Ю. В., Кондратюк Т. О.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли введено: ДЗ «Український медичний центр реабілітації матері та дитини МОЗ України» міста Одеси, лютий 2020 року.
5. Результати застосування методу: прогнозування настання летальних ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей за рахунок зниження загального оксиду азоту та нітритів у сироватці крові.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації(п.3): раннє виявлення формування ендотеліальної дисфункції, як несприятливого маркеру перебігу гострої лімфобластної лейкемії у дітей.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до застосування в лікувально-профілактичній роботі.

Відповідальний(і) за впровадження

Ларіонов О. П.

17.02.2020

(дата)

(підпис)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування настання летальних ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей шляхом виявлення ендотеліальної дисфункції з визначенням рівнів метаболітів оксиду азоту».
2. Ким і коли запропонований професор Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: КП Ритм-медика клінічне лікування "Полтавська" міської рай., сесо-лого-молочне виховання
5. Результати застосування методу: прогнозування настання летального результату гострої лімфобластної лейкемії у дітей за рахунок зниження загального оксиду азоту та нітритів у сироватці крові.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації(п.3): Раннє виявлення формування ендотеліальної дисфункції, як несприятливого маркера перебігу гострої лімфобластної лейкемії у дітей.
7. Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний(і) за впровадження

І.Севченко С.М.

11.02.2020

(дата)

І.Севченко
(підпис)

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

(керівник установи, де проведено впровадження)

” 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування настання летальних ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей шляхом виявлення ендотеліальної дисфункції з визначенням рівнів метаболітів оксиду азоту».
2. Ким і коли запропонований професор Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: КНП „Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр” Львівської області
5. Результати застосування методу: прогнозування настання летального результату гострої лімфобластної лейкемії у дітей за рахунок зниження загального оксиду азоту та нітритів у сироватці крові.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації(п.3): Раннє виявлення формування ендотеліальної дисфункції, як несприятливого маркера перебігу гострої лімфобластної лейкемії у дітей.
7. Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний(і) за впровадження

Зіновій Іваськевич20.07.2020

(дата)

(підпис)
 ЗАХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ
 СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ДИТЯЧИЙ
 МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР
 Заступник директора
 Зіновій Іваськевич

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

(керівник установи, де проведено впровадження)

” 20 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб оцінки тяжкості клінічного стану дітей, хворих на гостру лейкемію за допомогою шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих»»
2. Ким і коли запропонований професор Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: КИП, Західноукраїнський спеціалізований медичний центр "Львівської обласної дитячої лікарні"
5. Результати застосування методу: вдосконалення прогнозування формування несприятливого результату при гострих лейкеміях у дітей.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): виявлення погіршення стану хворого та ризику настання несприятливого результату перебігу гострої лейкемії у дітей з метою своєчасної корекції терапії.
7. Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний(і) за впровадження

Гаскевич Зіновій20.02.2020

(дата)



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

(керівник установи, де введено впровадження)

» _____ 20 ____ р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб оцінки тяжкості клінічного стану дітей, хворих на гостру лейкемію за допомогою шкали «Педіатрична шкала тяжкості гематологічних хворих»»
2. Ким і коли запропонований професор Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О.
3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).
4. Де і коли впроваджено: всесвітньо - громадською організацією «Вісник КП «Дитяча лікарня ім. проф. С.П. Філіппова» ФМР
5. Результати застосування методу: вдосконалення прогнозування формування несприятливого результату при гострих лейкеміях у дітей.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): виявлення погіршення стану хворого та ризику настання несприятливого результату перебігу гострої лейкемії у дітей з метою своєчасної корекції терапії.
7. Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний(і) за впровадження Шевченко С.П.11.02.2020

(дата)

(підпис)

„ЗАТВЕРДЖЕНО”

(керівник установи, де проведено впровадження)

” 20 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Спосіб прогнозування настання летальних ускладнень гострої лімфобластної лейкемії у дітей шляхом виявлення ендотеліальної дисфункції з визначенням рівнів метаболітів оксиду азоту».

2. Ким і коли запропонований професор Одинець Ю.В., Кондратюк Т.О.

3. Джерело інформації: Інформаційний лист (додається).

4. Де і коли впроваджено: ОКМП, Бєрківський районний
дитячий лікарняний лікарняний БОР

5. Результати застосування методу: прогнозування настання летального результату гострої лімфобластної лейкемії у дітей за рахунок зниження загального оксиду азоту та нітритів у сироватці крові.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації(п.3): Раннє виявлення формування ендотеліальної дисфункції, як несприятливого маркера перебігу гострої лімфобластної лейкемії у дітей.

7. Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний(і) за впровадження _____

Чесель Н.Г.

11.08.2020

(дата)

(підпис)