

УДК 616-006.446.2

ГЕОГРАФИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ОСТРОЙ ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛЕЙКЕМИИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ КИРГИЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Усенова А.А., Макимбетов Э.К.

Киргизско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

В детском возрасте наиболее встречаемой опухолью является онкологическое и гематологическое заболевание – острая лейкемия. В общем, эта опухоль может обнаруживаться у одной трети педиатрических пациентов. Из-за влияния различных канцерогенов, как внешних, так и внутренних, например наследственных или генетических, уровни заболеваемости острыми лейкемиями имеют тенденцию к росту. Среди острых лейкемий особое место занимают лимфоидные типы новообразований, которые составляют почти 70%. Лечение острых лимфобластных лейкемий в настоящее время – это успешная модель использования целенаправленной химиотерапии, сопроводительного лечения и применения высокотехнологичных методов, таких как трансплантация костного мозга и другие современные технологии. Это позволило добиться высоких показателей в выживаемости детей с острыми лимфобластными лейкемиями. В большинстве стран мира, к сожалению, результаты лечения очень скромные и невысокие. Это касается в первую очередь стран с низким уровнем дохода или бедных в экономическом плане государств. Имеются определенные особенности в распространении лейкемий, например чаще заболевают мальчики, чем девочки. Но выживаемость у мальчиков хуже, чем у девочек, что обусловлено биологическими особенностями опухоли. В статье рассмотрены некоторые аспекты дескриптивной эпидемиологии острых лейкозов, развившихся из лимфоидного источника кроветворения. При этом продемонстрированы районы с наибольшими и наименьшими уровнями заболеваемости детей с острыми лимфобластными лейкемиями.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, заболеваемость, район, область, место проживания, вариабельность

GEOGRAPHICAL VARIABILITY OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDHOOD POPULATION OF THE KYRGYZ REPUBLIC

Usenova A.A., Makimbetov E.K.

Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

In childhood, the most common tumor is oncological and hematological disease – acute leukemia. In general, this tumor can be detected in one third of pediatric patients. Due to the influence of various carcinogens, both external and internal, such as hereditary or genetic, the incidence of acute leukemia tends to increase. Among acute leukemias, a special place is occupied by lymphoid types of neoplasms, which account for almost 70%. Treatment of acute lymphoblastic leukemia is currently a successful model of using targeted chemotherapy, accompanying treatment and the use of highly expensive methods such as bone marrow transplantation and other modern technologies. This made it possible to achieve high survival rates in children with acute lymphoblastic leukemia. In most countries of the world, unfortunately, the results of treatment are very modest and not high. This applies primarily to low-income countries or economically poor States. There are certain peculiarities in the spread of leukemia, for example, boys are more likely to get sick than girls. But the survival rate in boys is worse than in girls, which is due to the biological characteristics of the tumor. The article discusses some aspects of the descriptive epidemiology of acute leukemias developed from a lymphoid source of hematopoiesis. At the same time, areas with the highest and lowest levels of morbidity of children with acute lymphoblastic leukemia were demonstrated.

Keywords: children, acute lymphoblastic leukemia, morbidity, district, region, place of residence, variability

Злокачественные новообразования имеют определенные возрастные особенности, которые проявляются тем, что та или иная опухоль может развиваться в определенные периоды жизни. Большинство опухолей поражает пожилых и реже в детском или юношеском возрасте. Четкая регистрация злокачественных опухолей обычно происходит в экономически развитых странах, или так называемых государствах с высоким уровнем дохода. В странах с низким уровнем дохода, или бедных государствах, уточненной онкологической заболеваемости нет, в том числе по детям. Эпидемиологи обычно опираются на данные канцер-регистров (популяционные регистры) или сведения, полученные из самих онкологических уч-

реждений (госпитальные регистры). В бедных странах, как правило, нет популяционных регистров, и там живут около 90% всего детского населения мира. Если взять в целом, то из всех заболевших раком детей около 80% приходится на бедные страны [1; 2].

В детском возрасте наиболее встречаемой опухолью является онкологическое и гематологическое заболевание – острая лейкемия. В общем, эта опухоль может обнаруживаться у одной трети педиатрических пациентов. Из-за влияния различных канцерогенов, как внешних, так и внутренних, например наследственных или генетических, уровни заболеваемости острыми лейкемиями имеют тенденцию к росту. Среди острых лейкемий особое

место занимают лимфоидные типы новообразований, которые составляют почти 70% и наиболее распространены в младшей возрастной группе детей. Примерно 20-30 детей на 1 миллион детской популяции ежегодно заболевает острым лимфолейкозом (ОЛЛ). Однако, по некоторым эпидемиологическим данным, существует географическая изменчивость при изучении данной патологии. Для бедных стран характерен большой процент населения с молодым составом популяции [3; 4]. Там же соответственно доля больных раком детей очень высокая. В этих же странах, наряду с высокой смертностью от рака, наблюдается значительная летальность от инфекционных заболеваний. Напротив, в США смертность детей от инфекций, как и от рака, низкая, а заболеваемость острой лимфобластной лейкемией колеблется от 25 до 30 на один миллион детской популяции. Самые высокие уровни заболеваемости обнаруживаются в младшей возрастной группе детей. Изменчивость по уровням заболеваемости демонстрируется и по расовой принадлежности. Например, заболеваемость детей с ОЛЛ наиболее высока среди белых детей (почти в два раза выше), чем среди черных детей [5; 6]. Если рассмотреть частоту ОЛЛ по регионам, то также может наблюдаться изменчивость или вариабельность, например в Мехико заболеваемость ОЛЛ составила почти 85%, а педиатрическим острым миелолейкозом – 15%. При этом в Мехико зарегистрирован рекордно высокий стандартизованный показатель заболеваемости (почти 50 на 1 миллион) [7].

Некоторые расовые группы имеют высокие темпы прироста заболеваемости. Так, описано увеличение заболеваемости детей с ОЛЛ среди испаноязычных белых детей, у которых уровни увеличиваются по 3% в год. Примечательно, что рост заболеваемости выявлен в подростковом возрасте (15-19 лет) [8].

Во многих эпидемиологических обзорах, касающихся описательной или дескриптивной статистики, имеются данные о показателях заболеваемости и смертности от рака у детей во многих странах мира, в том числе в Южной и Центральной Азии. В этом регионе в 2012 году было выявлено и зарегистрировано почти 500 тысяч случаев лейкемий (все возрасты), что составило 3,2% в общей структуре онкологической заболеваемости. Относительно высокая заболеваемость острой лейкемией была отмечена в Иране, Казахстане, Шри-Ланке и Узбекистане: 3,6, 3,2 и 3,0 на 100 000 соответственно. Самые низкие показатели заболеваемости лейкемиями у детей были за-

регистрированы в Бангладеш и Бутане, с показателями 0,8 и 0,9 на 100 тысяч детской популяции, что, возможно, связано с большим недоучетом.

Целью нашего исследования было изучение некоторых закономерностей распространения острого лимфобластного лейкоза у детей в Киргизии.

В описательном эпидемиологическом исследовании были определены показатели заболеваемости и смертности детей от лейкозов в странах Юго-Центральной Азии. Эти данные были извлечены из Глобального проекта по борьбе с раком. В Юго-Центральной Азии в 2012 году было зарегистрировано 1 514 027 случаев рака, из которых 480 267 случаев (3,2%) были связаны с лейкемией. Самые высокие показатели заболеваемости лейкемией были зарегистрированы в Иране, Казахстане, Шри-Ланке и Узбекистане с соотношением 3,6, 3,2 и 3 случая на 100 000 человек соответственно, по сравнению с самыми низкими показателями заболеваемости в Бангладеш и Бутане, с коэффициентом 0,8 и 0,9 случая на 100 000 человек соответственно у детей в возрасте до 14 лет [9].

Материал и методы исследования

В качестве материала были использованы впервые выявленные дети с острой лимфобластной лейкемией, которые были изучены по данным Госпитальных регистров г. Бишкека и г. Оша. Всего с 2006 по 2016 год было зафиксировано 308 детей с ОЛЛ. Возраст больных составил от 0 до 15 лет. При рассмотрении соотношения по полу мальчиков было 192, а девочек – 116. Для морфологической верификации использовались данные пункции костного мозга, диагноз ОЛЛ ставили при наличии 20% и более бластных клеток в миелограмме, а также по результатам цитохимии. Для правильной классификации также использовалась методика иммунофенотипирования. Анализированы грубые (интенсивные) и подогнанные под мировой стандарт специальные показатели заболеваемости детей с острым лимфобластным лейкозом на 1 миллион детской популяции (до 15 лет). В республике детская популяция составила около 2 миллионов человек, или 30%.

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели по возрасту с интервалом 5 лет при лимфобластном типе лейкоза распределились следующим образом: самые высокие рейтинги зарегистрированы в возрасте от 0 до 4 лет, где они зафиксированы на уровне 22,4 на 1 миллион. В следующих

возрастных категориях, а именно 5-9 лет и 10-14 лет, рейтинги или показатели были несколько ниже (16,6 и 13,9 соответственно). Интенсивный показатель заболеваемости ОЛЛ, полученный в среднем за год, был зафиксирован на уровне 17,9 на 1 миллион.

Специальный показатель, приспособленный к мировому стандарту, был отмечен на уровне $5,6 \pm 0,1$ на 1 миллион. Несовпадение данных показателей отражает выраженное несоответствие республиканского и мирового стандартов. В Киргизии детское население составляет до 30% и более от всей популяции, тогда как в странах Запада или США, Австралии преобладает более старшее по возрасту население. Анализ показал, что среди зарегистрированных пациентов в 192 случаях составили лица мужского пола (62%), тогда как в 116 случаях (38%) это были лица женского пола.

В административно-территориальной структуре страны имеются семь областей, среди которых самыми большими по численности являются Ошская, Джалал-Абадская и Чуйская области. В этих областях проживает примерно по одному миллиону человек, где детское население составляет более одной трети от всей популяции. Меньше всего людей проживает в западной части страны, а именно в Таласской области, где население не превышает 300 тысяч человек. Относительно немногочисленными и горными регионами являются Нарынская и Иссык-Кульская области.

Больше всего детей с острой лимфобластной лейкемией было выявлено в двух южных областях (Ошской и Джалал-Абадской), где было равное количество – по двад-

цать процентов. В столице республики г. Бишкеке было зарегистрировано девятнадцать процентов детей, а в Чуйской области – пятнадцать процентов. Эти четыре региона возглавляли список по абсолютному числу в списке первичных случаев изучаемой патологии. В граничащей с соседними республиками – Узбекистаном и Таджикистаном – Баткенской области было зарегистрировано 5,5%. Менее пяти процентов больных детей с ОЛЛ было выявлено в горной Нарынской области (рис. 1).

При расчете интенсивных или грубых показателей заболеваемости высокие показатели заболеваемости были получены в г. Бишкеке (20,8 на 1 миллион детей). Примерно такой же уровень был зарегистрирован в Джалал-Абадской области (20,08).

На уровне 15-16 на 1 миллион детей были отмечены показатели в Иссык-Кульской, Нарынской и Таласской областях. Несколько выше был зафиксирован показатель в Чуйской области (17,27). В Баткенской области был зарегистрирован самый низкий уровень по республике (11,5). Картограмма демонстрирует уровни заболеваемости острой лимфобластной лейкемией (рис. 2).

За анализируемый промежуток времени (11 лет) 103 ребенка проживали в урбанизированной среде, что составило 33,2%, тогда как большинство впервые выявленных пациентов были сельскими обитателями (207, или 66,8%). В принципе, это имеет свое объяснение, так как республика больше принадлежит к аграрной или сельскохозяйственной, не промышленной сфере. В селах проживает 2/3 населения страны.

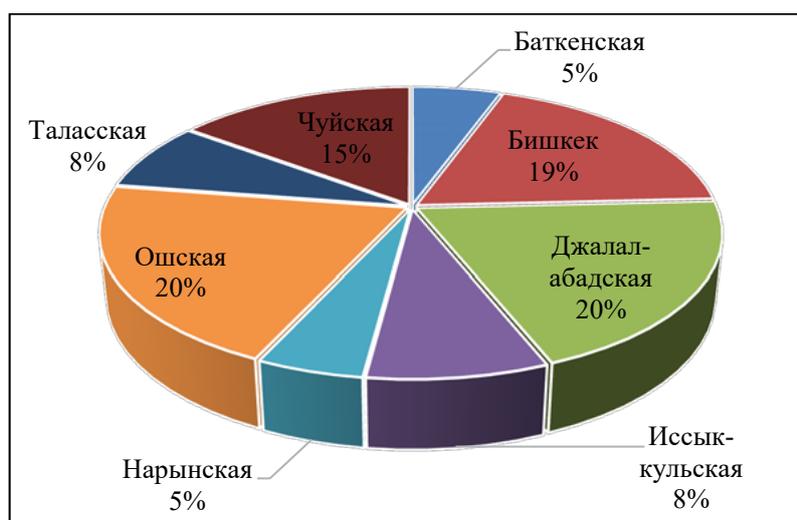


Рис. 1. Доля зарегистрированных случаев острой лимфобластной лейкемии у детей (2006-2016 гг.)

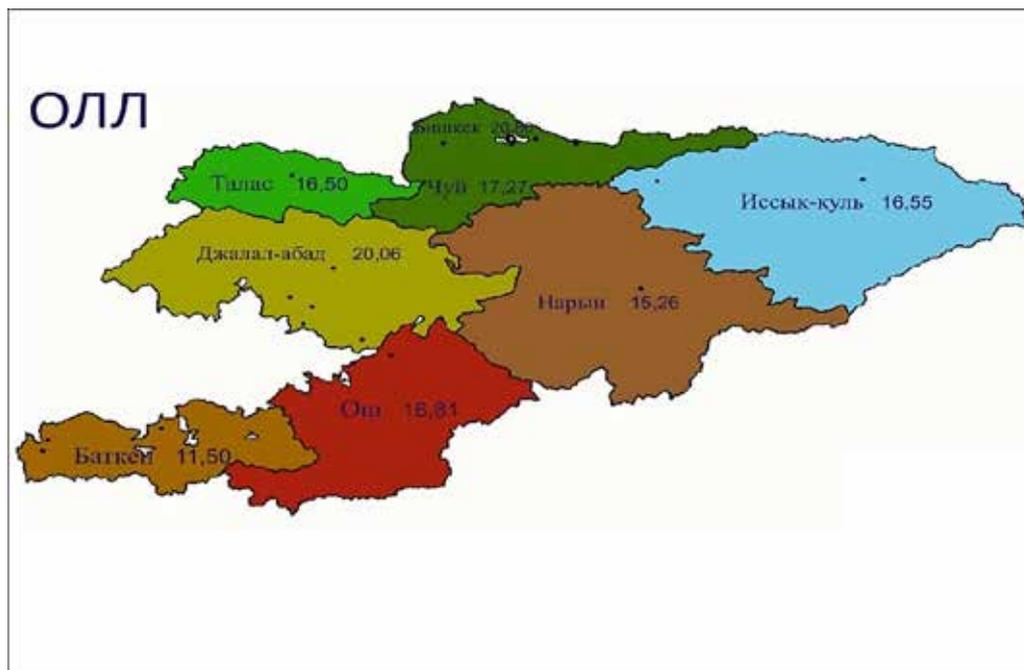


Рис. 2. Уровни заболеваемости детей острой лимфобластной лейкемией по областям Киргизии (2006-2016 гг.)

Таблица 1

Повозрастные показатели заболеваемости ОЛЛ в зависимости от условий проживания

Возрастная категория	Городская среда			Сельская среда		
	Абсолютные значения	В процентах	Показатель по возрасту	Абсолютные значения	В процентах	Показатель по возрасту
0 – 4	47	45,6%	22,57	98	47,3%	22,34
5 – 9	30	29,1%	17,08	61	29,5%	16,43
10 – 14	26	25,2%	15,93	48	23,2%	13,05

Нами были подсчитаны уровни заболеваемости в этих регионах, где условия проживания отличались. Оказалось, что на уровень заболеваемости острой лимфобластной лейкемией проживание в селе или в городе не влияло. Уровни заболеваемости были примерно одинаковыми: в городе он был равен 18,8, а в селе 17,6. При математическом сравнении средних значений статистической достоверности не было ($p > 0,05$).

Высокие уровни заболеваемости относительно других данных были отмечены в возрастной группе до 5 лет, причем в двух популяциях (городской и сельской). Таблица 1 ярко демонстрирует это, где отражены уровни заболеваемости у мальчиков и девочек.

Но их значения при сравнении были не достоверными.

В средней группе 5–9 лет величина заболеваемости острой не миелобластной лейкемией в городской популяции составила 17,1, а в сельской – 16,4.

Уровни заболеваемости ОЛЛ в группе старшего возраста были ниже, чем в группе младшего возраста, но не сильно отличались от уровней, полученных в среднем возрасте.

При анализе заболеваемости по регионам мира нами получена географическая изменчивость в распространении ОЛЛ у детей, что отражено в таблице 2.

Рекордно высокие показатели продемонстрированы в Мехико (45,9), в Соединенных Штатах Америки среди белых детей (34,7), а также в Дели (41,2).

Таблица 2

Сравнительная заболеваемость детей ОЛЛ в различных регионах мира

Регионы	Показатель заболеваемости на 1 миллион детей	Источник, авторы
США (SEER)	34,7	Jessica L. Barrington-Trimis и др. (2017)
Мехико (Мексика)	45,9	María Luisa Pérez-Saldivar и др. (2011)
Дели (Индия)	41,2	Bashar A. (2016)
Алматы (Казахстан)	29,2	Khazaei Z. и др. (2020)
Москва (Россия)	31,7	Аргунова Е.Ф. и др. (2018)
Коста-Рика	41,2	Magrath I. и др. (2017)
Австралия	38,2	Magrath I. и др. (2017)
Германия	37,5	Magrath I. и др. (2017)
США (белые)	42,3	David A. Siegel и др. (2017)
США (черные)	20,2	Linabery A.M. (2008)
Китай (Гянжин)	19,8	Bao P.P. и др. (2012)

Высокие уровни заболеваемости детей ОЛЛ зарегистрированы в Мексике (Мехико) с показателем 45,9 на 1 миллион детского населения, США среди белого населения (42,3). Также высокие показатели заболеваемости отмечены в Коста-Рике и Индии [10]. В других государствах мира, в том числе в Киргизии, уровни заболеваемости ОЛЛ у детей были не высокими [11; 12].

Заключение

Как наиболее распространенная опухоль детского возраста острый лейкоз представляет актуальную проблему в детской онкологии. Распространение острых лейкозов в мире не одинаковое, с более или менее выраженными различиями. Так, выявлены регионы с рекордно высокими уровнями, как, например, в некоторых частях Южной и Северной Америки. Традиционно низкие уровни зарегистрированы в странах Азии. В Киргизской Республике, с относительно своеобразными климато-географическими особенностями, заболеваемость детей ОЛЛ была относительно низкой (менее 20 на миллион детского населения). Тем не менее в некоторых южных регионах страны, где экологическая обстановка не совсем благополучная, показатель заболеваемости был относительно выше, чем в других регионах. Неравномерность распространения лейкозов в мире, в том числе в Киргизстане, требует научного объяснения и адекватной интерпретации. В первую очередь это необходимо для первичной профилактики злокачественных новообразований у детей, в том числе острого лимфобластного лейкоза.

Необходимы более углубленные эпидемиологические назначения с использованием аналитических методов, в частности методом «случай-контроль», для того чтобы выяснить истинные причины возникновения и развития лейкозов.

Список литературы

1. Seyedeh Mahdiah Namayandeh, Zaher Khazaei, Moslem Lari Najafi, Elham Goodarzi, and Alireza Moslem. GLOBAL Leukemia in Children 0-14 Statistics 2018, Incidence and Mortality and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN Sources and Methods. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020. Vol. 21(5). P. 1487–1494. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.5.1487.
2. Jessica L. Barrington-Trimis, Myles Cockburn, Catherine Metayer, W. James Gauderman, Joseph Wiemels, and Roberta McKean-Cowdin. Trends in Childhood Leukemia Incidence Over Two Decades from 1992–2013. *Int. J. Cancer.* 2017. Vol. 1. No. 140(5). P. 1000–1008. DOI: 10.1002/ijc.30487.
3. Magrath I., Steliarova-Foucher E., Epelman S. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. P. 104–116. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70008-1.
4. Togo B, Traore F, Togo AP, Diakitè A.A., Traoré B., Touré A., Coulibaly Y., Traoré C.B., Fenneteau O., Sylla F., Dumke H., Diallo M, Diallo G., Sidibé T. et al. Epidemiology and prognosis of childhood cancers at Gabriel-Toure Teaching Hospital (Bamako, Mali). *Med. Sante Trop.* 2014. Vol. 24. P. 68–72.
5. Linet M.S., Brown L.M., Mbulaiteye S.M. Check D., Ostroumova E., Landgren A., Devesa S.S. International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0-19 years. *Int J. Cancer.* 2016. Vol. 138. No 8. P. 1862-1874.
6. Libby M Morimoto, Marilyn L Kwan, Kamala Deorasansingh, Julie R Munneke, Alice Y Kang, Charles Quesenberry, Jr., Scott Kogan, Adam J de Smith, Catherine Metayer, Joseph L Wiemels. History of Early Childhood Infections and Acute Lymphoblastic Leukemia Risk Among Children in a US Integrated Health-Care System. *Am J. Epidemiol.* 2020. Vol. 189 (10). P. 1076–1085.
7. Pérez-Saldivar M.L., Fajardo-Gutiérrez A., Bernáldez-Ríos R., Martínez-Avalos A., Medina-Sanson A., Espinosa-Hernández L., Flores-Chapa J., Amador-Sánchez R., Peñalo-

- za-González J.G., Alvarez-Rodríguez F.J., Bolea-Murga V., Flores-Lujano J., Rodríguez-Zepeda M.D.C., Rivera-Luna R., Dorantes-Acosta E.M., Jiménez-Hernández E., Alvarado-Ibarra M., Velázquez-Aviña M.M., Torres-Nava J.R., Duarte-Rodríguez D.A., Paredes-Aguilera R., Del Campo-Martínez M., Cárdenas-Cardos R., Alamilla-Galicia P.H., Bekker-Méndez V.C., Ortega-Alvarez M.C., Mejía-Arangure J.M. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011. Vol.17. No 11. P.355. DOI: 10.1186/1471-2407-11-355.
8. David A. Siegel, S. Jane Henley, Jun Li, Lori A. Pollack, Elizabeth A. Van Dyne, Arica White. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia – United States, 2001–2014. *Weekly*. 2017. Vol. 66 (36). P.950–954.
9. Khazaei Z, Goodarzi E, Adineh HA, et al. Epidemiology, incidence, and mortality of leukemia in children early infancy to 14 years old of age in South-Central Asia: A Global Ecological Study. *J. Compr. Ped.* 2020. Vol. 10. P.82258. DOI: 10.5812/compreped.82258.
10. Bashar A. Incidence and pattern of childhood cancers in India: Findings from population-based cancer registries. *Indian J. Cancer*. 2016. Vol. 53. P. 511-512.
11. Аргунова Е.Ф., Кондратьева С.А., Харабаева Е.М., Ядреева О.В., Николаева С.А., Протопопова Н.Н., Алексеева С.Н., Евсеева С.А., Бурцева Т.Е., Баланова В.С. Эпидемиология острых лейкозов у детей Республики Саха (Якутия) // *Якутский медицинский журнал*. 2018. № 3 (63). С. 63-66.
12. Bao P.P., Zheng Y., Wu C.X., Peng P., Gong Y.M., Huang Z., Fan W. Population-based survival for childhood cancer patients diagnosed during 2002–2005 in Shanghai, China. *Pediatr Blood Cancer*. 2012. Vol. 59. P. 657–661.