

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-100-105
УДК: 616.155.392-053.2-07



Для цитирования: Рыков М.Ю., Долгополов И.С. Диагностика острого лейкоза у детей: влияние удаленности проживания на сроки установления диагноза. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(3): 100–105. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-100-105

For citation: Rykov M.Yu., Dolgoplov I.S. Diagnosis of acute leukemia in children: the impact of remote residence on the time to make a diagnosis. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(3): 100–105. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-100-105

ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ: ВЛИЯНИЕ УДАЛЕННОСТИ ПРОЖИВАНИЯ НА СРОКИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА

М.Ю. Рыков¹, И.С. Долгополов^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»
Россия, 129226, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, 4, стр. 1

²ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница»
Россия, 170100, г. Тверь, наб. Степана Разина, 23

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4

Аннотация

Введение. Острый лейкоз (ОЛ) – наиболее распространенная злокачественная патология у детей с частотой 55–62 на 1 млн населения до 18 лет. Ранняя диагностика затруднена ввиду неспецифичности первичных симптомов, особенно в регионах с населением до 100 тыс. человек, где случай ОЛ у детей диагностируется 1 раз в 2–5 лет и отсутствует онкологическая настороженность среди врачей поликлинического звена. **Цель исследования** – оценить влияние удаленности проживания на сроки установления диагноза ОЛ на примере Тверской области. **Материал и методы.** В анализ включено 35 пациентов, госпитализированных в отделение онкогематологии Детской областной клинической больницы (ДОКБ) за период с 2018 по 2023 г. с диагнозами: ОЛЛ, С91.0 – 30 (86 %), ОМЛ, С92 – 3 (9 %), ЛНКТ, С95.0 – 2 (5 %) больных. Средний возраст составил 61 мес. Тромбоцитопения и анемия на момент постановки диагноза обнаруживались у 76 и 78 % больных соответственно. Лейкоцитоз $>20 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 58 %, лейкопения $<3,5 \times 10^9/\text{л}$ – у 15 % пациентов. В 97 % случаев в периферической крови определялись бласты от 2 до 95 %. В г. Твери (группа 1) и Тверской области (группа 2) выявлено 16 (46 %) и 19 (54 %) больных соответственно. Средний возраст пациентов в группе 1 – 28,6 мес, в группе 2 – 72,3 мес ($p=0,1$). **Результаты.** В группах 1 и 2 ОЛЛ диагностирован в 14 (88 %) и 16 (84 %) случаях, ОМЛ – в 1 (6 %) и 2 (11 %) и ЛНКТ – в 1 (6 %) и 1 (5 %) случае, $p=0,6$, 0,7 и 0,95 соответственно. Отсрочка диагноза в общей группе ($n=35$) <2 нед наблюдалась в 21 (60 %) случае, 2–4 нед – в 7 (20 %), ≥ 4 – ≤ 8 нед – в 4 (11 %) и >8 нед – в 3 (9 %) случаях. Отсрочка диагноза среди пациентов, проживающих в г. Твери и Тверской области, <2 нед отмечена в 7 (44 %) vs 13 (68 %) случаев, 2–4 нед – в 6 (38 %) vs 3 (17 %), ≥ 4 – ≤ 8 нед – в 1 (6 %) vs 1 (5 %) и >8 нед – в 2 (12 %) vs 2 (10 %) случаев соответственно ($p=0,37$). Не отмечено достоверного влияния удаленности места проживания от детского учреждения 3-го уровня, оказывающего специализированную помощь (ГБУЗ «ДОКБ»), на время постановки диагноза. При расстоянии <50 км отсрочка диагноза <2 нед, 2–4 нед, ≥ 4 – ≤ 8 нед, >8 нед наблюдалась в 36, 36, 21 и 7 % соответственно. При удалении ≥ 50 – ≤ 100 км диагноз был поставлен в период 2–4 нед в 100 % случаев. Отсрочка диагноза при проживании пациентов >100 км менее 2 нед, 2–4 нед, ≥ 4 – ≤ 8 нед, >8 нед наблюдалась в 30, 30, 20 и 20 % соответственно ($p=0,78$). **Заключение.** Удаленность от ДОКБ г. Твери не оказала влияния на срок постановки диагноза ОЛ у детей, что достигается проведением ежедневных конференций с лечебными учреждениями области и быстрой госпитализацией детей с подозрением на онкогематологическую патологию в профильное отделение.

Ключевые слова: острый лейкоз, дети, задержка в постановке диагноза, расстояние, медицинское учреждение 3-го уровня.

DIAGNOSIS OF ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN: THE IMPACT OF REMOTE RESIDENCE ON THE TIME TO MAKE A DIAGNOSIS

M.Yu. Rykov¹, I.S. Dolgoplov^{2,3}

¹Russian State Social University

4, Wilhelma Pick St., Moscow, 129226, Russia

²Regional Children's Clinical Hospital

23, Stepana Razina Emb., Tver, 170100, Russia

³Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia

4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

Background. Acute leukemia (AL) is the most common childhood cancer with an incidence rate of about 55–62 cases per 1 million children under 18 years of age. Acute leukemia is difficult to diagnose due to non-specific symptoms, which are often hidden under the “masks” of other diseases. This problem is especially relevant for regions with a population of up to 100,000 people, where AL in children is diagnosed once every 2–5 years causing too low cancer alertness among pediatricians. **Aim:** to assess the delay in diagnosis depending on the areas of residence in the Tver region and area remoteness from the Tver Regional Clinical Children's Hospital (RCCH). **Material and Methods.** The analysis included 35 patients hospitalized in the Department of Oncology and Hematology of the RCCH for the period from 2018 to 2023. The diagnoses were: ALL, C91.0 – 30 (86 %), AML, C92 – 3 (9 %), and AL of unspecified cell type (ALUCL), C95.0 – 2 (5 %) patients. The mean age was 61 months. Thrombocytopenia and anemia at the time of diagnosis were found in 76 % and 78 %, respectively. Leukocytosis $>20 \times 10^9/L$ was observed in 58 %, leukopenia $<3.5 \times 10^9/L$ in 15 % of patients. In 97 % of cases, blasts (2 % to 95 %) were detected in peripheral blood. In the city of Tver (group 1) and the Tver region (group 2), 16 (46 %) and 19 (54 %) patients were identified, respectively. The mean age of patients in group 1 was 28.6 months and the mean age in group 2 was 72.3 months ($p=0.1$). **Results.** In group 1 and 2, ALL was diagnosed in 14 (88 %) and 16 (84 %), AML in 1 (6 %) and 2 (11 %) and ALUCL in 1 (6 %) and 1 (5 %) cases, $p=0.6$, 0.7 and 0.95 , respectively. Delay in diagnosis in the general group ($n=35$) was observed <2 weeks in 21 (60 %) cases, 2–4 weeks – in 7 (20 %), ≥ 4 –8 weeks – in 4 (11 %) and >8 weeks – in 3 (9 %) cases. Delayed diagnosis among patients living in the city of Tver and Tver region was observed <2 weeks in 7 (44 %) vs 13 (68 %) cases, 2–4 weeks – in 6 (38 %) vs 3 (17 %), ≥ 4 –8 weeks – in 1 (6 %) vs 1 (5 %) and >8 weeks – in 2 (12 %) vs 2 (10 %) cases, respectively ($p=0.37$). There was no significant impact of the distance of the residence place from the level 3 children's hospital providing specialized care (RCCH) on the time of diagnosis. With the removal of <50 km the diagnosis delay <2 weeks, 2–4 weeks, ≥ 4 –8 weeks, >8 weeks was observed in 36, 36, 21 and 7 %, respectively. With the removal of ≥ 50 – ≤ 100 km, the diagnosis was made in the period of 2–4 weeks in 100 % of cases. With the removal of >100 km the diagnosis delay <2 weeks, 2–4 weeks, ≥ 4 –8 weeks, >8 weeks was observed in 30, 30, 20 and 20 %, respectively ($p=0.78$). **Conclusion.** The distance from the third-level hospital did not affect the period of diagnosis of AL in children, which is achieved by holding daily on-line conferences with country hospitals and out-patient departments followed by the rapid hospitalization of children with suspected oncohematological disorders in the specialized department.

Key words: acute leukemia, children, delay in diagnosis, distance, third-level hospital.

Введение

Результаты лечения детей с острыми лейкозами (ОЛ) значительно улучшились за последние два десятилетия благодаря нескольким поколениям клинических исследований [1, 2]. Применение риск-адаптированной специфической терапии, а также совершенствование протоколов сопроводительной терапии достоверно снизили как частоту рецидивов, так и смертность, связанную с лечением [3]. Несмотря на улучшение результатов лечения детей и молодых взрослых с острым лейкозом, определенные социально-экономические проблемы, проблемы организации медицинской помощи, тип лечебного учреждения, в котором эта

помощь оказывается, могут повлиять на результаты терапии [4–6].

В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала Руководство по ранней диагностике рака в поддержку укрепления программ ранней диагностики во всем мире. В этом документе «задержка» в широком смысле подразделяется на задержку со стороны пациента (от появления симптомов до первого посещения врача, интервал обращения) и задержку со стороны системы здравоохранения, которая далее подразделяется на отсрочку постановки диагноза (от первоначального посещения врача до подтвержденного диагноза, диагностический интервал) и задержку

лечения (от подтвержденного диагноза до начала лечения, терапевтический интервал) [7]. Длительность каждого из трех этапов ранней диагностики должна в идеале составлять не более 30 дней для всех типов злокачественных новообразований у детей и взрослых. В отношении детей с ОЛ в большинстве работ интервал от появления симптомов до начала химиотерапии составляет менее 60 дней [8–13]. При этом с сокращением общего времени ранней диагностики ОЛ до 30 и менее дней достоверно увеличивается безрецидивная и общая выживаемость пациентов [5, 13].

Одним из факторов, влияющих на задержку диагностики на втором этапе, является расстояние от места проживания пациента до учреждения здравоохранения, имеющего в штате детских онкологов и гематологов, способных оказать специализированную помощь [4, 13, 14].

Цель исследования – выявление корреляции между расстоянием от места проживания детей с диагнозом ОЛ до Детской областной клинической больницы (ДОКБ) г. Твери (учреждения 3-го уровня) и отсрочкой в постановке диагноза заболевания.

Материал и методы

В анализ включено 35 доступных анализу пациентов в возрасте до 18 лет, госпитализированных в отделение онкогематологии ДОКБ Тверской области за период с 2018 по 2023 г. с подтвержденным диагнозом ОЛ. Из них острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ, С91.0) диагностирован у 30 (86 %), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, С92) – у 3 (9 %) и лейкоз с неопределенным клеточным типом (ЛНКТ, С95.0) – у 2 (5 %) пациентов. Средний возраст пациентов составил 61 мес (5,1 года). Соотношение полов: мальчики – 17 (46 %), девочки – 18 (54 %). В г. Твери (группа 1) и Тверской области (группа 2) выявлено 16 (46 %) и 19 (54 %) больных соответственно. Средний возраст пациентов в группе 1 – 28,6 мес, в группе 2 – 72,3 мес ($p=0,1$). В первичном анализе крови тромбоцитопения и анемия на момент установки диагноза обнаруживались у 76 % и 78 % соответственно. Тромбоцитопения $50-99 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалась у 50 %, $20-49 \times 10^9/\text{л}$ – у 37,5 % и $<20 \times 10^9/\text{л}$ – у 12,5 % соответственно. Тяжелая анемия ($<70 \text{ г/л}$) наблюдалась у 47 % пациентов на момент постановки диагноза. Лейкоцитоз $>20 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 58 %, лейкопения $<3,5 \times 10^9/\text{л}$ – у 15 % пациентов. Гиперлейкоцитоз $>100 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 5 пациентов (14 %), средний уровень лейкоцитов составил $261,6 \times 10^9/\text{л}$ (126–470). В 27 % уровень лейкоцитов периферической крови укладывался в нормальные референтные значения. В 34 (97 %) случаях в периферической крови определялись бласты от 2 до 95 %. В связи с невозможностью осуществления полноценной диагностики на месте все пациенты максимально быстро после постановки предварительного диагноза переводились в один

из федеральных детских онкологических центров. Средний срок перевода составил 4,2 (1–9) дня. Пункция костного мозга выполнена у 27 (77 %) пациентов. Миелограмма выполнялась в случаях: если в периферии отсутствовали бласты при наличии цитопении в клиническом анализе крови; у пациента отсутствовали факторы, определяющие высокий риск и терапевтическую экстренность (кровоточивость $>III$ степени, гиперлейкоцитоз, органная дисфункция и т. п.). При наличии факторов риска пациенты экстренно переводились в специализированный федеральный центр. В клинической картине преобладали гепатоспленомегалия (58 %) и лимфаденопатия (54 %). Инфекционный синдром с лихорадкой отмечался в 23 % случаев и потребовал антибактериальной терапии. Геморрагический синдром $>III$ степени, потребовавший трансфузии препаратов крови, имел место в 4 (12 %) случаях. По расстоянию места проживания от ДОКБ пациенты подразделялись на следующие группы: г. Тверь – «0» км, Тверская область – <50 , 51–99, >100 км. По времени отсрочки диагноза от момента появления первых симптомов выделено 4 группы: <2 нед, 2–4 нед, $>4-8$ нед, >8 нед.

Ежедневно заместитель главного врача ДОКБ Тверской области по организационно-методической работе в режиме он-лайн проводит телеконференцию по защищенной медицинской информационной системе (МИС) «Барс» с привлечением всех государственных медицинских организаций региона. При необходимости привлекаются профильные специалисты ДОКБ, в том числе детский онколог и гематолог, которые принимают решение о переводе пациента с подозрением на острый лейкоз в учреждение 3-го уровня. Дети, у которых врач (фельдшер) на месте выявил подозрительные симптомы, ставятся на учет, и по каждому случаю ведется активный мониторинг ситуации, определяются перечень анализов, которые можно выполнить по месту жительства, степень тяжести клинических проявлений, условия и порядок транспортировки в ДОКБ при необходимости. Все конференции в МИС «БАРС» записываются.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ «Microsoft Excel 2019». В вариационных рядах с распределением для выявления достоверности полученных различий между двумя группами вычислялся t -критерий Стьюдента. При всех методах обобщения различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В группе 1 и 2 ОЛЛ диагностирован в 14 (88 %) и 16 (84 %), ОМЛ – в 1 (6 %) и 2 (11 %) и ЛНКТ – в 1 (6 %) и 1 (5 %) случаях, $p=0,6$, 0,7 и 0,95 соответственно. Отсрочка диагноза составила в среднем 21 (6–62) и 18 (5–64) дней в группах 1 и 2 соответственно. Отсрочка Интервал до диагноза в общей группе ($n=35$) <2 нед наблюдалась в 21 (60 %) слу-

чае, 2–4 нед – в 7 (20 %), ≥ 4 – ≤ 8 нед – в 4 (11 %) и > 8 нед – в 3 (9 %) случаях. Отсрочка диагноза среди пациентов, проживающих в г. Твери (группа 1) и Тверской области (группа 2), < 2 нед отмечена в 7 (44 %) против 13 (68 %) случаев ($p=0,15$), 2–4 нед – в 6 (38 %) против 3 (17 %) случаев ($p=0,16$), ≥ 4 – ≤ 8 нед – в 1 (6 %) против 1 (5 %) и > 8 нед – в 2 (12 %) против 2 (10 %) случаев соответственно. Статистическая разница в длительности отсрочки диагноза для групп 1 и 2 не достигла достоверности ($p=0,37$).

Среди пациентов, проживающих в Тверской области (группа 2), не отмечено достоверного влияния удаленности места проживания от детского учреждения 3-го уровня, оказывающего специализированную помощь (ГБУЗ ДОКБ), на время постановки диагноза. При удалении < 50 км отсрочка диагноза < 2 нед, 2–4 нед, ≥ 4 – ≤ 8 нед, > 8 нед наблюдалась в 36, 36, 21 и 7 % соответственно. При удалении ≥ 50 – ≤ 100 км диагноз был поставлен в период 2–4 нед в 100 % случаев. Отсрочка диагноза при проживании пациентов > 100 км менее 2 нед, 2–4 нед, ≥ 4 – ≤ 8 нед, > 8 нед наблюдалась в 30, 30, 20 и 20 % соответственно ($p=0,78$).

Обсуждение

Задержка в диагностике и лечении была описана во многих исследованиях с различными результатами в зависимости от типа исследуемого рака. Как правило, острый лейкоз диагностируется быстро по сравнению с другими видами рака у детей [5, 15]. Однако результаты могут существенно различаться в зависимости от уровня дохода страны и системы организации медицинской помощи.

В большинстве исследований отмечено негативное влияние задержки от момента появления первых симптомов до момента постановки диагноза на показатели общей и безрецидивной выживаемости, а также ранней летальности на фоне терапии [4–6, 12, 13]. В группе из 166 детей с ОЛЛ наблюдались статистически значимое улучшение выживаемости у детей, у которых общая задержка лечения составила менее 30 дней, по сравнению с теми детьми, у которых общая задержка лечения составила 30–120 дней (86,4 vs 60 %, $p=0,02$). При этом средний временной интервал от появления симптомов до начала химиотерапии (общая задержка) составил 53,5 (38–93,5) дня. Только 13,3 % пациентов начали лечение в течение 30 дней после появления симптомов [13]. Y. Gardie et al. сообщают, что только у 66 % детей с ОЛЛ диагноз был поставлен в срок до 30 дней, что негативно сказалось на результатах терапии [15]. Подобное негативное влияние отмечено и в публикации китайских коллег [6].

В нашем исследовании интервал от момента появления первых симптомов до момента постановки диагноза составил 19 (5–64) дней, а превышение диагностического интервала более 30 дней наблюдалось только у 20 % пациентов. Таким образом,

наши данные положительно коррелируют не только с исследованиями, проведенными в Бразилии, Мексике, Никарагуа, где медиана общей задержки составляет от 30 до 35 дней, но и с данными из Японии и Китая (медиана – 20 и 21 день соответственно) [6, 9, 11, 16, 17].

Удаленность места проживания до лечебного учреждения, способного поставить диагноз ОЛ, в большинстве случаев негативно влияет на результаты терапии и напрямую связана с удлинением диагностическим интервалом. В исследовании, проведенном в Греции, была отмечена более высокая смертность среди детей, проживающих на расстоянии ≥ 50 км от лечебного центра, по сравнению с детьми, проживающими в пределах 50 км (коэффициент смертности: 1,77, 95 % ДИ: 0,93, 3,37, $n=293$). [18]. D.R. Youlten et al. наблюдали более высокую смертность детей с лейкозом среди тех, кто проживает в отдаленных районах, по сравнению с детьми в крупных городах Австралии (ОР: 1,52, 95 % ДИ: 1,11, 2,08, $n=6\ 289$) [19]. В недавнем анализе всех пациентов детского возраста и молодых взрослых в возрасте до 39 лет в Северо-Американской Национальной базе данных по раку S.J. Rotz et al. наблюдали более высокую выживаемость среди тех, кто проживает в пределах 50 миль (80 км) от онкологического центра, по сравнению с теми, кто проживает на расстоянии > 50 миль (83 vs 77 % соответственно, $p<0,001$) [4]. В одновариантном анализе 288 детей с ОЛ поздняя диагностика наблюдалась в 45 % случаев при проживании ≤ 100 км и в 55 % – при расстоянии от госпиталя > 100 км, а относительный риск отсрочки диагноза > 30 дней составил 1,62, 95 % ДИ: 1,01, 2,58, $p=0,04$) [9]. С другой стороны, не во всех работах отмечено влияние удаленности проживания на исход терапии ОЛ. Так, A.E. Janitz et al. не наблюдали различий между категориями удаленности от медицинской помощи и безрецидивной выживаемостью у детей и подростков в возрасте до 20 лет с ОЛЛ ($n=275$). Однако и в этом исследовании при проживании пациента на расстоянии более 121 км (75 миль) от лечебного центра отмечена тенденция к повышению риска рецидива (АР 1,07 (0,58–1,95) [20].

Нам не удалось выявить влияния расстояния от места проживания пациента до медицинского учреждения 3-го уровня на отсрочку диагноза ОЛ у детей. Среди детей, проживающих на расстоянии ≥ 100 км от ДОКБ, средняя отсрочка диагноза составила 20 (6–62) дней по сравнению с 19 (5–64) у детей, проживающих ближе 100 км ($p=0,97$). Интересно, что среди пациентов, проживающих в г. Твери, диагноз до 30 дней ставился в 72 % против 85 % детей, проживающих в ТО, а средняя отсрочка в днях составила 21 vs 18 ($p=0,58$). Большая частота раннего (< 4 нед) выявления ОЛ в районах ТО по сравнению с г. Тверью может парадоксально объясняться тем, что врачи в районах, столкнувшись с нарушениями в анализах крови или необъяснимым

ухудшением самочувствия пациента, стараются максимально быстро эвакуировать его в ДОКБ, где есть детский онколог, в отличие от городских пациентов, которым первоначально проводят обследование в поликлинике города, затем нередко госпитализируют в учреждения 2-го уровня и лишь затем переводят в ДОКБ.

Наше исследование имеет ограничения. Во-первых, с учетом детского населения Тверской области средняя заболеваемость всеми типами ОЛ составила 3 на 100 тыс. человек, что несколько ниже среднего показателя у детей до 18 лет [21]. Таким образом, можно предположить, что часть пациентов, проживающих на границе с Московской и Ленинградской областями, при появлении патологических симптомов обращаются непосредственно в федеральные детские онкологические учреждения, минуя ДОКБ. Во-вторых, данные о расстоянии до медицинского учреждения 3-го уровня геокодированы от уровня почтового индекса адреса факти-

ческого проживания и конкретно не учитывают, как долго пациент добирался до лечебного учреждения первого обращения и не находился ли он на момент начала заболевания в другом месте.

Заключение

Наши результаты демонстрируют, что удаленность района проживания от медицинского учреждения 3-го уровня, возможно, не является значимым предиктором исхода в последние годы, после значительных улучшений инфраструктуры автомагистралей и схем оказания медицинской помощи. Кроме того, нивелированию разницы способствует проведение ежедневного телемедицинского мониторинга неясных и тяжелых пациентов в районах города и области со стороны ДОКБ. Для получения более репрезентативных данных следует продолжить набор пациентов и провести катamnестическую оценку отдаленной общей и безрецидивной выживаемости в этих группах.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zwaan C.M., Kolb E.A., Reinhardt D., Abrahamsson J., Adachi S., Aplenc R., De Bont E.S., De Moerloose B., Dworzak M., Gibson B.E., Hasle H., Leverger G., Locatelli F., Ragu C., Ribeiro R.C., Rizzari C., Rubnitz J.E., Smith O.P., Sung L., Tomizawa D., van den Heuvel-Eibrink M.M., Creutzig U., Kaspers G.J. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2015; 33(27): 2949–62. doi: 10.1200/JCO.2015.62.8289.
2. Pui C.H., Yang J.J., Hunger S.P., Pieters R., Schrappe M., Biondi A., Vora A., Baruchel A., Silverman L.B., Schmiegelow K., Escherich G., Horibe K., Benoit Y.C., Izraeli S., Yeoh A.E., Liang D.C., Downing J.R., Evans W.E., Relling M.V., Mullighan C.G. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015; 33(27): 2938–48. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1636.
3. Alexander T.B., Wang L., Inaba H., Triplett B.M., Pounds S., Ribeiro R.C., Pui C.H., Rubnitz J.E. Decreased relapsed rate and treatment-related mortality contribute to improved outcomes for pediatric acute myeloid leukemia in successive clinical trials. *Cancer.* 2017; 123(19): 3791–8. doi: 10.1002/ncr.30791.
4. Rotz S.J., Wei W., Thomas S.M., Hanna R. Distance to treatment center is associated with survival in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2020; 126(24): 5319–27. doi: 10.1002/ncr.33175.
5. Brand N.R., Qu L.G., Chao A., Ilbawi A.M. Delays and Barriers to Cancer Care in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *Oncologist.* 2019; 24(12): 1371–80. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0057.
6. Dai Q., Liu R., Wang Y., Ye L., Peng L., Shi R., Guo S., He J., Yang H., Zhang G., Jiang Y. Longer Time Intervals From Symptom Onset to Diagnosis Affect the Overall Survival in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022; 44(6): 285–92. doi: 10.1097/MPH.0000000000002344.
7. World Health Organization [Internet]. Guide To Cancer Early Diagnosis. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2017 [cited 2024 Feb 28]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254500/1/9789241511940-eng.pdf?ua=1>.
8. Flytkjær Virgilsen L., Möller H., Vedsted P. Cancer diagnostic delays and travel distance to health services: A nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Epidemiol.* 2019; 59: 115–22. doi: 10.1016/j.canep.2019.01.018.
9. Lins M.M., Amorim M., Vilela P., Viana M., Ribeiro R.C., Pedrosa A., Lucena-Silva N., Howard S.C., Pedrosa F. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34(7): 271–6. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182580bea.
10. Begum M., Islam M.J., Akhtar M.W., Karim S. Evaluation of delays in diagnosis and treatment of childhood malignancies in Bangladesh. *South Asian J Cancer.* 2016; 5(4): 192–3. doi: 10.4103/2278-330X.195343.
11. Fajardo-Gutiérrez A., Sandoval-Mex A.M., Mejía-Arangur J.M., Rendón-Macias M.E., Martínez-García Mdel C. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2002; 39(1): 25–31. doi: 10.1002/mpo.10100.
12. Baker J.M., To T., Beyene J., Zagorski B., Greenberg M.L., Sung L. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study. *Leuk Res.* 2014; 38(2): 204–9. doi: 10.1016/j.leukres.2013.11.014.
13. Hailu A., Mekasha A., Hailu D., Fentie A.M., Korones D.N., Gidey A.M. Impact of Delay Prior to Treatment in Ethiopian Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Health Med Ther.* 2023; 14: 147–57. doi: 10.2147/PHMT.S406181.
14. Sergeantis T., Dessypris N., Kanavidis P., Skalkidis I., Baka M., Polychronopoulou S., Athanassiadou F., Stiakaki E., Frangandrea I., Moschovi M., Petridou E.T. Socioeconomic status, area remoteness, and survival from childhood leukemia: results from the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies in Greece. *Eur J Cancer Prev.* 2013; 22(5): 473–9. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32835c7f69.
15. Gardie Y., Wassie M., Wodajo S., Giza M., Ayalew M., Sewale Y., Feleke Z., Dessie M.T. Delay in diagnosis and associated factors among children with cancer admitted at pediatric oncology ward, University of Gondar comprehensive specialized hospital, Ethiopia: a retrospective cross-sectional study. *BMC Cancer.* 2023; 23(1): 469. doi: 10.1186/s12885-023-10873-8.
16. De Angelis C., Pacheco C., Lucchini G., Arguello M., Conter V., Flores A., Biondi A., Masera G., Baez F. The experience in nicaragua: childhood leukemia in low income countries-the main cause of late diagnosis may be “medical delay”. *Int J Pediatr.* 2012. doi: 10.1155/2012/129707.
17. Tamefusa K., Ochi M., Ishida H., Shiwaku T., Kanamitsu K., Fujiwara K., Tatebe Y., Matsumoto N., Washio K., Tsukahara H. Delayed diagnostic interval and survival outcomes in pediatric leukemia: A single-center, retrospective study. *Eur J Haematol.* 2024; 112(5): 714–22. doi: 10.1111/ejh.14162.
18. Charalampopoulou A., Petridou E., Spyridopoulos T., Dessypris N., Oikonomou A., Athanassiadou-Piperopoulou F., Baka M., Kalmanti M., Polychronopoulou S., Trichopoulos D. An integrated evaluation of socioeconomic and clinical factors in the survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: a study in Greece. *Eur J Cancer Prev.* 2004; 13(5): 397–401. doi: 10.1097/00008469-200410000-00007.
19. Youlden D.R., Baade P.D., Valery P.C., Ward L.J., Green A.C., Aitken J.F. Differentials in survival for childhood cancer in Australia by remoteness of residence and area disadvantage. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(8): 1649–56. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0432.
20. Janitz A.E., Barber R., Campbell J.E., Xu C., Pokala H.R., Blanchard J., McNall-Knapp R.Y. Measuring disparities in event-free survival among children with acute lymphoblastic leukemia in an academic institute in Oklahoma, 2005–2019. *Cancer Epidemiol.* 2022; 81. doi: 10.1016/j.canep.2022.102275.
21. National Cancer Institute [Internet]. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Cancer Stat Facts: Childhood Leukemia [cited 2024 Mar 10]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/childleuk.html>.

Поступила/Received 14.03.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 23.05.2024

Принята к публикации/Accepted 27.05.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыков Максим Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет» (г. Москва, Россия). E-mail: wordex2006@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-8398-7001.
Долгополов Игорь Станиславович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница»; заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тверь, Россия). ORCID: 0000-0001-9777-1220.

ВКЛАД АВТОРОВ

Рыков Максим Юрьевич: разработка концепции научной работы, подбор и анализ литературных источников, обзор литературы, обработка результатов исследования, написание статьи, научное редактирование, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, оформление статьи.

Долгополов Игорь Станиславович: общее руководство проектом, разработка дизайна исследования, сбор материала исследования, сбор и обработка данных, написание статьи, статистическая обработка данных, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета (Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4), протокол № 374 от 24.12.2023.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Maxim Yu. Rykov, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian State Social University (Moscow, Russia). E-mail: wordex2006@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-8398-7001.

Igor S. Dolgoplov, MD, DSc, Deputy Chief Physician for Medical Work, Regional Children's Clinical Hospital; Head of the Department of Pediatrics, Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tver, Russia). ORCID: 0000-0001-9777-1220.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maxim Yu. Rykov: study conception and design, data selection and analysis, literature review, processing of research results, drafting of the manuscript, writing of the manuscript, scientific editing, editing of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Igor S. Dolgoplov: general project management, research design development, collection of research material, data collection and processing, manuscript drafting, article writing, statistical data processing, editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Tver State Medical University (4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia), protocol No. 374 dated December 24, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.