

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСШАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ**

На правах рукописи

УСЕНОВА АСЕЛЬ АБДУМОМУНОВНА

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ В КЫРГЫЗСТАНЕ**

14.01.12-онкология

диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

д.м.н., проф. **Макимбетов Э.К.**

БИШКЕК 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА I	16
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ.....	16
1.2 ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ	26
1.3 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ	39
ГЛАВА II.....	51
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.2. МЕТОДЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	53
2.3. МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	63
ГЛАВА III	71
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У	
ДЕТЕЙ В КЫРГЫЗСТАНЕ	71
3.1 ГРУБЫЕ И СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМ	
ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ	71
3.2 ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В	
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ	76
3.3 ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОСТРОГО	
ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА	78
3.4 ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО	
ЛЕЙКОЗА	82
ГЛАВА IV.....	91

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ В КЫРГЫЗСТАНЕ	91
4.1 Грубые и стандартизованные показатели заболеваемости острым миелобластным лейкозом.....	91
4.2 Показатели заболеваемости острым миелобластным лейкозом в зависимости от половой принадлежности	95
4.3 Территориальные особенности распространения острого миелобластного лейкоза.....	98
4.4. Этнические особенности распространения острого миелобластного лейкоза.....	102
ГЛАВА V	109
ОБЩАЯ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ.....	109
5.1. Характеристика среднего возраста пациентов с ОЛЛ.....	109
5.2 Характеристика пациентов с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от некоторых гематологических показателей.....	113
5.3 Клинико-гематологические показатели у больных детей с острым миелобластным лейкозом.....	120
5.4 Сравнительная характеристика гематологических показателей у детей с ОЛЛ и ОМЛ.	122
ГЛАВА VI.....	131
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРИ ЛЕЙКОЗАХ.....	131
6.1 РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНА XRCC1 ARG399GLN И P53 ARG72PRO.....	131
6.2 Связи и взаимосвязи генотипов по видам лейкозов и в зависимости от пола.....	138
6.3. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ПОЛА С ГЕНОТИПАМИ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ ...	142
ГЛАВА VII.....	148

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕНОТИПА.....	148
7.1. ВЫЖИВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ	148
7.2 ВЫЖИВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ	155
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	160
ВЫВОДЫ.....	175
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	177
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	178

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ASR – age-standardized rates;
- Arg – arginine (аргинин);
- CI – confidence interval;
- EBV – Epstein-Barr virus;
- Gln – glutamine (глутамин);
- OR – odds ratio;
- IARC – International agency for research on cancer;
- Pro – proline (пролин);
- RFLP – restriction fragment length polymorphism;
- SRR – standardized rate ratio;
- s.e. – standard error;
- VAR – variance;
- XRCC – X-ray cross-complementing group;
- АЭС – атомная электростанция;
- БДЭ – бромированные дифенил эфиры;
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
- ДИ – доверительный интервал;
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
- ЗН – злокачественные новообразования;
- МАИР – Международное агентство по исследованию рака;
- МДС – миелодиспластический синдром;
- ОМП – однонуклеотидные полиморфизмы;
- ОЛ – острый лейкоз;
- ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз;
- ОМЛ – острый миелобластный лейкоз;
- ОР – относительный риск;
- ПАУ – полиароматические углеводороды;
- ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов;

ПБДЭ – полибромированные дифенил эфиры;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

СД – синдромом Дауна;

ХЛЛ – хронический лимфолейкоз;

ХМЛ – хронический миелолейкоз.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы: Одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, в частности детской онкологии, продолжает оставаться проблема острых лейкозов. Острые лейкозы это злокачественные опухоли, возникающие из кроветворных клеток, характеризующиеся поражением костного мозга. Субстрат опухолевой ткани представлен бластными клетками, которые могут быть дифференцированы цитохимически, иммунологическими поверхностными маркерами и с помощью цитогенетических методов [17, 21,23].

Злокачественные новообразования кроветворной ткани относятся к числу наиболее распространенных форм опухолей, имеющих особое социальное значение, так как часто встречаются у детей и лиц молодого возраста, что обуславливает необходимость поиска эффективных способов борьбы с данными заболеваниями, в том числе основывающихся на результатах эпидемиологических методов исследования.

Структура встречаемости острых лейкозов в значительной степени зависит от возраста. Так, в возрастной группе до 15 лет соотношение острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ): острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) составляет 4:1, в возрастной группе от 15 до 35 лет - 1:1,5, а в возрастной группе старше 35 лет - 1:8. В возрастном периоде от 2 до 5 лет, когда формируется так называемый младенческий пик возрастной заболеваемости острым лейкозом мальчики болеют чаще, чем девочки. В возрасте 10—13 лет заболеваемость острым лейкозом имеет примерно одинаковый уровень [27,31]. Первый пик заболеваемости ОЛЛ отмечается в возрасте 3 - 4 лет, повышение заболевания у взрослых отмечается приблизительно в 40-50 лет, пик заболеваемости в 84 года [8]. Вероятность диагностики ОЛЛ у 50-летнего человека составляет 1 к 125 000, а для 70-летнего - 1 к 60 000. Соотношение между мужчиной и женщиной равно 1:4. В Европе ежегодно диагностируется

10 000 новых случаев ОЛЛ среди взрослых с показателем заболеваемости у мужчин 1,3 и 0,9 у женщин. По данным Национального ракового института показатель заболеваемости ОЛЛ (2010-2014гг.) в США составил 1,7 на 100 000 населения [101, 115, 117].

Заболеваемость ОМЛ составляет в среднем 2,3–2,4 случая на 100 000, этот показатель постепенно увеличивается к 75 годам. Хотя ОМЛ наиболее часто встречается у взрослых, он может наблюдаться и у детей (обычно в первые 2 года жизни). Для 50-летнего человека возможность развития ОМЛ составляет 1 к 50000, а для 70-летнего – 1 к 7000. Этот тип лейкоза чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин. В США показатель заболеваемости ОМЛ по результатам статистических данных национального ракового института за 2010-2014 гг. составил 4,2 на 100 000 населения [159, 160].

Клиническая картина острого лейкоза очень вариабельна и в настоящее время отсутствует четкое представление о молекулярно-генетических механизмах, вовлеченных в клиническое проявление течения заболевания. Процесс онкогенеза включает патологические изменения как на молекулярном, так и на клеточном уровнях, так для лейкозных клонов характерны различные нарушения клеточного гомеостаза, в результате дестабилизации структуры генома и дисбаланса процессов пролиферации и апоптоза. Стремительное развитие исследований роли апоптоза и пролиферации в развитии злокачественных новообразований, стимулировали разработку новых лечебно-диагностических мероприятий при заболеваниях кроветворной системы [9,271].

Установление молекулярных механизмов действия различных ферментов, структуры генома человека, животных и растений явилось основополагающей революцией в биологии, которая оказывает значительное влияние на развитие медицины XXI века. Открываются тысячи генов, устанавливается их функциональное значение и роль при различных заболеваниях, появляются уникальные возможности для выяснения причины многих наследственных и онкологических заболеваний, для мониторинга влияния окружающей среды,

ождается стремительное развитие фармакогенетики и прогностической медицины.

Геномная медицина, наука, находящаяся на стыке современной клинической медицины и молекулярной генетики, связывает заболеваемость с индивидуальными генетически обусловленными особенностями человека. Учитывая потребности современной онкогематологии, назрела необходимость изучения не только факторов внешней среды, но и генетических факторов, как один из пусковых механизмов развития злокачественных новообразований, как фактор прогноза и ответа на проводимую терапию [180209,228].

Предрасположенность к развитию злокачественных новообразований и опухолевая прогрессия модифицируются аллельными вариантами генов, контролирующих деление, апоптоз клеток и эксцизионную репарацию ДНК. В их число включаются однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) dup16bp (11951-11966), G12141C и G13494A *rem p53*, deB2bp (794-825) гена *CCR5*, G28152A гена *XRCC1* и A35931C гена *XPB*. Генные полиморфизмы принято считать конститутивными признаками стволовых кроветворных клеток, но прогрессия лейкозных клонов может сопровождаться переходом гетерозиготных генотипов в гомозиготные. Сведения о подобных изменениях генотипического профиля генов *p53*, *CCR5*, *XRCC1* и *XPB* при остром лейкозе у детей в литературе не представлены. Кроме того, отсутствуют данные о взаимосвязи полиморфных вариантов этих генов с исходами терапии острого лимфолейкоза детского возраста. При изучении ассоциации полиморфизма с развитием лейкоза у детей, уровень спонтанного апоптоза ассоциирован с динамикой течения заболевания и может быть использован в качестве самостоятельного фактора прогноза результата терапии [14,80, 97, 99, 151, 162].

При острых лейкозах нарушения прежде всего связаны с повреждениями генов-супрессоров, в частности гена TP53, выполняющим функцию супрессора образования злокачественных клеток (антионкоген) (транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл). При сравнении

связи мутации генов TP53 и *XRCC1* у больных с дебютом острого лимфобластного лейкоза и здоровых детей, выявлена более высокая частота встречаемости гомозиготных диких генотипов интрона 3 и интрона 6. А в формирование острого лимфобластного лейкоза в раннем детском возрасте вовлечены аллели генов *XRCC1*, *XPB* и *CCR5*, увеличивающие риск развития острого лимфобластного лейкоза. [98,173, 201, 207, 230, 232, 236].

Результаты многоцелевых исследований показали, что полиморфизм Arg72Pro гена TP53 ассоциируется с повышенной восприимчивостью к раку в некоторых опухолевых участках, главным образом гепатокарциномы. Для некоторых очагов опухолей качество исследований было связано с размером генетической ассоциации, главным образом при раке шейки матки, головы и шеи, желудка и легких. Однако качество исследования существенно не объясняло наблюдаемую гетерогенность. Метарегрессия показала, что существенная часть наблюдаемой гетерогенности ответственна за этническую, аллельную частоту и метод генотипирования. Результаты показывают, что этническая принадлежность и гистологические и анатомические участки могут модулировать пенетрант Arg72Pro в отношении восприимчивости к раку. Этот метаанализ означает важность для большего количества исследований с хорошим качеством и что ковариант, ответственный за гетерогенность, должен контролироваться, чтобы получить более убедительный ответ о функции Arg72Pro при раке [22,54,253].

По данным Francisco G. и др. при изучении влияние мутации гена TP53 из всех исследуемых пациентов, только в 8% были выявлены изменения генотипа, однако полученные результаты показали, что мутации гена TP53 у пациентов ОЛЛ не влияют на гематологический ответ при проведении химиотерапии, но четко коррелирована связь с ранним рецидивом заболевания и низким показателем выживаемости [132].

XRCC1 (X-ray cross-complementing group) был обнаружен при изучении репарации ДНК в клетках яичника EM9 у японских хомячков. Данный белок

является важным регулятором системы эксцизионной репарации ДНК возникших в результате ионизирующей радиации и воздействия алкилирующих агентов. Сам XRCC1 не имеет какой-либо известной каталитической активности, однако белок способствует эксцизионной репарации взаимодействуя с ДНК-лигазой III с COOH-конца и ДНК-полимеразой β с NH₂-конца. Кроме того XRCC1 регулирует активность AP-эндонуклеазы, полинуклеотидкиназы и поли (ADP-рибоза) полимеразы [85,88].

Единого мнения по данным литературных источников относительно роли полиморфизма Arg399Gln гена XRCC1 в канцерогенезе нет, однако изменения в данном полиморфном локусе гена предрасполагают их носителей к ряду онкологических заболеваний. Формирование неполноценных белков обеспечивают аллели претерпевшие мутацию и приводящие к изменению специфической активности. Аллели гетерогенно распространены в различных популяциях, что отражается на расовых/этнических особенностях распространения лейкозов и других злокачественных новообразований, 1% арабов, 5-8% белого населения и до 30% азиатской расы имеют гомо/гетерозиготность по мутантным аллелям гена XRCC1 [88].

Большинство исследований, показало связь полиморфизма Arg399Gln гена XRCC1 с риском развития острого лейкоза, в частности лимфобластного. Мета-анализ целью которого явилось исследовать связь генетического полиморфизма гена XRCC1 и острого лимфобластного лейкоза, показал, что относительный риск развития ОЛЛ у детей для аллеля Arg399Gln гена XRCC1 по сравнению с аллелем Arg составил 1,35 (95%CI, 1.16-1.57; P<0.0001). А также различные этнические группы с различным полиморфизмом генов, имеют различную степень вероятности развития злокачественного новообразования [14,15]. При сравнении аллеля 194Trp и Arg399Gln гена XRCC1 в риске развития острого лимфобластного лейкоза, индивидуумы с Arg399Gln гена XRCC1 и гаплотипом С показали ассоциированную связь с увеличением риска развития острого лейкоза особенно у детей азиатской

национальности (OR 2,11. 95%CI, 1.50-2,97: P<0.0001). В сравнении, у лиц кавказской национальности не выявлено связи полиморфизма изученного гена с риском развития ОЛЛ, ХМЛ и ХЛЛ. [120, 125, 153, 163].

Таким образом, в настоящий момент, мы видим стремительное развитие генетических методов исследования, как один из факторов прогноза и стратегически важный пункт выбора тактики лечения пациента. Изучение распространенности и молекулярно-генетических особенностей, возможных причин и патогенетических факторов развития лейкозов, постепенное накопление и научный анализ полученных фактов способствуют совершенствованию организации онкологической помощи населению, изысканию наиболее эффективных путей общественной и личной профилактики, являясь одним из стратегически важных вопросов в планировании и работе онкологической службы в целом.

Цель исследования. Целью настоящего исследования является определение эпидемиологических и молекулярно-генетических особенностей острых лейкозов у детей в Кыргызстане.

Задачи исследования

1. Изучить уровни и структуру заболеваемости острыми лейкозами у детей в Кыргызстане в период с 2006 по 2016 гг. (10 лет);
2. Изучить данные о заболеваемости острыми лейкозами в зависимости от возраста, пола, этнического происхождения, от территории и условий проживания (город, село);
3. Рассчитать показатели выживаемости острым лейкозом у детей в Кыргызстане;
4. Определить частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов XRCC1 и TP53 у детей с острыми лейкозами;
5. Идентифицировать ассоциации полиморфных локусов, статистически значимо влияющих на развитие острых лейкозов.

Научная новизна. Представлен эпидемиологический анализ заболеваемости острыми лейкозами у детей в Кыргызской Республике, с отражением основных эпидемиологических характеристик в зависимости от возраста, пола, национальности и условий проживания.

Впервые в Кыргызстане определены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов XRCC1 и TP53 у детей страдающих острым лимфобластным и миелобластным лейкозом. Проведена идентификация полиморфных локусов генов Arg399Gln гена XRCC1 и Arg72Pro гена TP53, а также статистически достоверно определен риск развития острого лейкоза. Определена клиническая значимость наличия полиморфизма изученных генов и их связь с основными клиническими характеристиками.

Впервые изучены молекулярно-генетические особенности острых лейкозов, что в дальнейшем сделает возможным адекватный выбор лечения и как следствие, улучшение показателей выживаемости и безрецидивного периода.

Научно-практическая значимость. Практическая ценность данной работы заключается в том, что она позволит создать основную базу для определения групп повышенного риска среди детского населения республики, что позволит разработать программы профилактики детского населения, основанные на формировании групп риска по результатам не только эпидемиологических, но и генетических исследований.

Результаты полиморфизмов изученных генов, позволяют дальнейшее более глубокое изучение генетического статуса пациентов, а также расширяет возможности генетического консультирования. Изучение молекулярно-генетических особенностей позволит проводить терапию с учетом генетических изменений, что существенно повлияет на показатели безрецидивного периода и выживаемости.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Заболеваемость острыми лейкозами в Кыргызстане среди детского населения неравномерная;
2. Имеется географическая, повозрастная и этническая вариабельность в распространении острых лейкозов среди детского населения республики;
3. Показатели выживаемости зависят от варианта лейкоза;
4. При исследовании генотипов Arg/Arg, Arg/Pro и Pro/Pro гена p53 Arg72Pro у детей с ОЛЛ и ОМЛ статистически значимых различий не выявлено (z-критерий < 1,0);
5. Частота генотипов гена XRCC1 Arg399Gln может быть предиктором прогноза при остром лимфолейкозе у детей, что может быть учтено при выборе тактики лечения.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на межотделенческой конференции кафедры хирургических болезней Международной высшей школы медицины, кафедры онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского университета, в качестве постерного доклада на педиатрическом онкологическом форуме (VIVA St.Jude Forum Pediatric oncology, Сингапур, 2018), в качестве постерного доклада на Международной конференции в Глазго, Великобритания (2018 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival), XVII Международном междисциплинарном форуме молодых ученых «Наука и общество: размышления, взгляды и возможности» (г.Москва 2018), республиканской научной конференции «Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке» (г.Бишкек, 2018 г.), научно-практической конференции молодых ученых «Инновации в сфере медицинской науки и образования» (г. Чолпон-Ата, 2018).

Личный вклад автора. Все материалы необходимые для проведения данного исследования были проработаны непосредственно автором: на этапах

постановки цели и задач, проведения исследования. Статистическая обработка и анализ полученных данных был выполнен автором лично.

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 30 научных работ, из них 10 в журналах рекомендуемых ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения; двух глав, включающих обзор литературы и материалы и методы исследования; 7-и глав собственных наблюдений; заключения; выводов; практических рекомендаций и списка использованных источников (267), из которых 45 на русском и 162 на иностранных языках. Диссертация изложена на 207 страницах, иллюстрирована 68 таблицами и 41 рисунками.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологические аспекты острых лейкозов

Гемобластозы это – опухолевое заболевание кроветворной и лимфатической ткани. Основными признаками гемобластозов является злокачественный рост кроветворной и лимфоидной тканей, нарушение клеточной дифференцировки. Они объединяют две группы бластоматозных поражений кроветворной системы: лейкозы и гематосаркомы. Лейкозы и лимфомы объединяет гистогенетическое родство исходных кроветворных клеток и взаимный переход: лейкозы могут сопровождаться опухолевыми разрастаниями вне костного мозга, а прогрессирование лимфомы и ее диссеминация приводят к поражению костного мозга.

Острый лейкоз заболевание впервые описанное Вирховым Р. в 1985 г. и представлено клиническими случаями и данными аутопсии, данное заболевание продолжительное время трактовалось, как стремительное и тяжелое течение хронического процесса. Лишь в 1889 г. острый лейкоз был признан самостоятельной нозологической единицей, и в дальнейшем в связи со стремительным развитием морфологический и цитологических методов исследования, острый лейкоз стал отражать не временные, а морфологические различия [23, 43,63].

Острые лейкозы относятся к клональным опухолевым заболеваниям и обладают следующими характеристиками:

1. Нарушение дифференцировки,
2. Неконтролируемая пролиферация бластных клеток,
3. Концентрация в костном мозге и периферической крови незрелых клеток.

Согласно клоновой теории, рост популяции лейкозных клеток происходит из одной родоначальной клетки и активно пролиферирующие клетки прямо пропорционально воздействуют на скорость роста опухолевого

клона. Такие факторы как популяция с ограниченной продолжительностью жизни и скорость гибели клеток, так же воздействуют на активность опухолевого процесса. При достижении определенной массы опухолевым конгломератом, происходит снижением дифференцировки нормальных стволовых клеток и их нормальная функциональная активность. Клиническая картина будет зависеть от степени инфильтрации костного мозга недифференцированными (бластными клетками) и экстрамедуллярного распространения процесса [27,43,54].

Лейкоз представляет собой гетерогенную группу гемопоэтических раковых заболеваний, которая включает в себя ряд разнообразных и биологически различных подгрупп. Изучение распространенности лейкоза во всем мире и исследование различных закономерностей заболеваемости, чтобы разъяснить объяснительные факторы, которые могут поддерживать профилактические меры и планирование ресурсов здравоохранения, является основной целью эпидемиологического исследования. Оценка глобальной заболеваемости лейкозом в соответствии с четырьмя основными подтипами, стратифицированными по возрасту и полу, один из важных вопросов на пути достижения цели.

В структуре злокачественных новообразований острый лейкоз составляет 2-3% и в среднем 3-5 случаев на 100 000 населения. Из них 75% случаев встречается у взрослого населения и 25% у детского. У взрослого населения старше 40 лет 80% случаев представлены миелоидными формами, а у детей до 75-80% лимфоидными.

Наблюдения в период с 2003 по 2007 гг. с включением в анализ 717 863 случая лейкоза по данным «Рак на пяти континентах» том X (CI5-X), включающий в себя данные из 290 реестров рака в 68 странах, также данных Международного агентства по исследованию рака (IARC's GLOBOCAN) (2012 гг. было изучено более 350 000 новых случаев лейкоза), показал значительные региональные и этнические различия в заболеваемости лейкоза

[206,220,224,227]. Наиболее низкие показатели заболеваемости отмечается в странах Африки и Средней Азии, относительно более высокая заболеваемость в Китае, Японии, США, Европе. Самые высокие показатели заболеваемости лейкозом для обоих полов были получены в Австралии и Новой Зеландии (ASR на 100 000 11,3 у мужчин и 7,2 у женщин), Северной Америке (10,5 у мужчин и 7,2 у женщин) и в Западной Европе (9,6 лет у мужчин и 6,0 у женщин), а самая низкая была в Западной Африке (1,4 у мужчин и 1,2 у женщин) [26,49,84,89,93,96,104,134,135,137,138,242,244,265,].

Согласно оценкам GLOBONCAN (<http://globocan.iarc.fr>) ежегодно в Индии регистрируется более 25 000 детей с диагнозом злокачественного новообразования, и около 9 000 из них с лейкозом. Из всех регионов Индии наиболее высокие показатели заболеваемости лейкозом у мальчиков (0 до 14 лет) получены в наиболее густо заселенных районах Ченнай и Дели, 56,2 и 51,1 на 1 млн. детского населения, наименьшие значения в Ахмадабаде 13,0 на 1 млн. детского населения. У девочек (0 до 14 лет) высокие показатели отмечены в Ченнай и Мумбаи, 36,3 и 28,3 на 1 млн. населения, соответственно и наименьшие показатели также в Ахмадабаде [82,87].

В России показатели заболеваемости лейкозами вариабельны, наиболее высокие показатели заболеваемости зарегистрировали в Пензенской (11,2 на 100 000 мужчин и 7,7 на 100 000 женщин) и Мурманской (10,4 и 10,3 на 100 000 соответственно) областях. Наименьшие показатели отмечаются у мужчин в Приморском и Хабаровском краях (2,4—3,1 на 100 000) и у женщин в Калмыкии, Саратовской, Еврейской автономной и Магаданской областях (1,4—2,3 на 100 000) [3,7,17,25,26,27,31,38,52].

В республике Казахстан, как и в других странах мира, за последнее десятилетие отмечается тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей. В 2006 году в различных регионах республики зарегистрировано до 550 случаев злокачественных новообразований у детей, в процентном соотношении из них 40-45% составили гемобласты (220-250

случаев в год), наибольший удельный вес в структурном отношении принадлежит лейкозам (185 до 220 случаев в год). Анализ заболеваемости с 1997 по 2006 гг. показал постепенный рост с 7,2‰ (в 1997 г.) до 8,7‰ в 2006 г. В отношении заболеваемости лейкозами, показатель заболеваемости у детей в республике Казахстан за исследуемые годы повысился с 2,8‰ (1997 г.) до 3,2‰ в 2006 г., а частота лейкозов у детей в структуре злокачественных новообразований составляла $32,0 \pm 0,34\%$ [47,48]. В отношении лейкозов у детей, так и в отношении всех злокачественных новообразований у детей в республике Казахстан выявлена территориальная вариабельность, сравнительно высокие показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями получены в Кызылординской (15,8‰), Павлодарской (14,5‰), Восточно-Казахстанской (9,8‰), Западно-Казахстанской (9,1‰) и Атырауской (8,9‰) областях, а также в гг. Астаны (10,8‰) и Алматы (9,4‰). Показатели заболеваемости в других регионах Казахстана были более низкими и составляли от 4,6‰ (Акмолинская) до 7,0‰ в Южно-Казахстанской области [48,68].

В республике Таджикистан, относящейся к постсоветскому пространству, за период с 200 по 2009 гг. зарегистрировано 961 случай острым лейкозом, при распределении в зависимости от возрастной категории до 14 лет (детское население) было зарегистрировано 44,3% случаев. Стандартизованный показатель заболеваемости острым лейкозом в целом по республике составил 2,04 на 100 000 населения.

В Таджикистане, как и на территории Казахстана имеются регионы с более высоким радиационным фоном, при сравнении заболеваемости в регионах с высоким радиационным фоном (г. Худжанд, г. Табашар, г. Чкаловск, Гафуровский и Файзабадский районы) по сравнению с другими районами, были отмечены более высокие показатели заболеваемости, составив в среднем 2,57 на 100 000 населения [6,69].

На Украине большая часть территорий подвергшаяся радиоактивному заражению после чернобыльской катастрофы стала зоной повышенного риска, особенно в отношении острых лейкозов у детей. На настоящий момент заболеваемость лейкозами среди детей Украины не превышает показатели заболеваемости в странах Западной Европы, составляя 4,0 на 100 000 населения [19,74].

Число новых случаев на 100 000 населения в год в США составляет 1,7 для ОЛЛ и 4,0 для ОМЛ, аналогичная картина характерна для стран с высоким экономическим развитием, как например Германия 5,2 случая ОМЛ и 1,6 ОЛЛ (2010 гг.) Великобритания 4,5 ОМЛ и 1,0 ОЛЛ [122,192]. Показатели, как правило, выше у мужчин, чем у женщин с общим соотношением мужчин и женщин 1,4. У детей острый лимфобластный лейкоз был основным подтипом во всех изученных странах и характеризовался бимодальным возрастом. Распространение подтипа было более разнообразным у взрослых с относительно большей долей хронического лимфоцитарного лейкоза в большинстве европейских и североамериканских стран, тогда как уровень острого лимфобластного лейкоза оставался относительно высоким среди взрослых в отдельных южноамериканских, карибских, азиатских и африканских популяциях [49,57,64,89,96,135,161].

В Канаде злокачественные новообразования являются второй ведущей причиной смерти детей, после несчастных случаев. Острые лейкозы из всех зарегистрированных случаев новообразований в Канаде составляют 32,0%. Для лейкозов средний показатель прироста заболеваемости с 1992 по 2010 гг. составил 0,6% в год, а показатель смертности снижается в среднем на 3,5%. Стандартизованный показатель заболеваемости лейкозом у детей от 0 до 14 лет составляет в Канаде 52,0 на 1 млн. детского населения [144].

По результатам 2017 г. в Австралии было зарегистрировано 719 детей в возрасте 0-14 лет с впервые диагностированным раком (397 мальчиков и 322 девочки. Среди детей в возрасте 0-4 лет среднее число новорожденных детей с

диагнозом рака составили 23,8 мальчика на каждые 100 000 мальчиков, а девочек 20,4 на каждые 100 000 девочек, в возрасте от 5 до 9 лет среднее число новорожденных детей с диагнозом рака составляет 11,9 мальчика на каждые 100 000 мальчиков и 9,6 девочек на каждые 100 000 девочек, в возрасте 10-14 лет среднее число новорожденных детей с диагнозом рака составляет 13,2 мальчика на каждые 100 000 мальчиков и 11,8 девочек на каждые 100 000 девочек. Стандартизованный показатель заболеваемости составил 152 на 1 млн. населения. Лейкозы составили треть злокачественных новообразований у детей. Показатели острого лимфобластного лейкоза в возрастной категории младше 14 лет составили 4,2 на 100 000 населения [84,137].

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) согласно эпидемиологическим данным встречается преимущественно у детей до 15 лет и средний возраст пациентов составляет 10 лет. В течении данной патологии отмечается два пика заболеваемости, первый, так называемый «младенческий пик» зарегистрированный в возрасте от 2 до 4 лет (в США более 90 случаев на 1 млн детского населения ежегодно), составляющий в среднем 50% и второй пик в возрасте старше 60 лет. Этим объясняется 90% частота встречаемости у детей именно лимфобластной формы острого лейкоза [43,126,139]. В Российской Федерации заболеваемость острыми лейкозами у детей стабильна и занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, составив $3,17 \pm 0,39$. В Соединенных штатах Америки показатель заболеваемости острыми лейкозами у детей так же отмечается в возрасте 1 до 4 лет, с показателями заболеваемости 8,4. Ежегодно в США регистрируется 41 случай на 1 млн детского населения в возрасте от 0 до 14 лет и примерно 17 случаев на 1 млн детского населения в возрасте 15 до 19 лет. Приблизительно 3100 детей и подростков в возрасте моложе 20 лет заболевают ежегодно. В Мексике показатель заболеваемости лейкозами составил 57,6 на миллион детского населения (95% CI, 46.9, 68.3), острый лимфобластный лейкоз составил 85,1% из всех зарегистрированных случаев (49,5 на 1 млн

детского населения), а острый миелобластный лейкоз 12,3% (6,9 на 1 млн детского населения) [17,26,31,76,96,105,117,129,138,159,178,179,199,206,241].

В Европе наблюдаются четкие географические особенности распределение различных вариантов лейкозов, острый лимфобластный лейкоз составляет до 80% лейкозов среди детского населения в возрасте 0-14 лет. Ежегодно регистрируется до 40 случаев на миллион детского населения в странах западной Европы и до 30-35 случаев в странах восточной Европы, наименьшие показатели (менее 20 на миллион) в странах Африки [122,155,234,].

Острый миелобластный лейкоз в детском возрасте встречается до 20% случаев среди всех лейкозов, составляя 5,6 случаев на миллион детского населения в год. Заболеваемость злокачественными опухолями детей в России за период 2008-2012 гг. составила 125 на 1 млн. детского населения, возрастной пик заболеваемости приходится на возраст от 0 до 4 лет. В частности заболеваемость острым миелоидным лейкозом в возрасте 0-4 лет составила 6,1, а в возрасте 15-17 лет 3,7 на 1 млн. детского населения. Стандартизованный показатель заболеваемости составил 4,7 [8,12,17,23].

В Корее по данным национального статистического бюро (Korean National statistics office) грубый показатель заболеваемости острым миелоидным лейкозом в период с 1999 по 2012 гг. составил 3,7 на 100 000 населения, а показатель смертности на 100 000 населения составил 2,0, по предполагаемым расчетам показатель смертности к 2032 году должен снизиться до 1,3 на 100 000 населения [147]. В Европе показатель заболеваемости острым миелоидным лейкозом у детей в возрасте 0-14 лет составил 7,1 на 1 млн. детского населения. По данным противоракового общества в Канаде (Canadian cancer society, <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/leukemia-childhood/statistics>) 1,445 канадским детям был поставлен диагноз лейкоза с 2009 по 2013 гг., из них 1130 детей ОЛЛ из которых 59 умерло и 180 ОМЛ (57 умерло).

При сравнении показателей заболеваемости острыми лейкозами в зависимости от принадлежности по полу, заболеваемость ОЛЛ, особенно Т-клеточного варианта, выше у мальчиков, чем в девочек, однако в первый период жизни (до 1 года) заболеваемость у девочек выше, чем у мальчиков. В случаях ОМЛ, существенных отличий в заболеваемости у мальчиков и девочек не было [192,144,233].

Исследование эпидемиологической характеристики острых лейкозов в зависимости не только от географического расположения и возрастных особенностей, но и этнической принадлежности является одним из основных вопросов изучения эпидемиологов, позволяющее всесторонне представить эпидемиологическую картину.

При изучении заболеваемости острым лейкозом в зависимости от этнической принадлежности у детей в период с 1990 по 2012 гг., наиболее высокие показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом были получены у белых детей испанского происхождения (стандартизованный показатель заболеваемости 1,32), несколько ниже показатели у азиатских и афроамериканских с показателями заболеваемости 0,91 и 0,55, соответственно. В целом показатель заболеваемости с 1990 по 2012 гг. увеличился на 1,1%, у детей испанского происхождения также на 1,1%, афроамериканцев и азиатов на 1,9%. В отличие от острого лимфобластного лейкоза при остром миелобластном лейкозе показатель заболеваемости не показал значительной разницы при изучении расовых/этнических особенностей. С 1990 по 2012 год общий уровень заболеваемости ОМЛ оставался стабильным, но увеличился среди выходцев из Латинской Америки (ежегодный процент повышения = 1,2%), женщин (ежегодный процент повышения = 1,0%), латиноамериканских женщин (ежегодный процент повышения = 2,3%) и латиноамериканских женщин в возрасте от 15 до 19 лет (ежегодный процент повышения = 3,4 %). На протяжении всего периода детства заболеваемость ОЛЛ среди афроамериканских детей составляет примерно половину от заболеваемости

кавказских детей, а в первые несколько лет жизни уровень заболеваемости ОМЛ среди афроамериканских детей составляет примерно одну треть от уровня среди кавказских детей; однако у афроамериканских детей ≥ 3 лет более высокие показатели, чем у кавказцев [135,144,218].

Имеется большое количество исследований о низких показателях выживаемости среди чернокожих детей, однако информация о детях из других расовых и этнических групп, таких как испаноязычные и азиатские ограничена. Данные ретроспективного когортного исследования детей с ОЛЛ, получивших лечение согласно современным терапевтическим протоколам детских онкологических групп, с целью определения результатов выживаемости по расовому и этническому происхождению пациентов, показал, что статистически значимая разница в выживании по этническому признаку ($P < .001$). Показатели пятилетней безрецидивной выживаемости составили: азиатские, $75,1\% \pm 3,5\%$; белый, $72,8\% \pm 0,6\%$; Латиноамериканец, $65,9\% \pm 1,5\%$; и черный, $61,5\% \pm 2,2\%$. Многомерный анализ показал, что по сравнению с белыми детьми у чернокожих и латиноамериканских детей были худшие результаты, а у азиатских детей были лучшие результаты после корректировки известных факторов риска. Более низкие результаты среди чернокожих детей были наиболее очевидны среди пациентов со стандартными факторами риска (относительный риск, 2,0; 95% доверительный интервал 1,6-2,5), тогда как более низкие результаты у выходцев из Латинской Америки (ОР, 1,4; 95 % ДИ, 1,2-1,6) были наиболее очевидны среди пациентов с высоким фактором неблагоприятного прогноза. У азиатских детей были лучшие результаты, чем среди всех расовых и этнических групп среди пациентов с высоким риском (5-летняя безрецидивная выживаемость, $90,9\% \pm 6,1\%$). Расовые и этнические различия в общей и безрецидивной выживаемости сохраняются среди детей с ОЛЛ, которые получают современную терапию с учетом прогноза [89,108,113,194,214]. Данные исследования позволяют в будущем сделать

акцент при формировании групп риска и лечения на причинах различного ответа на проводимую терапию и возможно фармакогенетике заболевания.

По данным эпидемиологических исследований З.П.Камарли, Макимбетова Э.К., М.Г.Василевского, С.И. Игисинова и других ученых указывают на периодический рост уровня онкопатологии в Кыргызстане. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в Кыргызстане составил в 2011 г. - 90,4 на 100 тысяч населения, в 2012 г. - 89,1, в 2013 г. - 89,6, в 2014 г. - 95,1 и в 2015 г. - 91,7. Отмечается рост заболеваемости по республике в целом, а также некоторым регионам: в Ошской, Таласской областях и г.Ош. По остальным регионам отмечается некоторое снижение данного показателя [2,13,36].

В 60-ые годы в СССР начаты первые работа по изучение эпидемиологической ситуации лейкозов, по данным официальных источников показатель заболеваемости гемобластозами в 1967 году составил 2,7, и 4,8 в 1970 на 100 000 населения (Миррахимов М.М., Раимжанов А.Р.). По данным Э.К. Макимбетова за период 1983-1997 гг. в Кыргызстане зарегистрировано 531 случай лейкозов (все формы) у детского населения, составив 30,3% из всех заболевших, показатель заболеваемости составил 20,3 на 1 млн. детского населения, что соответствовало в тот момент заболеваемости таких стран, как Индия и Египет. При сравнении возрастных особенностей лейкозов, наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в возрасте 0-4 лет у проживающих в городе, по сравнению с сельскими жителями. Так, показатель заболеваемости у мальчиков в возрасте 0-4 лет, проживающих в городе составил 29,8 и 18,1 у проживающих в сельской местности. У девочек заболеваемость в возрасте 0-4 лет в городе составила 19,4 и в сельской местности 16,5. При характеристике острого лейкоза, наиболее высокие показатели заболеваемости у мальчиков зарегистрированы в возрасте 0-4 лет со значением 23,5, а для девочек в возрасте 10-14 лет со значением 20,7 [2,30,36,42,55,56].

Заболеваемость злокачественными новообразованиями постепенно растет во всем мире, данный рост обусловлен в первую очередь мутагенным воздействием канцерогенных агентов окружающей среды. Однако, учитывая, рост детской онкопатологии, необходимо уделить особое внимание тератогенезу и онкогенезу, как пусковым факторам развития острых лейкозов. С учетом эпидемиологических исследований этнических особенностей, можно сделать выводы, что факторы влияющие и провоцирующие данные различия, могут быть результатом воздействия канцерогенных агентов и/или генетической особенности.

1.2 Факторы риска возникновения острых лейкозов

Географические различия в лейкозах могут быть частично объяснены качеством и доступом к системам здравоохранения, связанным с уровнями ресурсов, хотя, вероятно, существует роль этиологических факторов, в том числе взаимодействия генов и окружающей среды. Наблюдаемая бимодальная картина может быть обусловлена различными факторами риска, влияющими на разные возрасты, и может включать генетический компонент.

Данные эпидемиологических исследований указывают на существенные различия в зависимости от возрастных, этнических и национальных особенностей, что является результатом постоянного воздействия мутагенных факторов, как пусковой механизм в развитии данной патологии

1. Генетически обусловленные факторы:

- Синдром Дауна
- синдром Блума
- анемия Фанкони
- атаксия-телеангиэктазия
- синдром Клайнфелтера
- несовершенный остеогенез
- синдром Вискотта - Олдрича
- лейкоз у близнецов

- комбинированный врожденный иммунодефицит
 - Носители конституционной транскрипции Робертсона, которые включают хромосомы 15 и 21, специально и сильно предрасположены к развитию iAMP21 ОЛЛ;
 - Нейрофиброматоз;
2. Химические:
 - бензол
 - пестициды
 - гербициды
 - алкилирующие агенты (хлорамбуцил, мельфалан);
 3. Предрасполагающие гематологические расстройства (миелодисплазия, апластическая анемия);
 4. Пренатальное воздействие рентгеновских лучей;
 5. Постнатальное воздействие высоких доз облучения;
 6. Предыдущее лечение химиотерапией;
 7. Неустановленные факторы (чаще всего) [10,27,29,46,66,112,127,140,148,200,216,249,258].

Химические факторы. Экзогенные факторы, являются одним из наиболее значимых факторов в развитии острой лейкемии и представляет несомненный теоретический и практический интерес. Результаты многочисленных многоцентровых исследований указывают на непосредственную связь профессиональных вредностей, воздействующих на родителей и риском развития острого лейкоза у детей. Так у детей, родители которых работают продолжительное время в текстильной, химической, резиновой промышленности, а также имеющие тесный контакт с ПАУ, бензином или растворителями повышенный риск развития острого лейкоза. По данным И.И. Балашевой и др. 2010 г. представлена статистически достоверная связь лейкоза с природными и климатическими факторами окружающей среды,

коэффициенты корреляции составили (-,099, -71, +64) (медь, никель и сумма окислов редкоземельных элементов) [7,20,172,187,229].

По данным многоцентровых исследований выявлено большое количество химических канцерогенных агентов находящихся в окружающей среде, используемые в производстве бытовых приборов, вызывающие гематотоксический эффект в результате поражения иммунной системы и вызывая структурные изменения ДНК и, как следствие, повышая риск развития злокачественных новообразований, в частности острых лейкозов [97,227]. Так например, полибромированные дифенил эфиры (ПБДЭ)-это группа веществ, которые до недавнего времени применялась в производстве различных бытовых предметов. Перекрестное исследование подростков проведенное в Нидерландах выявило, что высокая концентрация ПБДЭ ассоциировано со снижением количества лимфоцитов. По данным исследования Mary H.Ward, Joanne S. Colt и др. 2014 г. количество ПБДЭ в составе домашней пыли влияет на риск возникновения острого лимфобластного лейкоза. Существенное увеличение риска развития ОЛЛ характерно для БДЭ-196 (OR=2,1; 95% CI: 1.1, 3.8), БДЭ-203 (OR=2,0; 95% CI: 1.1, 3.6), БДЭ-206 (OR=2,1; 95% CI: 1.1, 3.9) и БДЭ-207 (OR=2,0; 95% CI :1.03, 3.8) [95,181,243,262,263].

Канцерогенное воздействие на развивающийся организм оказывают и лакокрасящие изделия, Freedman et al. (2001) провели исследование по борьбе с заболеваниями 640 субъектов, чтобы изучить взаимосвязь между родительскими хобби (краски, лаки) и риском развития ОЛЛ, пренатальное воздействие лакокрасящей продукции имело статистически значимую связь с риском развития ОЛЛ (> 4 комнаты) (OR = 1,7, 95% ДИ, 1,1-2,7 и при наличии растворителей OR = 4.1, 95% ДИ, 1.1-15.1) [133,150,158,248,266].

По данным Международного консорциума детской лейкемии (Childhood Leukemia International Consortium), включающее в себя данные 13 исследований о воздействии пестицидов на организм матери во время беременности (8236 случаев) и отцов, в ближайшее время беременности (8169 случаев) и

контрольные группы (более 14 тысяч случаев), относительный риск развития ОЛЛ при воздействии пестицидов во время беременности составил 1,01 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,78, 1,30) и для отцовского воздействия в период зачатия 1,20 (95%, CI: 1,06, 1,38). При остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) относительный риск (ОР) при материнской экспозиции во время беременности составлял 1,94 (ДИ 1,19, 3,18) и для отцовского воздействия около концепции 0,91 (ДИ 0,66, 1,24). Результаты значительного повышения риска развития ОМЛ у потомства с материнским воздействием пестицидов во время беременности согласуется с показателями предыдущих исследователей [77,104,131,202,216,231,239,259]. Также обнаружили небольшое увеличение риска ОЛЛ с отцовским воздействием в период зачатия, которое, по-видимому, было более очевидным у детей, диагностированных в возрасте пяти лет или более, и детей с Т-клеточным ОЛЛ, что вызывает интересные вопросы о возможных механизмах.

По данным литературных источников, широкомасштабно на территории стран постсоветского пространства использовались пестициды для борьбы с вредителями хлопчатника и других сельскохозяйственных культур. В 1989-1990 годы в республике Узбекистан с этой целью использовались 85 000 тонн пестицидов, что соответствует в среднем 20 кг/га земли, а в областях Ферганской долины — 50 кг/га земли (в Соединенных Штатах Америки и в России эти показатели составляли 1,2 кг/га), что привело к экологической катастрофе, особенно в областях Ферганской долин. Кроме того, в Андижанской области в годы Второй Мировой войны и после неё добытые урановые руды из горы Майлисай Кыргызстана транспортировались в город Андижан и оттуда направлялись в другие регионы Советского Союза. В период с 1950 по 1980 гг. на станции Андижана привозили большое количество пестицидов и оттуда развозили по регионам Ферганской долины и как результат подобных действий в 2012 г. в связи с повышением радиационного уровня выше положенной нормы, данный центр был закрыт. По результатам

исследования с 2001 по 2010 гг. показатель заболеваемости на 100 000 населения в Андижанской области составил 13,8 %, в Самарканде 12,3 %, в Бухаре 9,1 %, в Намангане 8,1 %. В том числе в первом пятилетии (2001-2005 гг.) взрослых больных лейкозами — 323 человека (40,1 %) во втором пятилетии (2006-2010 гг.) — 482 (59,9 %) больных, при сравнении показателей заболеваемости наглядно видно, что заболеваемость в каждом пятилетии увеличивается в среднем в 1,5 раза. Среди детей эти цифры также как у взрослых возросли: в 1-м пятилетии 61 (42 %) больной, во 2-м пятилетии — 84 (58 %), что на 16 % больше [1,62].

Экспериментальные и эпидемиологические исследования, направленные на изучение канцерогенного эффекта курения, проведенные МАИР, статистически обосновали, что курение является одним из главных этиологических и пусковых факторов развития злокачественных новообразований. Процент риска курения при различных нозологических единицах различен, однако, остается неоспоримым факт причины курения 80-85% всех случаев рака легкого, пренатального и постнатального курения [28,37].

Мультивариабельный регрессионный анализ влияния пренатального парентерального активного курения и постнатального пассивного курения детей в целом, не показал определенных существенных ассоциаций с риском развития ОЛЛ и ОМЛ. Тем не менее, дети с историей пренатального курения в сочетании с послеродовым пассивным курением имели 1,5-кратный повышенный риск развития ОЛЛ (95% CI: 1,01-2,23) по сравнению с пациентами без истории курения (ОР для дооперационного или послеродового курения были близки к единице). Этот совместный эффект наблюдался для В-клеточного предшественника ОЛЛ с t (12; 21) (OR = 2,08; 95% CI: 1,04-4,16), но не с высоким гипердиплоидным В-клеточным ОЛЛ. Аналогичным образом, пассивное курение ребенка ассоциировалось с повышенным риском развития

ОМЛ с структурными изменениями хромосом ($OR = 2,76$, 95% CI: 1,01-7,58), но не анеуплоидией [200,202].

Мета-анализы исследования отцовского курения, в том числе результаты австралийского исследования причин острого лимфобластного лейкоза у детей и результаты предыдущих исследований, относительный риск развития 1,15 (95% доверительный интервал: 1,06, 1,24) для любого отцовского курения в течение времени зачатия ребенка и 1,44 (95% доверительный интервал: 1,24, 1,68) для курения ≥ 20 сигарет в день в то время [28,205].

Употребление марихуаны матерью до и во время беременности связано с риском развития острого миелобластного и лимфобластного лейкозов у ребенка. Несмотря на небольшой размер выборки, результаты исследования детской онкологической группы (Children's Cancer Group) показали 10-кратное повышение риска развития ОМЛ, связанного с употреблением марихуаны матерью непосредственно перед или во время беременности. В связи с тератогенным эффектом марихуаны у животных, авторы предположили также лейкогенное воздействие на плод самостоятельно либо с кофактором [102,142].

Воздействие медикаментозных препаратов, является также, одним из факторов канцерогенного воздействия на организм плода в период его формирования. Несколько исследований Wien W., Shu et al (2002) обнаружили, что использование витаминов во время беременности (отношение шансов $[OR] = 0,7$, 99% доверительный интервал $[CI]: 0,5-1,0$) и добавок с железом ($OR = 0,8$, 99% CI: 0,7-1,0) ассоциирована со снижением риска развития ОЛЛ. Однако, употребление амфетаминов или диетических таблеток и препаратов, воздействующих на психику до и во время исследуемой беременности было связано с повышенным риском развития ОЛЛ у ребенка, особенно среди детей, у которых оба родителя сообщили об использовании этих препаратов ($OR = 2,8$, 99% CI: 0,5-15,6 для амфетаминов или диетических таблеток, $OR = 1,8$, 99% CI: 1,1-3,0 для лекарств, воздействующих на психику). Стратифицированные анализы показали, что материнское использование

антигистаминных препаратов или аллергических средств и применение препаратов, воздействующих на психику, было тесно связано с развитием ОЛЛ у ребенка, тогда как модели ассоциации между ОЛЛ у ребенка и отцовское использование лекарственных препаратов не влияло на иммунофенотипическую подгруппу ОЛЛ [183,267].

Как вариант воздействия химических препаратов, стресса и других сопутствующих факторов, было исследования влияние на развитие острого лейкоза после проведения операции кесарева сечения. Детская онкологическая группа (Children's oncology group) провела исследование детей рожденных с помощью оперативного вмешательства, в результате исследований выявлено увеличение точечной оценки для ассоциации между оперативным вмешательством и риском развития ОЛЛ (OR и CI: 1.52 [1.02, 2.25]). В то же время, ассоциации между оперативным вмешательством и риском развития ОМЛ не получено (OR and CI: 1.02 [0.64, 1.62]). Полученные данные позволяют продолжать исследование, для определения истинной причины и выявления основных механизмов воздействия [190].

В исследовании воздействия такого мяса, как хот-доги, ветчина, бекон или колбас на риск развития лейкозов у детей, нет однозначного ответа, однако, во всестороннем исследовании Kwan и др. обнаружена положительная ассоциация между употреблением в течении первых двух лет жизни таких фруктов, как апельсины, бананы и апельсиновый сок и риском снижения острых лейкозов [169].

Shu et al. (1996) изучил влияние потребления алкоголя на риск развития лейкемии у детей, начиная с 1 месяца и до конца беременности. Риск ОМЛ с потреблением алкоголя матерью (OR = 2,6, 95% ДИ, 1,4-5,1) был почти в два раза выше, чем риск ОЛЛ. Исследования показали повышенный риск развития ОМЛ, особенно среди младенцев, связанный с употреблением алкоголя матерью во время беременности. Употребление алкоголя отцом ребенка не влияет на риск развития острого лейкоза. Данные исследования позволяют

дальнейшее исследование комплексного воздействия на организм диетического фактора [107,239,258].

Ионизирующая радиация. Ионизирующая радиация, несмотря на всевозможные методы защиты, продолжает оставаться причиной практически всех форм злокачественных новообразований. По данным некоторых исследователей, риск заболеваемости острым лейкозом повышен у детей, родители которых связаны с ядерной или радиационной промышленностью. Риск возрастает также при наличии на рабочем месте высокого электромагнитного излучения [4,41,60].

В результате аварии на Чернобыльской АЭС из поврежденного реактора выделились различные изотопы (йод (^{131}I), цезий (^{137}Cs , ^{134}Cs) и стронций (^{90}Sr)), загрязняющие почву, растительность и грунтовые воды части Восточной Европы и Союза Советских Социалистических республик (ныне независимых государств Беларуси, России и Украины). Острые внешние воздействия ионизирующего излучения были этиологически связаны с наблюдаемым увеличением риска всех типов лейкоза, за исключением хронического лимфоцитарного лейкоза; риск наибольший для острого миелобластного лейкоза, особенно в отношении лейкозов у детей (в частности младенческих лейкозов), в то время, как риск развития лейкозов у взрослого населения оказался статистически не существенным [4,19,60,185,208].

При анализе цитологических вариантов ОМЛ, характерных для различных регионов Украины, выявлена закономерность в виде увеличения относительного количества вариантов из более зрелых клеток-предшественников миело- и монобластов (M4, M5). При изучении различий в зависимости от пола выявлено, что у мужчин радиационно-загрязненных областей доля вариантов M4 и M5, составила 84,1%, а в условно чистых областях 85,9%, для женщин характерна та же тенденция. Четко прослеживается зависимость частоты возникновения данных вариантов от уровня радиационного фона территорий, плотность которого постепенно

снижается в результате распада радионуклидов. Этим можно объяснить разницу в распределении отдельных вариантов ОМЛ у жителей Украины в 1991-94 гг. и 2011-2014 гг. с уменьшением количества ОМЛ, представленного вариантом с наименее дифференцированными клетками [19,39,50,51].

По результатам более 50 летних наблюдений доказано повышение показателей заболеваемости острым лейкозом на территории Японии, 45 кратное увеличение заболеваемости среди лиц, находящихся в радиусе действия взрыва, по сравнению с проживающими за пределами действия. Отмечается не только непосредственное, но и отдаленное воздействие на организм человека, это можно судить по сохраняющемуся высокому показателю заболеваемости на протяжении уже более 40 лет. В настоящий момент показатели заболеваемости острыми лейкозами, и другими злокачественными новообразованиями в Японии находятся на таких же высоких позициях. Как страны Западной Европы и США.

Воздействие лучевой терапии на организм человека сохраняется и имеет высокие цифры и в настоящее время. В исследовании К. Bartley и др. (2010 г.) принимали участие дети в возрасте до 14 лет, с диагнозом острый лимфобластный ($n = 711$) или острый миелобластный лейкоз ($n = 116$) в период с 1995 по 2008 год. По результатам исследования риск ОЛЛ был повышен у детей, подвергшихся трех и более кратному воздействию рентгеновских лучей в послеродовом периоде ($OR = 1,85$, 95% CI 1.12-2.79). Для В-клеток ОЛЛ специфически любая экспозиция (одно или несколько кратное рентгеновских лучей) приносила повышенный риск ($OR = 1,40$, 95% ДИ 1,06-1,86). В отличие от ОЛЛ, при ОМЛ не наблюдалось никаких ассоциаций между числом постнатального рентгеновского облучения и развитием ОМЛ ($OR = 1,05$, 95% ДИ 0,90-1,22) или Т-клеточным ОЛЛ ($OR = 0,84$, 95% ДИ 0,59-1,19). Никаких ассоциаций между воздействием рентгеновского облучения в пренатальном периоде и риском развития ОЛЛ и ОМЛ не выявлено [86,106,197].

По данным ряда ученых, изучающих влияние рентген-диагностики на риск развития острых лейкозов, в целом, внутриутробная тазовая диагностика рентгеновских лучей не была связана с риском развития ОЛЛ у детей (OR, 1,2; 95% ДИ, 0,8-1,7). Детский ОЛЛ, все комбинированные и специфический типы (OR, 1,1; 95% CI, 0,9-1,2), также не были связаны с постнатальными диагностическими рентгеновскими воздействиями. Ни один материнский (OR, 0,9; 95% ДИ, 0,8-1,2), ни отцовский (OR, 1,1; 95% ДИ, 0,8-1,4) диагностический рентгеновский снимок брюшной полости не ассоциировали с риском развития ОЛЛ у детей. Среди множественных сравнений для подгрупп по возрасту, полу и подтипам наблюдается повышенный риск общего количества ОЛЛ среди детей в возрасте 11-14 лет (OR, 2,4, 95% ДИ, 1,1-5,0). Достаточного количества доказательств того, что при внутриутробные диагностические ультразвуковые исследования или рентгеновские лучи были связаны повышенным риском развития ОЛЛ у детей не обнаружено. Небольшое увеличение общего или предварительного риска ОЛЛ для детей в отдельных возрастных группах до очень низкого воздействия ионизирующего излучения после постнатального диагностического рентгеновского облучения может представлять собой случайные находки или предвзятости [238].

Неоднократно предполагалась роль *инфекции* в развитии острых лейкозов. С целью наблюдения и оценкой относительного риска трех герпесвирусных инфекций матерей у детей заболевших ОЛЛ. В исследование было включено потомство 550 000 матерей в Финляндии и Исландии, что сформировало своеобразную когорту для изучения развития ОЛЛ у детей. Для каждой пары материнских паттернов были определены три или четыре пары контрольных материнских пар из национальных регистров населения (изучались антитела к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барра (EBV) и вирусу герпеса человека б). В результате исследования выявлено, что у EBV-иммуноглобулин-G-положительных матерей ассоциировалась с значительным увеличением риска ОЛЛ у потомства (скорректированное отношение шансов =

2,9, доверительный интервал 95%: 1,5, 5,8) [92,139,176]. Исследование инфекции урогенитального тракта в период беременности, показало наличие 0,73 относительного риска развития всех видов острых лейкозов (95% ДИ: 0.38–1.42), и для ОЛЛ и ОМЛ, 0.67 (95% ДИ: 0.28–1.59) и 0.88 (95% ДИ: 0.35–2.19), соответственно.

Однако существует и ряд исследований, поддерживающих теорию о снижении риска развитию острых лейкозов у детей, перенесших вирусные инфекции в раннем возрасте. Erin L Marcotte и его группа обнаружила высокий риск развития ОЛЛ у детей родившихся в весенне-летний и период и перенесших инфекции в возрасте от 9 до 12 месяцев, по сравнению с инфицированными в первые три месяца жизни (ОР 1,11 , 95% ДИ 1,13:1,82 для инфицированных от 9 до 12 месяцев), снижение риска наблюдалось с увеличением порядка рождения среди не испаноязычных белых, но не испаноязычных (OR и 95% ДИ 0,76 [0,59, 096] для четвертого или более высокого порядка рождения среди белых) [79,164,190].

Генетические факторы. В литературы описаны случаи семейные форм лейкозов, острый лейкоз в детском возрасте, является одним из составляющих синдрома семейного рака Ли-Фраумени. При сравнении заболеваемости близнецов, риск заболеваемости чаще у однояйцевых близнецов в возрасте до 1 года.

Если говорить о генетических факторах, то необходимо заострить внимание на так называемом «врожденном лейкозе» у детей, где генетические и канцерогенные факторы оказывают влияние во внутриутробном периоде. Всего 3% гемобластозов от их общего количества определяется в неонатальном периоде. По данным литературных источников всего за последние 15 лет описано не более 200 случаев врожденных лейкозов.

Выделяют всего две больше группы:

1. Пациенты с возрасте до 6 недель-врожденный лейкоз,
2. Пациенты от 6 недель до 1 года-младенческий лейкоз.

Однако, если придерживаться теории моноклонального происхождения опухолевого субстрата, а также учитывая скорость постоянного деления клетки и время от возникновения опухоли до клинического проявления, то любое проявление острого лейкоза до 5 лет, можно считать врожденным [33,72,77,91,130,224].

По данным многочисленных исследований дети с синдромом Дауна (СД) имеют значительно повышенный риск развития лейкоза, в частности ОЛЛ или ОМЛ. Связь риска развития злокачественного новообразования синдрома Дауна, обусловлена в первую очередь 21 хромосомой. У детей синдромов Дауна в 10-20 раз выше риск развития острого лимфобластного и острого миелобластного лейкоза, по сравнению с детьми без синдрома. Дети СД с острым лимфобластным лейкозом часто испытывают более высокий уровень токсичности, связанный с лечением, и более низкую выживаемость без побочных эффектов по сравнению с детьми, не являющимися детьми СД. Дети СД имеют 500-кратный повышенный риск развития подтипа острого мегакариоцитарного лейкоза (M7). Пре-лейкоз, характеризующийся мутацией GATA-связывающего белка 1 (GATA1), поражает до 30% новорожденных синдромом Дауна. В большинстве случаев пре-лейкоз регрессирует спонтанно, однако у одной четверти этих детей будет продолжать развиваться ОМЛ или миелодиспластический синдром (МДС). ОМЛ или МДС, встречающиеся у маленьких детей с синдромом Дауна и соматической мутацией GATA1, в совокупности называют миелоидным лейкозом синдрома Дауна (ML-DS). Эта модель представляет собой важный многоэтапный процесс лейкогенеза, и для определения терапевтических целей для потенциального предотвращения развития лейкоза требуется дополнительное исследование. С помощью генетических и эпигенетических исследований возможно выявление вероятных причин, участвующих в развитии данной патологии [78,111,188,193].

Анализ связи между весом при рождении, внутриутробным развитием и риском детского лейкоза на основании данных западной Австралии с

вовлечением пациентов страдающих ОЛЛ и ОМЛ с момента рождения до 15 лет (с использованием регрессии Кокса) показал, что риск ОЛЛ был положительно связан с долей оптимального веса при рождении - мерой уместности роста плода, особенно среди детей моложе 5 лет; коэффициент риска для увеличения 1-стандартного отклонения в пропорции к оптимальному весу при рождении составил 1,25 (95% доверительный интервал: 1,07, 1,47). Среди детей моложе 5 лет, не классифицированных, как имеющие высокий вес при рождении (определяемый как > 3500 г, $> 3,800$ г, и > 4000 г), увеличение на 1 единицы доли оптимального веса при рождении ассоциировалось с примерно 40% -ным увеличением риска ОЛЛ. Это говорит о том, что ускоренный рост, а не высокий вес при рождении сам по себе, связан с этиологией ОЛЛ. Эти данные согласуются с ролью инсулиноподобного фактора роста I в причинном пути. Выводы для ОМЛ были статистически недостоверными, вероятно, из-за небольшого количества исследуемых случаев [79,100,155,204].

Однако к генетическим факторам необходимо относить не только генетические аномалии самого плода, но и генетическую предрасположенность родителей, их генетический статус. Например, возраст родителей по данным ряда исследователей воздействует на риск развития детского лейкоза, риск детского ОЛЛ был значительно выше среди детей, родившихся, когда их родители были старше; значимые тенденции во всем заболевании связаны с увеличением материнского (> 35 лет, $p < 0,001$) и отцовского (> 40 лет, $p < 0,002$) возраста. Для детей, рожденных от матерей и отцов ≥ 40 лет, относительный риск развития детского лейкоза был 1,97 и 1,45, соответственно [121,171].

В тоже время по данным Adam, M. и др. 2008 риск развития детского лейкоза был статистически ассоциирован с образованием матери ($p=0,001$), профессией (0,0005) и воздействием пестицидов в период беременности ($p=0,005$). Тем не менее, существенной связи с возрастом матери ($p=-,090$), абортами (0,85) и инфекциями не было обнаружено ($p=0,400$) [76,143,149,170,184,219,256].

1.3 Молекулярно-генетические особенности острых лейкозов

Несмотря на то, что имеется значительное количество работ, посвященных взаимосвязи этиологии острых лейкозов с воздействием различных эндогенных и экзогенных факторов, в последнее время акцент в онкоэпидемиологии делается именно на молекулярно-генетические особенности не только лейкозов, но и большинства других локализаций.

Изобретение метода молекулярно-генетического анализа показано, что в большинстве случаев опухолевая трансформация клеток происходит в результате комплекса мутаций. Генетические аномалии изменяют физиологию и биологическое поведение клеток, определяя уровень блока ее дифференцировки. Вследствие этого многие генетические aberrации ассоциированы с определенным иммунофенотипом опухолевой клетки. В дебюте острых лейкозов различные хромосомные аномалии выявляют в 40-60% случаев.

Современная цитогенетика берет свое начало с 1956 года, когда Tjio и Levan установили истинное диплоидное число хромосом в клетках человека, равное 46, и описали основные морфологические характеристики хромосом. В 1960 году был описан первый генетический маркер опухоли - Филадельфийская хромосома (Ph-хромосома). Она была обнаружена исследователями Novell и Hunderford, в метафазных пластинках, полученных при культивировании клеток крови пациентов с хроническим миелоидным лейкозом. Стандартная цитогенетика, в настоящее время, продолжает играть ведущую роль в генетическом анализе опухолевых клеток. Однако, по ряду причин, в 30% случаев не удается получить качественные препараты метафазных пластинок, также методом стандартной цитогенетики не возможно выявить криптические транслокации (например, такие как t(12;21)TEL/AML1) [11,35,53,70,175].

Еще в конце 80-х - начале 90-х годов был сделан вывод о том, что хромосомный анализ является одним из важнейших прогностических методов при гемобластозах, в частности при острых лейкозах. Этот вывод подтвержден

данными больших многоцентровых исследований самых последних лет [187,254,255,260,261,275]. В основе возникновения и развития острого миелобластного лейкоза лежат генетические изменения бластных клеток, от изменения числа и структуры хромосом до мутации генов и нарушения их активности. В 2002 году D.Gilliand предложил «двухударную» теорию патогенеза лейкозов. Согласно этой теории гены, вовлеченные в патогенез острого миелобластного лейкоза делятся на функциональные группы. В первую группу включены гены, мутации в которых вызывают активацию определенных путей сигнальной трансдукции, что приводит к повышенной пролиферации клеток-предшественников. Во вторую группу включены мутации, воздействующие на активность и специфичность факторов транскрипции, приводящие к возникновению блока дифференцировки кроветворных клеток-предшественников [5,27,31,191].

Изменения кариотипа, характерные для острых лейкозов, принято делить на три группы в зависимости от их прогностического значения. Первая группа включает хромосомные аномалии, предвещающие хороший ответ на лечение, в ней доля больных с безрецидивной 5-летней выживаемостью составляет 60-70%. В группе с плохим прогнозом этот показатель не превышает 10-15%. Остальные изменения кариотипа ассоциированы с "промежуточным" ответом на лечение [146,156,189,235,252].

Так, например, филадельфийская хромосома (Ph-хромосома) цитогенетическая аномалия, характеризующаяся делецией или транслокацией 22q11 при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) или транслокация t[4;11] выявляющаяся у 68-81% детей в возрасте до года с помощью молекулярно-биологических методов являются фактором неблагоприятного прогноза. Существует четкая связь наблюдающихся перестроек хромосом с формой острого лейкоза: транслокации 8;21 и 6;9 (p21-23; q33-34) встречаются при миелобластном лейкозе; t(15;17) (q25; q22) - при промиелоцитарном; t(9;11)

(p21-22; q22-24) - при остром монобластном; t(4;11) (q21;q23) - при лимфобластном лейкозе [16,18].

Для острого миелобластного лейкоза примером различных транслокаций является t(8;21) характерная для варианта M₂, t(15;17)-M₃, inv(16)-M₁;M₂, t(9;22)-M₁;M₂, t(6;9)-M₂;M₄, t(9;11)-M₄;M₅, t(8;16)-M₅, inv(3)-M₁;M₂;M₄;M₇, t(3;5)-M₂;M₆. В настоящее время к изменениям кариотипа, имеющим благоприятное прогностическое значение, относят хромосомные транслокации t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q21), t(16;16)(p13;q22) и инверсию хромосомы 16 - inv(16)(p13;q22). В группу цитогенетических изменений, имеющих неблагоприятное прогностическое значение, включают транслокации t(6;9)(p23;q34) и t(9;22)(q34;q13), различные перестройки короткого плеча хромосомы 17 и сложные изменения кариотипа, то есть лейкозы с тремя или более хромосомными нарушениями. Все остальные случаи попадают в группу промежуточного прогноза [16,67,215,221,243,246].

Кроме этого, показана наибольшая общая выживаемость пациентов с делецией 13 хромосомы, средние показатели выживаемости определяются при трисомии 12 хромосомы, крайне неблагоприятно влияют делеции 11 и 17 хромосом. Определение транслокаций del 13q, +12, del 17p, del 11q является крайне желательным перед началом лечения [18,22,71,73].

Для проведения сравнительного анализа генетических aberrаций в Китае и западных странах, системный анализ проводился в когорте из 1346 пациентов с впервые диагностированным ОЛЛ в Китае. У педиатрических пациентов была более высокая частота гипердиплоидии и t(12; 21) (p13; q22) / ETV6-RUNX1, чем у взрослых (P <0,0001); напротив, случаи варианта Ph и Iк6 гена IKZF1 были гораздо более частыми у взрослых пациентов (P <0,0001). При В-ОЛЛ существование Iк6 и BCR-ABL статистически коррелировало (P <0,0001). По сравнению с западными когортами частота t(9; 22) (q34; q11) / BCR-ABL (14,60%) в экспрессии В-ALL и НОХ11 в Т-ОЛЛ (25,24%), по-видимому, была намного выше в китайской в то время как заболеваемость t(12;

21) (p13; q22) / ETV6-RUNX1 (15,34%), по-видимому, была ниже у китайских педиатрических пациентов. Появление гипердиплоидии было намного ниже либо в педиатрической группе (10,61% против 20-38%), либо у взрослых пациентов (2,36% против 6,77-12%) в исследовании, чем в западных отчетах. Кроме того, частота NOX11L2 у взрослых пациентов была намного выше у китайской когорты, чем в западных странах (20,69% против 4-11%). В общем, у китайских пациентов все чаще проявляются более неблагоприятные прогностические факторы, чем у их западных коллег [65,104].

Известно, что злокачественные опухоли, в особенности новообразования у детей, имеют наследственную природу, частота которой встречается в 90% случаев и более. Известно огромное количество генов, которые ответственны за возникновение и развитие детских опухолей, в том числе лейкозов. Большая часть генов и их изменчивость еще до сих пор не изучена. Тем не менее, существует полиморфизм некоторых генов, которые изучены достаточно хорошо при раке легких, молочной железы, колоректальном раке и некоторых других, в том числе лейкозов.

Лейкоз является многофакторным и сложным заболеванием, и генетический эффект считается важным элементом его развития и результаты многих исследований сообщают о влиянии полиморфизма TP53 Arg72Pro на восприимчивость к лейкозам.

Основная функция гена TP53 состоит в регуляции процессов распознавания и проведения сигналов внутри клетки, репарации генома, клеточном делении и смерти, т.е. контроль выполнения программ поведения клеток в различных постоянно изменяющихся условиях (вирусная инфекция, гипоксия). Подавление роста клеток в фазе G1 осуществляется за счет связи с определенным участком ДНК, при альтерации клетки различного генеза p53 блокирует клеточный цикл до устранения нарушений, при этом в поврежденных клетках количество белка p53 возрастает, что блокирует клеточный цикл и создает условия для восстановления цепи ДНК либо

инициирует процесс апоптоза клетки. Недостаток белка p53 приводит к неконтролируемому делению клеток и развитию таких злокачественных новообразований, как рак толстой кишки, пищевода, легкого, молочной железы и лимфоидной системы. Диапазон мутации гена p53 весьма широк, выделяют около 80 полиморфизмов наиболее функционально значимым из которых является Ex4+119 G>C (Arg72Pro, rs1042522), обуславливающий замену гуанина (аминокислота аргинин (Arg) в белке p53) на цитозин (пролин (Pro)) в 72-м кодоне 4-го экзона. Это связано с тем, что аминокислотный остаток в положении 72 входит в состав ДНК-связывающего домена и различаются способностью индуцировать апоптоз и защищать клетки от опухолевой трансформации [81,103,116,120,123,166,217,269].

В 2000 году Nakano et al. впервые провели исследование случай-контроль заболевания и сообщила, что этот полиморфизм может снизить риск развития ОМЛ у японцев [210]. Однако аналогичные результаты не были достигнуты в результате последующих исследований, и связь между TP53 Arg72Pro полиморфизм и восприимчивость к лейкозу по-прежнему противоречива. В исследовании собраны все опубликованные исследования и проведен метаанализ для оценки взаимосвязи между полиморфизмом TP53 Arg72Pro и восприимчивостью к лейкозам (особенно ОМЛ и ОЛЛ). Несмотря на то, что полиморфизм гена TP53 ассоциирован с повышенным риском некоторых злокачественных новообразований, этот метаанализ предполагает, что полиморфизм кодона TP53 72 не может быть независимо связан с чувствительностью к лейкозам, особенно для ОМЛ и ОЛЛ, что оставляет необходимость в проведении более масштабных исследований для изучения связей между генетическими вариантами и различными типами лейкозов [94,168,211,257].

При изучении влияния полиморфизма гена TP53 на риск развития ОМЛ, так же был обнаружен интерактивный эффект, так что двойные гомозиготы MDM2 TT TP53 Arg / Arg и лица, несущие аллель MDM2 G и аллель TP53 Pro,

подвергались повышенному риску t-ОМЛ (леченные пациенты) ($P = 0,009$). Этот интерактивный эффект наблюдался у пациентов, ранее получавших химиотерапию, но не у пациентов, получавших лучевую терапию, а у пациентов с потерей хромосом 5 и / или 7 - у пациентов с аномалиями, связанными с предшествующим воздействием химиотерапии алкилирующими химиопрепаратами [35,45,83,109,123,125,207].

Отношения между полиморфизмом TP53 Arg72Pro и риском развития лейкоза остаются спорными. Исследователи молекулярной лаборатории института исследования рака (Шэньян, Китай) Xin Tian, Shundong Dai и др. провели метаанализ, чтобы точно оценить связь между полиморфизмом TP53 Arg72Pro и лейкоэмическим риском. Для анализа были отобраны 14 исследований случай-контроль, из которых 2 506 случаев и 4 386 контролей. Общие данные не указали значительную связь между полиморфизмом TP53 Arg72Pro и риском развития лейкоза ($OR = 1,09$, $95\% CI = 0,93-1,26$). В анализе подгруппы не наблюдалось никаких значительных ассоциаций с этнической принадлежностью и источником контроля. В заключение, результаты показывают, что в подгрупповом анализе клинических типов повышенный риск наблюдался в подгруппе ОЛЛ, полиморфизм гена TP53 Arg72Pro может увеличить риск развития ОЛЛ ($OR = 1,73$, $95\% ДИ = 1,07-2,81$), но не связан с ОМЛ [253].

В более широком исследовании Stengel A. и др. (2016) с вовлечением в исследование 3307 пациентов с целью изучения влияния мутации гена TP53 на выживаемость, выявлено, что наиболее часто мутации гена TP53 ассоциированы с риском развития острого лимфобластного лейкоза (19%, mut. и del. 6%, только mut. 8%, только del. 5%) и острого миелобластного лейкоза (13%, mut. и del.5%, mut.7%, del.1%) и с меньшей частотой характерна для развития хронического лимфобластного лейкоза (8%). Наличие полиморфизма гена TP63mut +del существенно отрицательно влияет на показатели выживаемости пациентов всех вариантов лейкоза. Однако, при сравнении

показателей выживаемости пациентов с мутациями гена TP53 –мутированный тип и TP53-дикий тип, при проведении цикла химиотерапии frontline hyper-CVAD, при получении более 90% пациентов моноклональных антител, в течении 15 месяцев контроля, показатели выживаемости, и также продолжительность ремиссии существенно не отличалась. Хотя, именно мутированный тип TP53 ассоциирован с более пожилым возрастом пациента, низким количеством тромбоцитов и лейкоцитов, низкой частотой встречаемости Ph-хромосомы и более высокой частотой диплоидности кариотипа.

Особое место принадлежит так называемому гену XRCC1, что означает «X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) gene» или рентген репарируемый комплементарный ген 1 группы. Этот ген локализуется на участке хромосомы 9q 13.31, который кодирует белки, участвующие в основной репарации. Продукты XRCC1 играют важную роль в механизмах действия, выступают в качестве «моста» для восстановления белков и непосредственно ДНК, таких как ДНК-полимераза. Этот белок также имеет BRCA-1 C терминальный домен, который характеризует белки, вовлеченные и ответственные за повреждение ДНК.

По другим данным группа перекрестной комплементации рентгеновской репарации (XRCC) белков, являющаяся важным компонентом эндогенной системы репарации ДНК, закодированной генами XRCC, в настоящее время все чаще рассматривается в качестве "потенциальной цели" в этом отношении. Более того, значительно повышается скорость апоптоза, которая наблюдается у больных раком.

Полагают, что одним из самых важных иницирующих развитие острых лейкозов механизмов является неправильным восстановление двунитевых разрывов ДНК (double-strand DNA breaks) при не гомологичном концевом соединении (non-homologous end-joining). Одним из наиболее важных генов для репарации ДНК, является ген кросс-комплементации рентгеноструктурного

гена 1-й группы (XRCC1- X-ray cross-complementing group), участвующий в восстановительном пути одноцепочечного разрыва ДНК (single-strand DNA breaks) для восстановления разрыва ДНК, базового пути восстановления иссечения, который воздействует на небольшие повреждения, вызванные обычно эндогенными веществами или ксенобиотиками. Кроме того, сообщается, что функция восстановления ДНК может быть модифицирована генетическими полиморфизмами [174]. Это может привести к генетической нестабильности и даже канцерогенезу, если способность к репарации ДНК будет недостаточной. Размер репаративной способности ДНК, модифицированной полиморфизмом гена XRCC1, делает разную наследственную восприимчивость к острому лейкозу в разных популяциях. Регенерирующий белок ДНК XRCC1, также известный как кросс-комплементарный рентгеновский перекрестный белок 1, представляет собой белок, который у человека кодируется геном XRCC1. XRCC1 участвует в репарации ДНК, где он образует комплекс с ДНК-лигазой III. Другими словами, полиморфизмы гена XRCC1 могут быть связаны с острым лейкозом у детей. В области кодирования гена XRCC1 существуют три общих сайта с одним нуклеотидным полиморфизмом, которые представляют собой кодон 399 (экстрон 10, G → A, Arg → Gln), кодон 194 (экстрон 6, C → T, Arg → Trp) и кодон 280 (экстрон 9, G → A, Arg → His) соответственно [32,61,124,136].

Наиболее изученный полиморфизм гена XRCC1 располагается в 399 кодоне около COOH белкового конца, в сайте взаимодействия XRCC1 с поли(ADP-рибоза) полимеразой. Нуклеотидная замена G>A приводит к изменению и замене Arg >Gln, однако, до сих пор не имеется данных о функциональных последствиях такой замены. Замена аргинина на глицин в первичной структуре приводит к конформационным изменениям белка и снижению его активности [268,270].

Был проведен метаанализ для изучения связи между полиморфизмами XRCC1 (Arg399Gln, Arg194Trp и Arg280His) и риском развития ОЛЛ у детей.

По результатам 7 исследований, в которых было в общей сложности 880 случаев и 1311 контролей полиморфизма Arg399Gln, 3 исследований с общим количеством 345 случаев и 554 контрольных групп для полиморфизма Arg280His и 6 исследований с общим количеством 783 случаев и 1180 контролей полиморфизма Arg194Trp соответственно, выявлена статистически достоверная связь между полиморфизмом XRCC1 Arg399Gln и общим риском развития ОЛЛ у детей в при общем анализе популяции (ORadditive model = 1.501, 95% CI 1.112-2.026, POR = 0.008, ORdominant model = 1.316, 95% CI = 1.104-1.569, POR = 0.002) и в анализ азиатских подгрупп (ORadditive model = 2.338, 95% CI = 1.254-4.359, POR = 0.008, ORdominant model = 2.108, 95% CI = 1.498-2.967, POR = 0.000) [264,273].

Целью исследования Haijun Zhang и авторов, было определение влияния полиморфизмов Arg399Gln, Arg194Trp и Arg280His гена XRCC1 на риск развития одновременно всех лейкозов (острый лимфобластный, острый миелобластный, хронический лимфобластный и хронический миелобластный), однако существенного влияния одного из полиморфизмов на развитие всех видов лейкозов не было определено. По результатам исследования только полиморфизм Arg399Gln гена XRCC1 ассоциирован с риском развития ОЛЛ (OR=1.50, 95% ДИ: 1.11-2.02), более этого риск развития более высокий у групп азиатского происхождения (OR=1.42, 95% ДИ:1.12-1.81) [273].

Относительный риск развития ОЛЛ при гетерозиготном генотипе аллеле Gln в полиморфизме Arg399Gln гена XRCC1 составил 1,35 (95% ДИ, 1.16-1.57; P<0,0001) выше, чем при гомозиготном диком типе Arg/ Arg.

Никакой ассоциации не было обнаружено у лиц кавказской, мексиканской и смешанных национальностей. Этничность рассматривалась как значительный источник неоднородности. Для двух других полиморфизмов XRCC1 не было обнаружено никакой ассоциации с общим риском развития ОЛЛ [264]. При изучении влияния Arg399Gln полиморфизма гена XRCC1 на развития острого лимфобластного лейкоза детей мексиканского происхождения

при генотипировании с использованием полимеразной цепной реакции, никаких существенных различий в частотах аллелей и генотипов для любого полиморфизма не наблюдалось между пациентами и контрольной группой [129,199,203].

Для оценки взаимосвязи между полиморфизмом гена XRCC1 Arg194Trp, Arg280His и Arg399Gln и риском развития ОМЛ, Vanescu С. и др. (2014) провели исследование с включением 69 пациентов с ОМЛ и 147 контрольную группу. Отмечена существенная связь между полиморфизмами Arg194Trp ($p = 0,0002$ для аллеля Trp) и Arg399Gln ($p = 0,003$ для аллеля Gln) и риском развития острого миелобластного лейкоза. Существовала значительно более высокая общая выживаемость среди пациентов с ОМЛ с гомозиготными по типу дикого-типа по сравнению с теми, у которых по крайней мере один вариант аллеля в случае Arg194Trp ($p = 0,0019$) и полиморфизмов Arg399Gln ($p = 0,049$). Исследование предполагает участие полиморфизмов XRCC1 Arg194Trp и Arg399Gln в генетической предрасположенности к ОМЛ. Эти два полиморфизма XRCC1 также могут быть прогностическими маркерами в ОМЛ, поскольку они были значительно связаны с общей выживаемостью. Группа исследователей во главе с Vanescu С. при изучении связи полиморфизма Arg399Gln гена XRCC1 с риском развития ОМЛ, пришла к заключению о существовании значительно более высокой общей выживаемости среди пациентов с ОМЛ с гомозиготными по типу дикого типа по сравнению с теми, у которых по крайней мере один вариант аллеля в случае Arg194Trp (p -значение = 0,0019) и полиморфизмов Arg399Gln (p -значение = 0,049). Эти два полиморфизма XRCC1 также могут быть прогностическими маркерами в ОМЛ, поскольку они были значительно связаны с общей выживаемостью [85].

С целью изучения влияния этого же полиморфизма гена XRCC1 на риск развития ОМЛ у египетского населения, определить их роль в модулировании восприимчивости к развитию острого миелобластного лейкоза, было проведено исследование с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР-

RFLP) у 40 пациентов, получавших лечебно-профилактические услуги, и 20 контрольных точек. Было установлено, что риск развития ОМЛ значительно возрастает при наличии варианта XRCC1-399 (Arg / Gln) (значение P 0,025). Было обнаружено, что риск развития АМЛ значительно возрастает, когда присутствует вариант XRCC1-194 (Arg / Trp) (значение P 0,002), тогда как риск развития ОМЛ еще выше, когда оба варианта XRCC1-Arg-399 Gln и присутствуют аллель Arg-194 Trp (OR= 6,15 и 4,00; 95% ДИ 1,88-20,05 и 1,13-14,08, соответственно), данный факт можно объяснить тем, что увеличение повреждения ДНК значительно увеличивает риск развития ОМЛ, и как результат идет взаимодействие фенотипа, что увеличивает этот риск [118,124,245,247].

В заключение следует отметить, что нередко клиническая характеристика опухолевого процесса (в первую очередь, локализация) могут иметь ключевое значение в дифференциальной диагностике, поскольку не только морфологические признаки, но и иммунофенотип опухолевых клеток неспецифичны. Необходимо помнить, что связь между цитологической характеристикой состава опухоли (так называемая гистологическая «степень злокачественности») и течением заболевания имеет большое значение, поэтому клиническая практика требует точного нозологического диагноза опухолевой ткани на основании интегрированного гистологического, иммуногистохимического, а в некоторых случаях и молекулярно-генетического исследования опухолевого субстрата. Диагностика, лечение и прогнозирование острых лейкозов в значительной степени основаны на адекватной идентификации генетических аномалий

В применении к диагностике каждого конкретного пациента, индивидуальный анализ множества генов, белков клетки и клеточных секретов являлся бы чрезвычайно информативным и эффективным, однако проведение такого многопараметрического анализа представляет в настоящее время сложную и дорогую экспериментальную задачу.

Популяция кыргызов, как и многих других народов имеет свои особенности питания и свою модель проживания. Пища в нашем регионе содержит нитрозоамины, которые являются канцерогенными. Воздействие мутагенных и канцерогенных аминов через факторы окружающей среды через приготовленную пищу и другие источники формируют аддукты ДНК, которые способствуют генезу опухоли. При этом интеграция повреждения ДНК поддерживается свойствами энзимов или ферментов.

Необходимо развитие принципиально новых подходов для создания многопараметрической молекулярной диагностики, которая должна стать повсеместно доступной для исследовательских групп и клиник.

Таким образом, изучение распространенности и молекулярно-генетических особенностей, возможных причин и патогенетических факторов развития лейкозов, постепенное накопление и научный анализ полученных фактов способствуют совершенствованию организации онкологической помощи населению, изысканию наиболее эффективных путей общественной и личной профилактики гемобластозов и является достаточно важным в планировании и работе онкогематологической службы в целом.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика материала исследования

Специализированная помощь детям, страдающим лейкозами в Кыргызстане оказывается в отделении детской онкологии Национального центра онкологии (40 коек), а также в отделении детской онкогематологии Ошской Межобластной детской клинической больнице (20 коек).

В исследование включены все случаи острых лейкозов у детей по информации предоставляемой специализированными учреждениями (Национальный центр онкологии, Ошская межобластная объединенная клиническая больница, Ошская межобластная детская клиническая больница). Материалы смертности были изучены по материалам извещений республиканского медико-информационного центра, патологоанатомического бюро.

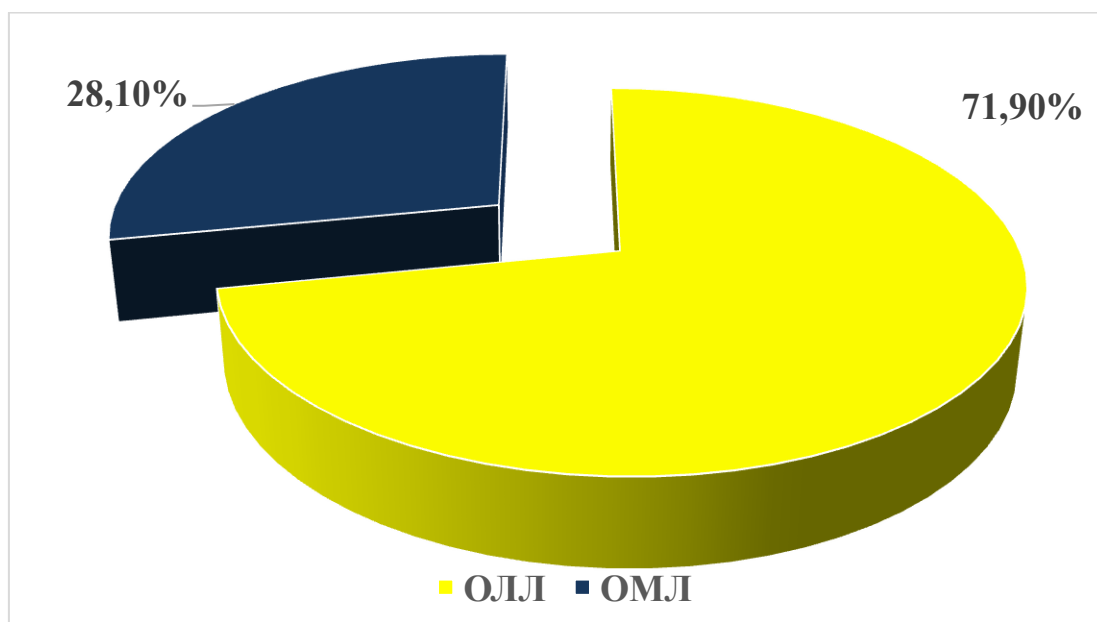


Рис. 1. Процентное соотношение случаев острого лимфобластного и миелобластного лейкозов, зарегистрированных за исследуемый период.

За исследуемый период (2006 – 2016 гг.) было зарегистрировано 431 случай острого лейкоза, из всех зарегистрированных случаев 310 (71,9%) случаев острого лимфобластного лейкоза и 121 (28,1%) острого миелобластного лейкоза (рис. 1).

При распределении зарегистрированных случаев в зависимости от половой принадлежности, 163 случая составили девочки (38,8%) и 268 (62,2%) мальчики. При анализе количества зарегистрированных случаев в зависимости от возраста, наибольшее количество случаев зарегистрировано в возрасте от 0 до 4 лет -175 случаев (40,6%). Меньшее количество случаев зарегистрировано в возрасте 5-9 лет и 10-14 лет, составив 29,9% (129 случаев) и 29,5% (127 случаев), соответственно.

При изучении территориальных особенностей, необходимо обратить внимание на территориально-административное деление Кыргызстана. В административном отношении территория Кыргызстана делится на 7 областей: Чуйская, Джалал-абадская, Ошская, Баткенская, Иссык-кульская, Нарынская и Таласская. Каждая область подразделена на районы, в республике 40 административных районов и 22 города. Столица республики-город Бишкек.

В территориальном отношении острые лейкозы распределились следующим образом: большее количество случаев зарегистрировано в Ошская и Джалал-абадской областях в процентном соотношении составив 21,3% и 19,7%, соответственно (рис. 2). Несколько ниже в г. Бишкек и Чуйской области, 17,9% и 14,8%. Наименьшие значения в Иссык-кульской, Таласской, Баткенской и Нарынской областях, составив 8,1%, 7,0%, 6,3% и 4,9%, соответственно.

Более низкое процентное соотношение в вышеуказанных областях объясняется более низким численным составом населения. Большая часть населения Кыргызстана проживает в южных областях (Ошская и Джалал-абадская области), а также в столице г. Бишкек и Чуйской области.

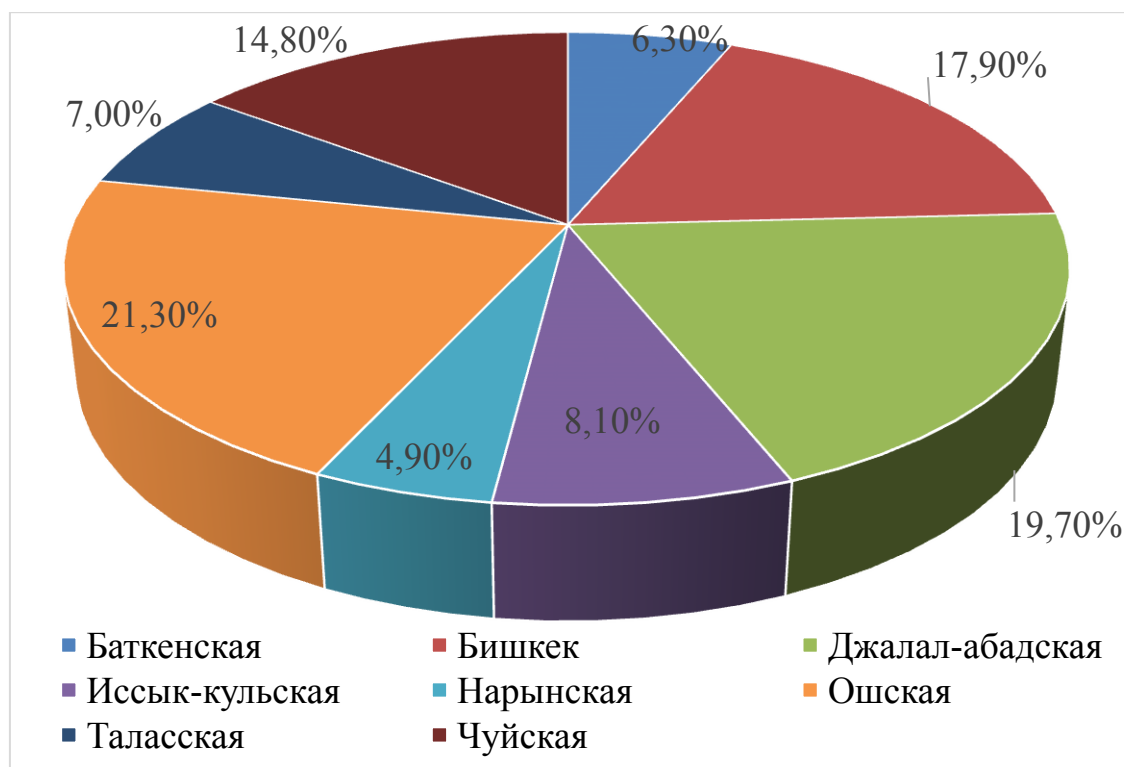


Рис. 2. Регионарные особенности распространение острых лейкозов в Кыргызстане.

Все полученные данные были классифицированы согласно Международной классификации болезней, а также проведена алфавитизация массива данных для исключения дублирования полученных данных.

2.2. Методы эпидемиологического исследования

При проведении эпидемиологического анализа, использовались методы дескриптивной эпидемиологии, эпидемиологии, направленной на изучение распространения заболеваний и других состояний, имеющих отношение к здоровью людей, общие наблюдения которой изучают зависимость заболевания от возраста, пола, расовой/этнической принадлежности и географической локализации. Описательная эпидемиология характеризуется в зависимости от людей, места локализации и временем воздействия.

В связи с этим, для изучения пространственных и временных изменений, проведено исследование стандартизованных показателей заболеваемости лейкозами у детского населения Кыргызстана, с использованием методов

пространственного анализа в каждом отдельно взятом регионе, а также графического анализа для каждой нозологии.

Каждый зарегистрированный случай сопровождался информацией о типе лечебного учреждения, даты поступления, даты последнего наблюдения или даты смерти пациента. База данных также включала в себя информацию о диагнозе пациента, возрасте на момент поступления, месте жительства (область, точный адрес регистрации пациента). Основные данные клинических обследований таких как, картина костного мозга на момент поступления и после проведения химиотерапии, картина периферической крови и цитологическое либо иммуногистохимическое подтверждение диагноза.

Полученные данные в каждом определенном случае позволили особенности распространения острых лейкозов у детского населения Кыргызстана, путем сравнительного изучения полученных данных и их частоты. Сравнительный анализ имел возможность быть в результате подробного сбора информации зарегистрированном госпитализированном случае и сравнении с патологоанатомическим бюро.

Анализ полученных данных стал возможным благодаря информации о численности детского населения, с распределением по возрасту, половой принадлежности в каждом определенном изучаемом регионе (возрастные критерии 0 до 4 лет, 5 до 9 лет и от 10 до 14 лет). Достоверные данные численности населения были получены из статистического комитета Кыргызстана.

На основании полученных данных были рассчитаны повозрастные (грубые) показатели заболеваемости в каждом возрастном классе (0-4 лет, 5-9 лет и 10-14 лет), как отношение числа случаев в каждой возрастной группе к численности детского населения и умноженное на 1 млн. В отношении взрослого населения показатели заболеваемости во всех источниках считают на 100 000 населения, в отношении детского населения, расчет ведется на 1 млн. населения.

В 1966 г. Doll предложил уровни мирового стандартного населения, которые до настоящего времени используются для расчета стандартизованного показателя заболеваемости прямым методом стандартизации.

Подсчет стандартизованных показателей заболеваемости по мировому стандартному населению осуществляется по формуле:

$$ASR = \left(\sum_{i=1}^{18} a_i w_i \right) / \left(\sum_{i=1}^{18} w_i \right); \quad (2.0)$$

где A_i -повозрастной показатель заболеваемости на 1 млн. населения;

W_i -мировое стандартное детское население.

Для представления точности и надежности полученных данных при статистической обработке используют, так называемый доверительный интервал (ДИ или в зарубежной литературе confidence interval (CI)) и доверительные вероятности, наиболее достоверно статистические параметры изучаемых данных отражает 99% доверительный интервал, в нашем исследовании применялся 95% доверительный интервал, что тоже статистически достоверно.

Определение вариации (VAR (ASR)) стандартизованного показателя заболеваемости является необходимым для вычисления стандартной ошибки показателя заболеваемости при учете мирового стандартного населения:

$$VAR(ASR) = \left(\sum_{i=1}^{18} (A_i \times W_i^2 \times 100\,000/N_i) \right) / \left(\sum_{i=1}^{18} W_i \right)^2; \quad (2.1)$$

где A_i -повозрастной показатель заболеваемости на 1 млн. населения;

W_i -мировое стандартное детское население;

N_i -среднегодовая численность населения;

Метод Пуассона позволяет рассчитать стандартную ошибку (standard error) при прямом методе стандартизации:

$$s.e.(ASR) = \sqrt{VAR(ASR)} \quad (2.2)$$

Основной целью дескриптивной эпидемиологии является также сравнение показателей заболеваемости определенных возрастных категорий, расовых/этнических групп, разных географических регионов и анализ

полученных результатов, что помогает изучить картину относительного риска одного критерия по сравнению с другим (региона или популяции).

Соотношение стандартизованных показателей определяется по формуле:

$$(ASR_1/ASR_2)^{1\pm(Za/2/X)}, \quad (2.3)$$

$$X = \frac{(ASR_1-ASR_2)}{\sqrt{(s.e.(ASR_1))^2 + s.e.(ASR_2)^2}}, \quad (2.4)$$

где, X-соотношение стандартизованных показателей;

ASR₁-показатель заболеваемости в одной группе;

ASR₂-показатель заболеваемости во второй сравниваемой группе;

s.e.-стандартная ошибка;

Za/2-коэффициент, равный 1,96 при 95%-ном доверительном интервале и равный 2,58 при 99%-ном доверительном интервале. Если соотношение двух сравниваемых показателей равно 1,0, то сравниваемые показатели статистически не значимы, и вероятность ошибки P>0,005.

Ни одно эпидемиологическое исследование в настоящий момент не проводится без оценки кумулятивного риска развития заболевания, т.е. риска развития в нашем исследовании острого лейкоза в течении определенного возрастного интервала (возрастной интервал нашего исследования от 0 до 14 лет), при отсутствии других заболеваний, как причина смерти.

Кумулятивный риск, вычисляется по формуле Day:

$$\text{Cum. risk}=100 \times [1- \exp (-\text{cum. rate}/100)], \quad (2.6)$$

где, Cum. rate-кумулятивная частота;

Exp-экспонента.

В эпидемиологических исследованиях большое значение имеет не только вероятность наступления исхода заболевания, но и временной промежуток в течении которого может произойти данный исход, т.е. такие параметры как, продолжительность госпитализации, период времени от постановки диагноза до смерти пациента, с учетом того, что данный

интересный нам исход может наступить не у каждого пациента. Данное исследование акцентировало свое внимание на показатели выживаемости (пяти-, десятилетние). По ряду причин некоторые пациенты могут выбывать из группы, например, смерть от другого заболевания, отказ от лечения, отсутствия какой –либо информации, что приводит к снижению статистической значимости исследования, что приводит к использованию более сложных методов статистической обработки.

Первоначально анализ дожития, наступления события использовался в страховой среде, для вычисления вероятности наступления какого-либо события под воздействием определенных факторов. Изучаемым исходом заболевания не обязательно должна быть выживаемость пациента, это может быть любой дихотомический исход, который происходит однажды на весь период исследования.

Анализ дожития/выживаемости (анализ наступления событий) – это метод, позволяющий определить закономерность появления того или иного события в течении определенного временного промежутка у наблюдаемой группы. При этом исследователя интересуют выживаемость (измеряется долями единицы или в процентах) и период времени до возникновения изучаемого события (может быть любым: от секунд до десятилетий).

В связи с тем, что состав во время исследования может меняться, а время наблюдения будет различным, полученные данные будут содержать не полную информацию о некоторых представителях исследуемой группы (цензурированные данные). Т.е. при изучении пятилетней выживаемости часть пациентов на момент окончания пятилетнего срока наблюдений останутся живы, у них изучаемый нами исход не наступил (не произошел или часть пациентов выпала из вида исследователей, т.е. информация о них неизвестна). Данные, характеризующие процесс, который в конечном пункте исследования не заканчивается наступлением изучаемого исхода или не имеющие

достоверной информации о наступлении исхода, называются цензурированные данные. Именно в методе дожития, используются цензурированные данные.

Цензурирование может иметь правостороннее или левостороннее направление исследования, правосторонним оно считается, если в исследовании известна дата начала исследования (дата начала заболевания или диагностика каких-либо изменений), и его окончание будет находиться во временной промежутке справа от точки отсчета. В том случае, если дата начала исследования неизвестна, а известна лишь дата конечного результата, цензурирование будет считаться левосторонним, однако данного типа ряд исследователей предпочитает избегать за счет статистической значимости. Период от начала (пункта отсчета) исследования до достижения ожидаемого исхода является временем ожидания или временем до события. В исследование заносят при изучении выживаемости дату последнего наблюдения либо дату смерти пациента [42,58,59,75,274].

Как и другие методы анализа используемые в статистике, функция распределения вероятности охватывает всю информацию об исследуемой выборке, но она используется не в виде плотности распределения вероятности значения, а в виде функции выживания (SF, survival function)

Кумулятивная функция распределения $F(t)$ времен ожидания отражает вероятность того, что время ожидания события меньше t . Таким образом, функция выживания $S(t) = 1 - F(t)$ равна вероятности того, что событие не состоится ранее, чем по истечении времени t .

В пакет статистических программ SPSS входит несколько статистических методов, позволяющих провести анализ дожития, в случаях, когда имеется неполная информация о выборке:

- таблиц дожития (Life tables),
- метод Каплана–Мейера (Kaplan–Meier analysis),
- регрессия Кокса (Cox regression),

- регрессия Кокса с зависящими от времени переменными- предикторами (Cox regression with time dependent covariates).

Таблицы дожития – один из наиболее классических методов исследования данных о выживаемости, в которой время наступления изучаемого события разбивается на интервалы, для каждого из интервалов определяется число и доля объектов:

- у которого событие не произошло на момент начала исследуемого временного промежутка;
- у которых событие произошло в течении исследуемого промежутка времени;
- которые были изъяты или цензурированы на данном интервале времени.

На основании таблицы дожития рассчитывается ряд индикаторов: число изучаемых объектов, доля «умерших», доля «выживших», функция выживания, плотность вероятности, функция интенсивности и медиана ожидаемого времени жизни.

Метод Каплана-Мейера используется для оценки доли объектов наблюдения у которых событие не произошло (выживаемость) для любого момента времени в течение всего периода наблюдения. Суть метода Каплана-Мейера отличается в таблицы дожития отсутствием разделения данных по временным промежуткам.

В статистической обработке с помощью программы SPSS используют не фактически, четко установленные даты начала или исхода, ожидаемого результата, а промежуток времени от начала наблюдения до достижения исхода или даты, последнего наблюдения пациента. Временной промежуток можно поделить на одно-, двух-, или трехлетнюю выживаемость.

Все члены выборки, наблюдаемые более года, войдут в группу оценки вероятности однолетней выживаемости, наблюдаемые более двух лет – для оценки вероятности двухлетней выживаемости и т.д. Метод Каплана–Мейера (Kaplan–Meier analysis) или множительный непараметрический метод (product-

limit method) оценивает кумулятивную функцию выживания в момент возникновения каждого случая исхода, расчет которой производится по формуле, предложенной статистиками Е.Л. Капланом и Полем Мейером в 1958 г.:

$$\widehat{S}(t) = \prod_{i=0}^T \frac{R_i - d_i}{R_i},$$

R_i - количество объектов, доживающих до момента времени t , исключая выбывших,

d_i - количество объектов, для которых произошел исход в момент времени t ,

$\frac{d_i}{R_i}$ - вероятность исхода.

При этом можно перемножать значения только для тех моментов времени, когда происходит хотя бы один исход, потому что, если

$d_i = 0$, то $\frac{R_i - d_i}{R_i} = 1$, что никак не может изменить полученный результат.

Для каждого нового случая создается новый ряд таблицы дожития, что очень неудобно при исследовании большого количества исследуемого материала (база данных канцер регистров и т.д.).

Оценку точности приближения кривой выживаемости может дать стандартная ошибка выживаемости, которую рассчитывают по формуле Гринвуда:

$$\sigma_{\widehat{S}} = \widehat{S}(t) \sqrt{\sum_{i=0}^t \frac{d_i}{R_i(R_i - d_i)}}$$

Доверительный интервал выживаемости в момент времени t , с доверительной вероятностью $1 - \alpha$ можно определить по формуле

$$\widehat{S}(t) - \sigma_{\widehat{S}} \Phi_{\alpha} < S(t) < \widehat{S}(t) + \sigma_{\widehat{S}} \Phi_{\alpha},$$

где Φ_{α} -квантиль нормального распределения, в исследования принято использовать 95% доверительный интервал.

Для применения данного метода необходимо соблюдение следующих факторов:

1. четкое установление начала заболевания или начала наблюдения;
2. четкое определение даты исхода (смерть, дата рецидива или прогрессирования заболевания);
3. дата возникновения исхода или период времени от начала наблюдения до исхода (для нецензурированных случаев);
4. для цензурированных четко знать дату последнего наблюдения или промежуток времени от начала наблюдения до даты, отсутствия исхода;
5. методы оценки выживаемости и определения исхода одинаковы для объектов, включенных в исследование на более ранних или более поздних сроках;
6. неизменными остаются условия воздействующие на выживаемость;
7. количество объектов в анализируемой выборке должно быть более тридцати.

В нашей работе временной интервал периода наблюдения рассчитывается в среде MS Excel как разница между датой последнего наблюдения и датой постановки диагноза и выражается в неделях, а затем вносится в список переменных в SPSS.

С помощью *лог-ранк теста* (логарифмического рангового теста) можно оценить общую выживаемость в двух и более группах за весь период наблюдения. Изначально лог-ранк тест принимает гипотезу об отсутствии разницы в выживаемости в сравниваемых группах. Для всего временного промежутка наблюдения определяются ожидаемые и фактические показатели выживаемости для каждого моменты происхождения события. Дальнейшие вычисления (сравнение значений) проводится с использованием теста хи-квадрат с целью выявления достоверности различий. Лог-ранк тест применим к цензурированным выборкам, с помощью которых легче выявить различия в выживаемости в группах.

С помощью лог-ранк теста легче всего обнаружить предполагаемые различия выживаемости в исследуемых группах, особенно, если риск возникновения исхода в одной из групп существенно выше, по сравнению с другой. Если кривые выживаемости вдруг пересекаются, то лог-ранк тест не способен выявить различия. В связи с этим при выполнении статистического исследования с помощью данного теста необходимо первоначально представить графики выживания.

Модель Кокса (Cox Proportional Hazards Model), «Пропорциональная модель Кокса», является наиболее используемым и рекомендуемым инструментом для анализа данных выживаемости, в основе которой лежит метод множественной регрессии и в качестве выходных данных получены значения отношения рисков и доверительный интервал.

Отношение рисков (hazard ratio)-это оценка отношения интенсивности (показателей, уровней, функции) риска в экспериментальной и контрольной группах, рассчитанные для любого момента времени наблюдения. Модель предполагает, что отношение рисков не изменяются в течении всего периода исследования (предположение о пропорциональности).

Интенсивность рисков представляет собой вероятность того, что событие не произошедшее в определенный промежуток времени произойдет в

следующий промежуток, интервал промежутков может быть выставлен самостоятельно (коротким или длинным).

Пропорциональная модель Кокса в последнее время получает все большее распространение в эпидемиологических исследованиях, т.к. представляет возможность более точного и взвешенного анализа выживаемости с учетом целого набора переменных, оказывающих существенное или несущественное влияние на предполагаемый исход исследования.

Все вышеизложенное стало основой для информационного мониторинга эпидемиологической ситуации взрослого населения Кыргызстана страдающего лейкозами. Все исследования проведены в соответствии со строгими унифицированными критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного агентства по исследованию рака (МАИР).

2.3. Методы молекулярно-генетических исследований

В исследовании были включены не имеющие родства между собой 100 пациентов кыргызской национальности, из которых 77 (77,0%) были страдающие острым лимфобластным лейкозом и 22 (22,0%) острым миелобластным лейкозом и 1 ребенок с бифенотипическим вариантами.

Медицинскими сестрами детского отделения Национального центра онкологии и Ошской межобластной детской клинической больницы, под наблюдением врачей проводился забор крови у пациентов, в специальные вакуумные пробирки (вакутайнеры), содержащие антикоагулянт ЭДТА. До проведения исследования, полученная кровь хранилась при температуре 4°C, либо использовалась сразу же для проведения исследования.

Методы выделения ДНК из крови. Выделения геномного ДНК из замороженной крови проводилось стандартным методом фенол-хлороформ. В основе метода лежит лизис неядерных клеток крови (эритроцитов) под действием буфера, содержащего сахарозу, MgCl₂ (5mM), тритон X-100 (1 %), трис HCl (10mM). После удаления разрушенных неядерных клеток белые клетки крови (лейкоциты) лизируют додецил сульфатом натрия (SDS),

деградация белков осуществляется протеинкиназой К. Лизат лейкоцитов обрабатывают органическими реагентами (фенол, смесь фенол/хлороформ, хлороформ) для удаления белковой фазы. ДНК осаждают преципитацией с использованием холодного 96% этанола и 4М NaCl (соли), а затем растворяют в деионизированной воде (ddH₂O).

В первый день цельная кровь в пробирках размораживается при комнатной температуре, тщательно перемешивается, затем переносится в 50 мл пробирки в количестве 2,6-3мл.

1. В пробирки с размороженной кровью, капают при помощи дозаторов охлажденный сахарозный буфер до V= 15 мл. Пробирки следует плотно закрыть и тщательно перемешать, затем поставить в холодильник (20°) на 40 минут;

2. После, следует разморозить пробирки с кровью при комнатной температуре. Центрифугировать 25 минут при 3500-4000 оборотов на центрифуге с охлаждением +3°;

3. После центрифугирования следует аккуратно слить супернатант, не затрагивая осадок (рис.3);

4. К осадку добавить 0,27-,3 мл буфера SE ресуспендировать осадок и содержимое перенести в заранее подготовленную и пронумерованную микропробирку "ЭППЕНДОРФ";

5. В каждую микропробирку внести по 17мкл 20%-ного SDS и 7,5мкл протеиназы К (20мг/мл) перемешать и инкубировать при 37°С на ночь в термостате.



Рис. 3 Кровь для выделения ДНК

На 2 день в каждую пробирку добавить равный объем фенола (350-400 мкл) 500мкл. Перемешивать на вортоксе в течении 30 секунд.

1. Центрифугировать в течении 15 минут при 1000 об/мин. Перенести верхнюю водную фазу, содержащую ДНК при помощи дозаторов, в стерильные микроцентрифужную пробирку. Важно отметить тот факт, что, при перенесении верхней фазы должны взять нужную нам фазу, но никак не должны касаться слоя денатурированных белков;
2. К водной фазе добавить равный по объему смеси фенол/хлороформ/изоамиловый спирт. Перемешать на вортоксе в течении 30 секунд. Затем снова все повторить;
3. К водной фазе добавить равный объём хлороформа. Перемешать в вортоксе в течении 30секунд. Микропробирки центрифугировать 15 минут при 1000об/мин и снова повторить;
4. Перенести верхнюю очищенную водную фазу, содержащую ДНК в чистую пробирку добавить (200мМ) 4М NaCL и 2,5V холодного 96% этанола;
5. Для формирования преципитата ДНК перемешать, переворачивая пробирку. Появляется видимая "медуза" и центрифугировать 5 минут при 13000об/мин и удалить супернатант. Промыть осадок 500мкл холодным 70% этиловым спиртом;

6. Центрифугировать 5 минут, удалить супернатант, осадок сушить в воздушном термостате 1,5-2 часа (до полного высыхания);
7. В микропробирки добавить 200 мкл ddH₂O (деонизированная вода) для растворения ДНК. Следует ещё на 1 день оставить в холод +4° С;
8. Выделенное ДНК измерять концентрацию на спектрофотометре.

Метод ПЦР – ПДРФ. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – этот метод основывается на многократном копировании определенных фрагментов ДНК, при помощи специальных ферментов в условиях *in vitro*. Основными преимуществами ПЦР являются: высокая чувствительность, широкий охват, универсальность, оперативность, точность, невысокая стоимость.

Для проведения реакции, требуются следующие компоненты:

- ДНК-матрица (содержащая тот участок ДНК, который требуется амплифицировать)
- Два праймера (комплементарные противоположным концам разных цепей требуемого фрагмента ДНК).
- Термостабильная ДНК-полимераза — фермент (катализирует реакцию полимеризации ДНК).
- Дезоксирибонуклеозидтрифосфаты (dATP, dGTP, dCTP, dTTP).
- Ионы Mg²⁺ (необходимые для работы полимеразы).
- Буферный раствор (обеспечивающий необходимые условия реакции)

ДНК – полимеразы это фермент, который осуществляет образование нуклеотидной цепи, но для работы фермента нужна стартовая площадка. В качестве площадок выступают "праймеры" (затравки) - синтетические олигонуклеотиды длиной 15-20 нуклеотидов. Они должны быть двух типов (прямой и обратный), они комплементарны участкам ДНК-матрицы и именно фрагмент ДНК, ограниченный праймерами, будет многократно копироваться. Основная задача полимеразы заключается в последовательном добавлении нуклеотидов, комплементарных последовательности ДНК-матрицы. Тем самым в одном температурном цикле вновь синтезируется два

новых фрагмента ДНК (т.к. молекула ДНК - двуцепочечная, то и матриц изначально две). Таким образом, за 25-35 циклов в пробирке накапливаются миллиарды копий участка ДНК, определенного праймерами.

Структуру отдельного цикла можно представить следующим образом:

- денатурация ДНК (плавление, расхождение цепей ДНК) - 95° С - 1 или 2 минуты;
- отжиг праймеров (затравки связываются с ДНК-матрицей, температура данной стадии определяется нуклеотидным составом праймера) - 60°С (к примеру) - 1 минута;
- элонгация ДНК (полимераза синтезирует цепь ДНК) - 72°С - 1 минута (время зависит от длины синтезируемого фрагмента).

Наличие продуктов амплификации проводили на основе метода электрофореза в 2,5% агарозном геле с этидиум бромидом. Амплификация проводилась в термоцикле PCR Thermal Cycler (Model Px2). Рестрикцию полученных ПЦР продуктов проводят с помощью рестрикционного фермента.

После добавления приготовленной рестрикционной смеси в полученных ПЦР продуктов держат в термостате при температуре например: 37°С, в течении 16-17 часов.

Метод электрофореза ДНК. Проведение метода электрофореза ДНК, служит для разделения фрагментов ДНК по размеру (длине, короткие и длинные). К образцам ДНК прикладываются силы электрического поля (катод -, анод +), которые заставляют фрагменты ДНК мигрировать через агарозный гель. Молекулы ДНК заряжены отрицательно (-) и поэтому цепи ДНК двигаются от катода (-) к аноду (+). Таким образом длинные фрагменты молекулы ДНК двигаются медленнее, т.к задерживаются в агарозном геле, ну а более короткие фрагменты молекулы ДНК двигаются быстрее.

К образцам ДНК, обычно капают низкомолекулярный кислый краситель (например, динитрофенол, бромфеноловый синий) чтобы визуально увидеть

ход электрофореза в процессе. Также, красители необходимы для определения завершения процесса.

Метод проводится в камере, заполненной буферным раствором ЭДТА, трис и борную кислоту (ТАЕ и ТВЕ). Буферный раствор повышает ионную силу под приложенным электрическим полем. В нашем случае метод электрофореза проводился на аппарате Mupid-9plus (manufacturer ADVANCE) (рис.4). Определяют размер с помощью фрагментов ДНК (DNA ladder, «линейка»), который содержит фрагменты ДНК известной длины [34].

Для детекции полученных рестрикционных фрагментов применяли 3% агарозный гель на 1x ТАЕ буфере с бромистым этидием. Учет результатов проводили в гель-документирующей системе GelDoc IF (UVP Великобритания) (рис.5)



Рис. 4 Электрофорез Mupid-9plus для разделения продуктов ПЦР



Рис. 5 UVP Имидженситометр (Benchtop- UV Transilluminator) для идентификации генотипов и аллелей

Для амплификации полиморфного локуса гена используются специальные праймеры (например, 5`-GAGCCTTTAGGCCATGTCTC и 5`СТСТССТТСТТСТССАGСССАТ-3`. Амплифицированный участок гена расщеплялся на фрагменты с помощью эндонуклеазы. Результаты ПЦР и рестрикции проводят в 3% агарозном геле (рис.6) и фотографируют в гель-документирующей системой “UVP” (UK).

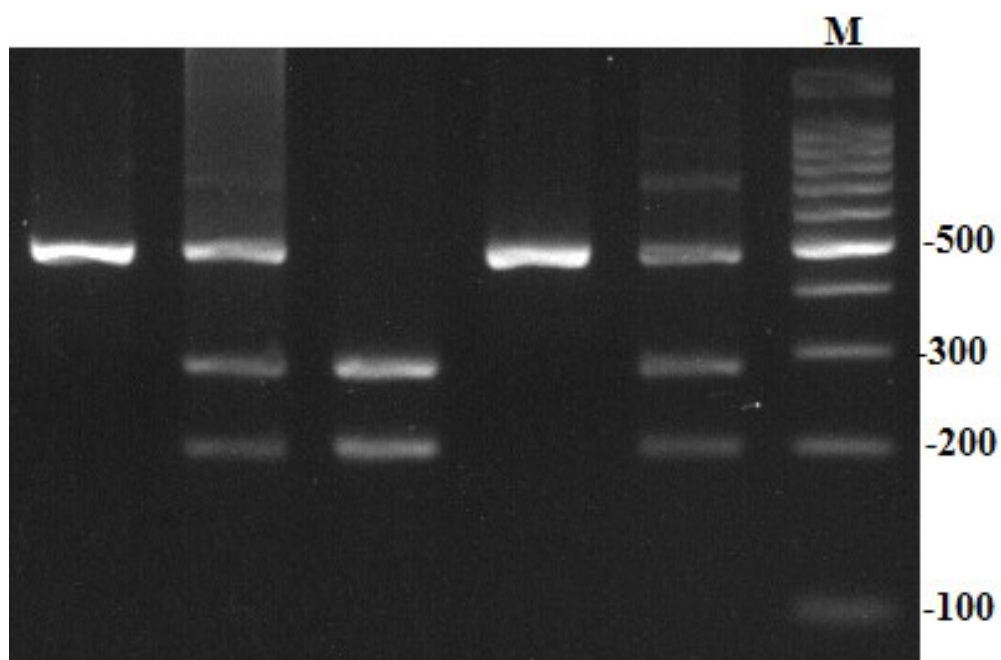


Рис. 6 Результаты ПЦР и рестрикции детектировали в 3% агарозном геле

ГЛАВА III

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ В КЫРГЫЗСТАНЕ

3.1 Грубые и стандартизованные показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом

Краткая демографическая характеристика. По данным национального статистического комитета Кыргызстана на 1 января 2016 года, численность населения составляла 6 019500 человек. Большая часть населения проживает в сельской местности (около 4 миллионов человек) и чуть больше 2х миллионов являются городскими жителями. Плотность населения составляет 26 человек на 1 квадратный километр, но распределение в республике неравномерное. Так например такие области как Чуйская, Ошская, Джалал-абадская заселены густо до ста человек на один квадратный километр, а в Баткенской и Нарынской областях около пяти на один квадратный километр. Данная неравномерность объясняется географическими особенностями страны, большая часть республики расположена в горных массивах Тянь-Шаня и Памира.

В период Советского Союза Кыргызстан был местом депортации различных народов и национальностей и как следствие, это отложило отпечаток на этническом составе страны, где имеется более 80 различных народностей и национальностей. Однако, с развалом Советского Союза резко возрос уровень миграции населения, в первую очередь русскоязычного и немцев, что тоже отразилось на этническом составе населения.

В возрастном аспекте население Кыргызстана молодое, на численность населения 5 млн. 895 тыс. человек, дети и подростки составили 33 % (1 млн. 949 тыс. человек), 60% населения составили люди трудоспособного возраста (3 млн. 538 тыс. человек) и 7% выше трудоспособного возраста (408 тысяч) (рис.7).

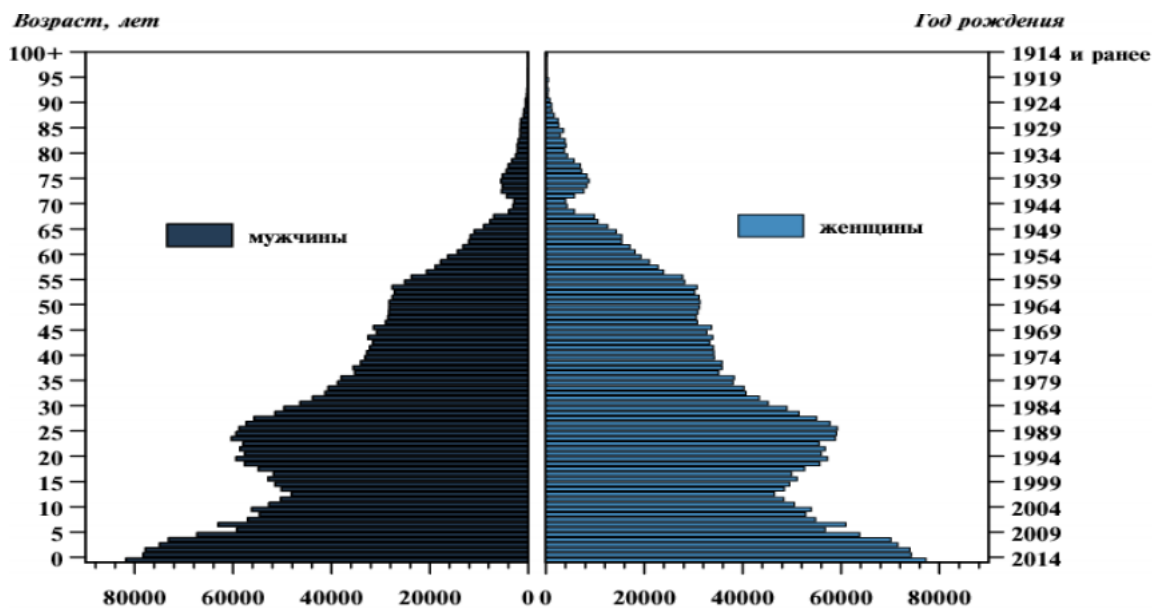


Рис. 7 Повозрастная характеристика населения Кыргызстана в 2015 г.

Острый лейкоз – злокачественное клональное заболевание с поражением костного мозга в первую очередь, с коммитированными клетками-предшественниками в качестве клеток мишеней.

За исследованный период (2006-2016 гг.) зарегистрировано 310 случаев острого лимфобластного лейкоза у детей (возрастная категория от 0 до 14 лет) Кыргызстана.

Большинство пациентов (145 детей (46,8%)) входило в возрастную категорию 0 до 4 лет, 29,3% пациентов вошли в возрастную категорию от 5 до 9 лет, и 23,9% было старше 10 лет. Как видно по возрастному распределению большая часть зарегистрированных случаев вошло в возрастную категорию от 0 до 4 лет, согласно литературным данным [1-7] пик заболеваемости острым лимфобластным лейкозом приходится на период 2 до 5 лет (младенческий пик), полученные нами при исследовании данные не стали исключением.

Повозрастные показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в возрастных группах распределились следующим образом: наиболее высокие показатели заболеваемости получены в возрасте от 0 до 4 лет с показателем 22,4 на 1 млн. детского населения, несколько ниже в следующих категориях 5-9 лет и 10-14 лет, со значениями 16,6 и 13,9 на 1 млн. детского населения (рис. 8).

При расчете показателей заболеваемости взрослого населения, расчет производится на 100 000 населения, однако, даже если произвести сравнительный анализ заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в взрослого населения, наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в возрасте 15-19 лет составив 0,65 на 100 000 населения, с постепенным снижением показателей и повторным пиком в возрасте старше 60 лет [4]. Полученные данные подтверждают эпидемиологические данные о том, что острый лимфобластный лейкоз составляет 80% лейкозов детского населения. Далее отмечается снижение показателей заболеваемости и наиболее высокие показатели отмечаются уже в возрасте 60-64 лет, составив 0,45 на 100 000 населения. В возрасте 70-74 лет отмечается наименьшее значение заболеваемости, составив 0,07 на 100 тыс. населения.

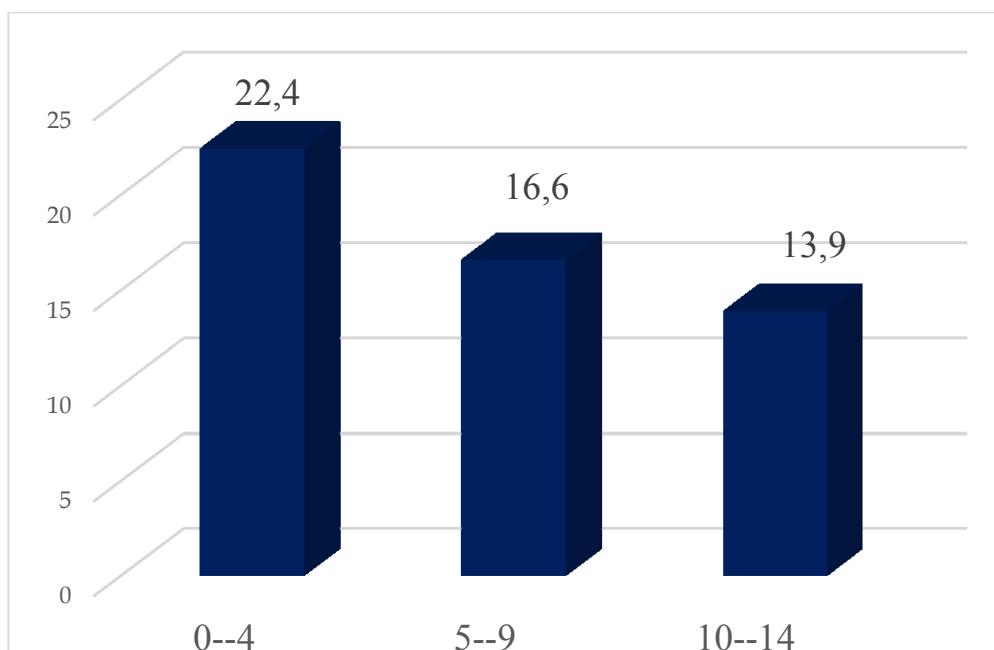


Рис. 8. Повозрастные показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом на 1 млн. детского населения.

Грубый показатель заболеваемости острым лимфобластным лейкозом у детского населения Кыргызстана составил 17,9 на 1 млн. детского населения, а стандартизованный показатель заболеваемости с учетом мирового стандартного населения составил 5,6 на 1 млн. мирового стандартного населения. При расчете стандартной ошибки, стандартизованный показатель заболеваемости

ОЛЛ для детей составил $5,6 \pm 0,1$ на 1 млн. детского населения. Значительное отличие стандартизованного показателя заболеваемости, вероятнее всего можно объяснить тем фактом, что мировое стандартное население в возрасте от 0 до 14 лет, не совпадает с реальным республиканским стандартом Кыргызстана, а также неравномерным распределением возрастных групп (доля детского населения выше, по сравнению с другими странами).

Хотелось бы отдельно остановиться на заболеваемости острым лимфобластным лейкозом у детей до 4 лет, так называемый «младенческий лейкоз». Воздействие различных канцерогенных факторов на мать ребенка в период беременности (курение, химические агенты, промышленные канцерогены и др.), а также на отца в ближайшее время до зачатия, увеличивает риск развития острого лейкоза. По данным некоторых исследователей, дети с историей курения родителей, а также пассивным курением, имели более высокий риск развития ОЛЛ (95% CI: 1,01-2,23) по сравнению с пациентами без истории курения. Хотя к лейкозу новорожденных относят заболеваемость острым лейкозом в период до 1 года, часть исследователей, с учетом скорости развития злокачественных новообразований относят заболевания до 4 лет.

В Кыргызстане за исследуемый период (2006-2016гг.) было зарегистрировано 145 случаев ОЛЛ в возрасте от 0 до 4 лет, из них 33 случая в возрасте до 1 года (22,8%). При расчете по возрастной показатель заболеваемости, в возрасте до 1 года показатель заболеваемости на 1 млн. детского населения составил 10,33, а в возрасте от 1 до 4 лет 24,86. Согласно литературным данным, риск заболеваемости ОЛЛ приходится на возраст от 2 до 4 лет. Грубый показатель заболеваемости ОЛЛ в возрасте от 0 до 4 лет составил 22,4 на 1 млн. детского населения.

В данной возрастной группе распределение по полу осуществилось следующим образом, мальчиков зарегистрировано 91 (62,8%) случай, девочек 54 (37,2%). В обеих группах возрастной показатель заболеваемости в возрасте 1 до 4 лет, имел более высокие показатели, по сравнению с заболеваемостью до 1

года. Составив для мальчиков до 1 года 12,14, и от 1 до 4 лет 30,76 на 1 млн. населения и для девочек до 1 года 7,89 и 17,76 для возрастной категории от 1 до 4 лет (рис.9).

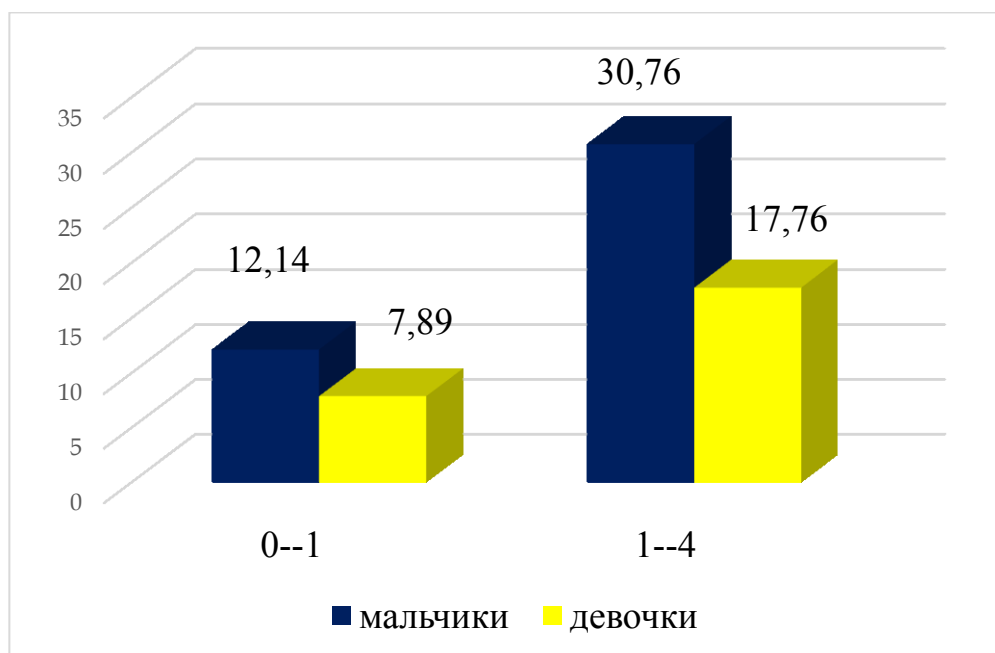


Рис. 9 Повозрастные показатели заболеваемости ОЛЛ в возрастной категории 0-4 лет в зависимости от пола

В каждой возрастной категории, показатель заболеваемости у мальчиков, был выше, чем у девочек. При сравнении стандартизованных показателей заболеваемости у мальчиков со значением $5,06 \pm 0,2$, выше, чем у девочек ($3,00 \pm 0,16$).

Воздействие канцерогенных факторов, особенно высокое у проживающих в городской местности, по результатам нашего исследования, несмотря на большую численность населения и меньшее воздействие канцерогенных факторов, показатели заболеваемости у проживающих в городе, оказались на несколько выше, по сравнению с проживающими в сельской местности. У городских жителей, как и у сельских показатели заболеваемости в возрасте от 0 до 1 года, ниже, по сравнению с возрастной категорией от 1 до 4 лет, составив 12,47 и 22,51 в городе и 9,29 и 26,05 в селе. Стандартизованный показатель заболеваемости в городе составил $4,19 \pm 0,17$ и $4,05 \pm 0,03$, для жителей сельской местности.

3.2 Показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в зависимости от половой принадлежности

Из всех 310 зарегистрированных случаев -118 (38,1%) составили девочки и 192 (61,9%) мальчики, соотношение девочка/мальчик, составило 0,6:1, что также подтверждает данные литературного обзора, относительно частоты заболевания среди мальчиков и девочек.

У девочек, как и ожидалось, большее количество заболевших относилось к возрастной категории от 0 до 4 лет – 45,8% (54 девочки), несколько ниже в возрастной категории 5-9 лет- 31,4% и 22,9% в возрасте от 10 до 14 лет. Повозрастные показатели заболеваемости распределились подобным же образом, наиболее высокий показатель получен в возрасте 0-4 лет 17,0 на 1 млн. детского населения, в возрасте 5-9 лет и с10-14 лет 13,8 и 10,3 на 1 млн. детского населения соответственно (рис. 10).

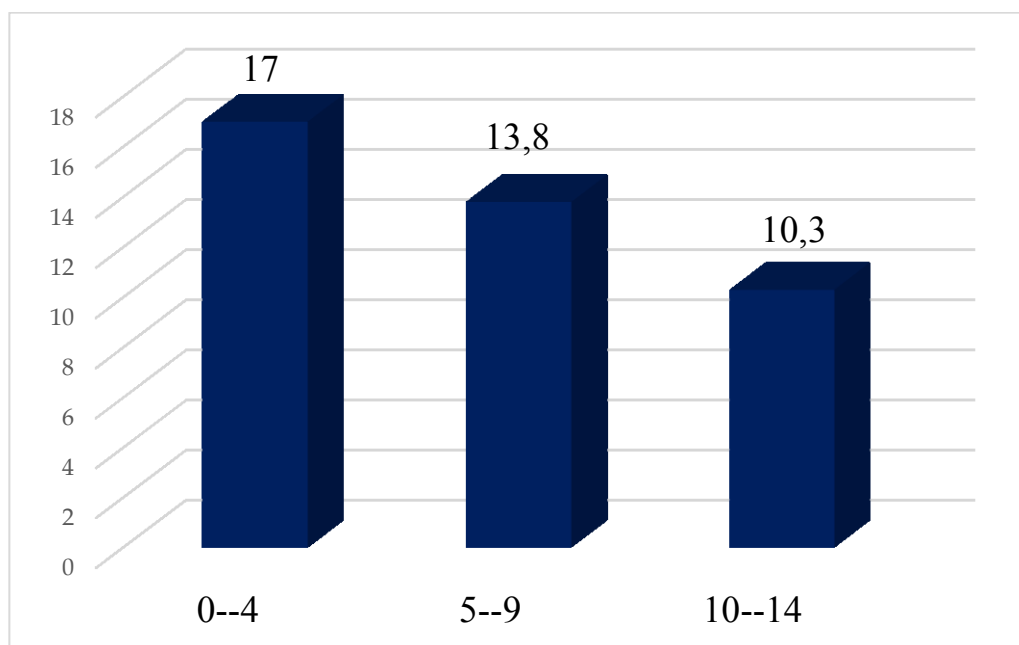


Рис.10. Повозрастные показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом у девочек.

У мальчиков, как и у девочек наибольшее количество заболевших зарегистрировано в возрасте 0 до 4 лет 47,4% (91 случай), от 5 до 9 лет 28,1% и наименьшее количество в возрасте старше 10 лет -24,5%. Повозрастные показатели заболеваемости не стали исключением и наиболее высокий

показатель заболеваемости получен в возрасте 0 до 4 лет -27,5 на 1 млн. детского населения, наименьшее значение в возрасте 10-14 лет- 17,3 и несколько выше в возрасте 5-9 лет со значением 19,3 на 1 млн. детского населения (рис. 11).

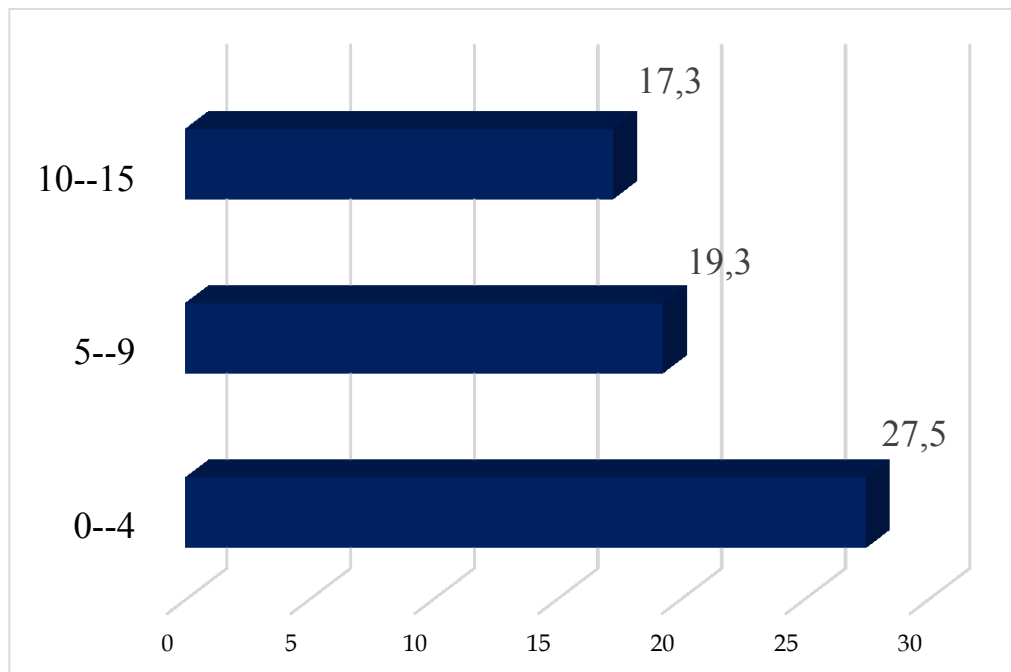


Рис. 11. Повозрастные показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом у мальчиков

При сравнении стандартизованных показателей заболеваемости, показатели заболеваемости у мальчиков несколько выше (6,80 на 1 млн. населения), чем у девочек (4,36). С учетом стандартной ошибки, стандартизованные показатели заболеваемости для мальчиков и девочек составили $6,8 \pm 0,002$ и $4,36 \pm 0,16$, соответственно.

Помимо стандартизованного показателя заболеваемости рассчитан также кумулятивный риск развития острого лимфобластного лейкоза. Кумулятивный риск (cumulative risk) - это риск развития рака в течение определенного возрастного интервала, при условии, что другие болезни не будут являться причиной смерти. Обычно кумулятивный риск охватывает возрастной период от 0 до 74 лет, для детей - от 0 до 14 лет. При отсутствии

причины смерти от других болезней в Кыргызстане риск развития смерти от ОЛЛ составляет 0,01 (таб.1).

Таблица 1.

Заболеваемость острым лимфобластным лейкозом по полу

Форма лейкоза	Число заболевших						Кумулятивный риск
	Мальчики		Девочки		Оба пола		
	Абс.	Стан.	Абс.	Стан.	Абс.	Стан.	
ОЛЛ	192	6,8	118	4,36	310	5,6	0,011

Кумулятивный риск развития ОЛЛ у мальчиков и у девочек немного отличается, у девочек кумулятивный риск развития ОЛЛ составил 0,007, а у мальчиков 0,011, т.е. риск развития ОЛЛ у мальчиков несколько выше, чем у девочек.

3.3 Территориальные особенности распространения острого лимфобластного лейкоза

В состав Кыргызстана входят 7 областей (Чуйская, Ошская, Джалал-абадская, Таласская, Нарынская, Иссык-кульская и Баткенская области), 40 административных районов, 22 города, 429 сельских управ (айыл өкмөтү). Наибольшее количество случаев заболевания ОЛЛ зарегистрировано в Ошской и Джалал-абадской областях и наименьшее в Нарынской области, данный факт, можно объяснить территориальными особенностями (большей площадью и численностью населения, проживающих в южных областях республики).

При изучении процентного соотношения в зависимости от территориальных особенностей, наиболее высокий процент зарегистрирован в Ошской и Джалал-абадской областях (20,60% и 19,70%, соответственно).

Несколько ниже в Чуйской и г. Бишкек, наименьший процент в Нарынской и Баткенской областях составив 4,8% и 5,50%, соответственно (рис.12).

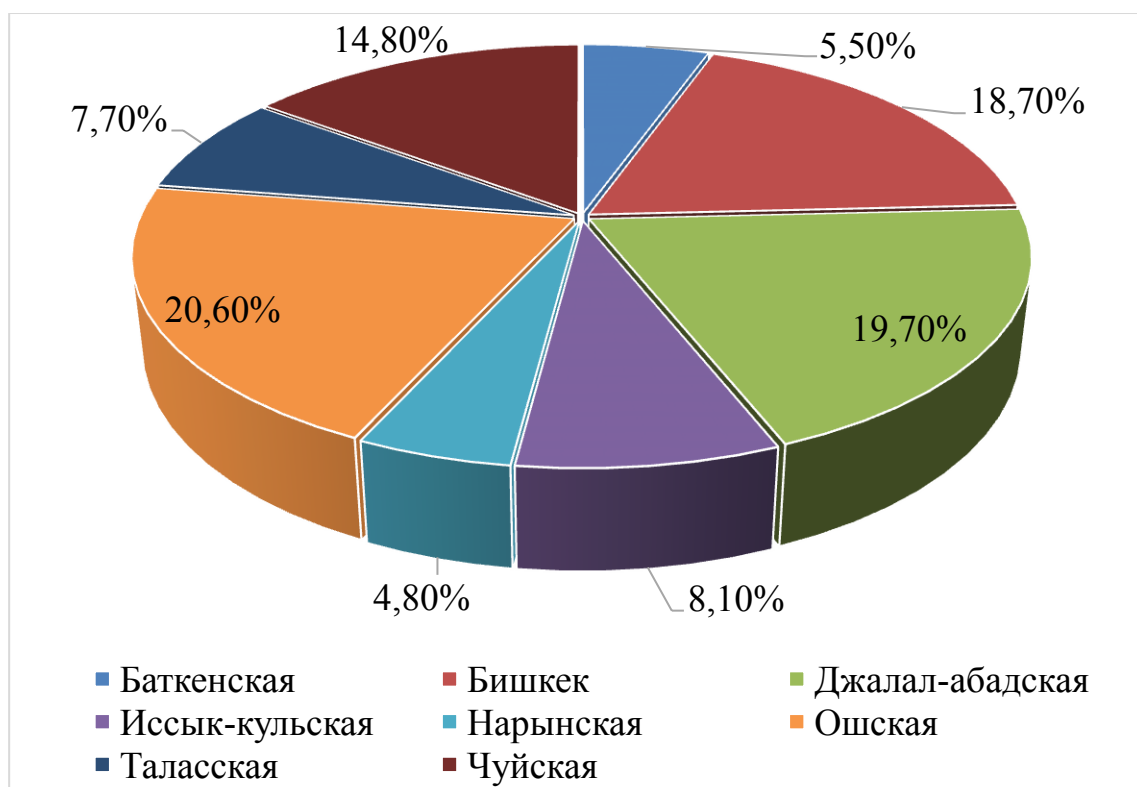


Рис. 12. Процентное соотношение зарегистрированных случаев ОЛЛ

При расчете стандартизованных показателей заболеваемости, несмотря на более высокий процент зарегистрированных случаев, более высокие показатели заболеваемости были получены в г. Бишкек с показателем заболеваемости 20,80 на 1 млн. населения и Джалал-абадской области с показателем 20,08, наименьшие показатели заболеваемости отмечены в Нарынской и Баткенской областях, 15,26 и 11,50, соответственно (рис. 13).

Из всех зарегистрированных случаев за исследуемый период (2006 -2016 гг.), 103 пациента были жителями города (33,22%) и 207 (66,78%) жителями сельской местности, большее число зарегистрированных объясняется большей численностью населения сельской местности.

Однако, при сравнении показателей заболеваемости, показатель заболеваемости, проживающих, в городе, составив 18,83 на 1 млн. населения, превышает показатель заболеваемости сельской местности (17,58 на 1 млн. населения), данный факт так же объясняется не только большей численностью

населения сельской местности и как следствие количество зарегистрированных случаев на долю населения снижается, но и большим воздействием канцерогенных факторов на жителей городской местности, по сравнению с жителями сельской местности. Нельзя отрицать и факт ранней диагностики и своевременного обращения в лечебные учреждения жителями городской местности.



Рис.13 Показатели заболеваемости ОЛЛ по регионам (2006-2016 гг.)

Как у жителей городской, так и у жителей сельской местности наиболее высокие показатели заболеваемости были зарегистрированы в возрастной категории от 0 до 4 лет (таб. 2).

Стандартизованные показатели заболеваемости несмотря на почти в два раза превышающее число зарегистрированных случаев в сельской местности не отличаются намного. Стандартизованный показатель заболеваемости в городе составил $5,85 \pm 0,33$ на мировое детское население, а у проживающих в сельской местности $5,50 \pm 0,14$.

Повозрастные показатели заболеваемости ОЛЛ в зависимости от условий проживания

Возраст	Город			Село		
	абс	%	повозр. показатель	абс	%	повозр. Показатель
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

Кроме этого в таблице 3 представлен относительный риск заболеваемости острым лимфобластным лейкозом, более достоверно отражающий истинное соотношение между показателями заболеваемости в городе и селе. При этом 95% доверительный интервал соотношения стандартизованных показателей был в пределах 0,98 (нижняя граница) и 1,14 (верхняя граница).

Таблица 3

Стандартизованный показатель и относительный риск заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в городской и сельской популяциях Кыргызстана (2006-2016 гг.)

Форма лейкоза	Популяция	Число случаев	Стан. показатель	Относительный риск	95 % доверительный интервал	Вероятность ошибки Р
ОЛЛ	город	103	5,85±0,33	1,06	(0,98; 1,14)	p<0,05
	село	207	5,50±0,14			

При сравнении показателей заболеваемости девочек, проживающих в городе и сельской местности, стандартизованный показатель заболеваемости, проживающих в сельской местности выше, чем, проживающих в городе, составив 4,62±0,04 и 3,84±0,02 на 1 млн. детского населения, соответственно. У мальчиков вырисовывается совершенно другая картина, идентичная

вышеописанному, показатели заболеваемости в городе выше, показателей сельской местности составив, $7,88 \pm 0,09$ и $6,31 \pm 0,03$ на 1 млн. детского населения, соответственно (рис.14).

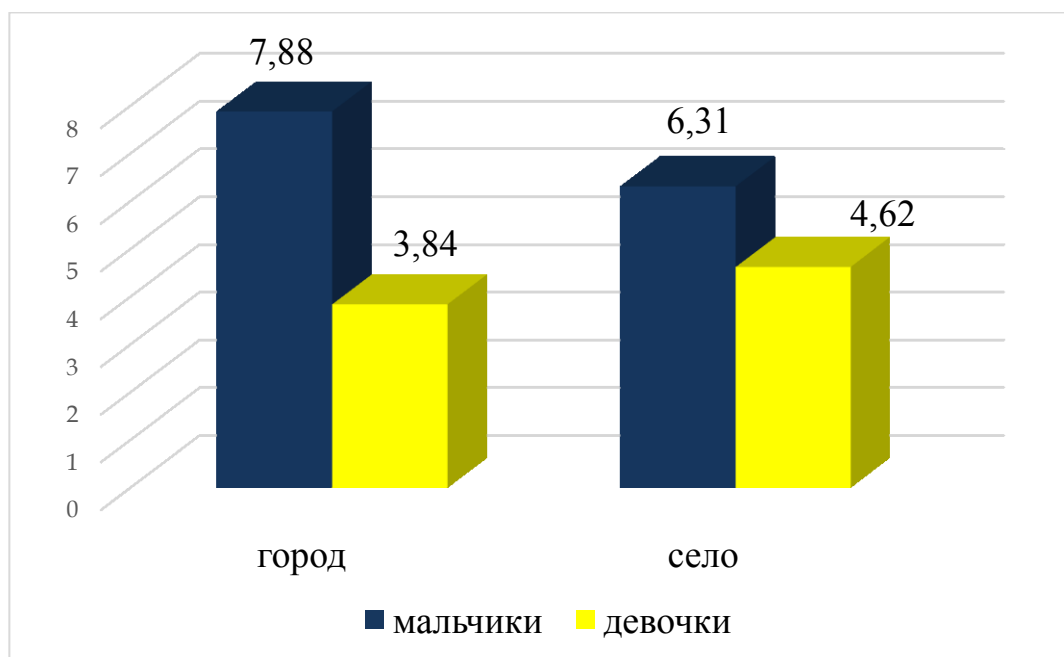


Рис. 14 Стандартизованные показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в зависимости от условий проживания.

Возможные причины повышения заболеваемости, проживающих в городе остаются прежними, это повышенная загрязненность, большее воздействие канцерогенных факторов, как следствие урбанизации.

3.4 Этнические особенности распространения острого лимфобластного лейкоза

Этнический состав Кыргызстана не всегда был таким, каким он представлен в настоящий момент. Кыргызцы не составляли большую часть населения Кыргызстана в 1941 -1985 года, много других этнических групп проживало на территории современного Кыргызстана, в первую очередь это русские, украинцы и на юге республики узбеки. Лишь 40,4% коренного населения составляли кыргызы, 30,3%-русские, 10,6%-узбеки, 6,6% украинцы, 2,7%-татары, 1,9%-немцы и всего оставшиеся этнические группы в целом 7,5%. На территории республики было большое количество депортированных наций,

особенно немцев численность населения которых в 1989 году составляла до 200 тысяч человек.

В настоящий момент, за счет массового выезда за рубеж, уровень численности немцев резко сократился. В дальнейшем выезд немцев из республики постепенно замедлился - в 2003 году миграционный отток из Киргизии в Германию (лиц всех национальностей) составил 1979 человек, в 2004 году - 1507 человек, в 2005 году - 756 человек, в 2006 году - 272 человека, в 2007 году - 248 человек. Помимо немцев из Киргизии активно уезжали евреи - за 1989 - 1999 годы миграционный отток среди евреев республики составил 4170 человек. Также уезжали представители некоторых тюркских этносов - например, в 1989 - 1999 годах миграционный отток татар составил 22364 человека, казахов - 1111 человек, узбеков - 27340 человек. [24]. Процессы миграции в комбинации с низким уровнем рождаемости постепенно привели к снижению численности русскоязычного населения. Большая часть русскоязычного населения эмигрировала в первые годы независимости республики, хотя в определенных регионах республики (г. Бишкек и Чуйская область) численность русскоязычного населения составляет не меньшую часть. Но несмотря на процессы эмиграции, часть некоторых этнических групп изменили демографическую картину в сторону увеличения процентного состава, например уровень узбеков за счет иммиграции из Узбекистана и высокой рождаемости растет.

По данным национального статистического комитета на 1 января 2016 года численность постоянного населения Кыргызстана составила 6190480 человек, для проведения статистической обработки использовался средний показатель численности населения с 2006 по 2016 гг.

В процентном отношении этнические кыргызы составляют три четверти населения республики (73%), вторым крупнейшим этносом на протяжении многих десятилетий являются узбеки, с численностью населения 878615 человек и 14,6% от всего населения республики. На протяжении последних

нескольких лет отмечается снижение численности населения лиц русской национальности, некогда занимающие более высокий процент населения, в настоящий момент удельный вес составляет 6,2% населения.

В таблице 4 представлен удельный вес в общей численности населения

Таблица 4.

Национальный состав населения в процентном соотношении

Численность населения	Удельный вес в общей численности населения, %
Все население	100
в том числе:	
кыргызы	73,0
русские	6,0
узбеки	14,6
украинцы	0,2
немцы	0,1
татары	0,5
казахи	0,6
армяне	0,0
таджики	0,9
азербайджанцы	0,4
уйгуры	0,9
дунгане	1,1
корейцы	0,3
турки	0,7
другие национальности	0,7

При распределении зарегистрированных случаев в зависимости от этнической принадлежности, 230 человек (74,2%) были лицами кыргызской национальности, несколько ниже в процентном соотношении занимали лица узбекской и русской национальностей со значениями 14,5% и 7,40%, соответственно. Лица других национальностей (дунгане, турки, корейцы,

чеченцы и др.) составили 3,9%, от общего числа зарегистрированных. Диаграмма с наглядным изображением процентного соотношения в зависимости от национального состава представлена на рисунке 15.

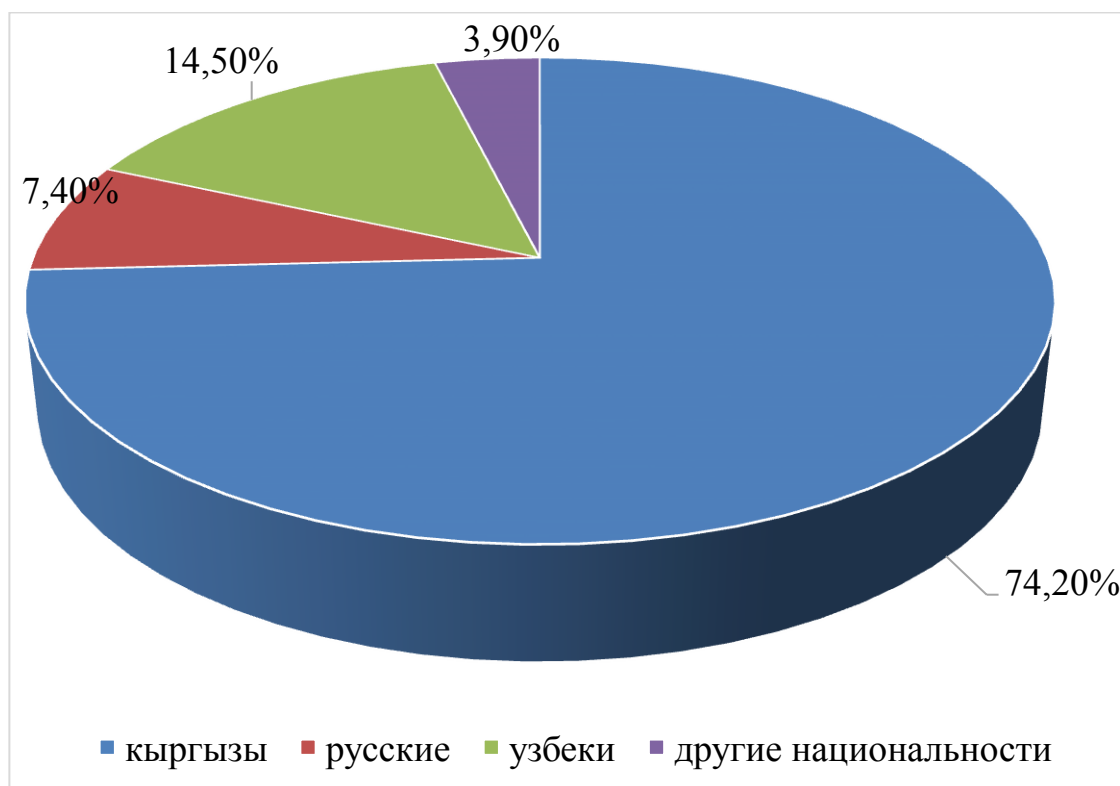


Рис. 15 Процентное соотношение всех зарегистрированных случаев ОЛЛ в зависимости от национальности

Показатели заболеваемости в зависимости от расовой/этнической принадлежности, всегда являлись предметом пристального изучения эпидемиологов, также как, возрастные особенности или условия проживания. Наличие этнических особенностей распространения заболевания, является признаком влияния не только генетических особенностей, но и традиций и условий проживания на протяжении многих тысячелетий (особенности питания, проживания).

Например, по данным Jessica L. Barrington-Trimis, Myles Cockburni др.(2015) проводившими исследование заболеваемости детей лейкозами латиноамериканского и нелатиноамериканского происхождения, на протяжении 5 лет, выявлено, что показатель заболеваемости у лиц испанского происхождения всеми типами острых лейкозов выше, составив 5,68 на 100 000

человек для латиноамериканских детей (95%, ДИ, 5,44-5,94) по сравнению с 4,08 на 100 000 человек для не испаноязычных детей (95% ДИ, 3,94-4,22).

В результате нашего исследования выявлено, что показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом у лиц русской национальности имеют самые высокие значения, несмотря на меньший процент в количественном составе (18,03 на 1 млн. населения). Причем это повышение имело статистически достоверные значения ($p < 0,05$).

Несколько ниже показатели заболеваемости у лиц, кыргызской и узбекской национальностей, со значениями 15,63 и 14,46 на 1 млн. детского населения. Наименьшие показатели заболеваемости зарегистрированы у лиц, других национальностей, составив 10,74 на 1 млн. детского населения (табл. 5 и рис. 16).

Полученные данные свидетельствуют об этнической вариабельности лейкозов у детей, в частности острого лимфобластного лейкоза, наиболее часто встречаемого типа в детской онкогематологии. Было выявлено, что у лиц европейской национальности, в частности, у русских отмечено статистически достоверное увеличение показателей заболеваемости, по сравнению с коренными этническими группами – кыргызами и узбеками.

Таблица 5

Заболеваемость детей острым лимфобластным лейкозом среди этнических групп

Этническая группа	Число больных	Численность популяции (<15 лет)	Показатель заболеваемости
Кыргызы	230	1 856 220	15,63 ± 0,65
Узбеки	44	276 480	14,46 ± 0,72
Русские	23	115 920	18,03 ± 0,54*

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к кыргызам и узбекам

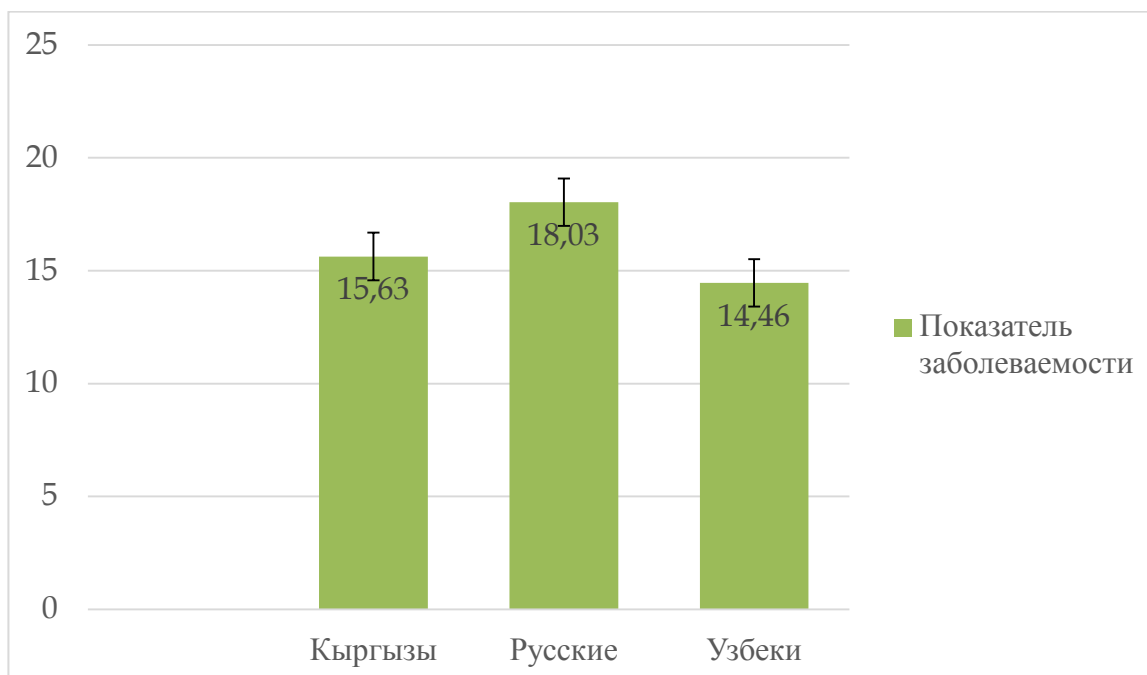


Рис. 16 Показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в зависимости от этнической принадлежности.

Заключение по III главе работы.

Население Кыргызстана в отношении возрастного аспекта относится в настоящее время к молодому, дети и подростки составляют 33% от всего населения, большая часть населения относится к трудоспособному возрасту (60%).

За исследованный период (2006-2016 гг.) зарегистрировано 310 случаев острого лимфобластного лейкоза у детей (возрастная категория от 0 до 14 лет) Кыргызстана. Большинство пациентов (145 детей (46,8%)) входило в возрастную категорию 0 до 4 лет, 29,3% пациентов вошли в возрастную категорию от 5 до 9 лет, и 23,9% было старше 10 лет.

Грубый показатель заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в возрастной категории до 14 лет составил 17,9 на 1 млн. населения, а стандартизованный $5,6 \pm 0,1$ на 1 млн. населения, с учетом мирового

стандартного населения. Повозрастные показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 0 до 4 лет имели самые высокие значения, составив 22,4 на 1 млн. детского населения. В группах от 5 до 9 и от 10 до 14 лет, показатели заболеваемости составили 16,6 и 13,9 на 1 млн. населения.

Полученные данные значительно ниже показателей заболеваемости в развитых странах таких как, США, Канады или Австралии, где показатели заболеваемости имеют высокие значения. За период 2001-2014 гг. в Соединенных Штатах Америки было диагностировано 38 136 новых детских случаев ОЛЛ. Общая частота ОЛЛ составила 34,0 случая на 1 миллион, в Канаде на исследуемый период 2006-2010 гг. показатель заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в возрасте младше 14 лет составил 52, 0 на 1 млн. детского населения. В Австралии заболеваемость составила 42,0 на 1 млн. детского населения. В странах Европы острый лимфобластный лейкоз также составляет 80% лейкозов у детей, имея ежегодную заболеваемость до 40 случаев на 1 млн. детского населения в промышленно-высокоразвитых странах и до 30-35 на млн. в странах Восточной Европы, до 20 на 1 млн. в странах Африки, к югу от Сахары [84,138,144,225,226,241,244,272].

Объединяет в вопросах заболеваемости все эти страны то, что наибольший процент зарегистрированных случаев и больший процент заболеваемости характерен для возрастной категории от 0 до 4 лет. Согласно литературным данным пик заболеваемости ОЛЛ характерен именно для этой возрастной категории, следующий пик характерен в возрасте старше 60 лет.

В Кыргызстане заболеваемость в этой возрастной группе (0-4 года) составила 22,4 на 1 млн. населения, в США показатели заболеваемости были самыми высокими у детей в возрасте 1-4 лет (75,2 на 1 миллион) и были выше у мужчин (38,0), чем у женщин (29,7). Данная группа была интересна тем, что в эту возрастную группу включают так называемые «врожденные лейкозы» или «младенческие лейкозы». Разделение группы на возраст до 1 года и от 1 до 4

лет, позволила оценить заболеваемость в Кыргызстане лейкозом новорожденных. В обеих группах возрастной показатель заболеваемости в возрасте 1 до 4 лет, имел более высокие показатели, по сравнению с заболеваемостью до 1 года. Составив для мальчиков до 1 года 12,14, и от 1 до 4 лет 30,76 на 1 млн. населения и для девочек до 1 года 7,89 и 17,76 для возрастной категории от 1 до 4 лет.

При оценке заболеваемости в зависимости от пола ребенка, как и в возрасте до 4 лет, в последующих возрастных категориях заболеваемость у мальчиков, превышала значения заболеваемости у девочек. При сравнении стандартизованных показателей заболеваемости, показатели заболеваемости у мальчиков несколько выше (6,80 на 1 млн. населения), чем у девочек (4,36). С учетом стандартной ошибки, стандартизованные показатели заболеваемости для мальчиков и девочек составили $6,8 \pm 0,002$ и $4,36 \pm 0,16$, соответственно.

Изучение риска развития ОЛЛ показало, что кумулятивный риск развития у мальчиков, выше риска развития у девочек, составив 0,011 и 0,007, соответственно.

Территориальные и этнические особенности всегда являлись предметом пристального изучения эпидемиологов, данные исследования, позволяют более детально изучить эпидемиологическую картину в целом и обосновать неравномерное распределение случаев злокачественного новообразования.

Плотность населения Кыргызстана неравномерна, и как следствие, численность населения в некоторых регионах республики значительно отличается друг от друга. Несмотря на более высокий процент зарегистрированных случаев в отдельных регионах, более высокие показатели заболеваемости были получены в г. Бишкек с показателем заболеваемости 20,80 на 1 млн. населения и Джалал-абадской области с показателем 20,08, наименьшие показатели заболеваемости отмечены в Нарынской и Баткенской областях, 15,26 и 11,50, соответственно.

Большая часть исследований, изучающая влияние канцерогенных агентов на риск развития злокачественных новообразований у детей установила, что за счет канцерогенного воздействия активного либо пассивного курения, промышленных и химических агентов, заболеваемость у жителей городской местности, выше показателей заболеваемости у жителей сельской местности. При сравнении показателей заболеваемости в Кыргызстане, показатель заболеваемости, проживающих, в городе, составив 18,83 на 1 млн. населения, превышая показатель заболеваемости сельской местности (17,58 на 1 млн. населения).

При изучении этнических особенностей, установлена следующая вариабельность, показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом у лиц русской национальности имеют самые высокие значения, несмотря на меньший процент в количественном составе (18,03 на 1 млн. населения). Достоверно ниже были показатели заболеваемости у лиц, кыргызской и узбекской национальностей, со значениями 15,63 и 14,46 на 1 млн. детского населения. Наименьшие показатели заболеваемости зарегистрированы у лиц, других национальностей, составив 10,74 на 1 млн. детского населения.

В целом заболеваемость острым лимфобластным лейкозом в Кыргызстане невысокая, с более высокими показателями заболеваемости в городе, а также в таких регионах как г. Бишкек, Чуйская и Джалал-абадская области.

ГЛАВА IV

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ В КЫРГЫЗСТАНЕ

4.1 Грубые и стандартизованные показатели заболеваемости острым миелобластным лейкозом

Для контроля эпидемиологической ситуации злокачественных новообразований у детей, существенную роль играют такие методы исследования, как, национальные канцер-регистры, позволяющие определить вероятность развития злокачественного образования, заболеваемость, смертность, выживаемость и прогноз, что основаны на основании которых возникает возможность формирования групп риска. Детская онкопатология в отличие от взрослой, характеризуется особенностями клинического течения, морфологического строения, генетическими характеристиками и ответом на проводимую терапию, порой зависящая от генетических особенностей пациента.

В структуре злокачественных новообразований у детей и подростков, острый миелобластный лейкоз составляет 4,2%, а в общем проценте заболеваемости лейкозами у детей, острые миелобластные лейкозы занимают второе место, составляя 20% (на первом месте острый лимфобластный лейкоз).

Согласно статистическим данным Детского ракового регистра (г. Майнц, Германия) в Германии ежегодно в возрасте от 0 до 14 лет зарегистрировано около 80 детей, а в возрасте до 18 лет, в среднем до 100 человек в год.

Несмотря на то, что острый миелобластный лейкоз более характерен для взрослого населения, за исследуемый период зарегистрировано 121 случай острого миелоидного лейкоза у детей в возрасте 0 до 14 лет.

При распределении зарегистрированных случаев в зависимости от возрастной категории, наибольшее количество случаев зарегистрировано в возрасте 10-14 лет 44%, и наименьшее в возрасте 0-4 лет 25% (рис 17.). Вероятнее всего полученное процентное распределение возможно объяснить пиком заболеваемости острым миелобластным лейкозом в более старшем возрасте.

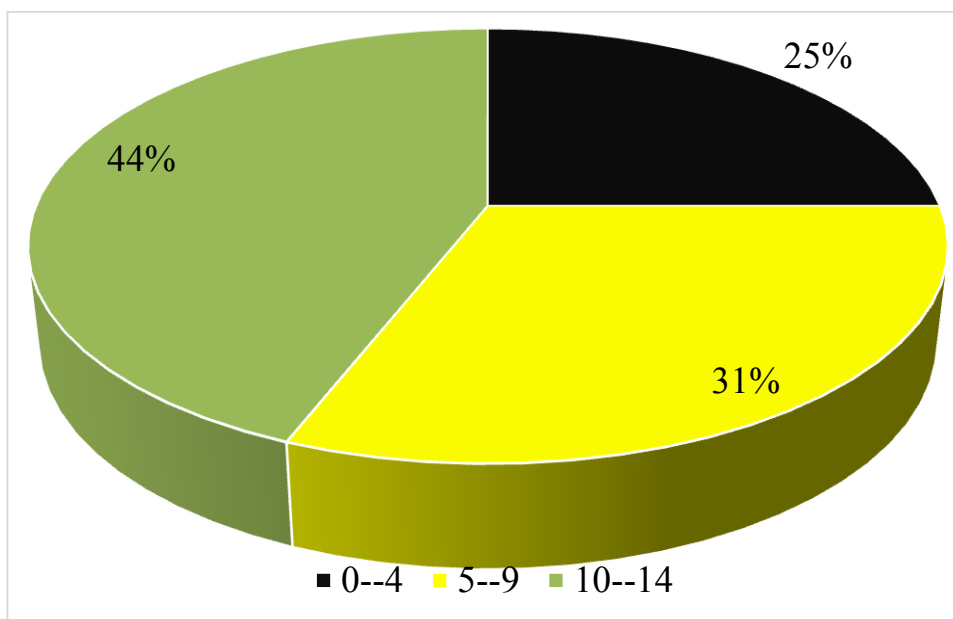


Рис. 17. Процентное соотношение случаев острого миелобластного лейкоза в разных возрастных группах.

При изучении повозрастных показателей заболеваемости, наименьшие показатели заболеваемости получены в возрастной группе 0 до 4 лет, составив 4,63 на 1 млн. детского населения, а наибольшие показатели в возрасте старше 10 лет со значением 9,98 на 1 млн. детского населения (таб. 5). В возрасте 5 до 9 лет повозрастной показатель заболеваемости составил 6,95 на 1 млн. населения. Таким образом, мы видим постепенное повышение показателей заболеваемости с увеличением возрастной группы пациентов.

Полученные данные подтверждают данные эпидемиологического исследования о более высокой заболеваемости острым миелоидным лейкозом у взрослого населения. Так, при изучении показателей заболеваемости острым миелоидным лейкозом у взрослого населения Кыргызстана, наименьшие

значения получены в возрасте 15-19 и 85 лет составив 0,73 и 0,3 на 100 000 населения. Пик заболеваемости взрослого населения характерен для возраста 65-69 лет [5].

Таблица 5.

Повозрастные показатели заболеваемости острым миелоидным лейкозом.

возраст	число случаев	численность населения	показатель заболеваемости
0--4	30	646830	4,63
5--9	38	546642	6,95
10--14	53	530847	9,98
	121	1724319	7,01

Грубый показатель заболеваемости острым миелобластным лейкозом составил 7,01 на 1 млн. детского населения. При расчете стандартизованного показателя заболеваемости с учетом мирового стандартного населения, стандартизованный показатель заболеваемости 1,77 на 1 млн. детского населения. С учетом показателей стандартной ошибки показатель заболеваемости острым миелобластным лейкозом составил $1,77 \pm 0,02$ на 1 млн. детского населения.

Дети в возрасте 0-4 лет (т. е. младенцы) с острой миелобластным лейкозом являются своеобразной подгруппой пациентов в детском сценарии ОМЛ. Они обладают отличительными биологическими и клиническими характеристиками, включая высокую распространенность прогностически неблагоприятных факторов риска и повышенную восприимчивость к токсичности, связанной с терапией. За последние два десятилетия в лечении этих пациентов были достигнуты замечательные улучшения, и их результаты становятся более находчивыми по сравнению со старшими возрастными группами (Riccardo Masetti,^{1,*} Francesca Vendemini,¹ Acute Myeloid Leukemia in Infants: Biology and Treatment).

Среди признаков острого миелобластного лейкоза первого года жизни необходимо отметить в клиническом течении высокий инициальный лейкоцитоз (более 100×10^9 /л), нейрорлейкоз и гепатоспленомегалию. Из морфологических вариантов наиболее часто ОМЛ первого года жизни встречается в вариантах: острый миеломонобластный (ОМЛ М4), острый монобластный (ОМЛ М5) и острый мегакариобластный лейкозы (ОМЛ М7) (А.М. Попов, А. Цаур). Как в главе, посвященной ОЛЛ, хотелось бы более подробно остановиться на «младенческом лейкозе», в данном случае ОМЛ в возрастной категории от 0 до 1 года и от 1 до 4 лет. За исследуемый участок времени в возрасте до 1 года зарегистрировано 7 пациентов (23,3%), и в возрасте от 1 до 4 лет 23 (76,7%) (рис.18).

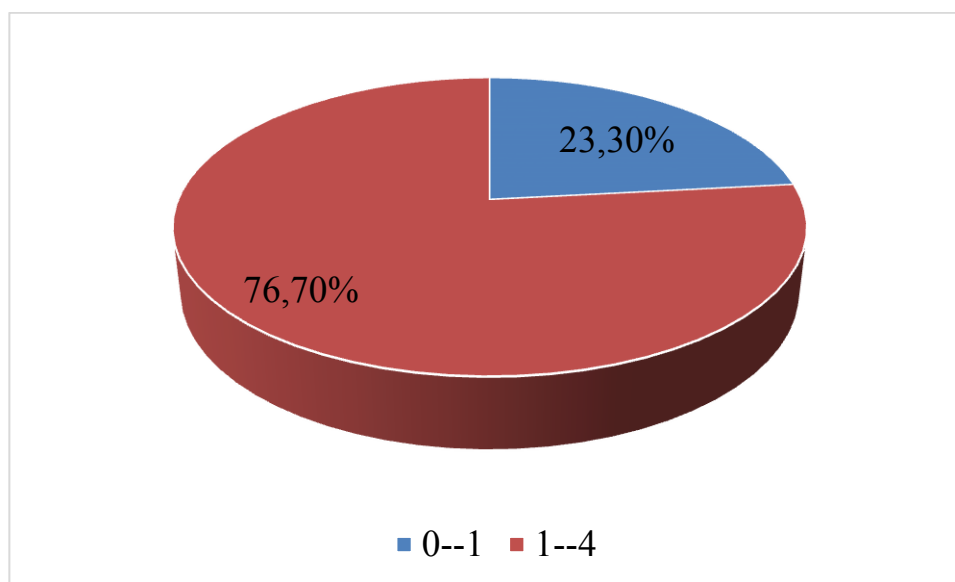


Рис. 18 Процентное распределение случаев ОМЛ в возрасте до 4 лет

При сравнении повозрастных показателей заболеваемости, показатели в возрасте от 1 до 4 лет, имели большее значение 5,10, против 2,19 на 1 млн. детского населения. Изучение заболеваемости в разрезе принадлежности по полу, выявило описанную ранее в литературных источниках закономерность, что у мальчиков заболеваемость ОМЛ в любых возрастных категориях выше, чем у девочек. В процентном соотношении, процент мальчиков был выше практически в два раза по сравнению с девочками, составив 76,7% и 23,3%, соответственно.

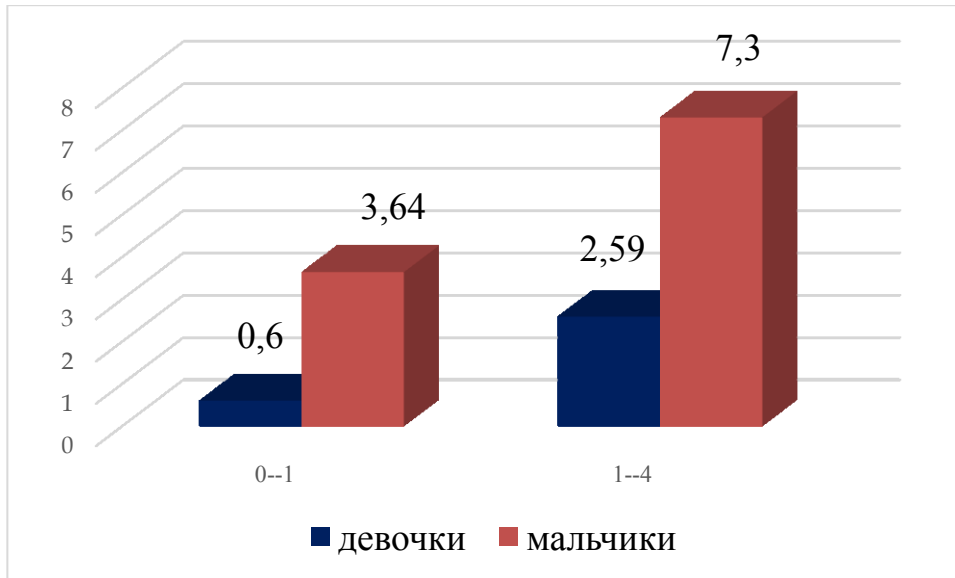


Рис. 19 Повозрастные показатели заболеваемости в возрасте 0-4 лет

В возрастной категории от 0 до 1 года заболеваемость у мальчиков и девочек составил 3,64 и 0,60, соответственно, а в возрасте от 1 до 4 лет 7,3 и 2,59. Стандартизованный показатель заболеваемости с учетом стандартизированной ошибки составил $1,27 \pm 0,07$ у мальчиков и $0,39 \pm 0,002$, у девочек (рис. 19).

В отличие от заболеваемости ОЛЛ, заболеваемость ОМЛ в сельской местности и количество зарегистрированных случаев, проживающих в сельской местности оказалось, выше, по сравнению в жителями города, составив 5,47 и 2,88 на 1 млн. населения, соответственно. Стандартизованный показатель заболеваемости у жителей сельской местности в возрасте 0-4 лет составил $1,02 \pm 0,04$ против $0,52 \pm 0,004$ проживающих в городе.

4.2 Показатели заболеваемости острым миелобластным лейкозом в зависимости от половой принадлежности

Из всех зарегистрированных случаев острого миелобластного лейкоза, мальчиков было 76 случаев (62,8%), а девочек 45 (37,2%) (рис.20).

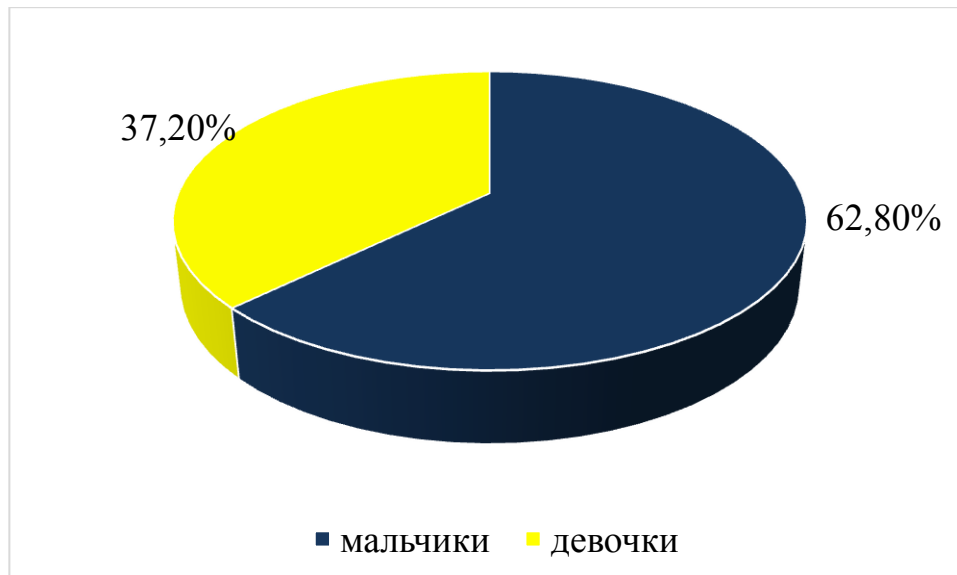


Рис. 20 Процентное соотношение зарегистрированных случаев ОМЛ в зависимости от половой принадлежности

Большой процент случаев мальчиков, можно объяснить более высокой частотой заболеваемости, по сравнению с девочками.

При сравнении по возрастных показателей заболеваемости у девочек, наиболее высокие показатели заболеваемости были получены в более старшей возрастной категории (от 10 до 14 лет), составив 8,43 на 1 млн. детского населения. Несколько ниже в возрасте 5-9 лет и наименьшее значение заболеваемости отмечено в возрасте от 0 до 4 лет, с показателями 5,97 и 2,21 на 1 млн. детского населения, соответственно. Наглядная картина роста показателей заболеваемости с увеличением возрастной категории представлена на рис. 21.

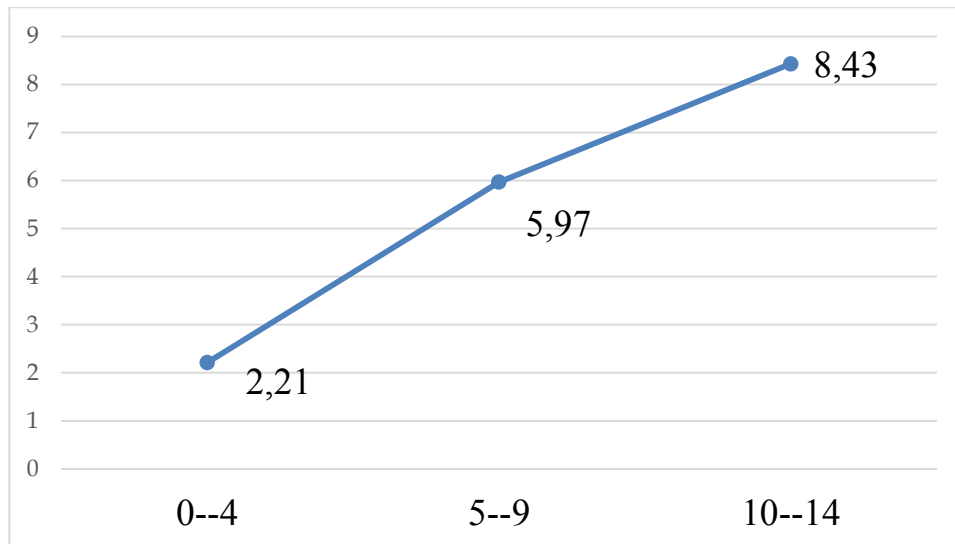


Рис. 21 Повозрастные показатели заболеваемости острым миелобластным лейкозом у девочек

Грубый показатель заболеваемости у девочек составил 5,32 на 1 млн. детского населения, однако при расчете с учетом мирового стандартного населения, стандартизованный показатель заболеваемости составил $1,35 \pm 0,04$.

У мальчиков возрастные показатели заболеваемости выше, показателей заболеваемости у девочек в тех же возрастных категориях. В отношении постепенного повышения показателей заболеваемости с увеличением возраста, сохраняется та же тенденция, что и у девочек.

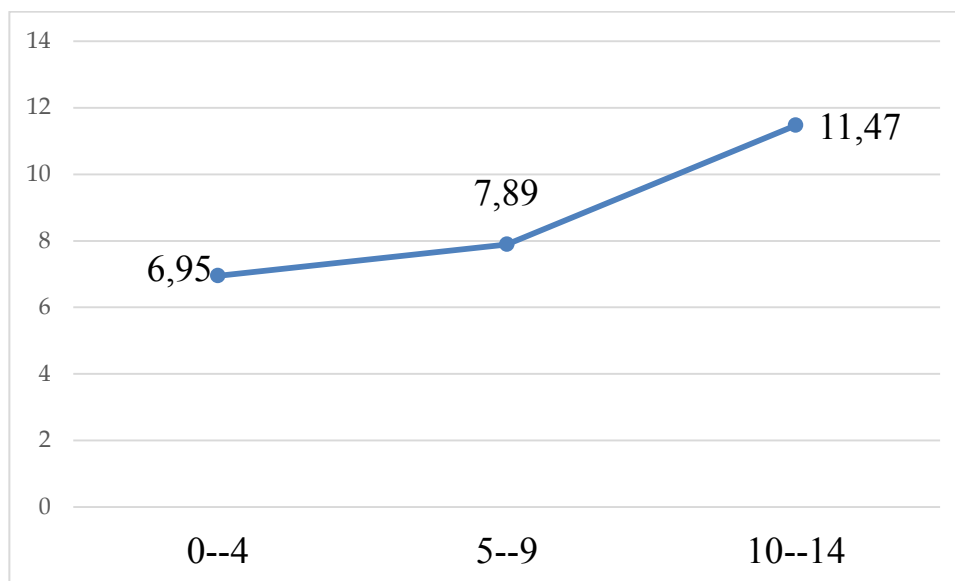


Рис. 22 Возрастные показатели заболеваемости ОМЛ у мальчиков.

Наиболее высокие показатели заболеваемости у мальчиков отмечаются в возрасте 10 -14, со значением 11,47 на 1 млн. детского населения, несколько ниже показатели заболеваемости в возрасте 5-9 лет -7,89 на 1 млн. населения. Наименьшие значения получены в возрастной категории младше 4 лет, составив 6,95 на 1 млн. детского населения (рис. 22).

Грубый показатель заболеваемости мальчиков составил 8,64 на 1 млн. детского населения, а стандартизованный показатель заболеваемости $2,17 \pm 0,006$.

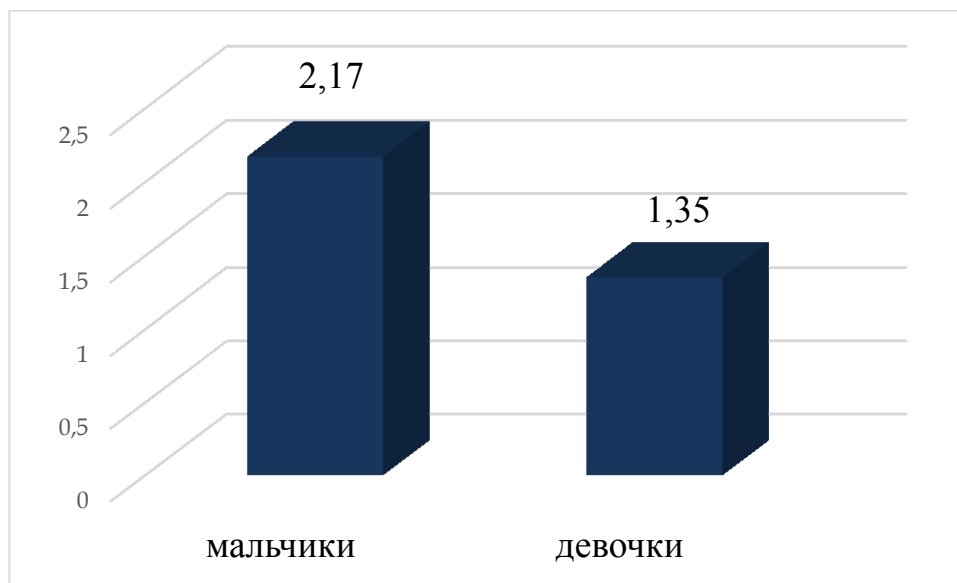


Рис. 23 Стандартизованные показатели заболеваемости острым миелобластным лейкозом в зависимости от половой принадлежности

При сравнении стандартизованных показателей заболеваемости острым миелобластным лейкозом девочек и мальчиков, более высокие показатели заболеваемости получены у мальчиков (рис.23).

4.3 Территориальные особенности распространения острого миелобластного лейкоза

Распределение случаев острого миелобластного лейкоза у детей в Кыргызстане произошло следующим образом, наибольшее количество

зарегистрировано в Ошской и Джалал-абадской областях, 28 (23,10%) и 24 (19,80%), соответственно (рис. 24). Меньшее количество с г. Бишкек и Чуйской области, 19 (15,70%) и 18 (14,90%) случаев. Наименьший процент случаев отмечается в Баткенской, Иссык-кульской, Таласской и Нарынской областях, со значениями 10 (8,30%), 10 (8,30%), 6 (5,00%) и 6 (5,00%), соответственно.

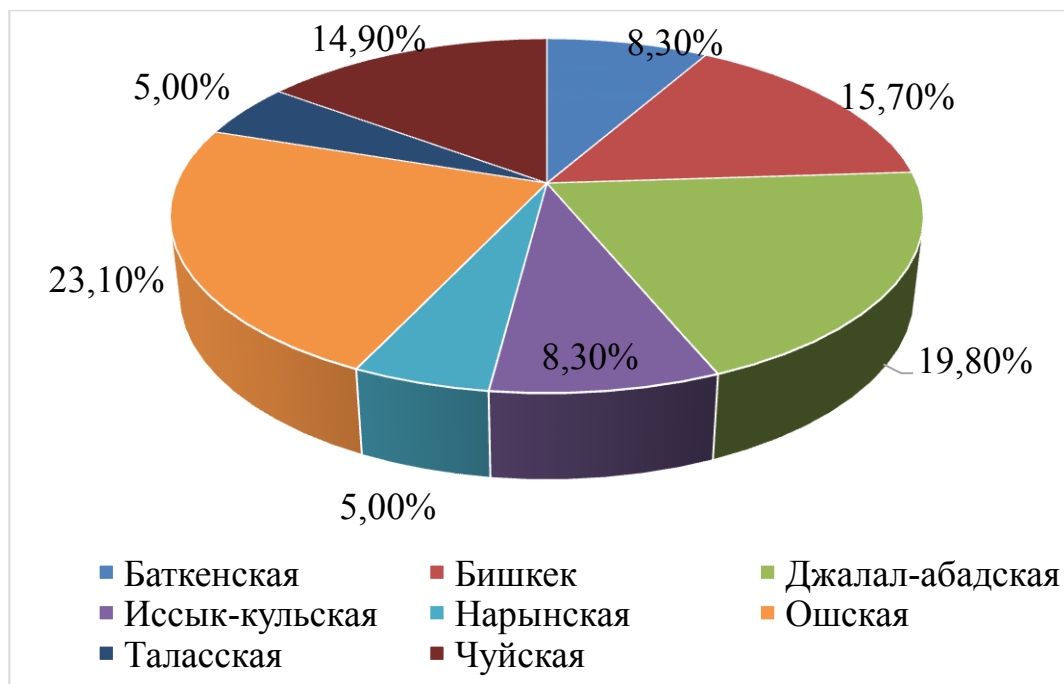


Рис. 24 Процентное соотношение зарегистрированных случаев ОМЛ

При сравнении показателей заболеваемости в зависимости от территории проживания, наиболее высокие показатели отмечены в Джалал-абадской и Ошской областях с показателями $7,89 \pm 0,18$ и $7,35 \pm 0,24$ на 1 млн. детского населения соответствующей области. Показатели заболеваемости в г. Бишкек имеют значения несколько ниже, составляя $6,84 \pm 0,17$, а показатели Чуйской и Баткенской областей имеют одинаковые значения $6,76 \pm 0,44$ на 1 млн. населения. Иссык-кульская и Нарынская области имеют не сильно отличающиеся друг от друга показатели, $6,62 \pm 0,42$ и $6,10 \pm 0,42$, соответственно. Наименьшие показатели заболеваемости получены в Таласской области $4,12 \pm 0,23$ на 1 млн. населения (рис. 25).



Рис. 25 Показатели заболеваемости ОМЛ в различных регионах республики

За исследуемый период из всех зарегистрированных случаев жителями города было 32 пациента (26,4%) и жителями сельской местности 89 (73,6%). В городе возрастные показатели заболеваемости распределились следующим образом, наиболее высокие показатели получены в возрасте 10-14 лет $8,58 \pm 0,003$, несколько ниже в возрасте 5-9 лет $6,83 \pm 0,02$ и наименьшие показатели в возрасте младше 4 лет $2,88 \pm 0,01$ (таб. 6). В сельской местности, показатели заболеваемости распределились так же, максимальные значения в возрастной категории старше 10 и младше 14 лет $10,60 \pm 0,01$, далее в возрасте от 5 до 9 лет $7,00 \pm 0,01$ и наименьшие значения в возрасте младше 4 лет $5,47 \pm 0,01$.

В большинстве эпидемиологических исследований, показатели заболеваемости в городской и сельской местности отличаются в пользу сельской местности, в силу урбанизации и большего воздействия

канцерогенных факторов, однако по результатам наших исследований показатели заболеваемости в сельской местности выше, что скорее всего можно объяснить распространенностью ОМЛ у взрослого населения. Имеется ряд эпидемиологических исследований при которых, заболеваемость лейкозами, особенно ОМЛ в сельской местности, превышала показатели заболеваемости в городе. Еще в 80-х годах при изучении распространенности гемобластозов в Ташкентской области, в сельской местности заболеваемость неходжкинской лимфомой превышала показатели по сравнению с другими районами г. Ташкент. Обследование когорты в Италии выявило повышение риска развития лейкозов (для мужчин 1,44 и женщин 2,41), в основном ОМЛ (2,43 и 3,14, соответственно). Среди пилотов сельскохозяйственной авиации риск развития гемобластомами составил 3,35, а у работников молочных ферм острым лейкозом.

Таблица 6

Сравнительная характеристика показателей заболеваемости в зависимости от условий проживания

	Город			Село		
	Абс.	%	Повозрастной показатель	Абс.	%	Повозрастной показатель
0--4	6	18,8%	2,88±0,01	24	27,0%	5,47±0,01
5--9	12	37,5%	6,83±0,02	26	29,2%	7,00±0,01
10--14	14	43,8%	8,58±0,03	39	43,8%	10,6±0,01
общий показатель	32	100%	5,85±0,06	89	100%	7,55±0,04

Сравнение стандартизованных показателей заболеваемости, оказалось в пользу более высокой заболеваемости в сельской местности $1,49 \pm 0,06$ против $1,90 \pm 0,04$. Относительный риск составил 0,78, при 95% доверительном интервале верхняя граница 0,23, а нижняя 2,65 (таб.7).

Стандартизованный показатель и относительный риск заболеваемости острым миелобластным лейкозом в городской и сельской популяциях Кыргызстана (2006-2016 гг.)

Форма лейкоза	Популяция	Число случаев	Стан. Показатель	Относительный риск	95 % ДИ	Вероятность ошибки Р
ОМЛ	город	32	1,49±0,06	0,78	(0,23; 2,65)	p≥0,05
	село	89	1,90±0,04			

4.4. Этнические особенности распространения острого миелобластного лейкоза

Большая часть эпидемиологических исследований острых лейкозов, направлена на изучение расовой/этнической заболеваемости острым лимфобластным лейкозом, как наиболее распространенного у детей. Однако имеется ряд исследований изучивших этнические особенности распространения острого миелобластного лейкоза у детей. Например, при изучении заболеваемости ОМЛ среди филиппинского населения, азиатских американцев и кавказцев, заболеваемость ОМЛ была выше у филиппинского населения, чем у жителей США ($P < 0,0001$). Уровень детских лейкозов был намного ниже у филиппинцев, проживающих на Филиппинах (32,9 и 47,7%), чем у азиатских американцев (80,1 и 90,5%) и кавказцев (81,9 и 87%). Более низкая относительная выживаемость лейкемии наблюдалась у филиппинцев, проживающих в Филиппины (32,9%), чем у азиатских американцев (80,1%) и кавказцев (81,9%) [223].

Большинство эпидемиологических исследований, при анализе эпидемиологической ситуации в зависимости от расовой/этнической принадлежности делает больший акцент на показателях заболеваемости. Однако, не меньшее значение имеют показатели выживаемости и ответа на

проводимую терапию. Исследователи Todd A. Alonzo и др. (Children's oncology group) сравнили результаты проведенной химиотерапии в зависимости от расовой/этнической принадлежности детей. У латиноамериканских и афроамериканских детей, получавших химиотерапию, была значительно хуже общая выживаемость по сравнению с белыми детьми ($37\% \pm 9\%$ против $48\% \pm 4\%$ [$P = 0,016$] и $34\% \pm 10\%$ против $48\% \pm 4\%$, [$P = .007$], соответственно). У чернокожих детей значительно снижается частота общей выживаемости по сравнению с белыми детьми ($45 \pm 12\%$ против $60\% \pm 4\%$, $P = 0,007$). Разница в частотах между латиноамериканскими и белыми детьми приблизилась к статистической значимости ($51\% \pm 8\%$ против $60\% \pm 4\%$, $P = 0,065$). Причину худшей выживаемости чернокожих и латиноамериканских детей, по сравнению с белокожими, невозможно объяснить разным доступом к химиотерапии, разницей в поддерживающей терапии или фенотипе лейкоза, поскольку терапия проводилась внутривенно в соответствии с протоколами CCG (созданный в начале 1970-х годов первый американский протокол группы CCG-102 (Children's Cancer Group), состоявший из 4–7 курсов химиотерапии с интервалами между курсами 14 дней и поддерживающей терапии) [225].

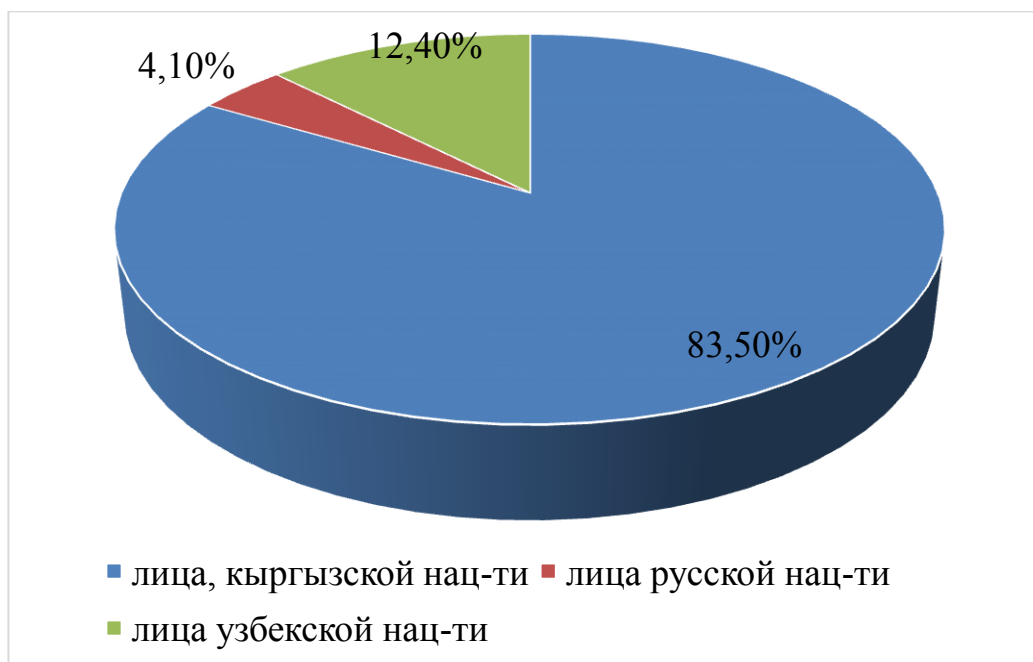


Рис. 26 Процентное соотношение заболевших в зависимости от национальности

В нашем исследовании из 121 зарегистрированного случая, большинство были лицами, кыргызской национальности (83,5%-101 случай), что в принципе не является неожиданностью, т.к. 73% населения республики являются кыргызами. Процент лиц, узбекской национальности составил 12,4% (15 случаев) и меньшее количество случаев 5 (4,1%) были лицами русской национальности. Лиц, других национальностей в числе заболевших острым миелобластным лейкозом, по сравнению с острым лимфобластным лейкозом, не было обнаружено, данный факт можно объяснить характерной заболеваемостью ОМЛ в более старшем возрасте (рис. 26).

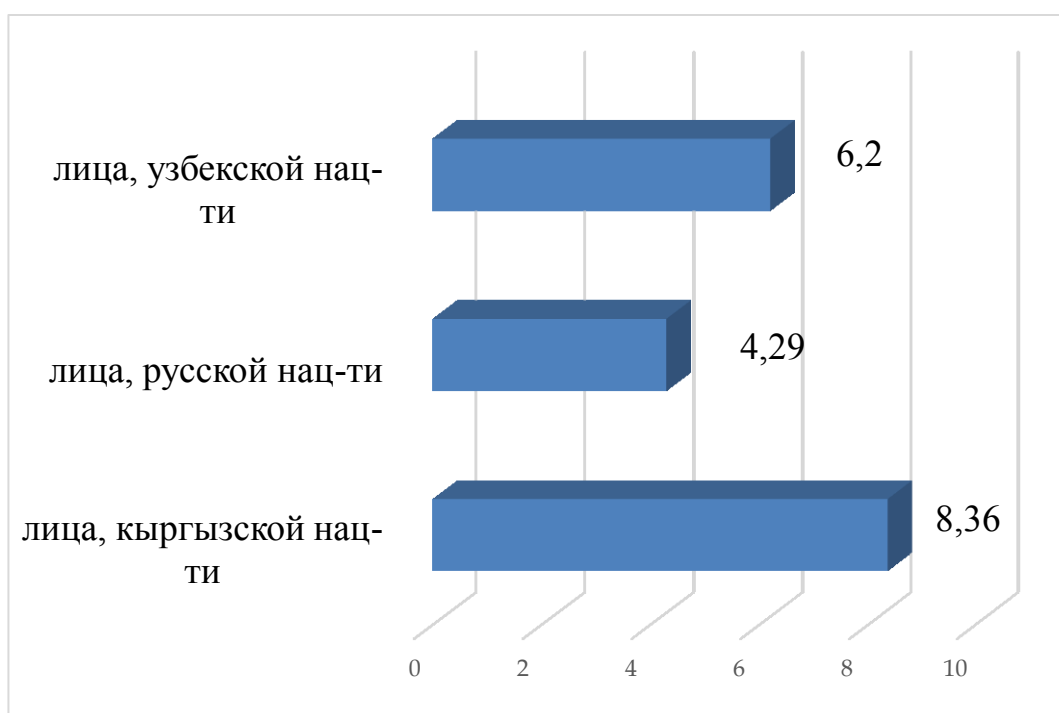


Рис. 27 Грубый показатель заболеваемости ОМЛ в зависимости от национальности

При сравнении грубых показателей заболеваемости в зависимости от национальности, наиболее высокие показатели были у лиц, кыргызской национальности со значением 8,36 на 1 млн. кыргызского населения. Показатели заболеваемости у лиц, узбекской и русской национальности были ниже, составив 6,2 и 4,29 на 1 млн. населения, соответственно (рис. 27).

Сравнение стандартизованных показателей заболеваемости показало, аналогичную картину, распределив заболеваемость следующим образом,

наиболее высокие у лиц, кыргызской национальности, несколько ниже, у лиц, узбекской национальности и наименьшее значение у лиц, русской национальности, $2,59 \pm 0,06$, $1,33 \pm 0,03$, $1,9 \pm 0,02$, соответственно (рис. 28).

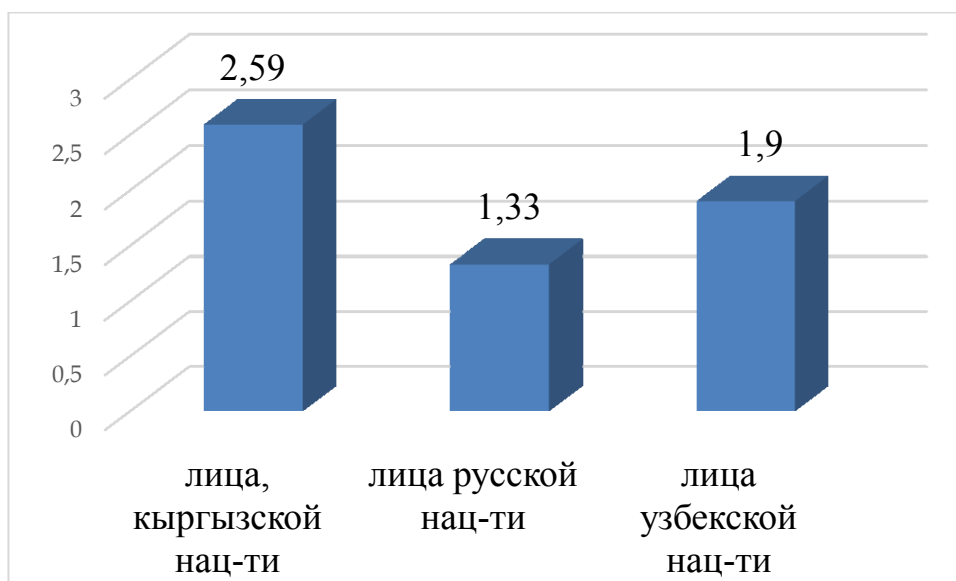


Рис. 28 Стандартизованные показатели заболеваемости в зависимости от этнической принадлежности

Сравнение заболеваемости различных этнических групп, позволяет не только более глубоко с эпидемиологической точки зрения понять распространенность заболевания, но сформировать группы риска с профилактической целью, с целью более адекватного и целенаправленного лечения пациентов.

Заключение по IV главе.

На втором месте по распространенности среди лейкозов у детей стоит острый миелобластный лейкоз, составляющий почти 20% детских лейкозов в Европе и имея практически стабильные показатели заболеваемости 5-9 случаев на 1 млн. детского населения. В таких странах как Индия, показатели заболеваемости ОМЛ различаются в зависимости от территориальных особенностей, в таких густонаселенных городах, как Мумбай от 7,3 на 1 млн. населения до 1,0 в Бхопале [80,87,250].

Заболеваемость ОМЛ больше характерна для взрослого населения, в Кыргызстане при распределении зарегистрированных случаев в зависимости от

возрастной категории, наибольшее количество случаев зарегистрировано в возрасте 10-14 лет 44%, и наименьшее в возрасте 0-4 лет 25%. При изучении повозрастных показателей заболеваемости, наименьшие показатели заболеваемости получены в возрастной группе 0 до 4 лет, составив 4,63 на 1 млн. детского населения, а наибольшие показатели в возрасте старше 10 лет со значением 9,98 на 1 млн. детского населения. В возрасте 5 до 9 лет по возрастной показатель заболеваемости составил 6,95 на 1 млн. населения. Как и было сказано выше, заболеваемость ОМЛ характерна для взрослого населения. Распространенность ОМЛ среди мужчин в Соединенных Штатах выше, чем в Швеции для всех возрастных групп и заметно выше у мужчин старше 50 лет, а женщин старше 75 лет [227,241].

Грубый показатель заболеваемости острым миелобластным лейкозом составил 7,01 на 1 млн. детского населения. При расчете стандартизованного показателя заболеваемости с учетом мирового стандартного населения, стандартизованный показатель заболеваемости 1,77 на 1 млн. детского населения. С учетом показателей стандартной ошибки показатель заболеваемости острым миелобластным лейкозом составил $1,77 \pm 0,02$ на 1 млн. детского населения.

В отношении ОМЛ у новорожденных, показатели заболеваемости у детей в возрасте от 1 до 4 лет превышали значения заболевших в возрасте до 1 года, 5,10, против 2,19 на 1 млн. детского населения, как и при ОЛЛ. Если в случаях ОЛЛ, это можно объяснить пиком заболеваемости в возрасте от 2 до 5 лет, то в случаях ОМЛ характерностью для взрослого населения (20% острых лейкозов у детей составляют ОМЛ).

Мальчиков во всех зарегистрированных случаях было 76 (62,8%), а девочек 45 (37,2%). Грубый показатель заболеваемости у девочек составил 5,32 на 1 млн. детского населения, однако при расчете с учетом мирового стандартного населения, стандартизованный показатель заболеваемости составил $1,35 \pm 0,04$. У мальчиков грубый показатель заболеваемости составил

8,64 на 1 млн. детского населения, а стандартизованный показатель заболеваемости $2,17 \pm 0,006$. Как и в случаях ОЛЛ, показатели заболеваемости у мальчиков, выше показателей заболеваемости у девочек.

Территориальные особенности распределения ОМЛ в Кыргызстане распределились следующим образом, наибольшее количество зарегистрировано в Ошской и Джалал-абадской областях, 28 (23,10%) и 24 (19,80%), соответственно. Меньшее количество с г. Бишкек и Чуйской области, 19 (15,70%) и 18 (14,90%) случаев. Наименьший процент случаев отмечается в Баткенской, Иссык-кульской, Таласской и Нарынской областях, со значениями 10 (8,30%), 10 (8,30%), 6 (5,00%) и 6 (5,00%), соответственно. Меньшая распространенность в данных регионах можно объяснить низкой популяцией и несвоевременной обращаемостью.

Наиболее высокие показатели отмечены в Джалал-абадской и Ошской областях с показателями $7,89 \pm 0,18$ и $7,35 \pm 0,24$ на 1 млн. детского населения соответствующей области. Показатели заболеваемости в г. Бишкек имеют значения несколько ниже, составляя $6,84 \pm 0,17$, а показатели Чуйской и Баткенской областей имеют одинаковые значения $6,76 \pm 0,44$ на 1 млн. населения. Иссык-кульская и Нарынская области имеют не сильно отличающиеся друг от друга показатели, $6,62 \pm 0,42$ и $6,10 \pm 0,42$, соответственно. Наименьшие показатели заболеваемости получены в Таласской области $4,12 \pm 0,23$ на 1 млн. населения.

Помимо региональных особенностей распространения, для Кыргызстана характерна зависимость от условий проживания (город или село). За исследуемый период из всех зарегистрированных случаев жителями город было 32 пациента (26,4%) и жителями сельской местности 89 (73,6%). В городе возрастные показатели заболеваемости распределились следующим образом, наиболее высокие показатели получены в возрасте 10-14 лет $8,58 \pm 0,003$, несколько ниже в возрасте 5-9 лет $6,83 \pm 0,02$ и наименьшие показатели в возрасте младше 4 лет $2,88 \pm 0,01$. В сельской местности, показатели

заболеваемости распределились так же, максимальные значения в возрастной категории старше 10 и младше 14 лет $10,60 \pm 0,01$, далее в возрасте от 5 до 9 лет $7,00 \pm 0,01$ и наименьшие значения в возрасте младше 4 лет $5,47 \pm 0,01$.

Генетические и расово/этнические особенности так же имеют не меньшее значение в изучении эпидемиологической ситуации. Ряд исследований указывают на более высокий риск развития ОМЛ, азиатская раса ассоциирована с повышенным риском ОМЛ (OR = 1,643, 95% ДИ: 1,10-2,46) по сравнению с белыми детьми. При сравнении грубых показателей заболеваемости в зависимости от национальности в Кыргызстане, наиболее высокие показатели были у лиц, кыргызской национальности со значением 8,36 на 1 млн. кыргызского населения. Показатели заболеваемости у лиц, узбекской и русской национальности были ниже, составив 6,2 и 4,29 на 1 млн. населения, соответственно. Сравнение стандартизованных показателей заболеваемости показало, аналогичную картину, распределив заболеваемость следующим образом, наиболее высокие у лиц, кыргызской национальности, несколько ниже, у лиц, узбекской национальности и наименьшее значение у лиц, русской национальности, $2,59 \pm 0,06$, $1,33 \pm 0,03$, $1,9 \pm 0,02$, соответственно

ГЛАВА V

ОБЩАЯ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ

5.1. Характеристика среднего возраста пациентов с ОЛЛ

Нами было проведено обследование средних значений возраста, некоторых гематологических, морфологических и других клинических характеристик детей, больных острым лимфобластным и миелобластным лейкозами, которым было изучено генотипирование в научно-исследовательском институте молекулярной биологии и медицины. Всего было исследовано 100 детей с лейкозами, в том числе 77 детей с острым лимфобластным, 22 с острым миелобластным и 1 ребенок с бифенотипическим вариантами. В табл. 8 представлена дескриптивная статистика (SPSS-16), со средним возрастом девочек с ОЛЛ, с минимальными и максимальными значениями.

Таблица 8. Средний возраст детей с ОЛ (девочки)

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
Возраст	39	7	180	83,56	7,348
ОЛЛ	39	1	4	1,82	0,201
Valid N (listwise)	39				

Из табл. 8 видно, что средний возраст девочек с ОЛЛ составил $83,56 \pm 7,4$ мес. или приблизительно 7,0 лет. В табл. 9 представлены расчеты по определению среднего возраста больных детей мальчиков. Видно, что средний возраст мальчиков при постановке диагноза острого лимфобластного лейкоза был равен $75,8 \pm 6,8$ мес. или 6,3 лет, что было достоверно меньше, чем средний возраст девочек ($p < 0,05$).

Таблица 9. Средний возраст с ОЛ (мальчики)

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
возраст	61	12	204	75,85	6,813
ОЛЛ	61	1	4	1,72	0,159
Valid N (listwise)	61				

При этом нами были отдельно изучены средние значения возраста у девочек и мальчиков в зависимости от типа лейкоза (В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ). На рис. 10 представлены значения среднего возраста у девочек с В-ОЛЛ. Показано, что средний возраст девочек с ОЛЛ был равен $75,4 \pm 8,9$ мес. или 6,3 года, что было несколько меньше чем в общей группе, но не достоверно.

Таблица 10. Средний возраст с В-клеточным ОЛЛ (девочки)

Descriptive Statistics					
Параметры	N	Minimum	Maximum	Mean	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
Возраст	25	12	180	75,36	8,976
ОЛЛ	25	1	1	1,00	0,000
Valid N (listwise)	25				

Средний возраст мальчиков с острым лимфобластным лейкозом был примерно таким же ($76,0 \pm 8,1$) или 6,3 года, как и в общей группе мальчиков, т.е. вместе с ОМЛ (табл.11).

Таблица 11. Средний возраст с В клеточным ОЛЛ (мальчики)

Descriptive Statistics					
Параметры	N	Minimum	Maximum	Mean	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
возраст	44	12	204	76,02	8,095
ОЛЛ	44	1	1	1,00	0,000
Valid N (listwise)	44				

При рассмотрении среднего возраста мальчиков с острым Т-клеточным лимфобластным лейкозом, оказалось, что он был заметно меньше и равен $52,0 \pm 20,0$ месяцев или 4,3 лет (табл. 12). Однако, из-за небольшого числа наблюдений ($n=3$), достоверность различий не получена ($p>0,05$).

Таблица 12. Средний возраст детей (мальчики Т-клеточный ОЛЛ)

Descriptive Statistics					
Параметры	N	Minimum	Maximum	Mean	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
возраст	3	12	72	52,00	20,000

Девочек с Т-клеточным лейкозом было 5, а средний возраст составил $90,0 \pm 27,5$ мес. или 7,5 лет (табл. 13). Следовательно, средний возраст был выше, чем в других подгруппах больных. Однако из-за малого числа наблюдений достоверности нет.

Таблица 13. Средний возраст девочек с Т-клеточным ОЛЛ

Descriptive Statistics					
Параметры	N	Minimum	Maximum	Mean	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
Возраст	5	7	158	90,00	27,537

Далее нами был проведен анализ сравнения средних величин с использованием программы SPSS-16. В первую очередь был проведен тест Колмогорова-Смирнова для оценки и ответа на вопрос, подчиняется ли переменная закону Гауса или нет? Расчет данной переменной представлен в таблице 14. При этом показано, что асимптотическая значимость (двух парная) равна 0,55. Это означает, что данная величина больше 0,05, следовательно, переменная (возраст) подчиняется закону Гауса, а так она анализирует разные группы больных, мы проводим тест парных сравнений (compare means). Для

данного анализа приемлем independent test. Ниже в таблицах (13-14) представлены расчеты сравнительных данных для детей с В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ.

Таблица 14. Сравнение средних значений возраста больных с В и Т-клеточным ОЛЛ

Group Statistics					
	ОЛЛ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Возраст	В-клетки	69	75,78	50,343	6,061
	Т-клетки	8	75,75	53,816	19,027

Из данной таблицы №14 видно, что средний возраст детей с В и Т-клеточным ОЛЛ (оба пола) был примерно одинаковым – 75,7 месяцев или приблизительно 6,3 лет. Парный независимый тест показал, что сравнение данных величин не имеет статистическую значимость, что означает, что средний возраст детей, как с В-ОЛЛ, так и с Т-ОЛЛ был одинаковым. Т.е. возраст, как фактор риска не имел определенного значения для развития какого-либо вида лейкоза (табл. 15). Значимость статистическая была равна 0,999, т.е. $p > 0,05$. Об этом также свидетельствовал большой размах 95% доверительного интервала: – 37,672; 37,738.

Таблица 15. Сравнительный анализ значений среднего возраста детей с В и Т клеточным ОЛЛ

Independent Samples Test									
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Возраст								Lower	Upper
Equal variances assumed	0,018	0,895	0,002	75	0,999	0,033	18,927	-37,672	37,738
Equal variances not assumed			0,002	8,483	0,999	0,033	19,969	-45,563	45,628

5.2 Характеристика пациентов с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от некоторых гематологических показателей

Всего было проанализировано 100 пациентов с острым лейкозом, в том числе 78 детей с ОЛЛ и 22 с ОМЛ или 78% и 22%, соответственно (табл. 16).

Табл. 16. Общая характеристика пациентов с острыми лейкозами по полу

	Мальчики		Девочки		Оба пола	
	Абс.	В %	Абс.	В %	Абс.	В %
ОЛЛ	47	72,3	30	85,7	77	77,0
ОМЛ	18	38,3	4	11,4	22	22,0
Бифенотип	-	-	1	2,9	1	1,0
Всего	65	(65,0)	35	(35,0)	100	100,0

Из 78 больных с ОЛЛ у 69 был выявлен иммунофенотипически В-клеточный ОЛЛ, а у 8 – Т-клеточный ОЛЛ (таб. 17). В одном случае был выявлен бифенотипический вариант ОЛЛ. В 22 случаях был обнаружен морфологически и иммунофенотипически ОМЛ, в том числе М1 вариант в 9 случаях, М2 вариант в 9 случаях, М4 тип – в 2 и по одному случаю М5 и М6 варианты.

Таблица 17. Общая характеристика детей с лейкозами по морфологическим вариантам

Тип лейкоза	Морфология, цитохимия		Имунофенотип			
	Абс. число	Процент	В-клеточный		Т-клеточный	
			Абс.	%	Абс.	%
Острый лимфобластный	77	77,0	69	89,6	9	10,4
Острый миелобластный	22	22,0	-	-	-	-
Острый бифенотипический (экспрессия лимфоидных и миелоидных маркеров)	1	1,0	-	-	-	-

Из данной таблицы видно, что пациентов с В-клеточным ОЛЛ было больше, чем детей с Т-клеточным вариантом – 89,6% и 10,4%, соответственно. Детей с острым миелобластным лейкозом было меньше, чем с острым лимфобластным типом – 22,0%. В одном случае был выявлен так называемый «двойной» или бифенотипический вариант ОЛ, когда наблюдалась экспрессия лимфоидных и миелоидных маркеров.

Были изучены основные гематологические параметры, которые обычно изменяются при лейкозах. С помощью дескриптивной статистики (программа SPSS-16) были вычислены средние значения со стандартной ошибкой для таких показателей, как гемоглобин, тромбоциты и лейкоциты (таб. 18). Было показано, что значения различались по полу и морфологии опухолевых клеток. В табл.18 представлены гематологические показатели у девочек (n=25) с ОЛЛ (В-клеточным). Среднее содержание тромбоцитов было равно $153,9 \pm 15,0$ тысяч, с минимальным и максимальным значениями равными 17,0 тыс. и 278 тыс., соответственно. Лейкоциты колебались в ранге от 0,5 тыс. до 10,0 тыс., со средним значением $4,1 \pm 0,4$ тыс. Гемоглобин также является важным показателем, свидетельствующем о функциональном состоянии в целом гемопоэза. Уровень гемоглобина колебался от 65 г/л до 134 г/л, со средним значением у девочек с В-клеточным ОЛЛ равным $108,6 \pm 4,5$ г/л.

Таблица 18. Показатели крови у девочек с В-клеточным ОЛЛ

	N	Minimum	Maximum	Mean	
Показатели	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
Тромбоциты	25	17	278	153,88	15,031
Лейкоциты	25	0,5	10,01	4,08	0,382
гемоглобин	25	65	134	108,56	4,477
Valid N (listwise)	25				

При изучении этих же показателей, но мальчиков, были получены следующие значения (табл. 19). Среднее содержание количества тромбоцитов

было равно $150,1 \pm 15,6$ тыс. (минимум – 3,0 тыс. и максимум 467,0 тыс.). Среднее количество лейкоцитов составило $24,5 \pm 14,1$ тыс. (7,0 минимум и 622,0 тыс. максимум). Гемоглобин колебался от 35 г/л до 166 г/л, а среднее значение составило $100,7 \pm 4,5$ г/л.

Таблица 19. Показатели крови у мальчиков с В-клеточным ОЛЛ

Показатели	N	Minimum	Maximum	Mean	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
Тромбоциты	44	3	467	150,12	15,60
Лейкоциты	44	7	622	24,48	14,08
гемоглобин	44	35	166	100,66	4,49
Valid N (listwise)	44				

При Т-клеточном варианте ОЛЛ, который считается прогностически неблагоприятным, по сравнению с В-клеточным типом, были получены следующие средние значения гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов. Средние значения гемоглобина у мальчиков были равны $99,0 \pm 19,1$ тысяч (67 – минимум и 133 – максимум). Средние значения лейкоцитов были равны $4,2 \pm 1,6$ тысяч, а минимальные и максимальные значения составили 1,9 и 7,3 тысяч, соответственно (табл. 20).

Таблица 20. Показатели крови у мальчиков с Т-клеточным ОЛЛ

Показатели	N	Minimum	Maximum	Mean	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
Тромбоциты	3	23	107	65,33	24,251
Лейкоциты	3	1,9	7,3	4,200	1,6093
Гемоглобин	3	67	133	99,00	19,079
Valid N (listwise)	3				

Средние значения этих же показателей при Т-клеточном ОЛЛ, но у девочек, отличались от данных, полученных у мальчиков. Так, средние

значения тромбоцитов были равны $178,0 \pm 26,8$ тысяч, с минимумом 81 тысячи и максимумом 245 тысяч. Средние значения лейкоцитов были равны $4,2 \pm 0,45$ тысяч, где минимальное значение было равно 2,8 тысяч, а максимальное 5,4 тысяч. Среднее содержание гемоглобина было равно $106,2 \pm 12,37$ г/л. Минимальное значение гемоглобина составило 65 г/л, а максимальное значение равно 134 г/л (табл. 21).

Таблица 21. Показатели крови у девочек с Т-клеточным типом ОЛЛ

Descriptive Statistics					
Показатели	N	Minimum	Maximum	Mean	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
Тромбоциты	5	81	245	178,00	26,831
Лейкоциты	5	2,8	5,4	4,160	0,4545
Гемоглобин	5	65	134	106,2	12,37

Далее, мы провели сравнительный анализ некоторых гематологических показателей крови в зависимости от пола и иммунофенотипических данных (табл. 22).

Таблица 22. Показатели крови у мальчиков при В и Т-клеточном ОЛЛ

Показатели	В-ОЛЛ	Т-ОЛЛ	Достоверность Р
Тромбоциты	$150,1 \pm 15,6$	$65,3 \pm 24,2$	0,001
Лейкоциты	$24,5 \pm 14,08$	$4,2 \pm 1,6$	0,001
Гемоглобин	$100,7 \pm 4,5$	$99,0 \pm 19,1$	0,998

При сравнении среднего уровня гемоглобина у мальчиков и девочек во всей изучаемой группе (ОЛЛ и ОМЛ) с помощью Т-теста (independent T test) было обнаружено, что у девочек средний уровень гемоглобина ($105,4 \pm 23,2$) был несколько выше, чем у мальчиков ($97,8 \pm 29,7$). Однако, статически это различие не было значимым – t был равен 0,183 или $p > 0,005$. Об этом

свидетельствовал и значительный размах 95% доверительного интервала (-3,613; 18,678) - табл. 23.

Таблица 23. Средние значения гемоглобина у мальчиков и девочек с ОЛЛ

Group Statistics					
	Пол	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Гемоглобин	Девочки	39	105,38	23,171	3,710
	Мальчики	61	97,85	29,760	3,810

Парный независимый тест показал, что сравнение средних значений гемоглобина не выявило статистически значимых различий (табл. 24). Тест на достоверность рассчитал двух парную значимость равную $p=0,183$ ($>0,05$).

Таблица 24. Оценка статистической значимости различий уровня гемоглобина у детей в зависимости от пола

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Гемоглобин								Lower	Upper
Equal variances assumed	1,293	,258	1,341	98	0,183	7,532	5,616	-3,613	18,678
Equal variances not assumed			1,416	94,120	0,160	7,532	5,318	-3,027	18,092

При сравнении уровня гемоглобина у детей с ОЛЛ В и Т клеточных вариантов, получены следующие данные. Как известно, детей с В клеточным ОЛЛ было 69, а с Т-клеточным – 8 больных (табл. 20). Различия в показателях были не выраженными, наоборот практически одинаковыми.

Таблица 25. Средние значения уровня гемоглобина у детей с В и Т клеточным лейкозом

Group Statistics					
	ОЛЛ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
гемоглобин	В-клетки	69	103,52	27,465	3,306
	Т-клетки	8	103,50	27,625	9,767

При вычислении достоверности по парному независимому Т-тесту было выяснено, что статистическая значимость равна 0,998, что значительно выше, чем 0,05. Поэтому статистически значимой разницы нет (табл. 26).

Таблица 26. Расчет достоверности и доверительных интервалов при сравнении средних значений гемоглобина у детей с В и Т клеточным лейкозом

Гемоглобин	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Equal variances assumed	0,028	0,868	0,002	75	0,998	0,022	10,263	-20,424	20,467
Equal variances not assumed			0,002	8,685	0,998	0,022	10,311	-23,434	23,478

Таким образом, средние значения гемоглобина у детей больных лейкозом лимфоидного типа с В и Т клеточными вариантами, были примерно одинаковыми, о чем свидетельствовали результаты статистического теста, при котором значимость была равна 0,998, что соответствовало $P > 0,05$.

Важным параметром, влияющим на прогноз и стратификацию лечения, является количество лейкоцитов в периферической крови. Чем больше количество лейкоцитов, тем прогноз хуже.

В различных международных протоколах указывается, что повышенное количество лейкоцитов является неблагоприятным фактором прогноза, снижающим выживаемость и увеличивающим частоту рецидивов. Поэтому мы изучили количество лейкоцитов у всех детей с ОЛЛ, а затем в зависимости от пола. В табл. 27 и 28 представлены данные о количестве лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина у детей с ОЛЛ.

Таблица 27. Гематологические показатели у девочек с ОЛЛ

Descriptive Statistics					
Показатели	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
лейкоциты	30	0,5	10,1	4,067	1,7785
тромбоциты	30	17	278	157,90	72,486
гемоглобин	30	65	134	108,17	22,825

Таблица 28. Гематологические показатели у мальчиков с ОЛЛ

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Гемоглобин	47	35	166	100,55	29,660
Лейкоциты	47	0,7	622,0	23,191	90,4770
тромбоциты	47	3	467	144,71	102,617

При изучении и сравнительном анализе гематологических показателей у мальчиков и девочек с ОЛЛ было показано, что средние значения гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов, по полу не различались.

Однако, умеренная тенденция в сторону повышения средних значений гемоглобина и тромбоцитов проявлялась у девочек, а у мальчиков лейкоцитоз был несколько выражен у мальчиков, по сравнению с девочками (таб. 29).

Таблица 29. Сравнительные средние значения гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов у мальчиков и девочек с ОЛЛ

Показатели	Мальчики	Девочки	Достоверность P
Гемоглобин	100,5±4,6	108,2±4,2	P > 0,05 t=1,32
Лейкоциты	23,2±13,3	4,1±0,3	P > 0,05 t=1,43
Тромбоциты	144,71±14,9	157,9±13,2	P >0,05, t=0,66

5.3 Клинико-гематологические показатели у больных детей с острым миелобластным лейкозом

Девочек с ОМЛ было всего зарегистрировано 9, средний возраст которых составил 102,78±12,5 мес. с минимальным и максимальным возрастом 60 и 180 месяцев (табл. 30).

Таблица 30. Характеристика детей с ОМЛ по полу и среднему возрасту

Descriptive Statistics						
Возраст / пол	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic
Возраст (девочки)	9	60	180	102,78	12,528	37,583
Возраст (мальчики)	13	24	204	85,69	15,282	55,100

Из таблицы видно, что средний возраст девочек был несколько больше, чем у мальчиков, однако это различие статистически не было значимым и не достоверным ($p > 0,05$, $t = 0,87$). Таким образом, возраст детей в момент постановки диагноза ОМЛ не являлся отличительным признаком при рассмотрении половых различий.

При рассмотрении основных гематологических показателей у детей с ОМЛ были получены следующие данные (табл. 31 для девочек и табл. 32 – для мальчиков).

Таблица 31. Гематологические показатели у девочек с ОМЛ

Показатели	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic
гемоглобин	9	57	127	96,11	7,716	23,149
тромбоциты	9	5	201	101,00	25,003	75,008
лейкоциты	9	0,5	6,3	3,056	0,6505	1,9514

Средний уровень гемоглобина у девочек с ОМЛ был равен $96,1 \pm 7,7$ г/л (57 минимальное и 127 максимальное значение), тромбоцитов $101,0 \pm 25,0$ тысяч (5 и 201 тысяч, соответственно), а лейкоцитов – $3,1 \pm 0,65$ тысяч (0,5 и 6,3 тысяч, соответственно).

Среднее содержание количества гемоглобина у мальчиков с ОМЛ было равно $85,2 \pm 7,5$ г/л с минимальным 33 г/л и максимальным 113 г/л. Средний уровень тромбоцитов равнялся $99,2 \pm 22,9$ тысяч. Размах тромбоцитов был довольно широким и колебался от 5 до 201 тысяч в куб. миллилитре. Количество лейкоцитов колебалось от 0,5 до 37,1 тысяч, а среднее содержание составило $11,7 \pm 3,8$ тысяч.

Таблица 32. Гематологические показатели у мальчиков с ОМЛ

Показатели	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic
гемоглобин	13	33	113	85,15	7,502	27,049
тромбоциты	13	5	209	99,15	22,987	82,881
лейкоциты	13	0,5	37,1	11,700	3,7962	13,6873

Сравнительные гематологические показатели по полу представлены в табл. 33.

Таблица 33. показатели крови у мальчиков и девочек с ОМЛ

Показатели	Девочки	Мальчики	Достоверность Р
Гемоглобин	96,11±7,7	85,15±7,5	p>0,05
Тромбоциты	101,0±25,0	99,15±22,9	p>0,05
Лейкоциты	3,1±0,65	11,7±3,7	P<0,05, t=2,28

Из данной таблицы видно, что среднее содержание гемоглобина и тромбоцитов у мальчиков и девочек с ОМЛ было примерно одинаковым, о чем свидетельствовали значения Р. Однако при сравнении среднего содержания лейкоцитов у мальчиков были выявлены более высокие цифры белых кровяных телец или клеток. Разность оказалась статистически достоверной (p<0,05).

5.4 Сравнительная характеристика гематологических показателей у детей с ОЛЛ и ОМЛ.

При вычислении показателей было получено, что средние значения гематологических показателей у детей (оба пола) при ОЛЛ и ОМЛ различаются, причем довольно существенно. В табл. 34 представлены показатели крови у детей (оба пола) с ОЛЛ, а табл. 29 – показатели крови при ОМЛ.

Таблица 34. Гематологические показатели у детей (оба пола) с ОЛЛ

Descriptive Statistics						
показатели	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Dev-n
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic
гемоглобин	77	35	166	103,52	3,111	27,298
тромбоциты	77	3	467	149,85	10,457	91,763
лейкоциты	77	,5	622,0	15,740	8,0937	71,0216
Valid N (listwise)	77					

Таблица 35. Гематологические показатели у детей (оба пола) с ОМЛ

Показатели	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic
гемоглобин	22	33	127	89,64	5,447	25,546
тромбоциты	22	5	209	99,91	16,610	77,907
лейкоциты	22	5	37,1	8,164	2,4067	11,2884

Для проведения сравнительных вычислений, известно, что необходимо воспользоваться тестов Колмогорова-Смирнова и найти значимость (significance). С помощью программы SPSS-16, нами было выявлено, что переменные гемоглобина и тромбоцитов подчиняются закону Гауса (асимптотическая значимость равна 0,490 и 0,127, что больше 0,05), следовательно, был использован тест Compare, а точнее Independent –sample T-test, т.к. группы являются не связанными (ОЛЛ и ОМЛ). Для переменной «лейкоциты» был использован не параметрический тест – 2 independent sample test (не подчиняется закону Гауса и не связанная выборка). В следующих таблицах (№36 и 37) отражены эти данные.

Таблица 36. Тест Колмогорова-Смирнова и групповая статистика для детей с ОЛЛ и ОМЛ по определению асимптотической значимости.

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test				
		гемоглобин	тромбоциты	лейкоциты
Normal Parameters ^a	Mean	100,79	140,59	13,989
	Std. Deviation	27,504	92,315	62,5270
Most Extreme Differences	Absolute	0,083	0,117	0,415
	Positive	0,060	0,100	0,404
	Negative	-,083	-0,117	-0,415
Kolmogorov-Smirnov Z		0,834	1,173	4,146
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,490	0,127	0,000
Group Statistics				

	диагноз	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
гемоглобин	ОЛЛ	77	103,52	27,298	3,111
	ОМЛ	22	89,64	25,546	5,447
тромбоциты	ОЛЛ	77	149,85	91,763	10,457
	ОМЛ	22	99,91	77,907	16,610
лейкоциты	ОЛЛ	77	15,740	71,0216	8,0937
	ОМЛ	22	8,164	11,2884	2,4067

Таблица 37. Средние значения тромбоцитов, гемоглобина и лейкоцитов у детей с ОЛЛ и ОМЛ с доверительными интервалами

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
гемоглобин	Equal variances assumed	0,065	0,800	2,133	97	0,035	13,883	6,510	0,963	26,804
	Equal variances not assumed			2,213	35,882	0,033	13,883	6,272	1,161	26,606
тромбоциты	Equal variances assumed	0,306	0,581	2,322	97	0,022	49,939	21,502	7,262	92,615
	Equal variances not assumed			2,544	39,244	0,015	49,939	19,628	10,246	89,632

Для лейкоцитов был использован тест Манна-Уитни (табл. 38)

Таблица 38. Сравнительный не параметрический тест Манна-Уитни для лейкоцитов при ОЛЛ и ОМЛ

Ranks					Test Statistics ^a	
	диагноз	N	Mean Rank	Sum of Ranks		лейкоциты
лейкоциты	ОЛЛ	77	51,51	3966,00	Mann-Whitney U	731,000
	ОМЛ	22	44,73	984,00	Wilcoxon W	984,000
					Z	0,977
					Asymp. Sig. (2-tailed)	0,329
					a. Grouping Variable: диагноз	

Из данной таблицы №38 видно, что асимптотическая значимость равна 0,329, что является большим, чем 0,05. Следовательно, среднее содержание лейкоцитов в исследуемой группе у детей с ОЛЛ и ОМЛ не отличалось. Однако, средние значения гемоглобина в двух группах больных отличались статистически достоверно (significance = 0,035). То же самое наблюдалось и при сравнении тромбоцитов (significance = 0,022). Это свидетельствовало о высокой статистической значимости переменных.

При сравнении основных показателей периферической крови у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ были получены следующие результаты (табл. 39).

Таблица 39. Сравнительные гематологические показатели у детей с ОЛЛ и ОМЛ

Descriptive Statistics					
Показатели	ОЛЛ n=77		ОМЛ n=22		Достоверность P
	Statistic	Std. Error	Statistic	Std. Error	
Гемоглобин	103,52	3,111	89,64	5,447	0,035
тромбоциты	149,85	10,457	99,91	16,610	0,022

лейкоциты	15,740	8,0937	8,164	2,4067	0,329
-----------	--------	--------	-------	--------	-------

Полученные данные показывали статистическую значимость исследуемых показателей. Очень часто для выявления клинической значимости используют другие тесты, например frequency (частоты). Процедура Frequencies предоставляет статистику и графическое отображение, которые полезны для описания многих типов переменных. Процедура частоты является хорошим местом, чтобы анализировать данные.

Для частотного отчета и линейчатой диаграммы можно расположить различные значения в порядке возрастания или убывания или упорядочить категории по их частотам. Отчет частоты можно подавать, если переменная имеет много различных значений. Диаграммы можно помечать частотами (по умолчанию) или процентами. При этом расчет идет в квартилях или процентилях. **Квартили** — значения, которые делят таблицу данных (или ее часть) на четыре группы, содержащие приблизительно равное количество наблюдений. Общий объем делится на четыре равные части: 25%, 50%, 75% 100%. Первый **квартиль** (или **нижний квартиль**) Q1 определяется как значение, содержащее f-значение, равное 0,25. В табл. 40 показано распределение пациентов с ОЛЛ по процентному содержанию определенных показателей. Так гемоглобин при ОЛЛ у 50% детей находился на уровне 108,0 г/л, 25% находились на уровне 85,5 г/л и еще 25% на уровне 125 г/л.

Таблица 40. Расчет квартилей некоторых показателей крови у детей с ОЛЛ

Statistics				
		Гемоглобин	тромбоциты	лейкоциты
N	Valid	77	77	77
	Missing	0	0	0
Percentiles	25	85,50	63,50	3,200
	50	108,00	178,00	4,100
	75	125,00	206,50	6,900

А для содержания тромбоцитов это были 63,5 тыс., 178,0 тыс., и 206,0 тыс., соответственно. Квартили для лейкоцитов представлены в третьей колонке.

Таким образом, гемоглобин у детей с ОЛЛ был равен 108,0 г/л (85,5; 125,0), тромбоцитов 178,0 тысяч (63,5; 206,5) и лейкоцитов 4,1 тысячи (3,2; 6,9).

Те же самые расчеты были выполнены для детей с ОМЛ (табл. 41). Центральное значение или медиана равна гемоглобина 97,0 г/л, первым или нижним квартилем является значение равное 70,0 г/л, а третьим или верхним квартилем является значение равное 110,25 г/л.

Следовательно, значение гемоглобина было равно 108,0 г/л (85,5;108,0), тромбоцитов – 178,0 тысяч (63,5; 206,5), а лейкоцитов – 4,1 тысяч (3,2; 6,9).

Таблица 41. Расчет квартилей (значений) некоторых показателей крови у детей с ОМЛ

Statistics				
		Гемоглобин	тромбоциты	лейкоциты
N	Valid	22	22	22
	Missing	0	0	0
Percentiles	25	70,00	27,00	2,650
	50	97,00	79,50	3,550
	75	110,25	191,75	6,350

Наглядное сравнительное представление полученных результатов изображено на рисунках 29-31.

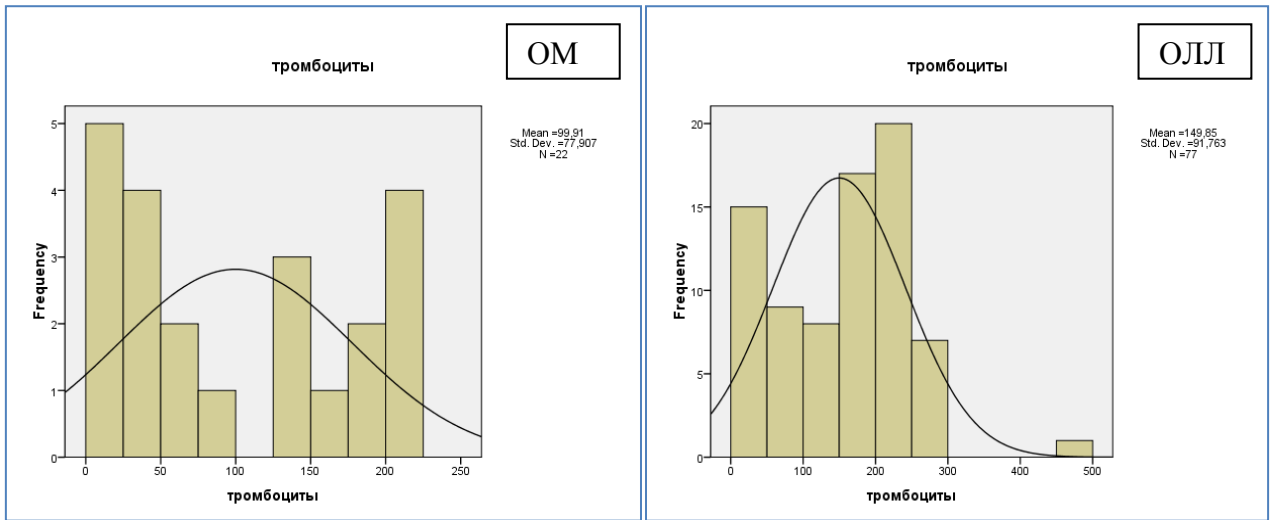


Рис.29 Гистограмма значений тромбоцитов у детей с ОЛЛ и ОМЛ

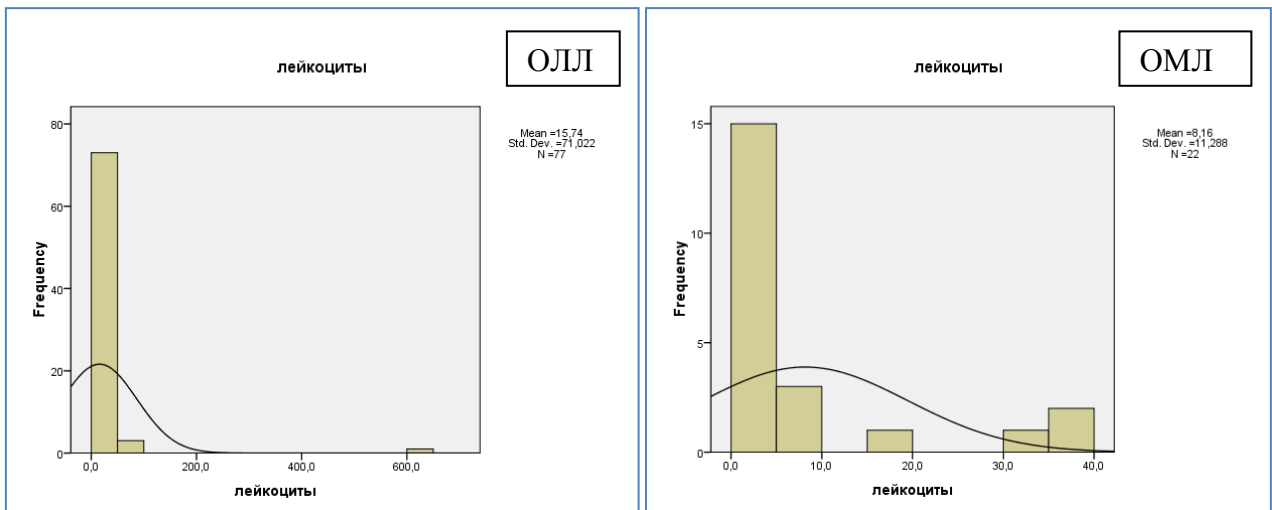


Рис. 30. Гистограмма значений лейкоцитов у детей с ОЛЛ и ОМЛ

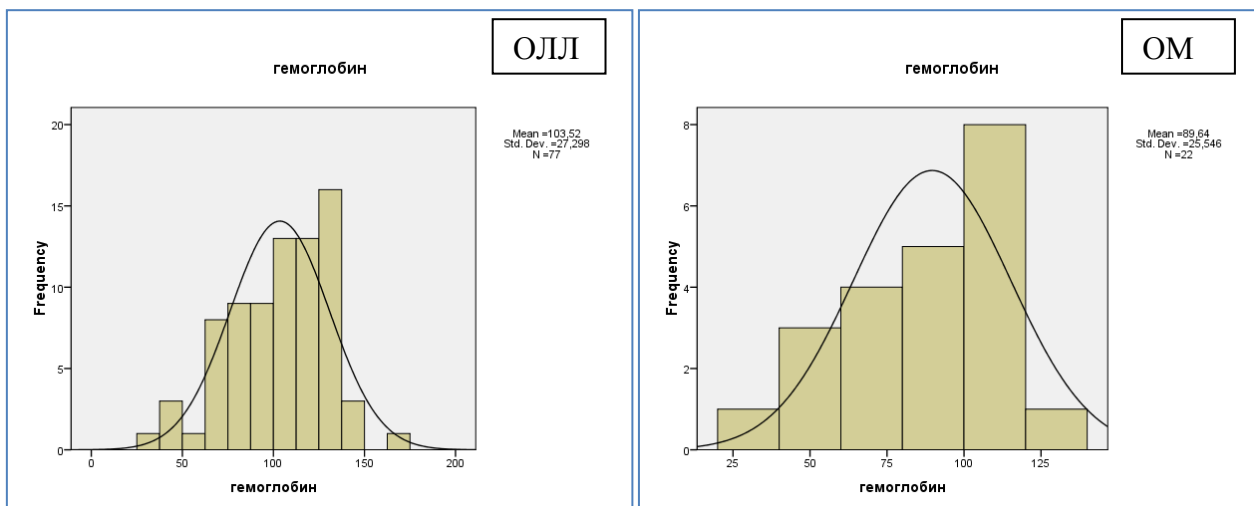


Рис. 31. Гистограммы значений гемоглобина у детей с ОЛЛ и ОМЛ

Заключение по V главе.

Всего было исследовано 100 детей с острыми лейкозами, в том числе 77 детей с острым лимфобластным, 22 с острым миелобластным и 1 ребенок с бифенотипическими вариантами. Средний возраст девочек с ОЛЛ составил $83,56 \pm 7,4$ мес., а мальчиков несколько меньше – $75,8 \pm 6,8$ мес. ($p < 0,05$). По этому параметру дети с В и Т клеточным вариантом ОЛЛ также различались, но не достоверно.

Детей с острым миелобластным лейкозом было меньше, чем с острым лимфобластным типом – 22,0%. В одном случае был выявлен так называемый «двойной» или бифенотипический вариант ОЛ, когда наблюдалась экспрессия лимфоидных и миелоидных маркеров.

Нами были изучены основные гематологические параметры, которые обычно изменяются при лейкозах. С помощью дескриптивной статистики (программа SPSS-16) были вычислены средние значения со стандартной ошибкой для таких показателей, как гемоглобин, тромбоциты и лейкоциты. При сравнении среднего уровня гемоглобина у мальчиков и девочек во всей изучаемой группе (ОЛЛ и ОМЛ) с помощью Т-теста (independent T test) было обнаружено, что у девочек средний уровень гемоглобина ($105,4 \pm 23,2$) был несколько выше, чем у мальчиков ($97,8 \pm 29,7$). Однако, статически это

различие не было значимым – t был равен 0,183 или $p > 0,005$. При изучении и сравнительном анализе гематологических показателей у мальчиков и девочек с ОЛЛ было показано, что средние значения гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов, по полу не различались. Однако, умеренная тенденция в сторону повышения средних значений гемоглобина и тромбоцитов проявлялась у девочек, а у мальчиков лейкоцитоз был несколько выражен у мальчиков, по сравнению с девочками.

При вычислении показателей было получено, что средние значения гематологических показателей у детей (оба пола) при ОЛЛ и ОМЛ различаются, причем довольно существенно. Статистическая значимость была получена при сравнении средних значений гемоглобина и тромбоцитов. При изучении уровня лейкоцитов статистически достоверной разницы нами не получено.

Подсчет квартилей при изучении данных гематологических показателей четко показал достоверное различие их, что демонстрировало и клиническую значимость – наличие более низких показателей гемоглобина и тромбоцитов при остром миелобластном, чем остром лимфобластном лейкозе у детей.

Глава VI

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРИ ЛЕЙКОЗАХ

6.1 Распределение гена XRCC1 Arg399Gln и P53 Arg72Pro

Известно, что всего нами было проведено обследование 100 детей на генетический полиморфизм изучаемых генов XRCC1 Arg399Gln и P53 Arg72Pro. В таблице 42 показано распределение детей с основными типами лейкозов по изучаемым генам. С помощью программы SPSS (16.0) и дескриптивной статистики (функция Crosstabulation) были подсчитаны следующие данные. Из 100 образцов крови в 98 случаях был выполнен анализ на генетические маркеры. В целом аллель Gln/Gln был выявлен в 8 случаях с ОЛ (8,2%), Arg/Gln был выявлен в 44 случаях (44,9%), Arg/Arg в 46 случаях (46,9%).

При рассмотрении по типам лейкозов было обнаружено следующее. В 75 случаев у детей с ОЛЛ был анализирован XRCC1 Arg399Gln. При ОЛЛ у 7 был обнаружен Gln/Gln (9,3%). Аллель Arg/Gln был выявлен у 32 детей (42,7%), а Arg/Arg у 36 больных (48,0%).

Из 22 детей с ОМЛ в 1 случае был выявлен Gln/Gln (4,5%), в 12 Arg/Gln (54,5%) и в 9 (40,9%) генотип Arg/Arg.

Таблица 42 Распределение генотипов гена XRCC1 Arg399Gln у детей с лейкозами

XRCC1 Arg399Gln * диагноз Crosstabulation					
Ген	Генотип	Диагноз			Total
		ОЛЛ	ОМЛ	бифенотип	
XRCC1 Arg399Gln	Gln/Gln	7 (9,3%)	1(4,5%)	0	8
	Arg/Gln	32 (42,7%)	12 (54,5%)	0	44
	Arg/Arg	36	9 (40,9%)	1	46

		(48,0%)			
Total		75	22	1	98

При изучении гена P53 Arg72Pro у детей с лейкозами было выяснено, что анализу были подвергнуты все 100 пациентов с острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом, т.е. в 100% случаев. В 43 случаев (43%) были выявлен генотип Arg/Arg, 35 (35,0%) генотип Arg/Pro и 22 (22,0%) генотип Pro/Pro (табл. 43).

Таблица 43 Распределение гена P53 Arg72Pro у детей с лейкозами

P53 Arg72Pro * диагноз Crosstabulation					
Ген	Генотип	диагноз			Total
		ОЛЛ	ОМЛ	бифенотип	
P53 Arg72Pro	Arg/Arg	33	10	0	43
	Arg/Pro	26	9	0	35
	Pro/Pro	18	3	1	22
Total		77	22	1	100

При распределении данных аллелей гена P53 Arg72Pro по типам лейкозов были выявлены следующие особенности. В 33 случаях (42,9%) у детей с острой лимфобластной лейкемией был выявлен генотип Arg/Arg, в 26 случаях (33,8%) генотип Arg/Pro и в 18 случаях (23,4%) генотип Pro/Pro.

В отношении ОМЛ распределение аллелей гена P53 Arg72Pro было следующим. В 10 случаях (45,5%) был генотип Arg/Arg, в 9 (40,9%) случаев генотип Arg/Pro и в 3 (13,6%) – генотип Pro/Pro.

Следовательно, наши результаты показывают, что распределение пациентов по генотипам в зависимости от вида лейкоза было неодинаковым и данные несколько различались. Поэтому, учитывая, что наши данные или переменные не входят в scale или шкалы, а являются nominal или номинальными, мы подсчитали их процентное соотношение. Такая

трансформация способствует проведению в дальнейшем расчетов, которые позволяют выявить статистически значимые различия. Точнее, существуют эти различия или их нет?

На рис. 32 представлены сводные данные по распределению генов XRCC1 Arg399Gln в процентном отношении.

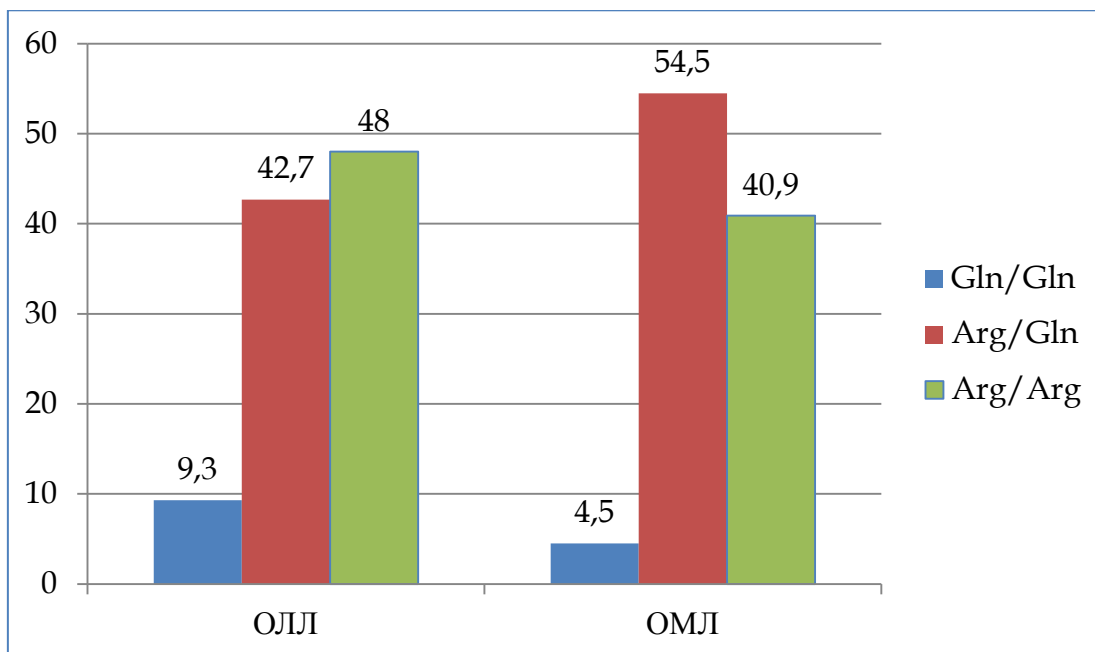


Рис. 32 Доля распределения аллелей в гене XRCC1 Arg399Gln у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ

На рис. 33 представлены сводные данные по распределению генов P53 Arg72Pro также в процентном отношении по каждому виду лейкоза

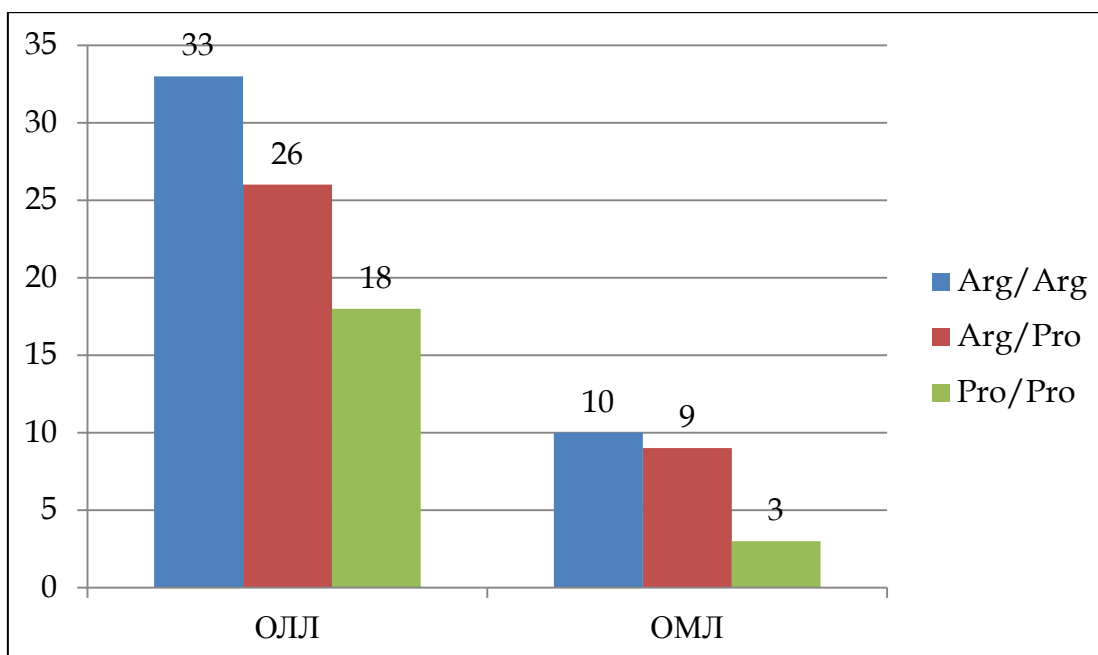


Рис. 33 Доля распределения аллелей в гене P53 Arg72у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ

Далее мы рассмотрели характеристику генотипов изучаемых генов отдельно по полу – у мальчиков и у девочек.

В табл. 44 представлены генотипы XRCC1 Arg399Gln у девочек с ОЛЛ и ОМЛ. Всего было анализировано 39 образцов крови у девочек с данными типами лейкоза (30 с ОЛЛ и 9 с ОМЛ). Видно, что исследованы все образцы, а пропущенных случаев нет.

Таблица 44 Суммарные значения гена P53 Arg72Pro у девочек с острыми лейкозами

Case Processing Summary								
Девочки			Cases					
			Valid		Missing		Total	
Ген			N	Percent	N	Percent	N	Percent
P53	Arg72Pro	*	39	100,0%	0	,0%	39	100,0%
диагноз								

В целом при обоих типах ОЛ генотип Arg/Arg встречался в 14 случаях (35,9%), генотип Arg/Pro – 17 (43,6%) – табл. 45.

Таблица 45 Распределение генотипов при ОЛ и ОМЛ у девочек

P53 Arg72Pro * диагноз Crosstabulation				
Девочки		Диагноз		Total
		ОЛЛ	ОМЛ	
P53 Arg72Pro	Arg/Arg	10	4	14
	Arg/Pro	14	3	17
	Pro/Pro	6	2	8
Total		30	9	39

В табл. 46 представлены суммарные значения для девочек также, но при изучении другого гена – XRCC1 Arg399Gln. Всего было анализировано 39 девочек с острыми лейкозами, а провести полное обследование удалось в 37 случаях.

Таблица 46 Суммарные значения гена XRCC1 Arg399Gln у девочек с острыми лейкозами

Case Processing Summary						
Девочки	Cases					
	Valid		Missing		Total	
Ген	N	Percent	N	Percent	N	Percent
XRCC1 Arg399Gln * диагноз	37	94,9%	2	5,1%	39	100,0%

В табл. 47 представлено распределение генотипов XRCC1 Arg399Gln в зависимости от типа лейкоза у девочек. Показано, что из 37 случаев с острыми лейкозами, у 4 был выявлен генотип Gln/Gln (10,8%), в 13 случаях генотип Arg/Gln (35,1%) и в 20 случаях генотип Arg/Arg (54,1%).

Таблица 47 Распределение генотипов XRCC1 Arg399Gln в зависимости от типа лейкоза у девочек

XRCC1 Arg399Gln * диагноз Crosstabulation				
Девочки	Генотип	диагноз		Total
		ОЛЛ	ОМЛ	
XRCC1 Arg399Gln	Gln/Gln	4	0	4
	Arg/Gln	10	3	13
	Arg/Arg	14	6	20
Total		28	9	37

Далее при исследовании и анализе данных по генотипам изучаемых генов у мальчиков были обнаружены следующие особенности. Из табл. 48 видно, что анализу XRCC1 Arg399Gln были подвергнуты 61 мальчиков при обоих видах лейкозов. Пропущенных случаев не было.

Таблица 48 Суммарные значения гена XRCC1 Arg399Gln у мальчиков с острыми лейкозами

Case Processing Summary						
Мальчики	Cases					
	Valid		Missing		Total	
Ген	N	Percent	N	Percent	N	Percent
XRCC1 Arg399Gln * диагноз	61	100,0%	0	,0%	61	100,0%

При анализе распределения генотипов гена XRCC1 Arg399Gln было выявлено, что 4 случаях из 61 определялся Gln/Gln (6,6%), в 31 случае генотип Arg/Gln (50,8%) и в 26 Arg/Arg – 42,6%. По типам лейкозов у мальчиков распределение было следующим: генотип Gln/Gln у 3 и 1 больного с ОЛЛ и ОМЛ, соответственно (6,4% и 7,7%), генотип Arg/Gln у 22 и 9 (36,1% и 69,2%, соответственно для ОЛЛ и ОМЛ) и генотип Arg/Arg – в 36,1% и 23,1%, соответственно (таб. 49).

Таблица 49 Распределение генотипов XRCC1 Arg399Gln в зависимости от типа лейкоза у мальчиков

XRCC1 Arg399Gln * диагноз Crosstabulation					
Ген	Генотип	Диагноз			Total
		ОЛЛ	ОМЛ	бифенотип	
XRCC1 Arg399Gln	Gln/Gln	3	1	0	4
	Arg/Gln	22	9	0	31
	Arg/Arg	22	3	1	26
Total		47	13	1	61

При изучении другого гена P53 Arg72Pro и его генотипов при острых лейкозах, наблюдавшихся у лиц мужского пола, было обнаружено следующее. Суммарные значения гена P53 Arg72Pro у мальчиков с острыми лейкозами состояли из 61 случая, т.е. у всех мальчиков был возможен необходимый анализ (таб.50).

Таблица 50 Суммарные значения гена P53 Arg72Pro у мальчиков с острыми лейкозами

Case Processing Summary							
Мальчики			Cases				
Ген	Valid		Missing		Total		
	N	Percent	N	Percent	N	Percent	
P53 Arg72Pro * диагноз	61	100,0%	0	0%	61	100,0%	

Относительно распределения генотипов было выяснено, что из 61 случаев в 29 (47,5%) был обнаружен генотип Arg/Arg, в 18 – генотип Arg/Pro (29,5%) и в 14 генотип Pro/Pro (22,9%). В одном случае у мальчиков с бифенотипическим лейкозом также выявлялся генотип Pro/Pro (табл. 51).

Таблица 51 Распределение генотипов XRCC1 Arg399Gln в зависимости от типа лейкоза у мальчиков

P53 Arg72Pro * диагноз Crosstabulation					
Ген	Генотип	Диагноз			Total
		ОЛЛ	ОМЛ	бифенотип	
P53 Arg72Pro	Arg/Arg	23	6	0	29
	Arg/Pro	12	6	0	18
	Pro/Pro	12	1	1	14
Total		47	13	1	61

6.2 Связи и взаимосвязи генотипов по видам лейкозов и в зависимости от пола

Для изучения связи и взаимосвязи между различными параметрами или переменными, такими как генотип и диагноз были проведены соответствующие вычисления.

Генотип Gln/Gln гена XRCC1 Arg399Gln встречался в 9,3% при ОЛЛ и в 4,5% у детей с ОМЛ. Статистический анализ по с помощью метода Пирсона χ^2 показал отсутствие статической значимости сравниваемых величин. Возможно, это было связано с небольшим числом наблюдений в группе детей с острым миелобластом. Генотип Arg/Gln определялся в 42,7% при ОЛЛ и 54,5% при ОМЛ. При этом статической значимости не обнаружено (табл. 52). Тест Chi-Square показал, что существенной или статической разницы между генотипом Arg/Gln в группах детей с ОЛЛ и ОМЛ не имеется. Это означает, что генотип Arg/Gln в гене XRCC1 Arg399Gln практически одинаково встречается, как при остром лимфобластом, так и остром миелобластом лейкозе.

Таблица 52 Chi-Square Tests при ОЛЛ и ОМЛ для генотипа Arg/Gln

XRCC1 Arg399Gln * диагноз Crosstabulation					
Ген	Генотип		Диагноз		Total
			ОЛЛ	ОМЛ	
XRCC1 Arg399Gln	Arg/Gln	Count	31	12	43
		Expected	31,0	12,0	43,0

Chi-Square Tests		
		Value
Pearson	Chi-	p>0,05

		Count				Square		
Total		Count	31	12	43	N of Valid Cases	43	
		Expected Count	31,0	12,0	43,0			

Для подтверждения данного положения нами был использован еще один тест, который очень распространен при сравнении долей или процентных соотношений. Это тест называется «Значение разницы между двумя независимыми пропорциями», который использует определение z-критерия. В таблице 53 показаны расчеты по определению данного z-критерия. Значение z-критерия было равно 0,984, это означает, что различия статистически не достоверны. Об этом свидетельствуют относительно высокие цифры одно следовой возможности равной 0,1626 и двух следовой возможности 0,3251.

Таблица 53 Сравнение долей генотипа Arg/Gln гена XRCC1 Arg399Gln у больных с ОЛЛ и ОМЛ

Генотип Arg/Gln	ОЛЛ	Генотип Arg/Gln	ОМЛ
$k_a =$	32	$k_b =$	12
$n_a =$	75	$n_b =$	22
$p_a =$	0.4267	$p_b =$	0.5455
$p_a - p_b =$	-0.1188		$z = -0.984$

Примечание: где k_a – число больных в одной выборке (ОЛЛ), k_b – число больных во второй выборке, n_a – общее число детей в одной группе, n_b – число больной во второй группе, $p_a - p_b$: разность между соотношениями, z – критерий.

Сравнение по генотипу Arg/Arg гена XRCC1 у детей с ОЛЛ и ОМЛ оказалось статистически достоверным. Об этом свидетельствовали относительно высокие цифры статистической значимости и критерия z (табл.54).

Таблица 54 Сравнение долей генотипа Arg/Arg гена XRCC1 Arg399Gln у больных с ОЛЛ и ОМЛ

Генотип Arg/Arg	ОЛЛ	Генотип Arg/Arg	ОМЛ
$k_a =$	36	$k_b =$	22
$n_a =$	47	$n_b =$	9
$p_a =$	0.766	$p_b =$	0.4091
$p_a - p_b =$	0.3569		$z = 2.901$

Примечание: где k_a – число больных в одной выборке (ОЛЛ), k_b – число больных во второй выборке, n_a – общее число детей в одной группе, n_b – число больной во второй группе, $p_a - p_b$: разность между соотношениями, z – критерий.

При изучении генотипа Arg/Arg в гене P53 Arg72Pro в сравнении с типом лейкоза (ОЛЛ или ОМЛ) было показано следующее.

Таблица 55. Сравнение долей генотипа Arg/Arg гена P53 Arg72Pro у больных с ОЛЛ и ОМЛ

P53 Arg72Pro * диагноз Crosstabulation					
Ген	Генотип	Обследованное /ожидаемое	Диагноз		Total
			ОЛЛ	ОМЛ	
P53 Arg72Pro	Arg/Arg	Count	33	10	43
		Expected Count	33,0	10,0	43,0
Total		Count	33	10	43
		Expected Count	33,0	10,0	43,0

Chi-Square Tests выявил отсутствие статистической значимости при сравнении частоты генотипа Arg/Arg P53 Arg72Pro при ОЛЛ и ОМЛ.

При вычислении значения разницы между двумя независимыми пропорциями у детей с ОЛЛ и ОМЛ с генотипом Arg/Arg p53 Arg72Pro z-критерий был равен 0,217, что означало отсутствие статической достоверности между сравниваемыми долями или пропорциями. Доверительный интервал был

равен 95% (0,3241; 0,5399), одно следовая и двух следовая возможность были равны 0,4141 и 0,8282, соответственно (табл. 56).

Таблица 56. Сравнение долей генотипа Arg/Arg гена p53 Arg72Pro у больных с ОЛЛ и ОМЛ

Генотип Arg/Arg	ОЛЛ	Генотип Arg/Arg	ОМЛ
$k_a =$	33	$k_b =$	10
$n_a =$	77	$n_b =$	22
$p_a =$	0.4286	$p_b =$	0.4545
$p_a - p_b =$	0.026		$z = 0.217$

Примечание: где k_a – число больных в одной выборке (ОЛЛ), k_b – число больных во второй выборке, n_a – общее число детей в одной группе, n_b – число больной во второй группе, $p_a - p_b$: разность между соотношениями, z – критерий.

Из приведенной таблицы (№57) видно, что различие в частоте генотипа Arg/Pro в группах с ОЛЛ и ОМЛ не наблюдалось. Критерий z был равен 0,618, что является недостаточным для статистической значимости. Возможные одно следовые и двух следовые значения были также не значимыми – 0,2683 и 0,5356, соответственно.

Таблица 57. Сравнение долей генотипа Arg/ Pro гена p53 Arg72Pro у больных с ОЛЛ и ОМЛ

Генотип Arg/Pro	ОЛЛ	Генотип Arg/Pro	ОМЛ
$k_a =$	26	$k_b =$	9
$n_a =$	77	$n_b =$	22
$p_a =$	03377	$p_b =$	04091
$p_a - p_b =$	0,0714		$z = 0.618$

Примечание: где k_a – число больных в одной выборке (ОЛЛ), k_b – число больных во второй выборке, n_a – общее число детей в одной группе, n_b – число больной во второй группе, $p_a - p_b$: разность между соотношениями, z – критерий.

Наконец, при вычислении статистической значимости различий среди детей с ОЛЛ и ОМЛ относительно генотипа Pro/Pro гена P53 Arg72Pro также не было обнаружено каких-либо различий ($p > 0,05$).

Следовательно, частота встречаемости генотипа у детей с острым лимфобластным и миелобластным лейкозами практически не различалась, что означало отсутствие статистически значимой корреляции между наличием генотипом Pro/Pro и развитием ОЛЛ или ОМЛ. Т.е. данный генотип не в одинаковой степени вызвать возникновение данных заболеваний.

Таблица 58. Сравнение долей генотипа Pro/Pro гена P53 Arg72Pro у больных с ОЛЛ и ОМЛ

P53 Arg72Pro * диагноз Crosstabulation					Symmetric Measures			
Генотип		Диагноз					Value	Approx. Sig.
		ОЛЛ	ОМЛ	Total				
Pro/Pro	Count	18	3	21	Nominal by Nominal	Phi	0,214	0,331
	Expected Count	16,9	4,8	22,0		Cramer's V	0,152	0,331

6.3. Изучение взаимосвязей пола с генотипами при острых лейкозах

При обследовании генотипов гена XRCC1 Arg399Gln при острых лейкозах (все варианты) были обнаружены следующие особенности. Для вычисления этих данных были использованы методы дескриптивной статистики и кросстабуляции с определением коэффициента Фи и Крамера (таб. 59).

Таблица 59. Распределение генотипов гена XRCC1 Arg399Gln среди мальчиков и девочек

пол * XRCC1 Arg399Gln Crosstabulation	
---------------------------------------	--

Острые лейкозы		Обследованные и ожидаемые	XRCC1 Arg399Gln			Total
			Gln/Gln	Arg/Gln	Arg/Arg	
Пол	Девочки	Count	4	13	20	37
		Expected Count	3,1	16,4	17,5	37,0
	Мальчики	Count	4	30	26	60
		Expected Count	4,9	26,6	28,5	60,0
Total		Count	8	43	46	97
		Expected Count	8,0	43,0	46,0	97,0

Симметричное измерение по Phi Cramer показало статистическую значимость равную 0,338. Следовательно, статистической значимости между изучаемыми данными не было ($p > 0,05$). Т.е. в целом, для всех трех генотипов XRCC1 Arg399Gln по полу различий не было.

Однако, необходимо отметить, что данный тест групповой. И при отдельном рассмотрении были получены некоторые различия (таб.60).

Таблица 60. Генотип Arg/Gln гена XRCC1 Arg399Gln у детей с острыми лейкозами по полу

Генотип Arg/Gln	Девочки	Генотип Arg/Gln	Мальчики
$k_a =$	13	$k_b =$	30
$n_a =$	37	$n_b =$	60
$p_a =$	0,3514	$p_b =$	0,5
$p_a - p_b =$	0,1486		$z = -1.432$

Примечание: где k_a – число больных в одной выборке (ОЛЛ), k_b – число больных во второй выборке, n_a – общее число детей в одной группе, n_b – число больной во второй группе, $p_a - p_b$: разность между соотношениями, z – критерий.

Одно следовая и двух следовая возможность были равны (значимость) 0,07, 0,15, соответственно. Критерий $z = -1.432$, был выше единицы и

приблизился к значению 1,5. Т.е. тенденция большей доли генотипа Arg/Gln в группе мальчиков, по сравнению у девочек, имелась

Таблица 61. Генотип Arg/ Arg гена XRCC1 Arg399Gln у детей с острыми лейкозами по полу

Генотип Arg/ Arg	Девочки	Генотип Arg/ Arg	Мальчики
$k_a =$	20	$k_b =$	26
$n_a =$	37	$n_b =$	60
$p_a =$	0,5405	$p_b =$	0,4333
$p_a - p_b =$	0,1072		$z = 1.027$

Одно следовая и двух следовая возможность были равны (значимость) 0,1522, 0,3044, соответственно. Критерий z был равен 1,027, но этого было недостаточно для того, чтобы говорить о статистически достоверной разнице доле данного генотипа у мальчиков и девочек.

Для генотипа Gln/Gln, подсчеты оказались невозможными, так как в обеих группах мальчиков и девочек числа были меньше 5. А именно 4, поэтому, в таких случаях тест не позволяет произвести расчеты.

Таблица 62. Распределение генотипов гена P53 Arg72Pro среди мальчиков и девочек

пол * P53 Arg72Pro Crosstabulation						
Острые лейкозы		Обследованные и ожидаемые	Острые лейкозы			Total
			Arg/Arg	Arg/Pro	Pro/Pro	
Пол	девочки	Count	14	17	8	39
		Expected Count	16,8	13,6	8,6	39,0
	мальчики	Count	29	18	14	61
		Expected Count	26,2	21,4	13,4	61,0
Total		Count	43	35	22	100
		Expected Count	43,0	35,0	22,0	100,0

Симметричное измерение по Phi и Cramer показало статистическую значимость равную 0,339. Следовательно, статистической групповой значимости между изучаемыми данными не было ($p>0,05$). Т.е. в целом, для всех трех генотипов P53 Arg72Pro по полу различий не было.

При сравнении долей или процентных соотношений для каждого генотипа в отдельности также не выявил статистических различий. Так при сравнении генотипа Arg/Arg по полу z критерий был равен 1,147 ($p=0,15$). При сравнении Arg/Pro z критерий был равен 1,44 ($p=0,07$) и при сравнении Pro/Pro z критерий был равен 0,287 ($p=0,38$).

Далее мы рассмотрели различия по фенотипам острого лимфобластного лейкоза из клеток В и Т относительно генов XRCC1 Arg399Gln и P53 Arg72Pro. У детей с В клеточным ОЛЛ генотип Gln/Gln гена XRCC1 Arg399Gln встречался в 7 случаях (10,6%), тогда как при Т-клеточном ОЛЛ такого сочетания не было. Следующий генотип Arg/Gln был выявлен 27 случаев (40,9%) при В-ОЛЛ и в 4 случаях (44,4%) при Т-ОЛЛ. При обоих типах ОЛЛ наиболее часто встречался генотип Arg/Arg – 48,5% при В-ОЛЛ и 55,6% при Т-ОЛЛ. На рис. 34 показана частота распространения различных генотипов при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ.

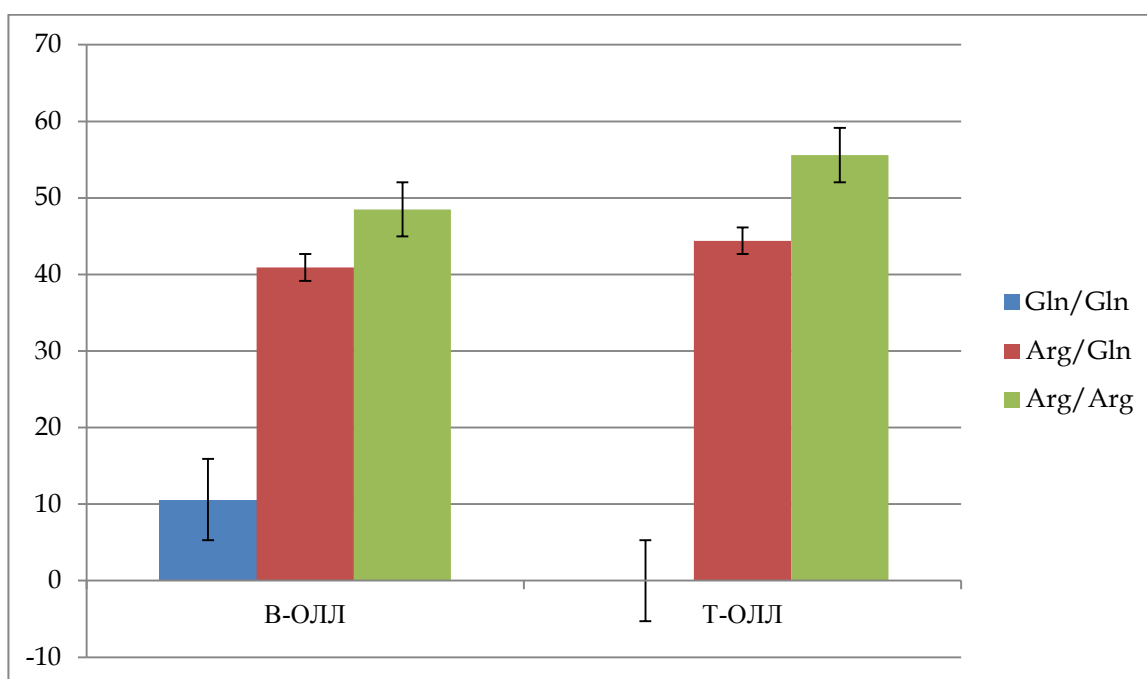


Рис 34. Сравнительная частота распределения генотипов гена XRCC1 Arg399Gln при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ

При изучении гена P53 Arg72Pro были получены следующие данные. Анализу были подвержены 69 пациентов с В-ОЛЛ и 9 пациентов с Т-ОЛЛ. Распределение генотипов было таким: Arg/Arg встречался в 31 случаев (44,9%) и 3 (33,3%), соответственно при В и Т-ОЛЛ, Arg/Pro – в 22 (31,9%) и 4 (44,4%) и Pro/Pro – в 46 (23,2%) и 2 (22,2%). На рис. 5 представлены полученные данные при изучении гена P53 Arg72Pro. Сравнение показало, что имелись статистически достоверные различия при анализе генотипа Arg/Arg между В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ ($p < 0,05$), а также между значениями генотипа Arg/Pro. Причем, генотип Arg/Arg чаще ассоциировался с В-клеточным ОЛЛ, а генотип Arg/Pro – чаще ассоциировался с Т-клеточным ОЛЛ (рис.35).

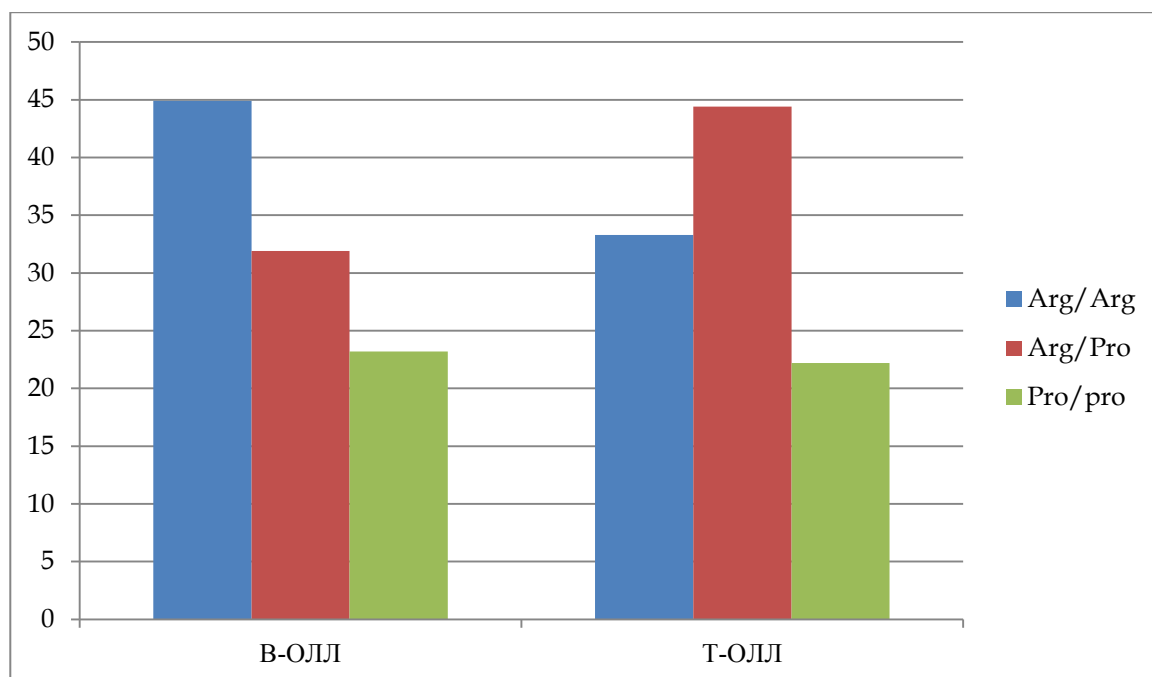


Рис 35. Сравнительная частота распределения генотипов гена P53 Arg72Pro при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ

Заключение по VI главе

У детей с острыми лейкозами (ОЛЛ и ОМЛ) были анализированы полиморфизмы генов XRCC1 Arg399Gln и P53 Arg72Pro. При этом распределение пациентов по генотипам в зависимости от вида лейкоза было

неодинаковым и данные несколько различались. Генотип несколько чаще (9,3%) при ОЛЛ, чем (4,5%) у детей с ОМЛ.

Тест Chi-Square показал, что существенной или статистической разницы между другим генотипом Arg/Gln в группах детей с ОЛЛ и ОМЛ не имеется. Сравнение по генотипу Arg/Arg гена XRCC1 у детей с ОЛЛ и ОМЛ оказалось статистически достоверным. Частота встречаемости генотипа Arg/Arg при ОЛЛ была выше, чем при ОМЛ. Об этом свидетельствовали относительно высокие цифры статистической значимости и критерия z ($=2,901$).

При вычислении значения разницы между двумя независимыми пропорциями у детей с ОЛЛ и ОМЛ с генотипом Arg/Arg, Arg/Pro и Pro/Pro p53 Arg72Pro z -критерий был меньше 1,0, что означало отсутствие статической достоверности между сравниваемыми долями или пропорциями.

Сравнение генотипов XRCC1 Arg399Gln и P53 Arg72Pro по полу выявило некоторые различия, которые в большинстве случаев были статистически не достоверными.

Однако, тенденция большей доли генотипа Arg/Gln гена XRCC1 Arg399Gln в группе мальчиков, по сравнению у девочек, имела ($z = 1.432$). В целом, для всех трех генотипов P53 Arg72Pro по полу различий не было.

При исследовании гена P53 Arg72Pro генотип Arg/Arg чаще ассоциировался с В-клеточным ОЛЛ, а генотип Arg/Pro – чаще ассоциировался с Т-клеточным ОЛЛ.

У детей с В клеточным ОЛЛ и Т клеточным ОЛЛ различий генотипов гена XRCC1 Arg399Gln не обнаружено.

Глава VII

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕНОТИПА

7.1. Выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом

Как было указано ранее в предыдущих главах исследование полиморфизма определенных генов было проведено у 77 детей с острым лимфобластным, 22 больных с острым миелобластным и у 1 ребенка с острым бифенотипическим вариантом острого лейкоза.

Также было показано, что анализу были подвержены два гена XRCC1 Arg399Gln и P53 Arg72Pro с соответствующими генотипами.

В таблице 63 показана общая выживаемость детей с ОЛЛ принадлежащих к гену XRCC1 Arg399Gln генотипу Arg/Gln. Среднее время наблюдения или медиана составила $117,037 \pm 6,099$ недель. При этом 95% доверительный интервал (ДИ) был равен 105,083 (нижняя граница); 128,991 (верхняя граница) недель. Случаев рецидива в данной группе не наблюдалось.

Таблица 63. Среднее время наблюдения или медиана у детей с ОЛЛ гена XRCC1 Arg399Gln с генотипом Arg/Gln

Arg/Gln	Mean			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
yes	117,037	6,099	105,083	128,991
Overall	117,037	6,099	105,083	128,991

Умерших пациентов в данной подгруппе исследуемых не было общая 128 недельная (29 месяцев) выживаемость составила 91,0% (рис. 36).

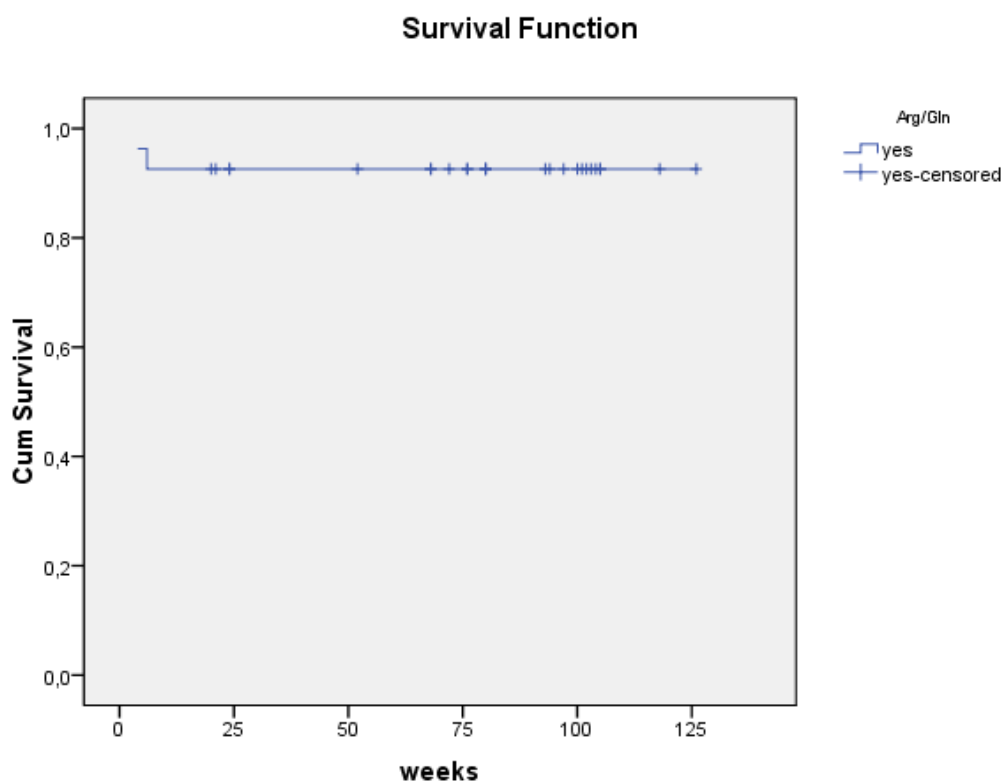


Рис. 36. Общая и безрецидивная выживаемость детей с ОЛЛ при генотипе Arg/Gln гена XRCC1 Arg399Gln

При изучении показателей выживаемости у детей с ОЛЛ связанного с генотипом Arg/Arg того же гена, т.е. XRCC1 Arg399Gln были получены следующие данные (табл. 64). Данный генотип встречался примерно с такой же частотой при ОЛЛ, как и Arg/Gln. Среднее время наблюдения составило $141,007 \pm 12,567$ недель, что было несколько больше, чем в предыдущем наблюдении. При этом 95% ДИ составил 116,377; 165,638.

Однако безрецидивная выживаемость была ниже и составила 67% (рис. 37).

Таблица 64. Среднее время наблюдения или медиана у детей с ОЛЛ гена XRCC1 Arg399Gln с генотипом Arg/Arg

Arg/Arg	Mean			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound

Yes	141,007	12,567	116,377	165,638
Overall	141,007	12,567	116,377	165,638

Сравнение данных по выживаемости генотипов Arg/Arg и Arg/Gln было статистически достоверным, о чем свидетельствовали статистически значимые различия между величинами согласно Лог-ранк тесту.

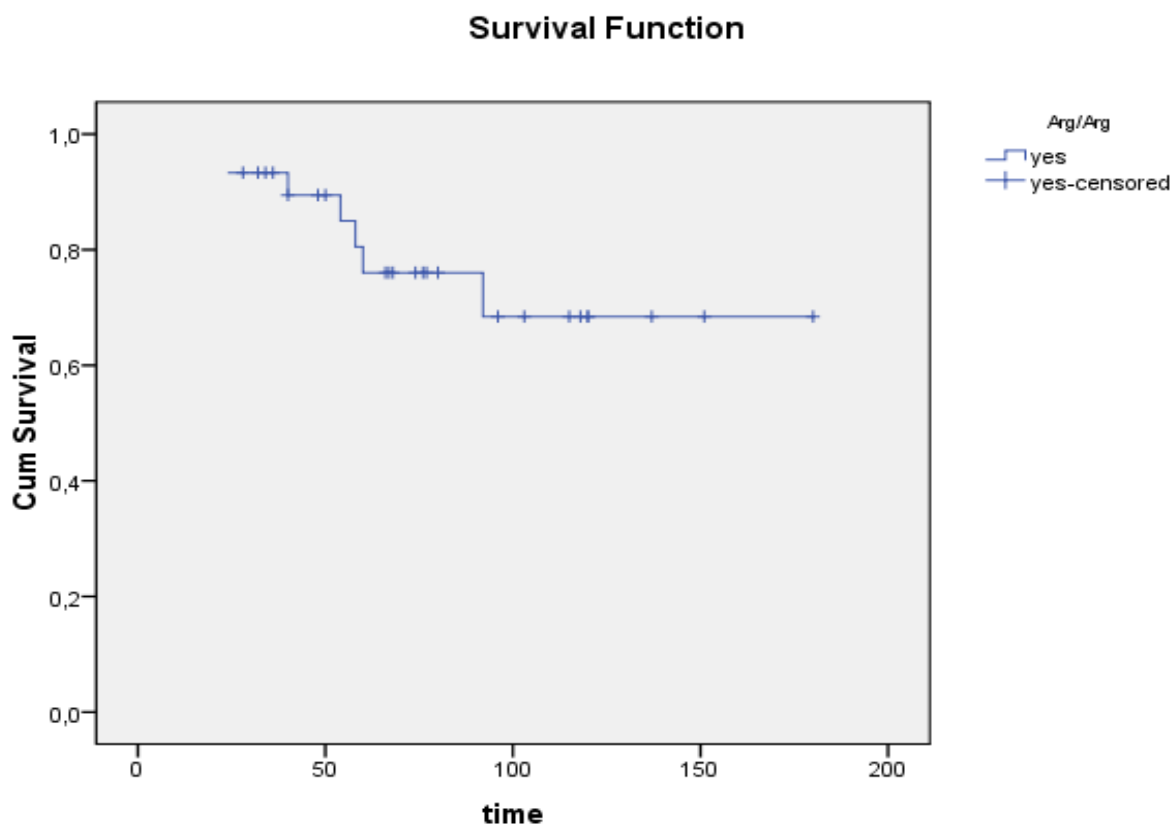


Рис. 37. Безрецидивная выживаемость детей с ОЛЛ при генотипе Arg/Arg гена XRCC1 Arg399Gln

Также нами была подсчитана функция риска. Это вероятность наступления критического исхода (смерти, отказа и др.) на временном интервале при условии, что в момент критическое событие ещё не произошло. В нашем случае это время наступления рецидива (рис.38).

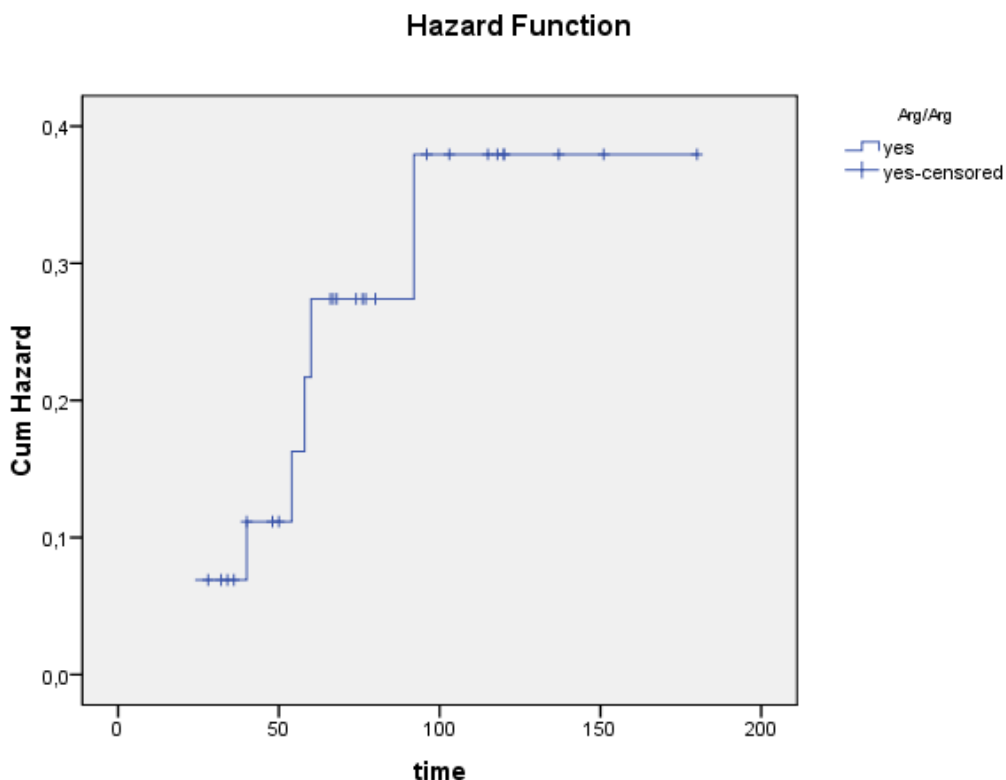


Рис. 38. Риск наступления рецидива у детей с ОЛЛ при генотипе Arg/Arg гена XRCC1 Arg399Gln

Частота встречаемости генотипа Gln/Gln гена XRCC1 Arg399Gln у детей с ОЛЛ была невысокой (всего у 7 детей). Среднее время наблюдения при этом составило 121 неделя, рецидивы у детей не наблюдались.

При анализе генотипов другого гена P53 Arg72Pro у детей с ОЛЛ были получены следующие довольно интересные и имеющие практическое значение данные. Все три генотипа были анализированы на возможность выживания на определенный период времени.

Наиболее часто у детей встречались генотипы Arg/Arg и Arg/Pro. Наибольшее время наблюдения было отмечено при генотипе Arg/Arg и было равно $170,778 \pm 6,323$ недель с 95% ДИ 158,385; 183,171, что было статистически достоверно больше, чем при генотипе Arg/Pro и Pro/Pro. При генотипе Arg/Pro также была достигнута относительно большая медиана

выживаемости, которая была равна $137,801 \pm 8,248$ недель с 95% ДИ 121,634; 153,968 недель.

Самая низкая медиана выживаемости была достигнута при генотипе Pro/Pro, при которой она была равна $49,000 \pm 5,905$ неделям, с 95% ДИ 37,426; 60,574 недель.

Среднее значение для всех трех генотипов гена P53 Arg72Pro было равно $147,339 \pm 7,791$ неделям с 95% ДИ 132,069; 162,608 недель (табл. 64).

Таблица 64. Среднее время наблюдения и медиана при различных генотипах гена P53 Arg72Pro у детей с ОЛЛ

factor	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Arg/Arg	170,778	6,323	158,385	183,171
Arg/Pro	137,801	8,248	121,634	153,968
Pro/Pro	61,657	7,121	47,700	75,613	49,000	5,905	37,426	60,574
Overall	147,339	7,791	132,069	162,608

Общая сравнительная характеристика представлена в табл. 65, где были использованы три теста. Наиболее распространенным считается Log Rank (Mantel-Cox) тест. Показано, что статистическая значимость (sig) или significance очень высокая и равна 0,000.

Далее тест Breslow демонстрировал статистическую значимость равную 0,003, что также было достоверно различимо по отношению к другим значениям.

И наконец, тест Tarone-Ware также показал высокую статистическую значимость сравниваемых величин (0,000).

Таблица 65. Общая сравнительная характеристика статистической значимости данных выживаемости в зависимости генотипов гена P53 Arg72Pro у детей с ОЛЛ

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	19,205	2	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	11,924	2	,003
Tarone-Ware	15,471	2	,000

Следующие иллюстрации (рис. 39 и рис. 40) показывают наглядно показатели безрецидивной выживаемости у детей с ОЛЛ в зависимости от генотипов гена P53 Arg72Pro.

Безрецидивная выживаемость при генотипе Arg/Arg с временем наблюдения в 170 недель была равна 92%.

При генотипе Arg/Pro показатель выживаемости детей без признаков рецидива болезни составил 86% при среднем сроке наблюдения в 137 месяцев.

За рецидив принимался любой факт появления рецидива острого лимфобластного лейкоза, за любой промежуток времени после даты установления диагноза. Т.е. рецидив мог быть по срокам наблюдения очень ранним, ранним или поздним. По локализации рецидив мог быть костномозговым, тестикулярным или по центральной нервной системе.

Безрецидивная выживаемость при генотипе Pro/Pro составила лишь 30%, а медиана наблюдения составила 49 недель.

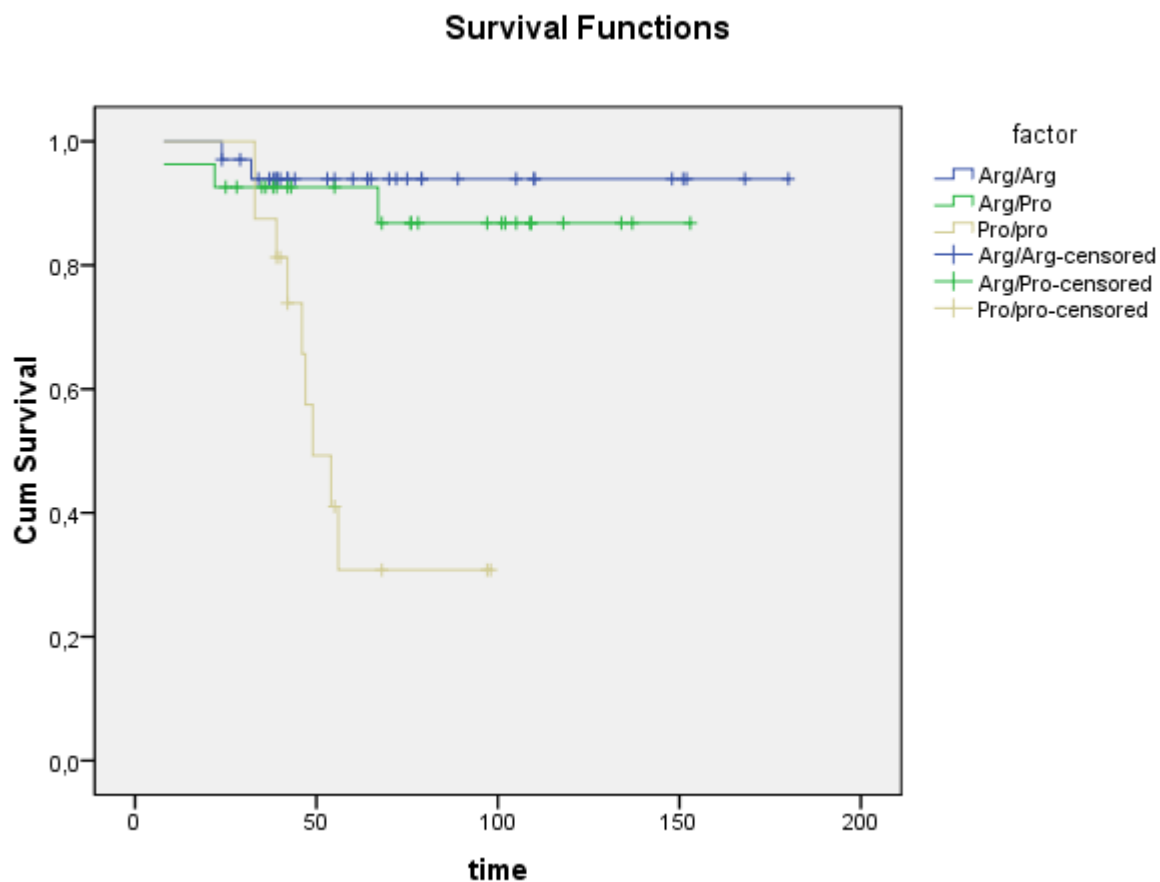


Рис. 39. Безрецидивная выживаемость детей с ОЛЛ с различными генотипами гена P53 Arg72Pro

На рис. 40 представлено четко, что кумулятивный риск развития рецидива значительно повышен при наличии у детей с ОЛЛ имеющим генотип Pro/Pro гена P53 Arg72Pro. Примерно к 50-ой неделе наблюдения у детей с ОЛЛ и данным типом генотипа имеется вероятность развития рецидива и кумулятивный риск составляет 1,2.

Лучше обстояли дела с другими видами генотипов Arg/Arg и Arg/Pro. Кумулятивный риск при этом был равен 0,05 при Arg/Arg генотипе и 0,1 при генотипе Arg/Pro.

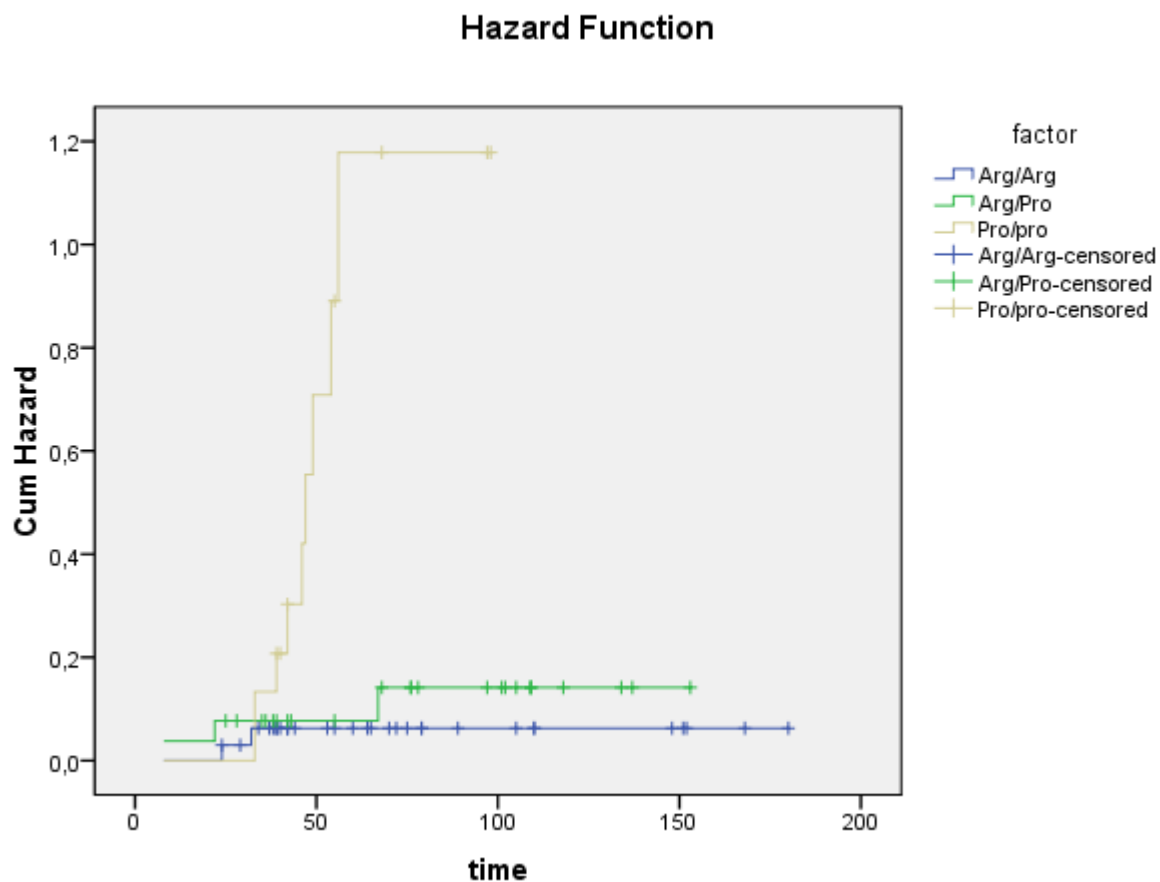


Рис. 40. Кумулятивный риск развития рецидива у детей с ОЛЛ с различными генотипами гена P53 Arg72Pro

7.2 Выживаемость детей с острым миелобластным лейкозом в зависимости от полиморфизма генов

Острый миелобластный лейкоз у детей встречается значительно реже, чем у взрослых. Также ОМЛ встречается реже у детей, чем острый лимфобластный лейкоз. Соотношение ОЛЛ к ОМЛ, примерно, как 3 к 1. В нашем исследовании анализу на полиморфизм генов были подвергнуты 22 образца крови детей с ОМЛ.

Среднее время наблюдения детей с ОМЛ составило $56,91 \pm 20,354$ недель, где минимальное значение составило 29 недель, а максимальное 98 недель.

Таблица 66. Средние значения времени наблюдения до возникновения рецидива заболевания в зависимости от генотипов гена XRCC1

Дескриптивная статистика					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Time (недели)	22	29	98	56,91	20,354
Gln/Gln	1	-	-	64,33	19,33
Arg/Gln	9	34	73	52,125	21,456
Arg/Arg	12	39	87	50,181	16,213

В общем, из 22 детей с ОЛЛ в различные сроки у 10 (45,5%) развился рецидив заболевания, из которых 3 продолжают оставаться живыми и получают противорецидивную химиотерапию. Один ребенок в настоящее время находится в Индии, в госпитале Жай-Пи (Jai-Pi), где запланирована пересадка костного мозга. Следовательно, 7 детей из 22 умерли, что составило 31,8%. Около половины детей имели шансы на развитие рецидива. В принципе эти результаты совпадают с данными многих клиник СНГ, но уступают ведущим специализированным детским учреждениям, таким как центры детской онкогематологии г. Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Минска.

Таблица 67. Число рецидивов в зависимости от генотипов гена XRCC1 у детей с ОМЛ

Суммарные значения				
XRCC1	Всего N	N рецидивов	Цензурированный	
			N	Percent
Gln/Gln	1	0	1	100,0%
Arg/Gln	12	4	8	66,7%
Arg/Arg	9	6	3	33,3%
Overall	22	10	12	54,5%

Анализ достоверности показал, что статистически значимых различий между сравниваемыми показателями не существует. Об этом свидетельствовали относительно высокие значения значимости или significance при всех трех тестах, Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) и Tarone-Ware – 0,573, 0,369 и 0,421. Соответственно, что было выше, чем 0,05 (табл. 68).

Таблица 68. Тесты эквивалентности распределения выживаемости между различными генотипами гена XRCC1 при ОМЛ

Общие сравнения			
Тесты	Chi-Square	Df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,115	2	,573
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,993	2	,369
Tarone-Ware	1,732	2	,421

На рис. 41. Представлен график выживаемости детей с ОМЛ в зависимости от генотипов гена XRCC1.

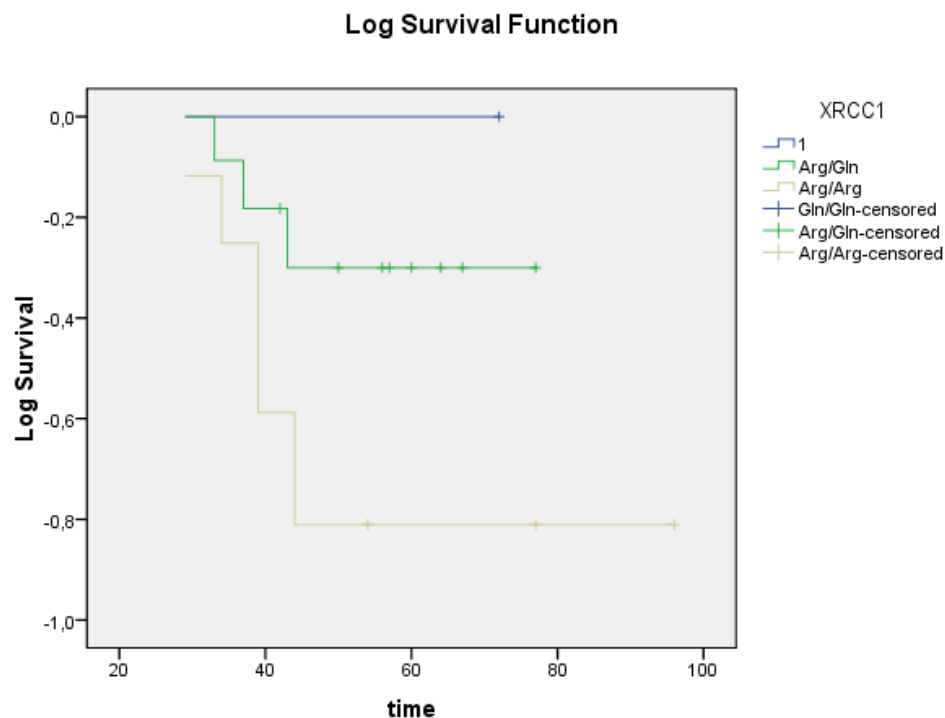


Рис. 41. Выживаемость детей с ОМЛ в зависимости от генотипов гена XRCC1.

Видно, что имеется существенная разница в показателях безрецидивной выживаемости. Однако, при сравнении статистически значимой разницы не обнаружено, что связано с малым числом наблюдений. При наличии генотипа Gln/Gln был зарегистрирован и анализирован лишь один случай с ОМЛ. Этот ребенок находится под наблюдением и в ремиссии. Другие варианты генотипов также имели небольшое число наблюдений, что не позволяет в полной мере отразить и сделать окончательное заключение. Тем не менее, определенные тенденции в показателях выживаемости в зависимости от частоты распространения генотипов гена XRCC1 прослеживаются. В частности, относительно неудовлетворительные результаты при достижении безрецидивной выживаемости у детей при наличии генотипа Arg/Arg при ОМЛ.

Заключение по VII-й главе

У детей с острым лимфобластным лейкозом частота генотипов гена XRCC1 Arg399Gln переменна. Наиболее часто встречается генотип Arg/Gln и

Arg/Arg, примерно по 48%, каждый. Реже встречается генотип Gln/Gln. Безрецидивная выживаемость детей при генотипе Arg/Gln и Gln/Gln была наиболее высокая, несколько ниже показатели были отмечены при генотипе Arg/Arg. Следовательно, частота генотипов гена XRCC1 Arg399Gln может быть предиктором прогноза при остром лимфолейкозе у детей, что может быть учтено при выборе тактики лечения.

У детей с ОЛЛ полиморфизм гена P53 Arg72Pro заключался в относительно высокой частоте встречаемости генотипов Arg/Arg и Arg/Pro. Несколько реже встречался генотип Pro/Pro. Медиана времени до наступления рецидива при генотипе Arg/Arg было равно 170,8 недель, что было достоверно больше, чем при других генотипах. Самая низкая медиана безрецидивной выживаемости была достигнута при генотипе Pro/Pro, при которой она была равна 49,0 неделям. Безрецидивная выживаемость составила при генотипе Arg/Arg 92%, при Arg/Pro – 86% и Pro/Pro – всего 30%. Следовательно, наличие генотипа Pro/Pro может явиться предиктором плохого ответа на лечение, что вызывает необходимость более агрессивной терапии.

При ОМЛ неблагоприятным прогностическим маркером является наличие генотипа Arg/Arg гена XRCC1 Arg399Gln. Учитывая небольшое число наблюдений необходимо продолжить исследования в данном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые лейкозы до настоящего момента, несмотря на стремительное развитие химиотерапии и молекулярных методов диагностики. Продолжают оставаться одной из наиболее актуальных проблем. Острые лейкозы это злокачественные опухоли, возникающие из кроветворных клеток, характеризующиеся поражением костного мозга. Основным субстратом злокачественной клетки является бластная клетка, дифференцированная цитохимически, иммунологически и молекулярно-генетически.

Злокачественные новообразования кроветворной ткани относятся к числу наиболее распространенных форм опухолей, имеющие особое социальное значение, так как часто встречаются у детей и лиц молодого возраста, что обуславливает необходимость поиска эффективных способов борьбы с данными заболеваниями, в том числе основывающихся на результатах эпидемиологических методов исследования.

Клиническая картина острого лейкоза очень вариабельна и в настоящее время отсутствует четкое представление о молекулярно-генетических механизмах, вовлеченных в клиническое проявление течения заболевания. Процесс онкогенеза включает патологические изменения как на молекулярном, так и на клеточном уровнях, так для лейкозных клонов характерны различные нарушения клеточного гомеостаза, в результате дестабилизации структуры генома и дисбаланса процессов пролиферации и апоптоза. Стремительное развитие исследований роли апоптоза и пролиферации в развитии злокачественных новообразований, стимулировали разработку новых лечебно-диагностических мероприятий при заболеваниях кроветворной системы.

В первой главе диссертационной работы представлен литературный обзор данных, раскрывающий эпидемиологическую ситуацию заболеваемости острыми лейкозами детского населения всего мира.

По данным источникам, заболеваемость острым лейкозом вариабельна в различных странах в зависимости от географических, этнических и

экономических факторов. Наиболее высокие показатели заболеваемости детским лейкозом получены в таких странах как Коста-Рика, Эквадор, Гонконг и Сингапур, где заболеваемость колеблется от 57,9 до 51,0 на 1 млн. детской популяции и наименьшие значения в таких странах как Зимбабве, Алжир, Израиль и Индия, с показателями от 23,1 до 26,0 на 1 млн. детского населения. В развитых странах, таких как Япония, США, Великобритания, Китай, заболеваемость находится на уровне от 35 до 50 на 1 млн. детской популяции. В Шанхае показатель заболеваемости острым лейкозом составляет 45,0 на 1 млн. детской популяции у мальчиков и 33,0 для девочек [114,141,154,157,177,182]

В США самые высокие показатели заболеваемости были получены на Западе (38,5), за ними следовали Северо-Восток (34,8), Средний Запад (32,4) и Юг (31,6), а среди штатов были самыми высокими в Вермонте (41,9), в Калифорнии (40,8) и Нью Мексика (39,1), мы видим, что уровень экономического развития откладывает отпечаток на заболеваемости острыми лейкозами у детей [159,165].

В России показатели заболеваемости лейкозами вариabельны, наиболее высокие показатели заболеваемости зарегистрировали в Пензенской (11,2 на 100 000 мужчин и 7,7 на 100 000 женщин) и Мурманской (10,4 и 10,3 на 100 000 соответственно) областях. Наименьшие показатели отмечаются у мужчин в Приморском и Хабаровском краях (2,4—3,1 на 100 000) и у женщин в Калмыкии, Саратовской, Еврейской автономной и Магаданской областях (1,4—2,3 на 100 000) [23,145].

В соседнем Казахстане показатель заболеваемости у детей с 2,8‰ (1997 г.) до 3,2‰ в 2006 г., а частота лейкозов у детей в структуре злокачественных новообразований составляла 32,0±0,34%. В Таджикистане стандартизованный показатель заболеваемости острым лейкозом в целом по республике составил 2,04 на 100 000 населения [48,68].

В исследование на основании данных специализированных учреждений (Национальный центр онкологии, Ошская межобластная объединенная

клиническая больница, Ошская межобластная детская клиническая больница) были внесены все случаи острого лейкоза у детей. Материалы смертности были изучены по материалам извещений республиканского медико-информационного центра, патологоанатомического бюро.

Эпидемиологический анализ включал в себя методы дескриптивной эпидемиологии, эпидемиологии, направленной на изучение распространения заболеваний и других состояний, имеющих отношение к здоровью людей, общие наблюдения которой изучают зависимость заболевания от возраста, пола, расовой/этнической принадлежности и географической локализации и описательной эпидемиологии, с акцентом на людей, локализацию и время воздействия.

Каждый зарегистрированный случай сопровождался информацией о типе лечебного учреждения, даты поступления, даты последнего наблюдения или даты смерти пациента. База данных также включала в себя информацию о диагнозе пациента, возрасте на момент поступления, месте жительства (область, точный адрес регистрации пациента). Основные данные клинических обследований таких как, картина костного мозга на момент поступления и после проведения химиотерапии, картина периферической крови и цитологическое либо иммуногистохимическое подтверждение диагноза.

За исследуемый период (2006 – 2016 гг.) было зарегистрировано 431 случай острого лейкоза, из всех зарегистрированных случаев 310 (71,9%) случаев острого лимфобластного лейкоза и 121 (28,1%) острого миелобластного лейкоза.

При распределении зарегистрированных случаев в зависимости от половой принадлежности, 163 случая составили девочки (38,8%) и 268 (62,2%) мальчики. При анализе количества зарегистрированных случаев в зависимости от возраста, наибольшее количество случаев зарегистрировано в возрасте от 0 до 4 лет -175 случаев (40,6%). Меньшее количество случаев зарегистрировано в

возрасте 5-9 лет и 10-14 лет, составив 29,9% (129 случаев) и 29,5% (127 случаев), соответственно.

За исследованный период (2006-2016 гг.) зарегистрировано 310 случаев острого лимфобластного лейкоза у детей (возрастная категория от 0 до 14 лет) Кыргызстана. Большинство пациентов (145 детей (46,8%)) входило в возрастную категорию 0 до 4 лет, 29,3% пациентов вошли в возрастную категорию от 5 до 9 лет, и 23,9% было старше 10 лет.

Грубый показатель заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в возрастной категории до 14 лет составил 17,9 на 1 млн. населения, а стандартизованный $5,6 \pm 0,1$ на 1 млн. населения, с учетом мирового стандартного населения. Повозрастные показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 0 до 4 лет имели самые высокие значения, составив 22,4 на 1 млн. детского населения. В группах от 5 до 9 и от 10 до 14 лет, показатели заболеваемости составили 16,6 и 13,9 на 1 млн. населения.

При расчете показателей заболеваемости взрослого населения, расчет производится на 100 000 населения, однако, даже если произвести сравнительный анализ заболеваемости острым лимфобластным лейкозом со взрослым населением Кыргызстана, наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в возрасте 15-19 лет составив 0,65 на 100 000 населения, с постепенным снижением показателей и повторным пиком в возрасте старше 60 лет. Далее отмечается снижение показателей заболеваемости и наиболее высокие показатели отмечаются уже в возрасте 60-64 лет, составив 0,45 на 100 000 населения. В возрасте 70-74 лет отмечается наименьшее значение заболеваемости, составив 0,07 на 100 тыс. населения. Полученные данные аналогичны данным литературных источников о характерности острого лимфобластного лейкоза именно для детского населения.

Полученные данные значительно ниже показателей заболеваемости в развитых странах таких как, США, Канады или Австралии, где показатели заболеваемости имеют высокие значения. За период 2001-2014 гг. в Соединенных Штатах Америки было диагностировано 38 136 новых детских случаев ОЛЛ. Общая частота ОЛЛ составила 34,0 случая на 1 миллион, при распределении в зависимости от возрастной категории в возрасте до 4 лет были получены наиболее высокие показатели заболеваемости (59,0 на 1 млн. населения). В возрастных категориях от 5 до 9 лет и от 10 до 14 лет, уровень заболеваемости постепенно снизился, составив 30,9 и 18,9 на 1 млн. населения. В исследование были включены также подростки в возрасте от 15 до 19 лет с показателем заболеваемости 15,1 [115,198].

В Канаде на исследуемый период 2006-2010 гг. показатель заболеваемости острым лимфобластным лейкозом в возрасте младше 14 лет составил 52, 0 на 1 млн. детского населения. В Австралии заболеваемость составила 42,0 на 1 млн. детского населения. В странах Европы острый лимфобластный лейкоз также составляет 80% лейкозов у детей, имея ежегодную заболеваемость до 40 случаев на 1 млн. детского населения в промышленно-высокоразвитых странах и до 30-35 на млн. в странах Восточной Европы, до 20 на 1 млн. в странах Африки, к югу от Сахары [84,112,226,244].

Объединяет в вопросах заболеваемости все эти страны то, что наибольший процент зарегистрированных случаев и больший процент заболеваемости характерен для возрастной категории от 0 до 4 лет. Согласно литературным данным пик заболеваемости ОЛЛ характерен именно для этой возрастной категории, следующий пик характерен в возрасте старше 60 лет.

Акцент в работе был сделан на заболеваемость в возрасте до 4 лет, в результате воздействия канцерогенных факторов, в последнее время появился термин «врожденный лейкоз», включающий в себя лейкоз новорожденных, одна с учетом клоновой теории возникновения опухолей и доклинической и

клинической стадий, часть исследователей в понятие «врожденный» включает заболеваемость лейкозом в возрастной категории до 4 лет [33,72,251].

В Кыргызстане заболеваемость в этой возрастной группе (0-4 года) составила 22,4 на 1 млн. населения, в США показатели заболеваемости были самыми высокими у детей в возрасте 1-4 лет (75,2 на 1 миллион) и были выше у мужчин (38,0), чем у женщин (29,7).

Разделение группы на возраст до 1 года и от 1 до 4 лет, позволила оценить заболеваемость в Кыргызстане лейкозом новорожденных. В обеих группах возрастной показатель заболеваемости в возрасте 1 до 4 лет, имел более высокие показатели, по сравнению с заболеваемостью до 1 года. Составив для мальчиков до 1 года 12,14, и от 1 до 4 лет 30,76 на 1 млн. населения и для девочек до 1 года 7,89 и 17,76 для возрастной категории от 1 до 4 лет.

При оценке заболеваемости в зависимости от пола ребенка, как и в возрасте до 4 лет, в последующих возрастных категориях заболеваемость у мальчиков, превышала значения заболеваемости у девочек. При сравнении стандартизованных показателей заболеваемости, показатели заболеваемости у мальчиков несколько выше (6,80 на 1 млн. населения), чем у девочек (4,36). С учетом стандартной ошибки, стандартизованные показатели заболеваемости для мальчиков и девочек составили $6,8 \pm 0,002$ и $4,36 \pm 0,16$, соответственно.

Изучение риска развития ОЛЛ показало, что кумулятивный риск развития у мальчиков, выше риска развития у девочек, составив 0,011 и 0,007, соответственно. Эпидемиологические исследования ряда ученых также указали на более высокую заболеваемость острым лейкозом в мальчиков, по сравнению с девочками, в исследовании 1996-2000 гг. Великобритании, заболеваемость острым лейкозом в мальчиков и девочек на 1 млн. населения, составила 49,8 и 42,2, соответственно.

Плотность населения Кыргызстана неравномерна, и как следствие, численность населения в некоторых регионах республики значительно

отличается друг от друга. Несмотря на более высокий процент зарегистрированных случаев в отдельных регионах, более высокие показатели заболеваемости были получены в г. Бишкек с показателем заболеваемости 20,80 на 1 млн. населения и Джалал-абадской области с показателем 20,08, наименьшие показатели заболеваемости отмечены в Нарынской и Баткенской областях, 15,26 и 11,50, соответственно.

Территориальные особенности распределения играют важную роль в формировании эпидемиологической характеристики определенной нозологической единицы. Воздействие климатических факторов, а также экзогенных канцерогенов (химических и сельскохозяйственных агентов, физического воздействия) прямо пропорционально влияют на заболеваемость злокачественными новообразованиями в определенном регионе. Практически при всех локализациях, заболеваемость в городе, как очаге большего воздействия канцерогенных агентов, выше по сравнению с заболеваемостью в сельской местности.

При сравнении показателей заболеваемости в Кыргызстане, показатель заболеваемости, проживающих, в городе, составив 18,83 на 1 млн. населения, превышает показатель заболеваемости сельской местности (17,58 на 1 млн. населения). По результатам более ранних исследований в Австралии, Греции, Тайване, Швеции и Соединенных Штатах также показали рост показателей детского ОЛЛ в городских районах. Заболеваемость ОЛЛ среди детей, проживающих в Брисбене, Австралия, в 1973-1979 годах была значительно выше, чем среди детей, проживающих в селах Брисбена (McWhirter и Бэкон, 1980). В Греции в 1980-1989 гг. заболеваемость была выше в городских районах, чем в полупустынных или сельских районах (Petridou et al, 1997). Аналогичным образом, уровень заболеваемости лейкемией среди детей в возрасте 0-4 лет, проживающих в 361 районе Тайваня, монотонно увеличивался на каждом из четырех уровней урбанизации, при этом RR (rate ratio) 1,0, 1,2, 1,3 и 1,5 [211,222,237,240].

При изучении этнических особенностей, установлена следующая вариабельность, показатели заболеваемости острым лимфобластным лейкозом у лиц русской национальности имеют самые высокие значения, несмотря на меньший процент в количественном составе (19,77 на 1 млн. населения). Несколько ниже показатели заболеваемости у лиц, кыргызской и узбекской национальностей, со значениями 19,04 и 18,61 на 1 млн. детского населения. Наименьшие показатели заболеваемости зарегистрированы у лиц, других национальностей, составив 10,74 на 1 млн. детского населения.

В мировом сообществе, также имеется расово/этническая вариабельность, среди всех расовых / этнических групп самый высокий показатель заболеваемости (42,9 на 1 миллион) был среди выходцев из Латинской Америки, за которыми следуют не испаноязычные белые (34,2 на 1 миллион). Самая низкая заболеваемость (18,7) произошла среди не испаноязычных чернокожих. Общее число случаев заболевания по признаку расы / этнической принадлежности варьировалось от 10,1-27,9 на 1 миллион среди не испаноязычных чернокожих до 25,1-45,0 среди не испаноязычных белых и 27,3-48,5 среди выходцев из Латинской Америки [198,241].

Риск заболеваемости, также зависел от расово/этнической принадлежности, по сравнению с белыми, у черных детей был меньший риск для ОЛЛ (OR = 0,54, 95% ДИ: 0,45-0,66), а также у детей с родителями чернокожий/ азиат (OR = 0,31, 95% ДИ: 0,10-0,94). Испаноязычная этническая принадлежность ассоциировалась с повышенным риском ОЛЛ (OR = 1,37, 95% ДИ: 1,22-1,52). Наблюдался градиент риска ОЛЛ, сравнивая латиноамериканских детей с обоими родителями латиноамериканцами, одним из родителей латиноамериканцем и не испаноязычных детей ($p < 0,0001$). Наибольший риск ОЛЛ наблюдался у детей с сочетанием латиноамериканской этнической принадлежности и белой расы по сравнению с не испаноязычными белыми (OR = 1,27, 95% ДИ: 1,12-1,44). Самый низкий риск наблюдался у не испаноязычных чернокожих (OR = 0,46, 95% ДИ: 0,36-0,60) [90,195,226].

В целом заболеваемость острым лимфобластным лейкозом в Кыргызстане невысокая, с более высокими показателями заболеваемости в городе, а также в таких регионах как г. Бишкек, Чуйская и Джалал-абадская области.

На втором месте по распространенности среди лейкозов у детей стоит острый миелобластный лейкоз, составляющий почти 20% детских лейкозов в Европе и имея практически стабильные показатели заболеваемости 5-9 случаев на 1 млн. детского населения. В таких странах как Индия, показатели заболеваемости ОМЛ различаются в зависимости от территориальных особенностей, в таких густо населенных городах, как Мумбаи от 7,3 на 1 млн. населения до 1,0 в Бхопале. В России показатель заболеваемости ОМЛ в возрасте до 14 лет, составляет 0,6-0,8 на 100 000 населения. В республике Беларусь за период 2000-2012 гг. заболеваемость ОМЛ составила 6,4 на 1 млн. детского населения [4,60].

Заболеваемость ОМЛ больше характерна для взрослого населения, в Кыргызстане при распределении зарегистрированных случаев в зависимости от возрастной категории, наибольшее количество случаев зарегистрировано в возрасте 10-14 лет 44%, и наименьшее в возрасте 0-4 лет 25%. При изучении повозрастных показателей заболеваемости, наименьшие показатели заболеваемости получены в возрастной группе 0 до 4 лет, составив 4,63 на 1 млн. детского населения, а наибольшие показатели в возрасте старше 10 лет со значением 9,98 на 1 млн. детского населения. В возрасте 5 до 9 лет повозрастной показатель заболеваемости составил 6,95 на 1 млн. населения.

Грубый показатель заболеваемости острым миелобластным лейкозом составил 7,01 на 1 млн. детского населения. При расчете стандартизованного показателя заболеваемости с учетом мирового стандартного населения, стандартизованный показатель заболеваемости 1,77 на 1 млн. детского населения. С учетом показателей стандартной ошибки показатель

заболеваемости острым миелобластным лейкозом составил $1,77 \pm 0,02$ на 1 млн. детского населения.

Так, при изучении показателей заболеваемости острым миелоидным лейкозом у взрослого населения Кыргызстана, наименьшие значения получены в возрасте 15-19 и 85 лет составив 0,73 и 0,3 на 100 000 населения. Пик заболеваемости взрослого населения характерен для возраста 65-69 лет [5].

Как и было сказано выше, заболеваемость ОМЛ характерна для взрослого населения. Распространенность ОМЛ среди мужчин в Соединенных Штатах выше, чем в Швеции для всех возрастных групп и заметно выше у мужчин старше 50 лет, а женщин старше 75 лет. При исследовании по возрастной заболеваемости в США наиболее высокие показатели заболеваемости были отмечены в возрасте от 0 до 4 лет, с резким снижением показателей в возрасте 5-9 лет и постепенным повышением (9,6, 4,5, 6,5 и в возрасте 15-19 лет 8,5 на 1 млн. населения).

В отношении ОМЛ у новорожденных, показатели заболеваемости у детей в возрасте от 1 до 4 лет превышали значения заболевших в возрасте до 1 года, 5,10, против 2,19 на 1 млн. детского населения, как и при ОЛЛ. Если в случаях ОЛЛ, это можно объяснить пиком заболеваемости в возрасте от 2 до 5 лет, то в случаях ОМЛ характерностью для взрослого населения (20% острых лейкозов у детей составляют ОМЛ).

Мальчиков во всех зарегистрированных случаях было 76 (62,8%), а девочек 45 (37,2%). Грубый показатель заболеваемости у девочек составил 5,32 на 1 млн. детского населения, однако при расчете с учетом мирового стандартного населения, стандартизованный показатель заболеваемости составил $1,35 \pm 0,04$. У мальчиков грубый показатель заболеваемости составил 8,64 на 1 млн. детского населения, а стандартизованный показатель заболеваемости $2,17 \pm 0,006$. Как и в случаях ОЛЛ, показатели заболеваемости у мальчиков, выше показателей заболеваемости у девочек.

Территориальные особенности распределения ОМЛ в Кыргызстане распределились следующим образом, наибольшее количество зарегистрировано в Ошской и Джалал-абадской областях, 28 (23,10%) и 24 (19,80%), соответственно. Меньшее количество с г. Бишкек и Чуйской области, 19 (15,70%) и 18 (14,90%) случаев. Наименьший процент случаев отмечается в Баткенской, Иссык-кульской, Таласской и Нарынской областях, со значениями 10 (8,30%), 10 (8,30%), 6 (5,00%) и 6 (5,00%), соответственно. Меньшая распространенность в данных регионах можно объяснить низкой популяцией и несвоевременной обращаемостью.

Наиболее высокие показатели отмечены в Джалал-абадской и Ошской областях с показателями $7,89 \pm 0,18$ и $7,35 \pm 0,24$ на 1 млн. детского населения соответствующей области. Показатели заболеваемости в г. Бишкек имеют значения несколько ниже, составляя $6,84 \pm 0,17$, а показатели Чуйской и Баткенской областей имеют одинаковые значения $6,76 \pm 0,44$ на 1 млн. населения. Иссык-кульская и Нарынская области имеют не сильно отличающиеся друг от друга показатели, $6,62 \pm 0,42$ и $6,10 \pm 0,42$, соответственно. Наименьшие показатели заболеваемости получены в Таласской области $4,12 \pm 0,23$ на 1 млн. населения.

Помимо региональных особенностей распространения, для Кыргызстана характерна зависимость от условий проживания (город или село). За исследуемый период из всех зарегистрированных случаев жителями город было 32 пациента (26,4%) и жителями сельской местности 89 (73,6%). В городе возрастные показатели заболеваемости распределились следующим образом, наиболее высокие показатели получены в возрасте 10-14 лет $8,58 \pm 0,003$, несколько ниже в возрасте 5-9 лет $6,83 \pm 0,02$ и наименьшие показатели в возрасте младше 4 лет $2,88 \pm 0,01$. В сельской местности, показатели заболеваемости распределились так же, максимальные значения в возрастной категории старше 10 и младше 14 лет $10,60 \pm 0,01$, далее в возрасте от 5 до 9 лет $7,00 \pm 0,01$ и наименьшие значения в возрасте младше 4 лет $5,47 \pm 0,01$.

Экономический статус региона отражается практически во всех странах на уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями. Частота заболеваемости детей в США в 25% округов США с самым высоким экономическим статусом была выше, чем в 25% округов с самым низким экономическим статусом, и была выше в городских районах численностью населения ≥ 1 млн. человек, чем в небольших городах.

Генетические и расово/этнические особенности так же имеют не меньшее значение в изучении эпидемиологической ситуации. Ряд исследований указывают на более высокий риск развития ОМЛ, азиатская раса ассоциирована с повышенным риском ОМЛ (OR = 1,643, 95% ДИ: 1,10-2,46) по сравнению с белыми детьми.

При сравнении грубых показателей заболеваемости в зависимости от национальности в Кыргызстане, наиболее высокие показатели были у лиц, кыргызской национальности со значением 8,36 на 1 млн. кыргызского населения. Показатели заболеваемости у лиц, узбекской и русской национальности были ниже, составив 6,2 и 4,29 на 1 млн. населения, соответственно. Сравнение стандартизованных показателей заболеваемости показало, аналогичную картину, распределив заболеваемость следующим образом, наиболее высокие у лиц, кыргызской национальности, несколько ниже, у лиц, узбекской национальности и наименьшее значение у лиц, русской национальности, $2,59 \pm 0,06$, $1,33 \pm 0,03$, $1,9 \pm 0,02$, соответственно.

Для анализ молекулярно-генетического статуса больных острым лейкозом, было исследовано 100 детей с острыми лейкозами, в том числе 77 детей с острым лимфобластным, 22 с острым миелобластным и 1 ребенок с бифенотипическим вариантами. Средний возраст девочек с ОЛЛ составил $83,56 \pm 7,4$ мес., а мальчиков несколько меньше – $75,8 \pm 6,8$ мес. ($p < 0,05$). По этому параметру дети с В и Т клеточным вариантом ОЛЛ также различались, но не достоверно.

Детей с острым миелобластным лейкозом было меньше, чем с острым лимфобластным типом – 22,0%. В одном случае был выявлен так называемый «двойной» или бифенотипический вариант ОЛ, когда наблюдалась экспрессия лимфоидных и миелоидных маркеров.

Нами были изучены основные гематологические параметры, которые обычно изменяются при лейкозах. С помощью дескриптивной статистики (программа SPSS-16) были вычислены средние значения со стандартной ошибкой для таких показателей, как гемоглобин, тромбоциты и лейкоциты. При сравнении среднего уровня гемоглобина у мальчиков и девочек во всей изучаемой группе (ОЛЛ и ОМЛ) с помощью Т-теста (independent T test) было обнаружено, что у девочек средний уровень гемоглобина ($105,4 \pm 23,2$) был несколько выше, чем у мальчиков ($97,8 \pm 29,7$). Однако, статически это различие не было значимым – t был равен 0,183 или $p > 0,005$.

При изучении и сравнительном анализе гематологических показателей у мальчиков и девочек с ОЛЛ было показано, что средние значения гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов, по полу не различались. Однако, умеренная тенденция в сторону повышения средних значений гемоглобина и тромбоцитов проявлялась у девочек, а у мальчиков лейкоцитоз был несколько выражен у мальчиков, по сравнению с девочками.

При вычислении показателей было получено, что средние значения гематологических показателей у детей (оба пола) при ОЛЛ и ОМЛ различаются, причем довольно существенно. Статистическая значимость была получена при сравнении средних значений гемоглобина и тромбоцитов. При изучении уровня лейкоцитов статически достоверной разницы нами не получено.

Подсчет квартилей при изучении данных гематологических показателей четко показал достоверное различие их, что демонстрировало и клиническую значимость – наличие более низких показателей гемоглобина и тромбоцитов при остром миелобластном, чем остром лимфобластном лейкозе у детей.

У детей с острыми лейкозами (ОЛЛ и ОМЛ) были анализированы полиморфизмы генов XRCC1 Arg399Gln и P53 Arg72Pro. При этом распределение пациентов по генотипам в зависимости от вида лейкоза было неодинаковым и данные несколько различались. Генотип несколько чаще (9,3%) при ОЛЛ, чем (4,5%) у детей с ОМЛ.

Тест Chi-Square показал, что существенной или статистической разницы между другим генотипом Arg/Gln в группах детей с ОЛЛ и ОМЛ не имеется. Сравнение по генотипу Arg/Arg гена XRCC1 у детей с ОЛЛ и ОМЛ оказалось статистически достоверным. Частота встречаемости генотипа Arg/Arg при ОЛЛ была выше, чем при ОМЛ. Об этом свидетельствовали относительно высокие цифры статистической значимости и критерия z ($=2,901$).

При вычислении значения разницы между двумя независимыми пропорциями у детей с ОЛЛ и ОМЛ с генотипом Arg/Arg, Arg/Pro и Pro/Pro p53 Arg72Pro z -критерий был меньше 1,0, что означало отсутствие статической достоверности между сравниваемыми долями или пропорциями.

Сравнение генотипов XRCC1 Arg399Gln и P53 Arg72Pro по полу выявило некоторые различия, которые в большинстве случаев были статистически не достоверными.

Однако, тенденция большей доли генотипа Arg/Gln гена XRCC1 Arg399Gln в группе мальчиков, по сравнению у девочек, имелась ($z = 1.432$). В целом, для всех трех генотипов P53 Arg72Pro по полу различий не было.

При исследовании гена P53 Arg72Pro генотип Arg/Arg чаще ассоциировался с В-клеточным ОЛЛ, а генотип Arg/Pro – чаще ассоциировался с Т-клеточным ОЛЛ.

У детей с В клеточным ОЛЛ и Т клеточным ОЛЛ различий генотипов гена XRCC1 Arg399Gln не обнаружено.

У детей с острым лимфобластным лейкозом частота генотипов гена XRCC1 Arg399Gln переменна. Наиболее часто встречается генотип Arg/Gln и Arg/Arg, примерно по 48%, каждый. Реже встречается генотип Gln/Gln.

Безрецидивная выживаемость детей при генотипе Arg/Gln и Gln/Gln была наиболее высокая, несколько ниже показатели были отмечены при генотипе Arg/Arg. Следовательно, частота генотипов гена XRCC1 Arg399Gln может быть предиктором прогноза при остром лимфолейкозе у детей, что может быть учтено при выборе тактики лечения.

У детей с ОЛЛ полиморфизм гена P53 Arg72Pro заключался в в относительно высокой частоте встречаемости генотипов Arg/Arg и Arg/Pro. Несколько реже встречался генотип Pro/Pro. Медиана времени до наступления рецидива при генотипе Arg/Arg было равно 170,8 недель, что было достоверно больше, чем при других генотипах. Самая низкая медиана безрецидивной выживаемости была достигнута при генотипе Pro/Pro, при которой она была равна 49,0 неделям. Безрецидивная выживаемость составила при генотипе Arg/Arg 92%, при Arg/Pro – 86% и Pro/Pro – всего 30%. Следовательно, наличие генотипа Pro/Pro может явиться предиктором плохого ответа на лечение, что вызывает необходимость более агрессивной терапии.

При ОМЛ неблагоприятным прогностическим маркером является наличие генотипа Arg/Arg гена XRCC1 Arg399Gln. Учитывая небольшое число наблюдений необходимо продолжить исследования в данном направлении.

ВЫВОДЫ

1. Интенсивный показатель заболеваемости ОЛЛ в возрастной категории до 15 лет составил 17,9 на 1 млн. детского населения. Повозрастные показатели были наиболее высокими в группе 0-4 лет, составив 22,4 на 1 миллион. Показатели заболеваемости при ОЛЛ были выше у мальчиков, чем у девочек: кумулятивный риск развития заболевания составил 0,011 и 0,007, соответственно;
2. Выявлена географическая вариабельность в распространении ОЛЛ у детей – высокие уровни зарегистрированы в Бишкеке и Джалал-абадской области (выше 20,0 на 1 миллион), а наименьшие – в Баткенской области (11,5);
3. Интенсивный показатель заболеваемости мальчиков ОМЛ зарегистрирован на уровне 8,64, а у девочек – 5,32. По регионам самый высокий уровень заболеваемости ОМЛ зарегистрирован в Джалал-абадской и Ошской областях (выше 7,0 на 1 миллион детей), а самый низкий – в Таласской области (4,12);
4. В отличие от ОЛЛ, при ОМЛ относительно высокие показатели заболеваемости зарегистрированы у детей кыргызов (8,36), чем у русских (4,29);
5. У детей, как с ОЛЛ, так и с ОМЛ доминирующим генотипом гена XRCC1 был Arg/Arg, который был статистически достоверно выше при ОЛЛ. Другие типы генотипов (Arg/Gln и Gln/Gln) данного гена встречались с одинаковой частотой;
6. При исследовании генотипов Arg/Arg, Arg/Pro и Pro/Pro гена p53 Arg72Pro у детей с ОЛЛ и ОМЛ статистически значимых различий не выявлено (z -критерий $< 1,0$);
7. При исследовании гена P53 Arg72Pro генотип Arg/Arg чаще ассоциировался с В-клеточным ОЛЛ, а генотип Arg/Pro – чаще ассоциировался с Т-клеточным ОЛЛ. У детей с В-клеточным ОЛЛ и Т-

клеточным ОЛЛ различий генотипов гена XRCC1 Arg399Gln не обнаружено;

8. Безрецидивная выживаемость детей при генотипе Arg/Gln и Gln/Gln гена XRCC1 Arg399Gln была наиболее высокая, несколько ниже показатели были отмечены при генотипе Arg/Arg. Следовательно, частота генотипов гена XRCC1 Arg399Gln может быть предиктором прогноза при остром лимфолейкозе у детей, что может быть учтено при выборе тактики лечения;
9. Медиана времени до наступления рецидива ОЛЛ при генотипе Arg/Arg было равно 170,8 недель, что было достоверно больше, чем при других генотипах. Самая низкая медиана безрецидивной выживаемости была достигнута при генотипе Pro/Pro, при которой она была равна 49,0 неделям. Безрецидивная выживаемость составила при генотипе Arg/Arg 92%, при Arg/Pro – 86% и Pro/Pro – всего 30%;
10. Наличие генотипов Arg/Arg гена XRCC1 Arg399Gln и Pro/Pro гена P53 Arg72Pro при ОЛЛ может явиться предиктором плохого ответа на лечение, что вызывает необходимость более агрессивной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В учреждениях здравоохранения Кыргызской Республики и других содружественных странах результаты данной работы позволят создать основную базу для определения групп повышенного риска среди детского населения республики, что позволит разработать программы профилактики детского населения;
2. Результаты полиморфизмов изученных генов, позволяют дальнейшее более глубокое изучение генетического статуса пациентов, а также расширяет возможности генетического консультирования;
3. Изучение молекулярно-генетических особенностей позволит проводить терапию с учетом генетических изменений, что существенно повлияет на показатели безрецидивного периода и общей выживаемости;
4. Научные положения и выводы работы рекомендованы в учебном процессе при преподавании курса «детская онкология» в медицинских ВУЗ-ах и университетах, факультетах по повышению квалификации, переподготовки и совершенствования врачей детских онкологов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдихакимов, А.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и экологическая ситуация в некоторых регионах республики Узбекистан / А.Н. Абдихакимов, Б.Б. Ниязметов, А.Ю. Мадаминов // Экология человека. – 2012. – Т2. – С. 32-37.
2. Абдылдаев, Р.А. Онкологическая служба в Кыргызской Республике / Р.А. Абдылдаев, Б.О. Шаимбетов, Т.Ш. Борбашев и др. // Актуальные проблемы клинической онкологии. - Бишкек, 2004. – С. 3-10.
3. Агакишева, М.М. Эпидемиология и молекулярная генетика острых лейкозов взрослых в г. Новосибирске и Новосибирской области / М.М. Агакишева, А.В. Мишенин, Р.В. Тарновский и др. // Клиническая онкогематология. -2017.-Т19, №4.-С.519-520.
4. Алейникова, О.В. Иммунофенотипы острого лимфобластного лейкоза у детей Республики Беларусь и их прогностического значения / О.В. Алейникова, И.В. Пролесковская, С.Е. Буглова // Гематология и трансфузиология. – 2001. –Т. 46, №1. –С. 10-15.
5. Андреева, Л.Ю. Прогностическое значение иммунофенотипа злокачественных клеток (на примере острых нелимфобластных лейкозов) / Л.Ю. Андреева, М.А. Волкова, И.Г. Маркина и др. // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 22. – С. 1003
6. Багиров, И.А. Заболеваемость острым лимфобластным лейкозом детей Азербайджанской республики: эпидемиологические данные и сравнительный анализ / И.А. Багиров, О.И. Быданов, О.В. Петина и др. //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2015.-Т.14, №3.-С.55-59.
7. Балашева, И.И. 50 лет клинико-эпидемиологических исследований острых лейкозов у детей Томской области / И.И. Балашева, Р.Н. Лучинина, Ф. Десятова // Сибирский онкологич. журн. – 2010. – Т.1. №37. –С.23-28.

8. Баранова, О.Ю. Возможности современной терапии острых нелимфобластных лейкозов взрослых / О.Ю. Баранова, М.А. Волкова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 22. – С. 999
9. Богданов, А.Н. Случай острого лимфобластного лейкоза с транслокацией t(9; 22) и несколькими дополнительными перестройками / А.Н. Богданов, О.В. Саржевский, С.Н. Колюбаева // Гематология и трансфузиология. – 2008. – № 3. – С. 35-38.
10. Борисович, Н.В. Иммунологическая характеристика первых рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей, и оценка эволюции иммунофенотипа бластных клеток в рецидиве / Н.В. Борисович, М.В. Белевцев, О.В. Алейникова // Гематология и трансфузиология. – 2004. – № 2. – С. 14-17.
11. Бортникова, О.Г. Особенности течения острого лимфобластного лейкоза у детей в зависимости от его иммунологического фенотипа / О.Г. Бортникова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – № 3. – С. 22-25.
12. Вакульчук, А.М. Острый нелимфобластный лейкоз: особенности цитогенетических аномалий и обусловленное ими клиническое течение заболевания / А.М. Вакульчук, Н.Н. Третьяк, С.Е. Калинина // Онкогематология. – 2008. – № 1-2. – С. 13-18.
13. Василевский, М.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований в Кыргызстане (демографические и медицинские аспекты) / М.Г. Василевский: дисс. ... д-ра мед. наук. - Бишкек, 1999. - 321 с.
14. Владимирская, Е.Б. Мониторинг апоптоза лейкоцитов периферической крови в норме и у детей, перенесших острый лимфобластный лейкоз / Е.Б. Владимирская, К.С. Казначеев, Е.Ю. Осипова // Гематология и трансфузиология. – 2000. – № 4. – С. 24-27.
15. Владимирская, Е.Б. Позднее миелосупрессивное воздействие программной химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе у детей /

- Е.Б. Владимирская, К.С. Казначеев, Е.Ю. Осипова // Гематология и трансфузиология. – 2000. – № 1. – С. 3-9
16. Волкова, М.А. Rh-позитивный острый лимфобластный лейкоз / Волкова М.А. // Клиническая онкогематология. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 103 -111.
 17. Волкова, М.А. Руководство для врачей: Клиническая онкогематология / М.А. Волкова. – 2007. - 156 с.
 18. Гиндина, Т.Л. Два новых случая острого лейкоза с редкой неслучайной транслокацией (12;17)(p13;q21) / Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, Э.А. Глуховская // Гематология и трансфузиология. – 2009. – № 2. – С. 40-44.
 19. Глузман, Д.Ф. Хронический лимфолейкоз и острые миелоидные лейкозы в структуре онкогематологических заболеваний у населения Украины в постчернобыльский период / Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, С.В. Коваль и др. // Онкология. – 2017. – Т.19, № 1. – С. 33-40.
 20. Грицаев, С.В. Клинико-гематологическая характеристика и особенности лечения больных острым миелоидным лейкозом с длительностью полной ремиссии более 36 мес. / С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, И.И. Кострома и др. // Гематология и трансфузиология. – 2014. – № 3. – С. 4-12.
 21. Гусева, С.А. Болезни системы крови. Руководство по гематологии в 3 томах / С.А. Гусева; Под ред. А.И. Воробьева. – М., 2004. - 448 с.
 22. Демидова, И.А. Использование молекулярно-биологических методов для определения генетических нарушений при миелоидных лейкозах и мониторинга минимальной остаточной болезни / И.А. Демидова // Онкогематология. – 2007. – № 4. – С. 17-26.
 23. Детская онкология. Национальное руководство; под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевич, С.А. Маяковой. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2012. – 681 с.
 24. Джунушалиев, Д.Д. Демографические изменения немецкого населения в суверенном Кыргызстане/ Д.Д. Джунушалиев // Вестник КРСУ.- 2013.- Т.13, №6.-С.18.

25. Заболеваемость острыми лейкозами в детской популяции различных территорий Брянской области за период 1994-2007 гг. / В.В. Крылова, М.А. Раков, Е.Р. Рогачева, И.С. Тарасова и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 15-19.
26. Заридзе, Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака / Д.Г. Заридзе // Вестник РАМН. – 2001. -№9.-С.6-14.
27. Заридзе, Д.Г. Эпидемиология лейкозов у детей / Д.Г. Заридзе // Архив патологии. –1997. – Т. 59, №5. – С. 65-70.
28. Заридзе, Д.Г. Профилактика Рака: руководство для врачей / Д.Г Заридзе. – М.: ИМА-Пресс, 2009. – 224 с.
29. Заридзе, Д.Г. Табак / Д.Г. Заридзе. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. - 208 с.
30. Заридзе, Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака / Д.Г. Заридзе // III съезд онкологов и радиологов стран СНГ: Тез. докл. – Минск, 2004. – С. 19.
31. Избранные лекции по клинической онкологии: под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. - М.: Изд-во «Новости», 2000. – 256 с.
32. Казначеев, К.С. Варианты полиморфных изменений генов p53, XRCC1 и XPD у детей с острым лимфобластным лейкозом / К.С. Казначеев, В.А. Белявская // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – С. 47–53.
33. Казначеев, К.С. Врожденные лейкозы у детей / К.С. Казначеев и др. // Вестник НГУ. – 2006. – Т.4. – С. 20-23.
34. Казначеев, К.С. Полиморфизм гена XRCC1 у детей с острым лимфобластным лейкозом / К.С. Казначеев, Н.А. Сметанникова, Т.Н. Пospelова и др. // Вестник НГУ. – 2006. – Т.4, вып. 3. – С. 49-52.
35. Калинина, И.И. Клинические и генетические особенности острого миелоидного лейкоза с t(8;21) у детей и результаты терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2000 / И.И. Калинина, М.М. Шнейдер, Н.П. Кирсанова // Онкогематология. – 2011. – № 1. – С. 11-20.

36. Камарли, З.П. Влияние пребывания в условиях среднегорья на динамику показателей периферической крови у детей, получивших лечение от рака / З.П. Камарли // *Вопр. Онкол.* – 1992. – № 4. – С. 352-357.
37. Камарли, З.П. Технологизация общества, как фактор развития рака у детей / З.П. Камарли // *Эколог. Вест. Кырг.* – 2000. – №2. – С. 5-10.
38. Карабельникова, И.С. Распространённость острых лимфобластных лейкозов у детей Воронежской области / И.С. Карабельникова, Т.В. Гребенникова // *Междун. студ. науч. вестник.* – 2015. – №2-1. – С. 113-115.
39. Косенко, М.М. Клинические и эпидемиологические характеристики случаев лейкозов среди населения, подвергшегося хроническому радиоактивному облучению / М.М. Косенко, Р.Г. Дегтярева, Н.А. Петрушова // *Гематол. и трансфузиол.* – 1997. – Т. 42, №2 . – С. 27-30.
40. Кривошеина, Е.Л. Особенности ауторозетко- и кластерообразования у больных острым лимфобластным лейкозом с длительной бессобытийной выживаемостью / Е.Л. Кривошеина // *Гематология и трансфузиология.* – 2001. – № 2. – С.21-24.
41. Ли, Н.А. Заболеваемость злокачественными опухолями у детей на территории прилегающей к ядерному полигону в Семипалатинске. Эпидемиол. исследование / Н.А. Ли: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1993. – 26 с.
42. Макимбетов, Э.К. Эпидемиология злокачественных опухолей у детей в Кыргызстане / Э.К. Макимбетов, З.П. Камарли, Т.Х. Мень и др. – Бишкек, 2001. – 136 с.
43. Масчан М.А. Острый лимфобластный лейкоз у детей / М.А. Масчан, Н.В. Мякова // *Онкогематология.* – 2006. – Т. 1-2. – С. 50-63.
44. Матвеева, Е.А. Методы молекулярной цитогенетики для диагностики острого мегакариобластного лейкоза / Е.А. Матвеева, А.Н. Казакова, И.И. Калинина // *Онкогематология.* – 2012. – № 2. – С. 51-57.

45. Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухольсупрессирующих и онкогенных активностей / Б.П. Копнин, П.Б. Копнин, Н.В. Хромова, Л.С. Агапова // Клиническая онкогематология. – 2008. –Т. 1, № 1. – С. 2-9.
46. Мовчан, Л.В. Лейкоз-ассоциированный иммунофенотип опухолевых клеток у детей с острым лимфобластным лейкозом из предшественников В-лимфоцитов / Л.В. Мовчан // Онкогематология. – 2012. – № 1. – С. 22-29.
47. Омарова К.О. Факторы, влияющие на возникновение острых лейкозов у детей [Электронный ресурс] / К.О. Омарова, Г.Т. Ташенова, Л.Н. Манжуова, Г.В. Володина // Съезд детских врачей Казахстана, 2001. – Режим доступа: <http://pediatrics.med.kz/conf/2000/ec109.html>
48. Омарова, К.О. Эпидемиологические особенности острого миелобластного лейкоза в Казахстане [Электронный ресурс] / К.О. Омарова, Ж.Б. Сауранбаева // Экология и здоровье детей. – 2000. – Астана. – Режим доступа: <http://pediatrics.med.kz/conf/2000/ec108.html>
49. Осечинский, И.В. Лейкозы и лимфомы (гемобластозы). В кн.: А.М. Вихерт, А.В. Чаклин / Эпидемиология неинфекционных заболеваний. - М.: Медицина, 1990. – С. 195–210.
50. Охмат, В.А. Раннее прекращение антимикробной терапии у больных острыми миелоидными лейкозами до завершения периода гранулоцитопении / В.А. Охмат, А.Г. Коробова, Е.Н. Паровичникова и др. // Гематология и трансфузиология. – 2015. – №3. – С. 4-10.
51. Паровичникова, Е.Н. Клиренс минимальной остаточной болезни у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом на протоколе ОЛЛ-2009 / Е.Н. Паровичникова, Е.С. Маврина, В.Л. Сурин и др. // Гематология и трансфузиология. – 2013. – № 3. – С. 37-42.
52. Писарева, Л.Ф. Заболеваемость гемобластозами населения Томской области / Л.Ф. Писарева, А.П. Бояркина, И.Н. Одинцова и др. // Гематол. и трансфузиол. – 2004. – Т. 49, № 5. – С. 21-26.

53. Попов, А.М. Иммунофенотипическая характеристика острого миелоидного лейкоза у детей первого года жизни / А.М. Попов, Г.А. Цаур, Т.Ю. Вержбицкая и др. // Онкогематология. – 2013. – Том. 8, № 1. – С. 33-39.
54. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста; под ред. А.Г. Румянцева. – М.: Медпрактика, 2002. – С.468.
55. Раимжанов, А.Р. Достижения высокогорной гематологии в Кыргызской Республике / А.Р. Раимжанов, С.М. Маматов, А.А. Алмерекова // Центрально-Азиатский Медицинский журнал. – 1997. – Т. 3, № 1. – С. 72-78.
56. Рахимова, С.А. К эпидемиологии лейкозов и лимфом в Киргизии / С.А. Рахимова: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Фрунзе, 1975. - 19 с.
57. Руденко, В.В. Эпигенетика острого миелоидного лейкоза у детей и взрослых / В.В. Руденко, А.С. Танас, А.В. Попа и др. // Медицинская генетика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 9-18.
58. Румянцев, П.О. Статистические методы анализа в клинической практике, часть I / П.О. Румянцев, В.А. Саенко, У.В. Румянцева и др. // Проблемы эндокринологии. – 2009. - № 5. - С. 48-55.
59. Румянцев, П.О. Статистические методы анализа в клинической практике, часть II / П.О. Румянцев, В.А. Саенко, У.В. Румянцева и др. // Проблемы эндокринологии. – 2009. - № 6. - С.48-56.
60. Савва, Н.Н. Временные тренды заболеваемости острыми лейкозами у детей Республики Беларусь в постчернобыльский период с учетом половозрастных характеристик и нозологических подгрупп / Н.Н. Савва, О.В. Красько, А.А. Зборовская // Гематология и трансфузиология. – 2009. – № 4. – С. 14-22.
61. Савицкий, В.П. Особенности показателей клеточного цикла и спонтанного апоптоза бластных клеток при остром лимфобластном

- лейкозе у детей / В.П. Савицкий, С.Е. Буглова, Т.В. Шман и др. // Гематология и трансфузиология. – 2002. – № 1. – С.3-6.
62. Салиев, Д. Динамика распространения лейкозов в Каракалпакстане и в пяти областях Узбекистана за два последних пятилетних периода (2001-2005 и 2006-2010 гг.) / Д. Салиев, К.К. Салиев // Вестник гематологии. – 2014. – Т. 10, №2. – С. 133-136.
63. Старинский, В.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения России в 2001 году / В.В. Старинский, Г.В. Петрова; под ред. академика РАМН Чиссова В.И. - М. - 2003. - С. 126.
64. Тарасова, И.С. Эпидемиология болезней крови и онкологических заболеваний у детей и подростков / И.С. Тарасова, В.М. Чернов, А.Г. Румянцев; В кн. В.Ф. Коколина, А.Г. Румянцев / Практическое руководство по детским болезням. Т. 4. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2004. – С. 10–29.
65. Торубарова, Н.А. Иммунофенотип бластных клеток при остром T-клеточном лимфобластном лейкозе у детей / Н.А. Торубарова, Е.Л. Семикина, Е.А. Копыльцова // Гематология и трансфузиология. – 2005. – Т. 50, № 5. – С. 1-9.
66. Фигель, М. Эпидемиология, патогенез и этиология острого лейкоза [Электронный ресурс]/ М. Фигель // перевод с англ. Н.Д. Фирсовой.-2017. - www.365med.ru.
67. Флейшман, Е.В. Редкая неслучайная хромосомная транслокация t(6;11) при остром лейкозе / Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, О.П. Кириченко и др. // Гематология и трансфузиология. – 2001. – № 5 – С.9-11.
68. Хайроева, Н.А. Медико-статистический мониторинг острых лейкозов у детей Республики Казахстан / Н.А. Хайроева: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Алматы, 2010. – С. 9-10.

69. Ходжиева, Г.Б. Клинико-гематологические особенности острой лейкемии в Таджикистане / Г.Б. Ходжиева, М.К. Рахматов, Дж.М. Хасанов и др. // Вестник Авиценны. – 2013. – Т. 4, № 57. – С. 36-39.
70. Ходунова, Е.Е. Нарушения регуляции программированной клеточной гибели при остром лейкозе / Е.Е. Ходунова, Е.Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология. – 2011. – № 4. – С. 22-30.
71. Цаур, Г.А. Время достижения молекулярной ремиссии как фактор прогноза у детей первого года жизни с острым лимфобластным лейкозом / Г.А. Цаур, Т.В. Наседкина, А.М. Попов // Онкогематология. – 2010. – № 2. – С. 46-55.
72. Цаур, Г.А. Исследование структуры химерных генов с участием гена MLL при острых лейкозах у детей первого года жизни / Г.А. Цаур, С. Меуер, А.М. Попов // Гематология и трансфузиология. – 2014. – №1. – С. 29-38.
73. Чупова, Н.В. Генетический полиморфизм тиопурин-S-метилтрансферазы в лечении детей с острым лимфобластным лейкозом / Н.В. Чупова, Е.В. Самочатова, А.В. Руднева и др. // Гематология и трансфузиология. – 2005. – № 6. – С. 3-9.
74. Шалимов, С.А. Структура заболеваемости населения Украины злокачественными новообразованиями / С.А. Шалимов, З.П. Федоренко // Онкология. – 2001. – Т. 3, № 2-3. – С. 90–96.
75. Шарашова, Е. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е. Шарашова, К. Холматова // Наука и здравоохранения. – 2017. - №5. – С. 5-9.
76. Adam, M. Childhood leukaemia and socioeconomic status: what is the evidence? / M. Adam, C.E. Rebholz, M. Egger et al. // RadiatProtDosimetry. – 2008. – Vol. 132. – P. 246-254.

77. Alexander, F.E. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukaemia with MLL gene fusion / F.E. Alexander, S.L. Patheal, A. Biondi et al. // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61, № 6. – P. 2542-2546.
78. [Ana C. Xavier](#). Down Syndrome and Malignancies: A Unique Clinical Relationship / [Ana C. Xavier](#), Ge. [Yubin](#) // [J. MolDiagn.](#) – 2009. - Vol. 11, № 5. – P. 371–380.
79. Anand, P. Fetal growth and body size genes and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia / P. Anand et al. // *Cancer Causes Control.* – 2012. – Vol. 23, № 9. – P. 1577-1586.
80. Annamaneni, S. Association of XRCC1 gene polymorphisms with chronic myeloid leukemia in the population of Andhra Pradesh, India / S. Annamaneni, M. Guven, S. Kagita // *Hematology.* – 2013. – Vol. 18, № 3. – P. 163-168.
81. Ara, S. Condon 72 polymorphism of the TP53 gene / S. Ara, P.S. Lee, M.F. Hansen et al. // *Nucleic Acids Res.* – 1990. – Vol. 18, № 16. – P. 4961.
82. Arora, R.S. Acute leukemia in children: A review of a current Indian data. / R.S. Arora, B. Arora // *South Asian J. Cancer.*-2016.- V.5, №3.-155-160.
83. Athale, U.H. Biology and outcome of childhood acute megakarioblastic leukemia: a single institutions experience / U.H. Athale, B.I. Razzouk, S.C. Raimondi, et al. // *Blood.* - 2001. - Vol. 97, № 12. – P. 3727-3732.
84. Baade, P.D. Trends in incidence of childhood cancer in Australia, 1983–2006 / P.D. Baade, D.R. Youlden, P.C. Valery et al. // *Br. J. Cancer.* – 2010. - Vol. 102, № 3. – P. 282-294.
85. Banescu, C. XRCC1 Arg194 rp and Arg399Gln polymorphisms are significantly associated with shorter survival in acute myeloid leukemia / C. Banescu, C. Duicu, A.P. Trifa et al. // *Leukemia and Lymphoma.* – 2014. – Vol. 55, № 2. – P. 365-370.
86. Bartley, K. Diagnostic X-rays and risk of childhood leukemia / K. Bartley, C. Metayer // *Int J. Epidemiol.* – 2010. –Vol. 39, № 6. – P. 1628–1637.

87. Bashar, A. Incidence and pattern of childhood cancers in India: Findings from population-based cancer registries/ A.Bashar // *Indian J. Cancer.*-2016.-V.53.-P.511-512.
88. Battar, B. DNA repair gene XPD and XRCC1 polymorphisms and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia / B. Battar, M. Guven, S. Baris // *Leuk Res.* – 2009. – Vol. 33. – P. 759-763.
89. Bhatia, S. Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia / S. Bhatia, Jp. Neglia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 1995. – Vol. 17, № 2. – P. 94-100.
90. Bhatia, S. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia / S. Bhatia, H. Sather et al. // *Blood.* – 2002. – Vol. 100, № 6. – P. 1957-1964.
91. Biondi, A. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia / A. Biondi, G. Cimino, R. Pieters et al. // *Blood.* – 2000. – Vol. 96, № 1. – P. 24–34.
92. Birch, J.M. Space-time clustering patterns in childhood leukemia support a role for infection / J.M. Birch, F.E. Alexander, V. Blair et al. // *BR J. Cancer.* – 2000. – Vol. 82. – P. 1571.
93. Bonaventure, A. Worldwide comparison of survival from childhood leukemia for 1995–2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries / A. Bonaventure, Charles A. Stiller, Gemma Gatta // *Lancet Haematol.* – 2017. - Vol. 5. – P. 202–217.
94. Boyd, S.D. An intact HDM2 RING-finger domain is required to promote p53 nuclear exclusion of p53 / S.D. Boyd, K.Y. Tsai, T. Jacks / *Nat Cell Biol.* - 2000. – Vol. 2. – P. 563-568.
95. Bradman, A. Polybrominated Diphenyl ether levels in the blood of pregnant women living in an agricultural community in California / A. Bradman, L. Fenster, A. Sjodin // *Environ Health Perspect.* – 2007. – Vol. 115, № 1. – P. 71-74.

96. Brenda, M. Giddings Childhood Leukemia Incidence in California: High and Rising in the Hispanic Population / Brenda M. Giddings, P. Todd, M. Catherine // *Cancer*. – 2016. – Vol. 122, № 18. – P. 2867-2875.
97. Buffer, P. Mechanisms of Carcinogenesis: Contributions of Molecular Epidemiology // France International Agency of Research on Cancer. – 2004. - Vol. 157.
98. Canale, R. Impact of thymidylate promoter synthase promoter and DNA repair gene polymorphisms on susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia / R. Canale, G. Silvera, C.A. Serideli et al. // *LeukLeukoma*. – 2011. – Vol. 52, № 6. – P. 1118-1126.
99. Canalle, R. Genetic polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia / R. Canalle; R.V. Burim; L.G. Tone et al. // *Environ. Mol. Mutagen*. – 2004. - Vol. 43, № 2. – P. 100–109.
100. Cauqhey, R.W. Birth weight and childhood leukemia: meta-analysis and review of the current evidence / R.W. Cauqhey, K.B. Michels // *Int. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 124, № 11. – P. 2658-2670.
101. Chan, G.C.F. Current Status of Acute Lymphoblastic Leukaemia in Children / G.C.F. Chan, C.H. Pui // *J. Paediatr*. – 2003. – № 8. – P. 170-183.
102. Chang, J.S. Parental smoking and the risk of childhood leukemia / J.S. Chang, S. Selvin, C. Metayer et al. // *Am. J. Epidemiol*. – 2006. – Vol. 163, № 12. – P. 1091-1100.
103. Chauhan, P.S. Association of glutathione S-transferase, EPHX, and p53 codon 72 combination polymorphism with adult acute myeloid leukemia / P.S. Chauhan, R. Ihsan, D.S. Yadav et al. // *DNA Cell. Biol*. – 2011. – Vol. 30, № 1. – P. 39-46.
104. Chen, B. Newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia in China (1): abnormal genetic patterns in 1346 childhood and adult cases and their comparison with the reports from Western countries / B. Chen, Y.Y. Wang, Y. Shen // *Leukemia*. – 2012. – № 1. – P. 1-9.

105. Chokkalingam, A.P. Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia / A.P. Chokkalingam, P.A. Buffler // *Radiat. Prot. Dosimetry.* - 2008. – Vol. 132, № 2. – P. 119-129.
106. Chokkalingam, A.P. Haplotypes of DNA repair and cell cycle control genes, X-ray exposure, and risk of childhood ALL / A.P. Chokkalingam, V. Perez-Andreu et al. // *Cancer Causes Control.* – 2011. – Vol. 22, № 12. – P. 1721-1730.
107. Clavel, J. Childhood leukemia, polymorphisms of metabolism enzyme genes, and interactions with maternal tobacco, coffee and alcohol consumption during pregnancy / J. Clavel, S. Bellec, S. Rebouissou et al. / *Eur J. Cancer Prev.* – 2005. – Vol. 14, № 6. – P. 531-540.
108. Clegg, L.X. Quality of race, Hispanic ethnicity, and immigrant status population-based cancer registry data: implications for health disparity studies / L.X. Clegg, M.E. Reichman, B.F. Hankey et al. // *Cancer Causes Control.* – 2007. – Vol. 18, № 2. – P. 177-187.
109. Coenen, E.A. Prognostic significance of additional cytogenetic aberrations in 733 de novo pediatric 11q23/MLL-rearranged AML patients: results of an international study / Coenen E.A., Raimondi S.C., Harbott J., et al. // *Blood.* – 2011. - Vol. 117, № 26. – P. 7102-7111.
110. Coustan-Smith, E. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia / E. Coustan-Smith, J. Sancho, M.L. Hancock, et al. // *Blood.* – 2000. – Vol. 96. – P. 2691-2696.
111. Creutzig, U. Akute myeloische Leukemie bei Kindern mit Down-Syndrom / U. Creutzig, J. Ritter, W.D. Ludwig et al. // *Klein. Pediatr.* – 1995. – Bd. 207. – S. 136–144.
112. Crump, C. Perinatal risk factors for acute myeloid leukemia / C. Crump, J. Sundquist, W. Sieh // *Eur J. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 30, № 12. – P. 1277-1285.

113. Czuczman, M.S. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma / M.S. Czuczman, A. Fallon, A. Mohr et al. // *Semin. Oncol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 36–40.
114. Dachs, G.U. Cancer disparities in indigenous Polynesian populations: Maori, Native Hawaiians, and Pacific people / G.U. Dachs, M.J. Currie, F. McKenzie et al // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9, № 5. – P. 473-484.
115. David, A. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - United States, 2001–2014 / A. David, S. Jane Henley, Lori A. Pollack, // *Morbidity and Mortality Weekly Report.* – 2017. - Vol. 66. – P. 950–954.
116. de Lourdes Perim, A. CXCL12 and TP53 genetic polymorphisms as markers of susceptibility in Brazilian children population with ALL / A. de Lourdes Perim, R.L. Guembarovski, J.M. Oda et al. // *MolBiol Rep.* – 2013. – Vol. 40, № 7. – P. 4591-4596.
117. Descher, B. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology / B. Descher, M.Lubbert // *Cancer.* – 2006. – № 107. – P. 2099-2107.
118. Dincer, Y. DNA Repair Gene Polymorphisms and Their Relation With DNA Damage, DNA Repair, and Total Antioxidant Capacity in Childhood Acute Lymphoblastic Survivors / Y. Dincer, S. Yuksel, B. Batar et al. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2015. – Vol. 37, № 5. – P. 344-350.
119. Dionulos, J.G. Spontaneous remission of congenital leukemia / J.G. Dionulos, D.S. Hawkins, B.S. Clark et al. // *J. Pediatr.* – 1997. – Vol. 131. – P. 300–303.
120. Do, T.N. TP53 R72P and MDM2 SNP309 polymorphisms in modification of childhood acute lymphoblastic leukemia susceptibility / T.N. Do, E. Ucisik-Akkaya, C.F. Davis et al.// *Cancer Genet Cytogenet.* – 2009. – Vol. 195, № 1. – P. 31-36.
121. Dockerty, J.D. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relationship to childhood cancers / J.D. Dockerty, G. Draper, T. Vincent et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2001. - Vol.30. – P. 1428–1437.

122. Donher, H. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net / H. Donher, E.H. Estey, S. Amadori et al. // *Blood*. – 2010. – Vol. 115, № 3. – P. 453-474.
123. El-Danasouri, N.M. MDM2 SNP309 and p53 codon 72 genetic polymorphisms and risk of AML: an Egyptian study / N.M. El-Danasouri, S.H. Ragab, K. Sailaja et al. // *Ann Clin Lab Sci*. – 2014. – Vol. 44, № 4. – P. 449-454.
124. El-Din, M. Detection of XRCC1 gene polymorphisms in Egyptian patients with acute myeloid leukemia / M. El-Din, H. Raslan, S. Abdel-Hamid et al. // *Comparative Clinical Pathology*. – 2012. - Vol. 21. – P. 505-513.
125. Elis, N.A. MDM2 SNP309 and TP53 Arg72Pro interact to alter therapy-related acute myeloid leukemia susceptibility / N.A. Elis, D. Huo, O. Yildiz et al. // *Blood*. – 2008. – Vol. 112, № 3. – P. 741-749.
126. Emerenciano, M. Acute leukemia in early childhood / M. Emerenciano, S. Koifman, M.S. Pombo-de-Oliveira // *Braz J. Med Biol Res*. – 2007. – Vol. 40. – P. 749-760.
127. Estey, E.H. / Prognostic factors in acute myelogenous leukemia / E.H. Estey // *Leukemia*. – 2015. – P. 670-672.
128. Ethier, M.C. Lack of clarity in the definition of treatment-related mortality: pediatric acute leukemia and adult acute promyelocytic leukemia as examples / M.C. Ethier, E. Blanco, T. Lehrnbecher et al. // *Blood*. – 2011. - Vol. 118, № 19. – P. 5080-5083.
129. Fagardo-Gutierrez, A. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry / A. Fagardo-Gutierrez, S. Juarrez-Ocana, G. Gonzalez-Miranda et al. // *BMC Cancer*. – 2007. – Vol. 7 – P. 68.
130. Fasching, K. Presence of clone-specific antigen receptor gene rearrangements at birth indicates an in utero origin of diverse types of early childhood acute

- lymphoblastic leukemia / K. Fasching, S. Panzer, Q.A. Haas, et al. // *Blood*. – 2000. – Vol. 95. – P. 2722.
131. Ferreira, J.D. In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children <2 years of age / J.D. Ferreira, A.C. Couto, M.S. Pombo-de-Jlivera et al. // *Environ Health Perspect*. – 2013. – Vol. 121, № 2. – P. 269-275.
132. Francisco, G. Arg72Pro TP53 polymorphism and cancer susceptibility: a comprehensive meta-analysis of 302 case-control studies / G. Francisco, P.R. Menezes, J. Eluf-Neto et al. // *Int. J. Cancer*. – 2011. – Vol. 129, № 4. – P. 920-930.
133. Freedman, M.D. Household solvent exposures and childhood acute lymphoblastic leukemia / M.D. Freedman, P. Stewart, R.A. Kleinerman et al. // *Am. J. Public Health*. – 2001. - Vol. 91. – P. 564–567.
134. Gaynon, P.S. Children Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia:1983-1995 / P.S. Gaynon, M.E. Trigg, N.A. Heerema, et al. // *Leukemia*. – 2000. – Vol. 14. – P. 2223-2233.
135. Giddings, B.M. Childhood leukemia incidence in California: high and rising in the Hispanic population / B.M. Giddings, T.P. Whitehead, C. Metayer et al. // *Cancer*. – 2016. – Vol. 122. – P. 2867-2875.
136. Ginsberg, G. Polymorphisms in the DNA repair enzyme XRCC1 utility of current database and implications for human health risk assessment / G. Ginsberg, K. Angle, K. Guyton et al. // *Mutat Res*. – 2001. - Vol. 27. – P. 1-15.
137. Glass, D.C. The Australian Study of Causes of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Consortium. Risk of childhood acute lymphoblastic Leukemia following parental occupational exposure to pesticides / D.C. Glass, A. Reid, H.D. Bailey // *Occup. Environ Med*. – 2012. – Vol. 69, № 11. – P. 846-849.
138. Graca M. Dores. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007 / Graca M. Dores, Susan S. Davesa, Rochelle E. Curtis et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, № 1. – P. 34-43.

139. Greaves, M. Infection, immune responses and the etiology of childhood ALL / M. Greaves // *Nat Rev Cancer*. – 2006. – Vol. 6, № 3. – P. 193-203.
140. Green, A.M. Fanconi anemia / A.M. Green, G.M. Kupfer // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 193-214.
141. Gross, S.A. Shanghai Health Study (2001-2009): What was learned about benzene health effects?/ S.A. Gross, D.J. Paustenbach // *Crit Rev Toxicol.* – 2017. – Vol. 1. – P. 1-35.
142. Gruhn, B. / Prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia, association with weight and hyperdiploidy / B. Gruhn, J.W. Taub, Y. Ge et al. / *Leukemia*. – 2008. – Vol. 22, № 9. – P. 1692-1697.
143. Gunier, R.B. A task-based assessment of parental occupational exposure to pesticides and childhood ALL / R.B. Gunier, A.Y. Kang, S.K. Hammond et al. // *Environ. Res.* – 2017. – Vol. 156. – P. 57-62.
144. Gurney, J.G. Incidence of cancer in children in the United States, sex, race, and 1-year age-specific rates by histologic type / J.G. Gurney, R.K. Severson, S. Davis et al. // *Cancer*. – 1995. - Vol.75. – P. 2186–2195.
145. Gusstafsson, G. Sex and other prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia in childhood / G. Gusstafsson, A. Kreuger // *The American J. of pediatric Hematology/oncology*. – 1983. - Vol. 5. – P. 243-250.
146. Hakulinen, T. Choosing the relative survival method for cancer survival estimation / T. Hakulinen, K. Seppa, P.C. Lambert // *Eur. J. Cancer*. – 2011. - Vol. 47. – P. 2202-2210.
147. Han, S. Genom-wide association study of childhood acute lymphoblastic leukemia in Korea / S. Han, K.M. Lee, S.K. Park et al. // *Leuk Res*. – 2010. - Vol. 34, № 10. – P. 1271-1274.
148. Hassanzaden, J. Maternal and prenatal risk factors for childhood leukemia in southern of Iran / J. Hassanzaden, R. Mohammadi, A.R. Rajaeefard et al. // *Iran Red Crescent Med. J.* – 2011. – Vol. 13, № 6. – P. 398-403.

149. Helen, D. Bailey Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the Childhood Leukemia International Consortium / Helen D. Bailey, Lin Fritschi, Clare Infante-Rivard // *Int J. Cancer.* – 2014. – Vol. 135, № 9. – P. 2157-2172.
150. Herbstman, J.B. Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment / J.B. Herbstman, A. Sjodin, M. Kurzon et al. // *Environ Health Perspect.* – 2010. – P. 712-719.
151. Hinaut, P. 30 years and a long way into p53 research / P. Hinaut, K.G. Wiman // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10, № 9. – P. 913-919.
152. Hiqing, Ma. Survival improvement by decade of patients aged 0-14 years with acute lymphoblastic leukemia: a SEER analysis / Ma. Hiqing, S. Huanhuan, S. Xiaoping / *Sci Rep.* – 2014. - Vol. 4. – P. 4227.
153. Hiroto, I. Acute Lymphoblastic Leukemia / I. Hiroto et al. / *Lancet.* – 2013. – Vol. 381, № 9881. – P. 1943-1955.
154. Hjalgrim, L.L. Age-and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries / L.L. Hjalgrim, K. Rostgaard, K. Schmiegelow // *J. Natl Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95, № 20. – P. 1539-1544.
155. Hjalgrim, L.L. Birth weight and risk for childhood leukaemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland / L.L. Hjalgrim, K. Rostgaard, H. Hjalgrim et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004. – Vol. 96, № 20. – P. 1549-1556.
156. Horton, S.J. Recent advances in acute myeloid leukemia stem cell biology / S.J. Horton, B.J. Huntly // *Haematologica.* – 2012. – Vol. 97, № 7. – P. 966-974.
157. Hossain, M.J. Characterization of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survival Patterns by Age at Diagnosis / M. J. Hossain, Li Xie, M. Suzanne VcCahan / *J. Cancer Epidemiol.* – 2014. – P. 59-79.
158. Irons, R.D. / Acute myeloid leukemia following exposure to benzene more closely resembles de novo than therapy related-disease / R.D. Irons, Y. Chen,

- X. Wang et al. // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2013. – Vol. 52, № 10. – P. 887-894.
159. Jemal, A. Cancer statistics, 2010 / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2010. – Vol. 60, № 5. – P. 277-300.
160. Kaatsch, P. Epidemiology of childhood cancer / P. Kaatsch // *Cancer Treat Rev.* – 2010. – Vol. 36, № 4. – P. 277-285.
161. Kaspers, G.J. / Pediatric acute myeloid leukemia / G.J. Kaspers // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 405-413.
162. Kham, S.K. Thiopurine methyltransferase polymorphisms in a multiracial Asian population and children with acute lymphoblastic leukemia / S.K. Kham, P.L. Tan, A.H. Tay et al. // *J. Pediatr. Hematol. oncol.* – 2002. – Vol. 24. – P. 353-359.
163. Khan, M.H. Evaluation of the p53 Arg72Pro polymorphism and its association with cancer risk: a HuGE review and meta-analysis / M.H. Khan, A. Khalil, H. Rashid // *Genet Res (Camb)*. – 2015. – Vol. 97. – P. 7-10.
164. Kim, A.S. Childhood acute lymphoblastic Leukemia and perspectives on risk assessment of early-life stage exposures/ A.S. Kim, D.A. Eastmond, R.J. Pretson // *Mutat Res.* – 2006. – Vol. 613, № 2-3. – P. 138-160.
165. Kinlen, L.J. Childhood cancer and population mixing / Kinlen, L.J. // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. - Vol. 159, № 7. – P. 716-717.
166. Kiyohara, C. Association between polymorphisms in the base excision repair pathway with lung cancer risk: a meta-analysis / C. Kiyohara, K. Takayama, Y. Nakanishi // *Lung Cancer*. – 2006. – Vol. 54. – P. 267-283.
167. Kochethu, G. et al. / Two germ line polymorphisms of the tumor suppressor gene p53 may influence the biology of chronic lymphocytic leukemia / G. Kochethu et al. // *Leuk Res.* - 2006. – Vol. 30. – P. 1113-1118.
168. Krieger, N. Geocoding and monitoring of US socioeconomic inequalities immortality and cancer incidence: does the choice of area-based measure and

- geographic level matter?: the Public Health Disparities Geocoding Project / Krieger N. et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. - Vol. 156. – P. 471-482.
169. Kwan, M.L. Food consumption by children and the risk of childhood acute leukemia / M.L. Kwan, G. Block, S. Selvin // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. - Vol. 160, №11. – P. 1098–1107.
170. LaFiura, K.M. Association Between parental pesticide exposures and generation of leukemia-association / K.M. LaFiura, D.M. Bielawski, N.C. Posecion et al. // *Pediatr Blood Cancer.* – 2007. – Vol. 49, № 5. – P. 624-628.
171. Lagunas-Rangel, F.A. Acute Myeloid Leukemia-Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis / F.A. Lagunas-Rangel et al. / *Int J. Hematol Oncol Stem Cell Res.* – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 328-339.
172. Lanphear, B.P. The contribution of lead-contaminated house dust and residential soil to children’s blood lead levels / B.P. Lanphear, T.D. Matte, J. Rogers et al. // *Environ Health.* – 1998. – Vol. 79, № 1. – P. 51-68.
173. Lao, T. A meta-analysis on XRCC1 R399Q and R194W polymorphisms, smoking and bladder cancer risk / T. Lao, W. Gu, Q. Huang // *Mutagenesis.* – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 523-532.
174. Lee, J.M. Application of genetic polymorphisms in DNA repair in the prediction of cancer susceptibility and clinical outcome / J.M. Lee, Y.C. Lee, C.J. Chen et al. // *Bentham Science Publishers.*- 2003.-V.1.- P. 175-186.
175. Legrand, F. The spectrum of FIP1L1-PDGFR α -associated chronic eosinophilic leukemia: new Insights based on a survey of 44 cases / F. Legrand, A. Renneville, E. Macintyre et al. // *Medicine.* – 2013. – Vol. 92, № 5. – P. e1-e9.
176. Lehtinen, M. Maternal herpes virus infections and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring / M. Lehtinen, P. Koskela, H.M. Ogmundsdottir et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. - Vol. 158, № 3. – P. 207-213.
177. Li, C.K. treatment of acute lymphoblastic leukemia in Hong Kong children: HKALL β 93 study / C.K. Li, K.W. Chik, G.C.F. Chan, et al. // *Heamatol. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1-9.

178. Linabary, A.M. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period 1975-1999 / A.M. Linabary, J.A. Ross // *Cancer*. – 2008. - Vol. 113, № 9. – P. 2575-2596.
179. Linabary, A.M. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004) / A.M. Linabary, J.A. Ross // *Cancer*. – 2008. – Vol. 112, № 2. – P. 416-432.
180. Linet, M.S. International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0-19 years / M.S. Linet, L.M. Brown, S.M. Mbulaiteye et al. // *Int J. Cancer*. – 2016. – Vol. 138, № 8. – P. 1862-1874.
181. Lorber, M. Exposure of Americans to polybrominated diphenyl ethers / M. Lorber // *J. Expo Sci Environ Epidemiol*. – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 2-19.
182. Ma, X. Control selection strategies in case-control studies of childhood diseases / X. Ma, P.A. Buffler, M. Layefsky et al. // *Am. J. Epidemiol*. – 2004. - Vol. 159, № 10. – P. 915–921.
183. Ma, X. Daycare attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia / X. Ma, P.A. Buffler, S. Selvin et al. // *Br. J. Cancer*. – 2002. - Vol. 86, № 9. – P. 1419– 1424.
184. MacFarlane, E. Is Farm-related job title an adequate surrogate for pesticide exposure in occupational cancer epidemiology? / E. MacFarlane, D. Glass, L. Fritschi // *Occup Environ Med*. – 2009. – Vol. 66, № 8. – P. 497-501.
185. Mahoney, M.C. The Chernobyl childhood leukemia study: background & lessons learned / M.C. Mahoney, K.B. Moysich, P.L. McCarthy et al. // *Environ Health*. – 2004. - Vol. 3, № 1. - P. 12.
186. Maia, A.T. Molecular tracking of leucomogenesis in a triplet pregnancy / A.T. Maia, A.M. Ford, G.R. Jalali, et al. // *Blood*. – 2001. – Vol. 98. – P. 478-482.
187. Main, K.M. Genital anomalies in boys and the environment / K.M. Main, N.E. Skakkebaek, H.E. Virtanen et al. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol. 24, № 2. – P. 279-289.

188. Malkin, D. The role of p 53 in megakaryocyte differentiation and the megakaryocytic leukemias of Down syndrome / D. Malkin, E.J. Brown, A. Zipursky // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2000. – Vol. 116, № 1. – P. 1-5.
189. Maloney, K.W. Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Haematology and oncology Group studies from 1986-1994 / Maloney K.W., Shuster J.J., Murphy S. et al. // *Leukemia.* – 2000. – Vol. 14. – P. 2276-2285.
190. Marcotte, E.L. Cesarean delivery and risk of infant leukemia: a report from the Children's Oncology Group / E.L. Marcotte, M. Richardson, M. Roesler et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2018. – Vol. 10. – P. 1055-1058.
191. Marcucci, G. Prognostic significance of and gene and microRNA expression signatures associated with CEBPA mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with high-risk molecular features: a Cancer and leukemia Group B Study / Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD, et al. // *J. Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 31. – P. 5078-5087.
192. Margolin, J.F. Acute lymphocytic leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology / J.F. Margolin, C.P. Steuber, D.G. Poplack // J. B Lippincott. – 2001. – P. 489–544.
193. Marion, K.M. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets / Marion K. Mateos, B. Draga et al. // *Transl. Pediatr.* – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 76–92.
194. Matasar, M.J. Incidence rates of acute promyelocytic leukemia among Hispanics, blacks, Asians, and non-Hispanic whites in the United States / M.J. Matasar, E.K. Ritchie, N. Consedine et al. // *Eur J. Cancer Prev.* – 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 367-370.
195. Matasat, M.J. Incidence rates of the major leukemia subtypes among US Hispanics, Blacks, and non-Hispanic Whites / M.J. Matasat, E.K. Ritchie, N. Consedine et al. // *Leuk Lymphoma.* – 2006. – Vol. 47, № 11. – P. 2365-2370.

196. Matullo, G. DNA repair polymorphisms and cancer risk in non-smokers in a cohort study / G. Matullo, A.M. Dunning, S. Guarrera et al. // *Carcinogenesis*. – 2006. - Vol. 27. – P. 997-1007.
197. McNally, R.J. Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas / R.J. McNally, L. Parker // *Leuk Lymphoma*. – 2006. – Vol. 47, № 4. – P. 583-590.
198. McNeil, D. E. SEER update of incidence and trends in pediatric malignancies: acute lymphoblastic leukemia / D. E. McNeil, T.R. Cote, L. Clegg et al. // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2002. – Vol. 39, № 6. – P. 554-557.
199. Mejia-Arangure, J.M. Incidence of leukemias in children from EL Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data / J.M. Mejia-Arangure, M. Bonilla, R. Lorenzana // *BMC Cancer*. – 2005. – Vol. 5. – P. 33-38.
200. Metayer, C. Childhood leukemia: a preventable disease / C. Metayer, G. Dahl, J. Wiemels et al. // *Pediatrics*. – 2016. – Bd. 138. – S. 45-55.
201. Metayer, C. Genetic variants in the pathway and risk of childhood ALL / C. Metayer, G. Scelo, A.P. Chokkalingam et al. // *Cancer Causes Control*. – 2011. – Vol. 22, № 9. – P. 1243-1258.
202. Metayer, C. Tobacco Smoke Exposure and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic and Myeloid Leukemias by Cytogenetic Subtype / C. Metayer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2013. – Vol. 22, № 9. – P. 1600-1611.
203. Meza-Espinoza, J.P. XRCC1 polymorphisms and haplotypes in Mexican patients with acute lymphoblastic leukemia / J.P. Meza-Espinoza, V. Peralta-Leal, M. Gutierrez-Angulo // *Genet Mol Res*. – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 1451-1458.
204. Milne, E. Fetal growth and acute childhood: looking beyond birth weight / E. Milne, C.L. Laurvick, E. Blair et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 166, № 2. – P. 151-159.

205. Milne, E. Parental prenatal smoking and risk of acute lymphoblastic leukemia / E. Milne, K.R. Greenop, R.J. Scott et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 175, № 1. – P. 43-53.
206. Miranda-Filho, A. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study / A. Miranda-Filho, M. Pineros, M. Pineros et al. // *LancetHaematol.* – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. e14-e24.
207. Moarii, M. Classification and risk assessment in AML: integrating cytogenetics and molecular profiling / M. Moarii, E. Papaemmanuil // *Hematology Am. SocHematolEduc Program.* – 2017. – Vol. 1. – P. 37-44.
208. Moysich, K.B. Chernobyl-related ionizing radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review / K.B. Moysich, R.J. Menezes, A.M. Michalek // *Lancet Oncol.* – 2002. - Vol. 3. – P. 269–279.
209. Mrozek, K. Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukemia / K. Mrozek, K. Heinonen, C.D. Bloomfield // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2001. - Vol. 14, № 1. - P. 19-47.
210. Nacano, Y. Poor clinical significance of p53 gene polymorphism in acute myeloid leukemia / Y. Nacano, T. Naoe, H. Kiyoi et al. // *Leuk Res.* – 2000. – Vol. 24, № 4. – P. 349-352.
211. Nakata, K. / Childhood cancer incidence and survival in Japan and England: A population- based study (1993-2010) / K. Nakata, Y. Ito, W. Magadi et al. // *Cancer Sci.* – 2018. – Vol. 109, № 2. – P. 422-434.
212. Nigro, J.M. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types / J.M. Nigro et al. // *Nature.* – 1989. - Vol. 342. – P. 705-708.
213. Ninguyen, K. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study / K. Ninguyen, M. Devidas, S-C. Chang, et al. // *Leukemia.* – 2008. - Vol. 22. – P. 2142-2150.
214. Oksuzyan, S. Race ethnicity and the risk of childhood leukemia: a case-control study in California / S. Oksuzyan, C.M. Crespi, M. Cocburn et al. // *J. Epidemiol Community Health.* – 2015. – Vol. 69, № 8. – P. 795-802.

215. Pakakasama, S. Genetic polymorphism and haplotypes of DNA repair genes in childhood acute lymphoblastic leukemia / S. Pakakasama, T. Sirirat, S. Kanchanachumpol et al. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2007. – Vol. 48, № 1. – P. 16-20.
216. Pearce, M.S. Paternal occupational exposure to pesticides or herbicides as risk factors for cancer in children and young adults: a case-control study from of North of England / M.S. Pearce, D.M. Hammal, M.T. Dorak // *Archives of Environmental and Occupational Health*. – 2000. – Vol. 61, № 3. – P. 38-144.
217. Pietwski, D. Recurrent pregnancy failure is associated with a polymorphism in the p53 tumor suppressor gene / D. Pietwski et al. // *Hum Reprod*. - 2004. – Vol. 20. –P. 848-851.
218. Pollock, B.H. Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric / B.H. Pollock, M.R. DeBaun, B.M. Camitta et al. // *Oncology Group study. J ClinOncol*. – 2000. - Vol. 18. – P. 813–823.
219. Poole, C. Socioeconomic status and childhood leukemia: a review / C. Poole, S. Greenland, C. Luetters et al. // *Int. J. Epidemiol*. - 2006. - Vol. 35. – P. 370-384.
220. Pui, C.H. Acute lymphoblastic leukaemia / C.H. Pui, L.L. Robinson, A.T. Look // *Lancet*. – 2008. - Vol. 371. – P. 1030-1043.
221. Pui, C.H. Risk assessments in acute lymphoblastic leukemia: beyond leukemia cell characteristics / C.H. Pui // *J. Pediatr.Hematol.oncol* – 2001. – Vol. 23. – P. 405-408.
222. Redaelli, A. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukaemia / A. Redaelli, J.M. Lee, J.M. Stephens et al. // *Expert Rev Anticancer Ther*. – 2003. – Vol. 3, № 5. – P. 695-710.
223. Redaniel M.T. Geographic and ethnic differences in childhood leukemia and lymphoma survival / M.T. Redaniel, A. Laudico, M.R. Mirasol-Lumague et al. // *J. of Cancer*. – 2010. - Vol. 103. – P. 149–154.

224. Riccardo, M. Acute Myeloid Leukemia in Infants: Biology and Treatment / M. Riccardo, V. Francesca // *Front Pediatr.* – 2015. – Vol. 3. – P. 37.
225. Richard, A. Ethnicity and survival in childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group / A. Richard, Todd A. Alonzo, Robert B. Gerbing, // *Blood.* – 2006. – Vol. 108. – P. 74–80.
226. Ripert, F. Family cancer history and risk of childhood acute leukemia: a French population-based case-control study / F. Ripert, J. Clavel, I. Jausse et al. // *Eur J Cancer Prev.* – 2007. – Vol. 16, № 5. – P. 466-470.
227. Ross, J.A. Pediatric cancer in the United States: the Children's Oncology Group Epidemiology Research Program. / J.A. Ross, A.F. Olshan // *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.* – 2004. – Vol. 13, № 10. – P. 1552-1554.
228. Rossig, C. Aetiology of childhood acute leukemias: current status of knowledge / C. Rossig, H. Juerqens // *Radiation Protection Dosimetry.* – 2008. – Vol. 132, № 2. – P. 114-118.
229. Roze, E. Prenatal exposure to organohalogens, including brominated flame retardants, influences motor, cognitive, and behavioral performance at school age / E. Roze, L. Meijer, A. Bakker et al. // *Environ Health Perspect.* – 2009. – V. 117, №12.-P. 1953-1958.
230. Ruan, L. No association between cytochrome P450 2D6 gene polymorphism and risk of acute leukemia: evidence based on a meta-analysis / L. Ruan, S. Li, X.T. Zeng et al. // *ChinMed J.* – 2013. – Vol. 126, № 19. – P. 3750-3753.
231. Rudant, J. Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The ESCALE study (SFCE) / J. Rudant, F. Menegaux, G. Leverger et al. // *Environ Health Perspect.* – 2007. – Vol. 115, № 12. – P. 1787-1793.
232. Saadat, M. Polymorphism of XRCC1 (at codon 399) and susceptibility to breast cancer, a meta-analysis of the literatures / M. Saadat, M. Ansari-Lari // *Breast Cancer Res Treat.* – 2009. – Vol. 115, № 1. – P. 137-144.

233. Salzer, W.L. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from Children's Oncology Group / W.L. Salzer et al. // *Leukemia*. – 2010. - Vol. 24. – P. 355-370.
234. Sant, M. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the haemacare project / M. Sant, C. Allemani, C. Tereanu, et al. // *Blood*. – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 379-390.
235. Schrappe, M. Long- term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995 / M. Schrappe, A. Reiter, M. Zimmermann, et al. // *Leukemia*. – 2000. – Vol. 14. – P. 2205-2222.
236. Seedhouse, C. The genotype distribution of the XRCC1 gene indicates a role for base excision repair in the development of therapy-related acute myeloblastic leukemia / C. Seedhouse, R. Bainton, M. Lewis et al. // *Blood*. – 2002. - Vol. 100, №10. – P. 3761-3766.
237. Shu, X.O. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai / X.O. Shu, Y.T. Gao, L.A. Brinton et al. // *Cancer*. – 1988. – Vol. 62, № 3. – P. 635-644.
238. Shu, X.O. Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype / X.O. Shu, J.D. Potter, M.S. Linet et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. –2002. – Vol. 11, № 2. – P. 177-185.
239. Shu, X.O. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Children's Cancer Group study / X.O. Shu, J.A. Ross, T.W. Pendergrass et al. // *J Natl Cancer Inst*. – 1996. - Vol. 88, № 1. – P. 24–31.
240. Shing, M.M. Outcomes and prognostic factors of Chinese children with acute lymphoblastic leukemia in Hong Kong: preliminary results / M.M. Shing, C.K. Li, K.W. Chik et al. // *Med. Pediatr Oncol*.-1999.- Vol. 32, № 2. – P. 117–123.

241. Siegel, D.A. / Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-United States, 2001-2014 / D.A. Siegel, S.J. Henley, J. Li et al. // MMWR Mord Mortal Wkly Rep. - 2017. -- Vol. 66, № 36. – P. 950-954.
242. Siegel, R. Cancer statistics / R. Siegel, D. Naishadham, A. & Jemal // CA Cancer J. – 2013. - Vol. 63. – P. 11-30.
243. Smith, M.T. Low NAD(P)H: quinoneoxidoreductase activity is associated with increased risk of leukemia with MLL translocations in infants and children / M.T. Smith, Y. Wang, C.F. Skibola et al. // Blood. – 2002. - Vol. 100, № 13. – P. 4590–4593.
244. Snodgrass, R. Incidence of acute lymphocytic leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study / R. Snodgrass, L.V. Nquyev, M.Guo et al. // BMC Res Notes.-2018.-Vol. 11, №1.-P.104.
245. Sorour, A. The genotype distribution of the XRCC1, XRCC3, and XPD DNA repair genes and their role the development of AML / A. Sorour, M.W. Ayad, H. Kassem // Genet Test Mol Biomarkers. – 2013. – Vol. 17. – P. 715-722.
246. Srivannaboon, K. Interleukin-4 variant (BAY 36-1677) selectively induces apoptosis in acute lymphoblastic leukemia cells / K. Srivannaboon, A.B. Shanaelt, et al. // Blood. – 2001. – Vol. 97. – P. 52-58.
247. Stanczyk, M. The association of polymorphisms in DNA base excision repair genes XRCC1, OGG1 and MUTYH with the risk of childhood ALL / M. Stanczyk, T. Silwinski, M. Cuchra et al. // MolBiol Rep. – 2011. – Vol. 38. – P. 445-451.
248. Stapleton, H.M. Photodegradation of decabromodiphenyl ether in house dust by natural sunlight / H.M. Stapleton, N.G. Dodder // Environ Toxicol Chem. – 2008. – Vol. 27, № 2. – P. 306-312.
249. Steliarova-Foucher, E. International classification of childhood cancer, third edition / E. Steliarova-Foucher, C. Stiler, B. Lacour et al. // Cancer. – 2005. - Vol. 103. – P. 1457-1467.

250. Swaminathan, R. Childhood cancers in Chennai, India, 1990-2001: Incidence and survival. / R. Swaminathan, R. Rama, V. Shanta// *Int J Cancer*. – 2008.-V. 122.-P. 2607–2611.
251. Talman, M.S. Acute megakarioblastic leukemia / The Eastern Cooperative Oncology Group experience / M.S. Talman, D. Neuberg, J.M. Bennett, et al. // *Blood*. – 2000. - Vol. 96, № 7. – P. 2405-2411.
252. Talpaz, M. Activity of an ABL specific tyrosine kinase inhibitor in patients with BCR-ABL positive acute leukemias, including chronic myelogenous leukemia in blast crisis / M. Talpaz, P. Sawyers, H. Kantarjain, et al. // *Proc. Am. Soc.Clin.Oncol*. – 2000. – Vol. 19. – P. 426.
253. Tian, X. Association between TP53 Arg72Pro polymorphism and leukemia risk: a meta-analysis of 14 case-control studies / X. Tian, D. Shundong, S. Jing // *Published online*. - 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 1152.
254. Trevino, L.R. Germline genomic variants associated with childhood ALL / L.R. Trevino, W.J. Yang, D. French et al. // *Nature Genetics*. – 2009. – Vol. 41, № 9. – P. 1001-1005.
255. Tumer, T.B. Association between polymorphisms of EPHX1 genes and the childhood lymphoblastic leukemia / T.B. Tumer, G. Sahin, E. Arinic / *Arch Toxicol*. – 2012. – Vol. 86, № 3. – P. 431-439.
256. Turner, M.C. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupation pesticide exposure / M.C. Turner, D. Krewski // *Environ Health Pespect*. – 2009. – Vol. 117, № 10. – P. 1505-1513.
257. Urayama, K.Y. Regional evaluation of childhood acute lymphoblastic leukemia genetic susceptibility loci among Japanese / K.Y. Urayama, M. Takagy, T. Kawaguchi // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 789.
258. Van Duijn, C.M. Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: an association with maternal alcohol consumption during pregnancy? / C.M. Van Duijn, H.A. Van Steensel-Moll, J.W. Coebergh et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent*. – 1994. - Vol. 3. – P. 457–460.

259. Van Maele-Fabry, G. Residential exposure to pesticides and childhood leukemia: A systematic review and meta-analysis / G. Van Maele-Fabry, A. Lantin, P. Hoet et al. // *Environment International*. – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 280-291.
260. Vijayakrishnan, J. Candidate gene association studies and risk of childhood lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis / J. Vijayakrishnan, R.S. Houlston // *Hematologica*. – 2010. – Vol. 95, № 8. – P. 1405-1414.
261. Wang, D. Human microRNA oncogenes and tumor suppressors show significantly different biological patterns :from functions to targets / D. Wang, C. Qiu, H. Zhang et al. // *PLoS One*. – 2010. - Vol. 5. – P. 130-137.
262. Ward, M.H. Residential exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and risk of childhood leukemia / M.H. Ward, J.S. Colt, C. Metayer et al. // *Environ Health Perspect*. – 2009. – Vol. 117, № 6. – P. 1007-1013.
263. Ward, M.H. Residential Levels of Polybrominated Diphenyl Ethers and risk of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in California / M. H. Ward, Joanne S. Colt, Nicole C. Deziel // *Environ Health Perspect*. – 2014. – Vol. 122, № 10. – P. 1110-1116.
264. Wang, L. X-ray Repair Cross-Complementing Group 1(XRCC1) Genetic Polymorphisms and childhood ALL: A Meta-Analysis / L. Wang, Y. Fan, X. Xia // Published online. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034897>
265. Wartenberg, D. Childhood leukaemia incidence and the population mixing hypothesis in US SEER data / D. Wartenberg, D. Schneider, S. Brown // *Br. J. Cancer*. – 2004. - Vol. 90, № 9. – P. 1771–1776.
266. Wiemels, J.L. In utero origin of childhood acute myeloid leukemia / J.L. Wiemels, Z. Xiao, P.A. Buffler et al. / *Blood*. – 2002. – Vol. 99, № 10. – P. 3801-3805.

267. Wien, W. Parental medication use and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia / W. Wien, X.O. Shu, J.D. Potter et al. // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95, № 8. – P. 1786-1794.
268. Xing, D. Polymorphisms of DNA repair Genes XRCC1 and XPD and their associations with risk of esophageal in a Chinese population / D. Xing, Qil J., X. Miao et al. // *Int. J. Cancer*. – 2002. – Vol. 100, № 5. – P. 600-605.
269. Xiong, X. Risk of MDM2 SNP309 alone or in with the p53 codon 72 combination polymorphism in a acute myeloid leukemia / X. Xiong, M. Wang, L. Wang et al. // *Leuk Res*. – 2009. – Vol. 33, № 11. – P. 1454-1458.
270. Xue, H. X-Ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) genetic polymorphism and gastric cancer risk: A Huge review and meta-analysis / H. Xue, P. Ni, B. Lin et al. // *Am. J. Epidemiol*. – 2011. – Vol. 173, № 4. – P. 363-375.
271. Yeoh, E.J. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling / E.J. Yeoh, M.E. Ross, S.A. Syurtleff et al. // *Cancer clll*. – 2002. – Vol. 1. – P. 133-143.
272. Yinjun, Z. Racial Differences in Four Leukemia Subtypes: Comprehensive Descriptive Epidemiology / Z. Yinjun, W. Yu, M. Shuangge // *Published online*. – 2018. – Vol. 1, № 2. – P. 133-143.
273. Zhang, H. Genetic Polymorphisms of XRCC1 and Leukemia Risk: A meta-analysis of 19 Case-Control Studies / H. Zhang, H. Lui et al. // *Publish Online*. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. 52-58.
274. Zeng, X. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review / X. Zeng, Y. Zhang, J.S. Kwong et al. // *J. Evid Based Med*. – 2015. – Vol. 8, № 15. – P. 2-10.
275. Zhu, Y.M. Mechanisms of relapse in acute leukemia involvement of p53 mutated subclones in dieses progression in acute lymphoblastic leukemia /

Y.M. Zhu, L. Foronil, I.G. McQuaker et al. // *Brit. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 79, № 7-8. – P. 1151-1157.