

В.Н. Семелёв¹, В.В. Тыренко¹, А.К. Юркин¹,
С.В. Бондарчук¹, Д.А. Горностаев¹, А.Н. Богданов¹,
С.В. Волошин^{1,2,3}, О.С. Успенская⁴, Е.В. Карягина⁵

Особенности сопутствующей патологии и коморбидности у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

⁴Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург

⁵Городская больница № 15, Санкт-Петербург

Резюме. Проанализированы частота и структура сопутствующих заболеваний у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет. Установлено, что наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у данной возрастной категории больных являются заболевания системы дыхания, пищеварения и кровообращения. У большинства больных острым миелоидным лейкозом моложе 60 лет диагностировано по одному сопутствующему заболеванию с тенденцией к увеличению их количества с увеличением возраста. Использование в качестве методик оценки уровня коморбидности у данной категории больных индекса коморбидности при трансплантации гематopoэтических клеток, оценки коморбидности взрослых и шкалы уровня оценки кумулятивных болезней у пожилых позволяет равномерно распределять их на подгруппы в зависимости от степени коморбидности с выявлением между ними статистически значимых различий в 5-летней общей выживаемости. По результатам показателей χ^2 и $\log \text{rank } p$, наиболее оптимальной методикой оценки коморбидности у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет является индекс коморбидности при трансплантации гематopoэтических клеток. С увеличением возраста у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет наблюдается увеличение количества больных с промежуточным и высоким уровнем коморбидности при уменьшении больных с низким уровнем коморбидности. Полученные результаты показывают, что шкалу уровня коморбидности целесообразно использовать у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет в качестве прогностического фактора возможности достижения 5-летней общей выживаемости.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, трансплантация гематopoэтических клеток, аллогенная трансплантация костного мозга, цитогенетические изменения, сопутствующие заболевания, коморбидность, 5-летняя общая выживаемость.

Введение. Основными прогностическими факторами, определяющими эффективность терапии у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), являются факторы, основанные на характеристиках пациента и состоянии его общего здоровья, и факторы, обусловленные биологическими характеристиками лейкоэмического клона [2, 10]. Кроме факторов, связанных с заболеванием, таких как цитогенетические изменения и специфические молекулярные мутации, важными предикторами в решении вопросов проведения терапии и ее варианта являются факторы, связанные с пациентом, особенно возраст и общий соматический статус [7, 14]. Наряду с вышеперечисленными факторами наличие сопутствующей патологии или коморбидности существенно изменяет клиническую картину и течение ОМЛ, характер и тяжесть осложнений и ухудшает качество жизни больного [1].

Неблагоприятное воздействие сопутствующих болезней на состояние онкологического больного обусловлено не только продолжительным влиянием «бремени» хронического заболевания на организм

больного, но и его взаимодействием непосредственно с онкологическим процессом и с проводимой терапией [19]. Сопутствующая патология может увеличить токсичность определенных подходов в лечении и может в достаточной степени сократить продолжительность жизни из-за отмены противоопухолевой терапии. Возможно, что отрицательное прогностическое воздействие тяжелой сопутствующей патологии связано с использованием менее идеальной или менее агрессивной терапии, то есть больные с множественными сопутствующими заболеваниями не получают соответствующей терапии, что затрудняет, в свою очередь, решение вопроса – связано ли снижение выживаемости онкологических больных с коморбидностью или с проведением менее агрессивного лечения [19].

По данным М. Mohammadi et al. [12], наличие сопутствующей патологии у больных ОМЛ ассоциируется не только с увеличением общей смертности, но и с увеличением смертности, ассоциированной с онкологическими заболеваниями.

К наиболее частым сопутствующим заболеваниям у онкогематологических больных, ассоциированным с высокой канцер-специфической смертностью, относятся болезни почек, цереброваскулярные заболевания, деменция и психические заболевания, заболевания печени и диффузные заболевания соединительной ткани, заболевания системы кровообращения (СК) и дыхания (СД). При этом разница в вероятности смерти от онкологического заболевания у больных, страдающих ОМЛ с коморбидностью и без нее, была самой высокой среди больных моложе 70 лет [12].

В исследованиях, проведенных за последнее десятилетие, наиболее часто применяемыми методиками оценки коморбидности у больных ОМЛ являлись использование индекса коморбидности при трансплантации гематопоэтических клеток (Hematopoietic Cell Transplant Specific Comorbidity Index – HCT-CI), оценки коморбидности взрослых (Adult Comorbidity Evaluation-27 – ACE-27), шкалы уровня оценки кумулятивных болезней у пожилых (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics – CIRS-G) и индекса коморбидности Чарльсона (Charlson comorbidity index – CCI) [5, 8, 9, 11].

Индекс HCT-CI был первоначально разработан для прогнозирования исхода у больных, которым планируется аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ) [16]. Шкала CIRS-G широко используется для оценки сопутствующих заболеваний среди больных, страдающих хроническим лимфолейкозом, и определения возможности проведения интенсивной химиотерапии [13]. Методика ACE-27 разработана с помощью модификаций и дополнений сопутствующих заболеваний к индексу коморбидности Каплан – Файнштейн (Kaplan – Feinstein Comorbidity) [13]. Однако ни один из этих индексов не был первоначально предназначен для использования у больных ОМЛ, поэтому на сегодняшний день не существует индекса коморбидности «золотого стандарта» [18].

Цель исследования. Проанализировать частоту, структуру сопутствующих заболеваний у больных ОМЛ моложе 60 лет и оценить коморбидность по методикам HCT-CI, SIRS-G, ACE-27 с проведением анализа 5-летней общей выживаемости методом Каплана – Мейера для подгрупп больных с различными значениями коморбидности.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе гематологических стационаров города Санкт-Петербурга: клиники факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; клинического отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга с блоком интенсивной терапии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии; гематологического отделения Городской больницы № 15, гематологического отделения Ленинградской областной клинической больницы.

В исследование, состоящее из проспективного и ретроспективного анализа, было включено 216 боль-

ных моложе 60 лет с диагнозом ОМЛ. Проспективный анализ включал 136 больных ОМЛ, наблюдавшихся с 2010 по 2017 г. в гематологических стационарах, а ретроспективный анализ – 80 больных, наблюдавшихся с 2005 по 2009 г.

Диагноз ОМЛ устанавливался в соответствии с критериями классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [3, 17]. Все исследования по верификации основного заболевания и его осложнений выполнялись в диагностических лабораториях стационаров, принимавших участие в исследовании. Морфологический вариант ОМЛ верифицировался в соответствии с критериями Франко-Американо-Британской классификации [4] на основании результатов морфологических, цитохимических исследований препаратов крови и костного мозга (КМ), а также иммунофенотипирования клеток КМ. Критерием постановки ОМЛ являлось обнаружение 20 и более процентов бластных клеток в мазке периферической крови или КМ.

В исследование были включены больные с диагностированным ОМЛ в возрасте моложе 60 лет, которым проводилась терапия в стандартном дозовом режиме, включающая в себя 1–2 курса индукции, 2–3 курса высокодозной консолидации. В качестве индукционного курса использовали стандартный курс по схеме «7+3», состоящий из цитарабина (100 мг/м² внутривенно 2 раза в сутки в 1–7 дни) в сочетании с антрациклиновыми антибиотиками – даунорубицином (45–60 мг/м² внутривенно 1 раз в сутки в 1–3 дни), или идарубицином (12 мг/м² внутривенно 1 раз в сутки в 1–3 дни), или митоксантроном (12 мг/м² внутривенно 1 раз в сутки в 1–3 дни). При отсутствии ответа после первого курса проводили 2-й курс по аналогичной схеме «7+3». У некоторых больных проводили усиление цитостатической нагрузки путем включения в схему этопозида (75–100 мг/м² внутривенно 1 раз в сутки в 1–5/1–7/17–21 дни). Консолидация ремиссии проводилась курсами, содержащими цитарабин в «высоких» дозах (1–3 г/м² внутривенно каждые 12 ч в 1–5 день/1, 3 и 5 дни) в сочетании с антрациклиновыми антибиотиками (идарубицином 12 мг/м², или даунорубицином 45–60 мг/м² внутривенно 1 раз в сутки в 3–5 дни, или митоксантроном 12 мг/м² внутривенно 1 раз в сутки в 3–5 дни / на 4–6 день). Количество курсов индукции и консолидации на этапах терапии определялось гематологическим центром, в котором осуществлялось исследование. При рецидиве использовали курсы включающие флударабин, цитарабин в «высоких» дозах, а также препараты, которые раньше не были включены в проводимую терапию. Поддерживающая терапия проводилась в варианте 6 курсов по протоколу «5+5» и состояла из применения цитарабина (100 мг/м² внутривенно или 50 мг/м² подкожно 2 раза в сутки в 1–5 дни) и 6-меркаптопурина (60 мг/м² в сутки в два приема внутрь в 1–5 дни) с интервалом между курсами 28 дней.

Диагноз сопутствующих заболеваний устанавливался на основании тщательного изучения анамнеза

больного и полученных результатов обследования с привлечением в случае необходимости специалистов по профильной патологии.

Коморбидность оценивалась с использованием методик CIRS-G, HCT-CI и ACE-27. В зависимости от суммы набранных баллов по шкале HCT-CI больные ОМЛ делились на три группы по уровню коморбидности: 0 баллов – низкий; 1–2 балла – промежуточный; более 2 баллов – высокий уровень [6, 16]. По результатам оценки с помощью шкалы ACE-27 больные распределялись на четыре группы по уровню коморбидности: 0 баллов – коморбидность отсутствует; 1 балл – легкий; 2 балла – умеренный; 3 балла – тяжелый уровень [13]. При применении шкалы CIRS-G все больные делились на три группы по уровню коморбидности: 0 баллов – низкий; 1–6 баллов – средний; более 6 баллов – высокий уровень [15].

Расчет выживаемости пациентов проводился по кривым выживаемости, построенным по методу Каплана – Мейера, с последующим сравнением с лог-ранговым тестом. Для построения кривой общей выживаемости (ОВ) анализировались временные параметры всех больных, включенных в исследование. Точкой отсчета являлся день начала терапии. Завершенным (нецензурированным) случаем считалась только смерть больного от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива). Незавершенным (цензурированным) считался случай без определившегося исхода на момент окончания исследования. Больных, судьба которых неизвестна, цензурировали в тот момент, когда было известно, что они живы. Больных, отказавшихся от лечения, цензурировали в день отказа от терапии. Больных, которым выполнялась алло-ТКМ, цензурировали в день её проведения. Оценка значимости частот распределения изучаемых признаков в группах проводилась с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты и их обсуждение. У 207 (95,8%) больных ОМЛ моложе 60 лет до начала терапии были диагностированы сопутствующие заболевания. Лидирующие позиции по встречаемости сопутствующих заболеваний занимали заболевания ДС, выявленные у 42 (20,3%) больных, а также заболевания СК – у 40 (19,3%) больных, заболевания пищеварительной системы (ПС) – у 33 (15,9%) больных, заболевания мочеполовой системы (МПС) – у 24 (11,6%) больных. Наименьший процент встречаемости составляли заболевания кожи и клетчатки – у 6 (2,9%) больных, а также новообразования – у 7 (3,4%) больных (рис. 1).

При этом наибольшую численность больных – 73 (33,8%) человека – составляли те больные, у которых было диагностировано одно сопутствующее заболевание. Два сопутствующих заболевания наблюдалось только у 58 (26,9%) больных, три – у 40 (18,5%) больных, четыре – у 22 (10,2%) больных, пять и более – у 14 (6,5%) больных. В то же время у 9 (4,2%) больных не было диагностировано ни одного сопутствующего заболевания (рис. 2).

С целью оценки частоты сопутствующей патологии в зависимости от возраста все больные ОМЛ моложе 60 лет были распределены на возрастные подгруппы: 18–30 лет; 31–45 лет; 46–59 лет. При этом 120 (65,3%) больных были в возрасте 46–59 лет, 54 (25%) больных – в возрасте 31–45 лет, 21 (9,7%) больной – в возрасте 18–30 лет.

У 17 (81%) больных ОМЛ в возрастной подгруппе 18–30 лет были диагностированы следующие сопутствующие заболевания: ДС – у 4 (23,5%) больных, заболевания ПС – у 4 (23,5%) больных, МПС – у 3 (17,7%) больных и эндокринной системы – у 2 (11,8%) больных. Заболевания СК, нервной системы, опорно-двигательной системы, а также кожи и мягких тканей регистрировались для каждой системы по отдельности в 1 (5,9%) случае (табл. 1).

Таблица 1

Структура сопутствующих заболеваний у больных ОМЛ моложе 60 лет

| Сопутствующее заболевание | Возрастная подгруппа, лет | | | | | |
|-------------------------------|---------------------------|------|-------------|------|--------------|------|
| | 18–30, n=21 | | 31–45, n=54 | | 46–59, n=141 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Дыхательной системы | 4 | 23,5 | 13 | 26,5 | 25 | 17,7 |
| Системы кровообращения | 1 | 5,9 | 8 | 16,3 | 31 | 22 |
| Пищеварительной системы | 4 | 23,5 | 8 | 16,3 | 21 | 14,9 |
| Мочеполовой системы | 3 | 17,7 | 8 | 16,3 | 13 | 9,2 |
| Эндокринной системы | 2 | 11,8 | 5 | 10,2 | 7 | 5 |
| Нервной системы | 1 | 5,9 | 3 | 6,1 | 10 | 7,1 |
| Опорно-двигательной системы | 1 | 5,9 | 2 | 4,1 | 15 | 10,6 |
| Кожи и клетчатки | 1 | 5,9 | 1 | 2 | 4 | 2,8 |
| Органов зрения и слуха | 0 | 0 | 1 | 2 | 8 | 5,7 |
| Новообразования | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 5 |
| Без сопутствующих заболеваний | 4 | - | 5 | - | 0 | - |

Примечание: % – от всех сопутствующих заболеваний.

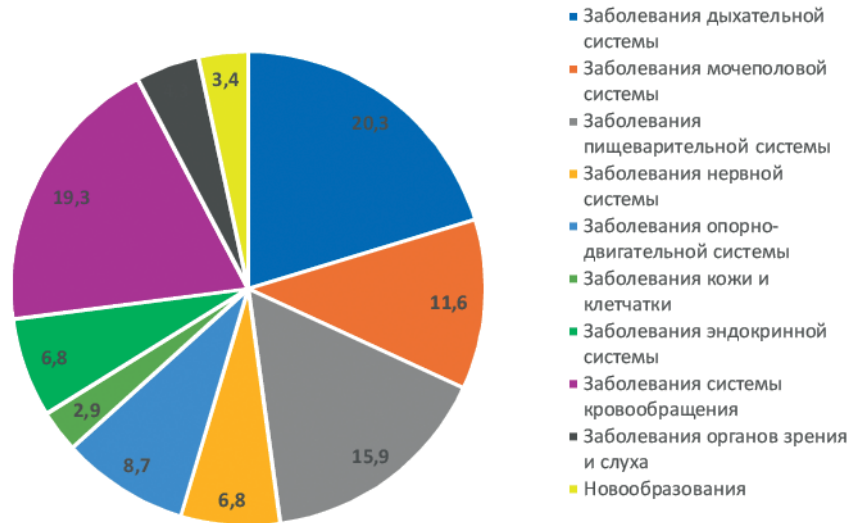


Рис. 1. Структура сопутствующих заболеваний у больных ОМЛ моложе 60 лет

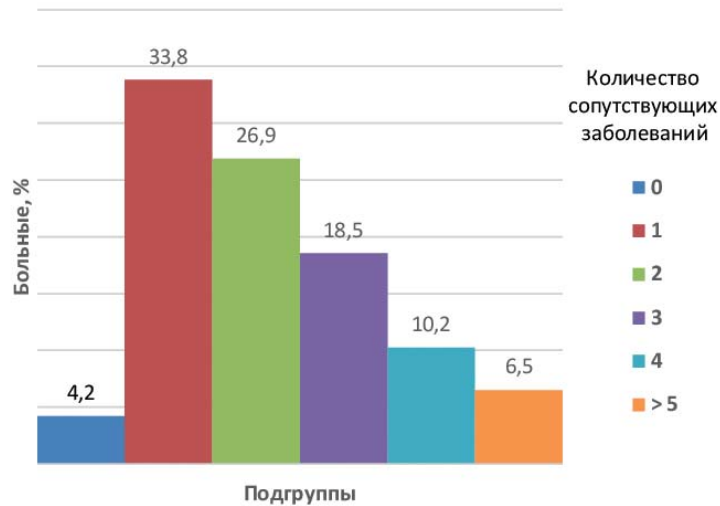


Рис. 2. Распределение больных ОМЛ моложе 60 лет на подгруппы в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

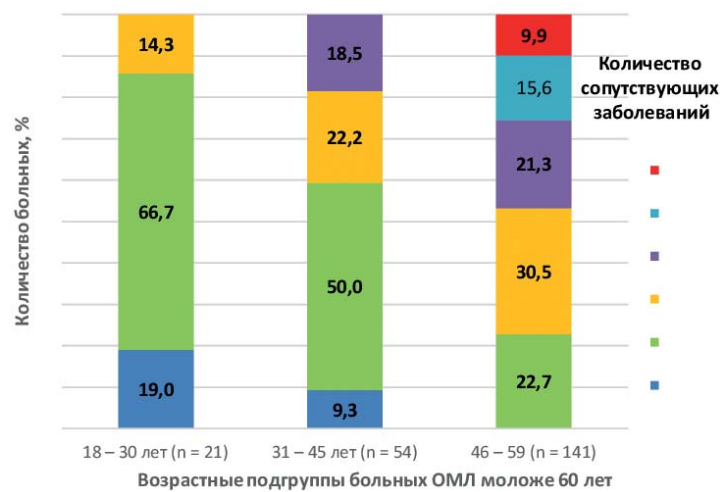


Рис. 3. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у одного больного ОМЛ в зависимости от возраста

В возрастной подгруппе больных ОМЛ 31–45 лет сопутствующие заболевания наблюдались у 49 (90,7%) больных. Основными сопутствующими заболеваниями в данной подгруппе являлись заболевания ДС, выявленные у 13 (27%) больных, а также заболевания ПС, СК и МПС, регистрируемые для каждой системы по отдельности у 8 (16–17%) больных.

Основными сопутствующими заболеваниями в возрастной подгруппе больных ОМЛ 46–59 лет являлись заболевания СК – у 31 (22%) больного, ДС – у 25 (17,7%) больных, ПС – у 21 (14,9%) больного. Наряду с этим в структуре сопутствующей патологии было отмечено увеличение заболеваний опорно-двигательной системы у 15 (10,6%) и новообразований у 7 (4,9%) больных, а также снижение заболеваний эндокринной системы у 7 (4,9%) больных.

У больных ОМЛ моложе 60 лет была обнаружена тенденция к увеличению количества сопутствующих заболеваний, встречающихся у одного больного, с повышением возраста больных. Так, в подгруппе больных в возрасте 18–30 лет лишь только у 4 (19,0%) больных было выявлено одно сопутствующее заболевание, тогда как в возрастной подгруппе 31–45 лет таких больных было только 5 (9,3%), а в возрастной подгруппе 46–59 лет таких больных не было. В возрастной подгруппе 18–30 лет преобладали больные с наличием одного заболевания – 14 (66,7%) больных. В возрастных подгруппах 31–45 лет и 46–59 лет наблюдалось дальнейшее снижение количества больных с одним сопутствующим заболеванием до 27 (50%) и 32 (22,7%) больных соответственно.

С увеличением возраста наблюдалось увеличение количества больных с двумя сопутствующими заболеваниями. В возрастной подгруппе 18–30 лет таких больных было 3 (14,3%), в возрастной подгруппе 31–45 лет – 12 (22,2%), а в возрастной подгруппе 46–60 лет достигало 43 (30,5%) больных. В то же время в возрастной подгруппе 18–30 лет не было обнаружено больных с тремя и более заболеваниями, тогда как в возрастной подгруппе 31–45 лет таких больных было 10 (18,5%), а в возрастной подгруппе 46–59 лет – 30 (21,3%) больных. При этом только в возрастной подгруппе 46–59 лет присутствовали больные, у которых было диагностировано

более четырех и более пяти заболеваний – 22 (15,6%) и 14 (9,9%) человек соответственно (рис. 3).

При оценке сопутствующей патологии с применением индекса НСТ-С1 у 151 (69,9%) больного ОМЛ моложе 60 лет установлен промежуточный уровень коморбидности. При этом процент больных с низким и высоким уровнем коморбидности практически был сопоставим – 27 (12,5%) и 38 (17,6%) (табл. 2).

Анализ сопутствующей патологии с применением методики ACE-27 показал, что у большинства больных был диагностирован легкий и умеренный уровень коморбидности – 87 (40,3%) и 67 (31%) соответственно. При этом у 38 (17,6%) больных отсутствовала коморбидность, а у 24 (11,1%) больных диагностировался тяжелый уровень коморбидности.

При исследовании коморбидной патологии с применением шкалы CIRS-G у больных ОМЛ моложе 60 лет промежуточный и высокий уровень коморбидности наблюдался у 131 (60,6%) и 55 (25,5%) больных, а низкий уровень коморбидности диагностировался только у 30 (13,9%) больных.

В целом шкалы оценки коморбидной патологии, которые мы использовали, демонстрировали близкие результаты по разделению больных ОМЛ на подгруппы по уровню коморбидности. Наиболее четко это прослеживается при сравнении подгрупп больных ОМЛ с низким уровнем коморбидности (НСТ-С1 и CIRS-G) с подгруппой больных ОМЛ, у которых отсутствовала коморбидность (ACE-27).

При применении методик НСТ-С1 и CIRS-G все больные разделялись на три подгруппы, что, вероятно, и объясняет практически аналогичные результаты при их использовании, в то время как при использовании методики ACE-27 больные распределялись на четыре подгруппы.

При сопоставлении подгрупп больных, имеющих промежуточный и средний уровень коморбидности (НСТ-С1 и CIRS-G), с общей суммой больных с легким и умеренным уровнем коморбидности (ACE-27) были получены практически одинаковые результаты. Это объясняется тем, что при создании данных методик используются практически однотипные подходы к оценке сопутствующих заболеваний.

Таблица 2

Коморбидность у больных ОМЛ моложе 60 лет

| Показатель | Уровень коморбидности, балл | абс. | % |
|------------|-----------------------------|------|------|
| НСТ-С1 | Низкий, 0 | 27 | 12,5 |
| | Промежуточный, 1–2 | 151 | 69,9 |
| | Высокий, >2 | 38 | 17,6 |
| ACE-27 | Отсутствует, 0 | 38 | 17,6 |
| | Легкий, 1 | 87 | 40,3 |
| | Умеренный, 2 | 67 | 31 |
| | Тяжелый, 3 | 24 | 11,1 |
| CIRS-G | Низкий, 0 | 30 | 13,9 |
| | Средний, 1–6 | 131 | 60,6 |
| | Высокий, >6 | 55 | 25,5 |

С целью определения наиболее информативной методики оценки коморбидности, позволяющей прогнозировать общую выживаемость у больных ОМЛ в зависимости от уровня коморбидности, был проведен анализ выживаемости методом Каплана – Мейера с построением кривых выживаемости на графике.

Все больные ОМЛ моложе 60 лет были разделены на подгруппы в зависимости уровня коморбидности, определенной по индексу НСТ-С1 и оцениваемой в баллах: подгр. 1А_{НСТ-С1} – 0 баллов; подгр. 1Б_{НСТ-С1} – 1–2 балла; подгр. 1В_{НСТ-С1} – более 2 баллов. Между сформированными подгруппами были обнаружены статистически значимые различия – $\chi^2 = 14,5$; log rank $p = 0,001$ (рис. 4).

Установлено, что 5-летняя ОВ у 27 больных моложе 60 лет с низким уровнем коморбидности (завершенные случаи, 37%) составляла $54,2 \pm 11,2\%$, медиана выживаемости (95% доверительный интервал (ДИ)) не достигнута. У 151 больного с промежуточным уровнем коморбидности (завершенные – 58,9%) 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) составляли $36,8 \pm 4,2\%$ и $540 \pm 120,5$ суток ($303,7 - 776,3$), у 38 больных с высоким уровнем коморбидности (завершенные – 76,3%) – $17 \pm 7,5\%$ и $170 \pm 63,2$ суток ($46,2 - 93,8$) соответственно. При этом между всеми исследуемыми подгруппами больных были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

При проведении анализа выживаемости в зависимости от уровня коморбидности, определяемого по методике ACE-27, все больные были разделены на подгруппы: подгр. 1А_{ACE-27} – 0 баллов; подгр. 1Б_{ACE-27} – 1 балл; подгр. 1В_{ACE-27} – 2 балла; подгр. 1Г_{ACE-27} – 3 балла. Анализ выживаемости методом Каплана – Мейера с построением кривых выживаемости показал, что между сформированными подгруппами обнаружены статистически значимые различия – $\chi^2 = 11,9$; log rank $p = 0,008$ (рис. 5).

Установлено, что 5-летняя ОВ у 38 больных ОМЛ моложе 60 лет с отсутствием коморбидности (завершенные – 36,9%) составляла $57 \pm 9,1\%$, медиана выживаемости (95% ДИ) не достигнута. У 87 больных с легким уровнем коморбидности (завершенные – 57,5%) 5-летняя ОВ составляла $38,7 \pm 5,5\%$, медиана выживаемости (95% ДИ) – $502 \pm 172,3$ суток ($164,3 - 839,7$). В то же время у 67 больных с умеренным уровнем коморбидности (завершенные – 68,7%) 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) равнялись $26,1 \pm 5,7\%$ и $366 \pm 87,6$ суток ($194,4 - 537,6$), у 24 больных в подгруппе с тяжелым уровнем коморбидности (завершенные – 75,0%) – $18,5 \pm 9,9\%$ и $180 \pm 92,5$ суток ($0 - 361,3$).

При этом статистически значимые различия в 5-летней ОВ были обнаружены только при сравнении подгруппы больных с отсутствием коморбидности с подгруппами больных, у которых она была выявлена: подгр. 1А_{ACE-27} (0 баллов) и подгр. 1Б_{ACE-27} (1 балл) ($p = 0,04$); подгр. 1А_{ACE-27} (0 баллов) и подгр. 1В_{ACE-27} (2 балла) ($p = 0,003$); подгр. 1А_{ACE-27} (0 баллов) и подгр. 1Г_{ACE-27} (3 балла) ($p = 0,001$).

В зависимости от уровня коморбидности, определяемого по шкале SIRS-G и оцениваемого в баллах, все больные ОМЛ моложе 60 лет были разделены на подгруппы: подгр. 1А_{SIRS-G} – 0 баллов; подгр. 1Б_{SIRS-G} – 1–6 балла; подгр. 1В_{SIRS-G} – более 6 баллов. Анализ выживаемости методом Каплана – Мейера с построением кривых выживаемости показал, что между сформированными подгруппами обнаружены статистически значимые различия – $\chi^2 = 13,1$; log rank $p = 0,002$ (рис. 6).

Установлено, что 5-летняя ОВ у 30 больных моложе 60 лет с низким уровнем коморбидности (завершенные – 33,3%) составляла $60,4 \pm 10,1\%$, медиана выживаемости (95% ДИ) не достигнута. У 131 больного в подгруппе больных с промежуточным уровнем коморбидности (завершенные – 61,1%) 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) составляли $35,1 \pm 4,4\%$ и $540 \pm 128,8$ суток ($287,6 - 792,4$), а у 55 больных в подгруппе с высоким уровнем коморбидности (завершенные – 69,1%) – $24 \pm 6,6\%$ и $231,0 \pm 62,4$ суток ($108,7 - 353,3$) соответственно. При этом статистически значимые различия в 5-летней ОВ были обнаружены между всеми подгруппами больных ($p > 0,05$) (см. рис. 2).

Использование в качестве методик оценки коморбидности шкал НСТ-С1 и SIRS-G позволило равномерно распределить больных ОМЛ моложе 60 лет на подгруппы в зависимости от уровня коморбидности с выявлением между ними статистически значимых различий в 5-летней ОВ.

В то же время при анализе 5-летней ОВ в подгруппах больных ОМЛ моложе 60 лет с различным уровнем коморбидности, определяемой по шкале ACE-21, статистически значимые различия были обнаружены между подгруппой больных с отсутствием коморбидности и подгруппами больных с наличием коморбидности различного уровня. При этом между подгруппами больных с наличием коморбидности статистически значимых различий в 5-летней ОВ не обнаружено.

Методики оценки коморбидности, используемые у больных моложе 60 лет, в зависимости от показателей χ^2 и log rank p (для всей модели) были расположены в следующем порядке по снижению способности к делению на подгруппы в зависимости от уровня коморбидности, определяющего 5-летнюю ОВ: НСТ-С1 ($\chi^2 = 14,5$; log rank $p = 0,001$); SIRS-G ($\chi^2 = 3,1$; log rank $p = 0,002$), ACE-27 ($\chi^2 = 11,9$; log rank $p = 0,008$).

Анализ 5-летней ОВ больных ОМЛ моложе 60 лет показал, что применение для оценки коморбидности методик НСТ-С1, SIRS-G и ACE-27 позволяло распределять больных на подгруппы по уровням коморбидности, которые и определяли ОВ. По результатам показателей χ^2 и log rank p наиболее оптимальной методикой оценки коморбидности у больных ОМЛ моложе 60 лет является НСТ-С1. При этом в возрастной подгруппе 18–30 лет преобладали больные с низким уровнем коморбидности – 14 (66,7%) больных, а в возрастных подгруппах 31–45 лет и 46–59 лет с про-

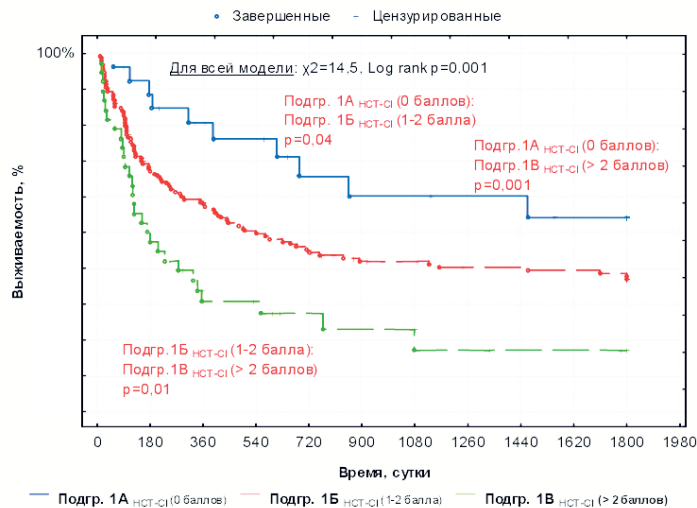


Рис. 4. 5-летняя ОВ (Каплан – Мейер) больных ОМЛ моложе 60 лет в зависимости от степени коморбидности по индексу НСТ-С1

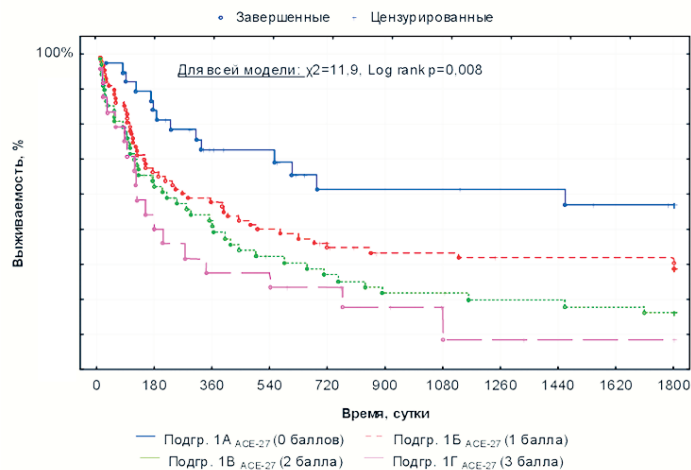


Рис. 5. 5-летняя ОВ (Каплан – Мейер) больных ОМЛ моложе 60 лет в зависимости от уровня коморбидности по методике ACE-27

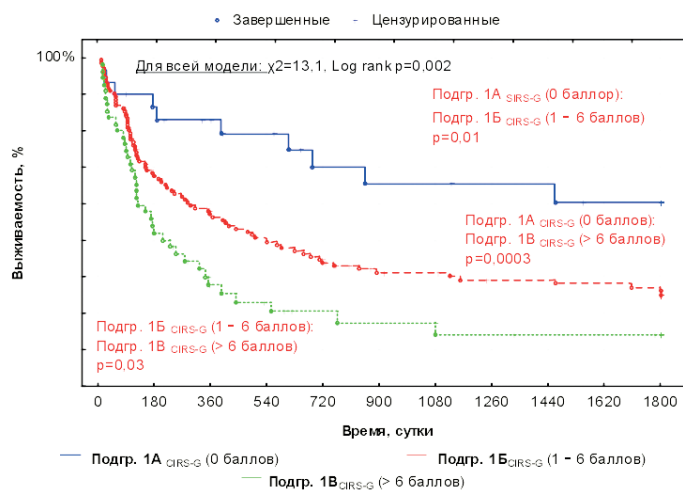


Рис. 6. 5-летняя ОВ (Каплан – Мейер) больных ОМЛ моложе 60 лет в зависимости от степени коморбидности по шкале SIRS-G

Коморбидность в возрастных подгруппах у больных ОМЛ моложе 60 лет

| Методика | Уровень коморбидности, балл | Возрастная подгруппа, лет | | | | | |
|----------|-----------------------------|------------------------------------|------|-------------|------|--------------|------|
| | | 18–30, n=21 | | 31–45, n=54 | | 46–59, n=141 | |
| | | 1 | | 2 | | 3 | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| НСТ-С1 | Низкий, 0 | 14 | 66,7 | 8 | 14,8 | 5 | 3,5 |
| | | p<0,001 (1–2; 1–3); p<0,05 (2–3) | | | | | |
| | Промежуточный, 1–2 | 5 | 23,8 | 30 | 55,6 | 116 | 82,3 |
| | | p < 0,05 (1–2); p<0,001 (1–3; 2–3) | | | | | |
| | Высокий, >2 | 2 | 9,5 | 16 | 29,6 | 20 | 14,2 |
| | | p>0,05 (1–2; 1–3); p<0,05 (2–3) | | | | | |

Примечание: p – для χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

межуточным уровнем коморбидности – 30 (55,6%) и 116 (82,3%) больных соответственно (табл. 3).

С увеличением возраста наблюдалось уменьшение процента больных с низким уровнем коморбидности и увеличение больных с промежуточным уровнем коморбидности. Если в возрастной подгруппе 18–30 лет низкий уровень коморбидности диагностировался только у 14 (66,7%) больных, то в возрастных подгруппах 31–45 лет и 46–60 лет – лишь у 8 (14,8%) и 5 (3,5%) больных соответственно. Если в возрастной подгруппе 18–30 лет промежуточная коморбидность диагностировалась лишь у 5 (23,8%) больных, то в возрастных подгруппах 31–45 лет и 46–60 лет – у 30 (55,6%) и 116 (82,2%) больных соответственно. При анализе больных с высокой коморбидностью между анализируемыми возрастными подгруппами не обнаружено однонаправленных, статистически значимых различий.

Таким образом, с увеличением возраста у больных ОМЛ моложе 60 лет наблюдается «утяжеление» уровня коморбидности – увеличение количества больных с промежуточным и высоким уровнем коморбидности при уменьшении больных с низким уровнем коморбидности.

Выводы

1. Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у больных ОМЛ моложе 60 лет являются заболевания систем дыхания, пищеварения и кровообращения. При этом у большинства больных с увеличением возраста диагностировано по одному сопутствующему заболеванию с тенденцией к увеличению их количества.

2. Использование методик НСТ-С1, SIRS-G, ACE-27 для оценки коморбидности у больных ОМЛ моложе 60 лет позволяет равномерно распределять их на подгруппы по уровням коморбидности с выявлением между ними статистически значимых различий в 5-летней ОВ. По показателям χ^2 и log rank p наиболее оптимальной методикой оценки коморбидности у больных ОМЛ моложе 60 лет является НСТ-С1.

3. С увеличением возраста у больных ОМЛ моложе 60 лет наблюдается увеличение количества больных с промежуточным и высоким уровнем комор-

бидности при уменьшении больных с низким уровнем коморбидности.

4. В качестве прогностического фактора возможности достижения 5-летней ОВ у больных ОМЛ моложе 60 лет целесообразно использовать шкалу уровня коморбидности.

Литература

- Горяинова, Н.В. Значение коморбидности для стратификации лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых / Н.В. Горяинова // Медицинские науки Scientific Journal «ScienceRise». – 2015. – № 6–4 (11). – С. 68–72.
- Рукавицын, О.А. Гематология: национальное руководство / О.А. Рукавицын. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
- Arber, D.A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D.A. Arber [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 127, № 20. – P. 2391–2405.
- Bennett, J.M. Proposals for the classification of the acute leukaemias: French – American – British Cooperative Group / J.M. Bennett [et al.] // Br. J. Haematol. – 1976. – Vol. 33 – P. 451–458.
- Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson [et al.] // J. Chronic Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383.
- Colella, M.P. Hematopoietic Cell Transplant Specific Comorbidity Index, Disease Status at Transplant and Graft Source as Risk Factors in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant / M.P. Colella [et al.] // J. Hematol Transfus. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 1031.
- Damm, F. Integrative prognostic risk score in acute myeloid leukemia with normal karyotype / F. Damm [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117, № 17. – P. 4561–4568.
- Greenfield, S. The importance of coexistent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement: Comorbidity and outcomes after hip replacement / S. Greenfield [et al.] // Med. Care. 1993. – Vol. 31, № 2. – P. 141–154.
- Imamura, K. Reliability of a comorbidity measure: the Index of co-existent disease (ICED) / K. Imamura [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 1997. – Vol. 50, № 9. – P. 1011–1016.
- Liersch, R. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults – biological significance and clinical use / R. Liersch [et al.] // Br. J. Haematol. – 2014. – Vol. 165, № 1. – P. 17–38.
- Kaplan, M.H. Acritique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus / M.H. Kaplan, A.R. Feinstein // Diabetes. – 1973. – Vol. 22, № 3. – P. 160–174.
- Mohammadi, M. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma – a Swedish population-based study / M. Mohammadi [et al.] // BMC Cancer. – 2015. – Vol. 5, № 15. – P. 850.

13. Piccirillo, J.F. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry / J.F. Piccirillo [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291, № 20. – P. 2441–2447.
14. Roellig, C. Long - term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendation: evolution of the proposed reporting system / C. Roellig [et al.] // J. of Clin. Oncology. – 2011. – Vol. 29, № 20. – P. 2758–2765.
15. Salvi, F. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients / F. Salvi. [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2008. – Vol. 56, № 10. – P. 1926–1931.
16. Sorror, M.L. Hematopoietic cell transplantation (HCT) – specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT / M.L. Sorror [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 106, № 8. – P. 2912–2919.
17. Vardiman, J.W. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J.W. Vardiman [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 5. – P. 937–951.
18. Wass, M. Value of Different Comorbidity Indices for Predicting Outcome in Patients with Acute Myeloid Leukemia / M. Wass [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. 1–13.
19. Yancik, R. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base / R. Yancik [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2001. – № 19. – P. 1147–1151.

V.N. Semelev, V.V. Tyrenko, A.K. Yurkin, S.V. Bondarchuk, D.A. Gornostaev, A.N. Bogdanov, S.V. Voloshin, O.S. Uspenskaya, E.V. Karyagina

Features of comorbidities diseases and comorbidity in patients with acute myeloid leukemia younger than 60 years

Abstract. *The frequency and structure of associated diseases in patients with acute myeloid leukaemia younger than 60 years were analyzed. It has been established that the most frequent associated diseases in this age group of patients are diseases of the respiratory, digestive and cardiovascular systems. In most patients with acute myeloid leukaemia younger than 60 years, was diagnosed one concomitant disease with a tendency to increase their number with increasing age. Application for assessing the level of comorbidity in patients with acute myeloid leukemia younger than 60 years comorbidity index in the transplantation of hematopoietic cells, of scale assessment of adult comorbidity and the level of cumulative disease assessment in the elderly, the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics makes it possible to evenly divide them into subgroups, depending on the degree of comorbidity, with the identification of statistically significant differences in the 5-year overall survival. According to the results of χ^2 and log-rank p, the most optimal scale for assessing comorbidity in patients with acute myeloid leukaemia younger than 60 years occur Hematopoietic Cell Transplant Specific Comorbidity Index. With increasing age patients with acute myeloid leukaemia younger than 60 years, there is an increase in the number of patients with intermediate and high levels of comorbidity, while the number of patients with low levels of comorbidity decreases. The results show that it is advisable to use the degree of comorbidity in patients with acute myeloid leukemia younger than 60 years as a prognostic factor in the possibility of achieving a 5-years overall survival.*

Key words: *acute myeloid leukemia, hematopoietic cell transplantation, allogeneic bone marrow transplantation, comorbidities diseases, comorbidity, 5-years overall survival.*

Контактный телефон: +7-911-132-23-18; e-mail: vmeda-nio@mil.ru