

ОСОБЕННОСТИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И КОМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ВОЗРАСТЕ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ

FEATURES OF COMORBIDITIES DISEASES AND COMORBIDITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA AGED 60 YEARS AND OLDER

V. Semelev
V. Tyrenko
A. Yurkin
V. Nikitin
I. Sukhina
S. Voloshin
O. Uspenskaya
E. Karyagina

Summary. The frequency and structure of associated diseases in patients with acute myeloid leukemia at the age of 60 years and older were analyzed. It has been established that the most frequent associated diseases in this age group of patients are diseases of cardiovascular systems. In most patients with acute myeloid leukemia aged 60 years and older, was diagnosed more than three comorbidities with a tendency to increase their number with increasing age. The results show that it is advisable to use the degree of comorbidity in patients with acute myeloid leukemia aged 60 years and older as a prognostic factor in the possibility of achieving a 5-years overall survival.

Keywords: acute myeloid leukemia, comorbidities diseases, comorbidity, 5-years overall survival.

Семелев Вячеслав Николаевич

К.м.н., доцент, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
 vsemelev@yandex.ru

Тыренко Вадим Витальевич

Д.м.н., Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
 vadim_tyrenko@mail.ru

Юркин Александр Кимович

К.м.н., ассистент, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
 carotis1956@mail.ru

Никитин Владимир Юрьевич

Д.м.н., Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
 vladimiryn@mail.ru

Сухина Ирина Александровна

К.м.н., Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
 kinya2000@mail.ru

Волошин Сергей Владимирович

К.м.н., Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
 servolos@gmail.com

Успенская Ольга Семеновна

К.м.н., Ленинградская областная клиническая больница, г. Санкт-Петербург
 o.uspenskaya@mail.ru

Карягина Елена Викторовна

Городская больница № 15, г. Санкт-Петербург
 rosa07@yandex.ru

Аннотация. Проанализированы частота и структура сопутствующих заболеваний у больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте 60 лет и старше. У большинства больных старше 60 лет диагностировано более трех сопутствующих заболеваний с тенденцией к увеличению их количества с увеличением возраста. Полученные результаты показывают, что уровень коморбидности целесообразно использовать у больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте 60 лет и старше в качестве прогностического фактора возможности достижения 5-летней общей выживаемости.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, сопутствующие заболевания, коморбидность, 5-летняя общая выживаемость.

Введение

Наличие сопутствующей патологии или коморбидности существенно изменяет клиническую картину и течение острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), характер и тяжесть осложнений и ухудшают качество жизни больного [1]. Ряд авторов указывают на то,

что пожилой возраст ассоциируется с несколькими сопутствующими заболеваниями (СЗ) или коморбидными состояниями, которые влияют на прогноз, выбор терапевтической тактики и выживание [12].

В исследованиях, проведенных за последнее десятилетие, наиболее часто применяемыми методика-

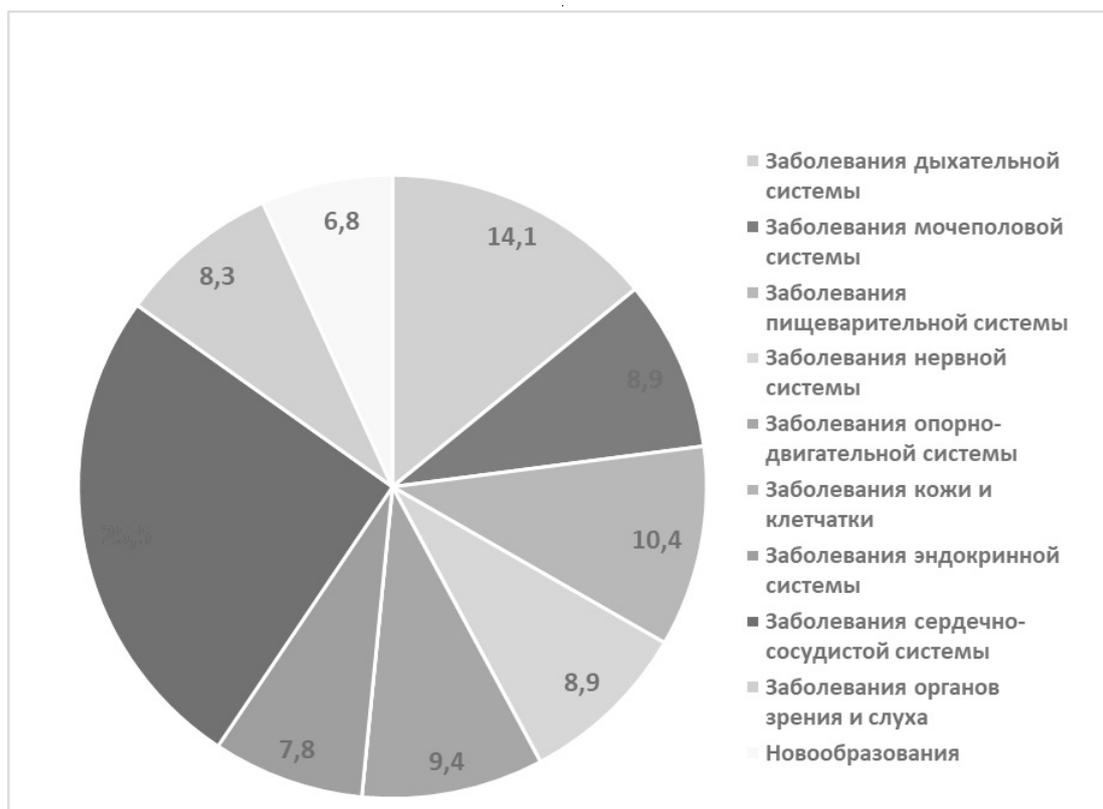


Рис. 1. Структура сопутствующих заболеваний у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше

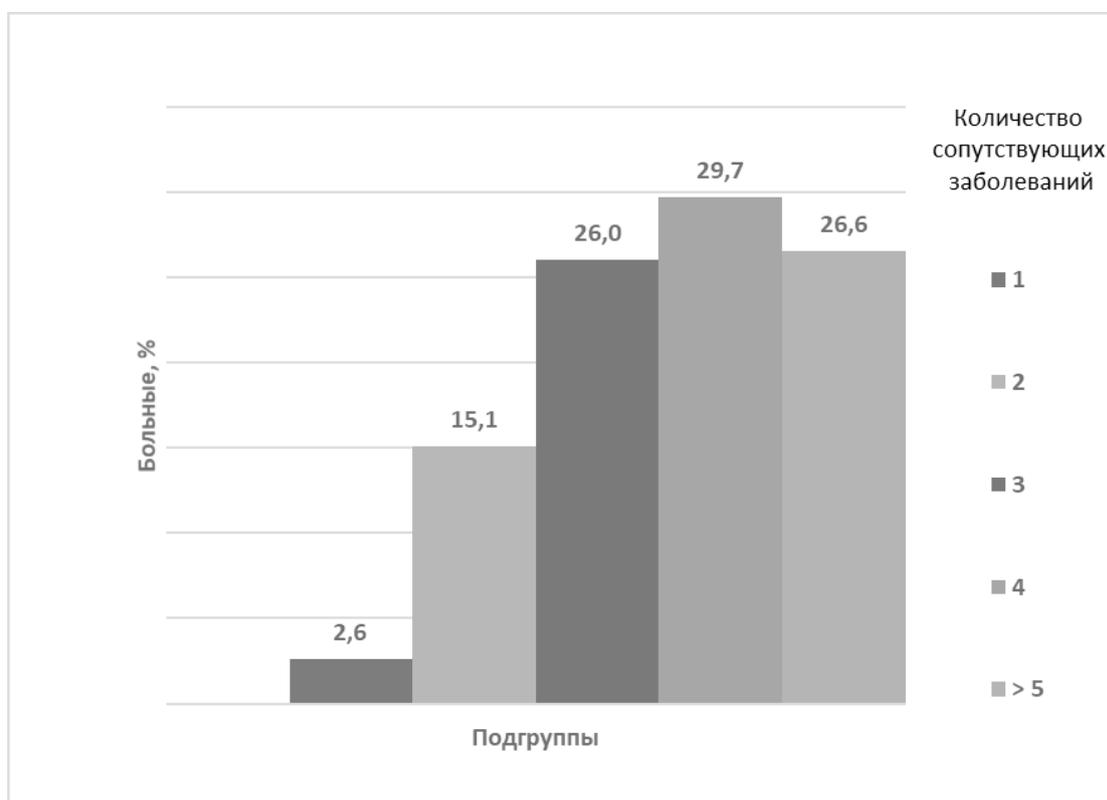


Рис. 2. Распределение больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше на подгруппы в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

Таблица 1. Распределение больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше по возрастным подгруппам

Количество больных в группе	60–69 лет		70–80 лет		старше 80 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
192	149	77,6	26	13,5	17	8,9

Таблица 2. Нозологические классы сопутствующих заболеваний в возрастных подгруппах больных ОМЛ старше 60 лет

Сопутствующие заболевания	Количество больных					
	60–69 лет (n = 149)		70–80 лет (n = 26)		старше 80 лет (n = 17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дыхательной системы	16	10,8	4	15,4	3	17,6
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Сердечно-сосудистой системы	41	27,6	7	26,9	4	23,4
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Пищеварительной системы	10	6,7	4	15,4	2	11,8
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Мочеполовой системы	13	8,7	2	7,7	2	11,8
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Эндокринной системы	11	7,3	2	7,7	2	11,8
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Нервной системы	14	9,4	2	7,7	1	5,9
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Опорно-двигательной системы	19	12,8	2	7,7	1	5,9
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Кожи и клетчатки	1	0,7	0	0,0	0	0,0
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Органов зрения и слуха	13	8,7	2	7,7	1	5,9
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Новообразования	11	7,3	1	3,8	1	5,9
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					

p — для χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность

ми оценки коморбидности у больных ОМЛ являлись использование шкал индекса коморбидности НСТ-Cl, ACE-27 и CIRS-G [4, 5, 6].

Однако ни один из этих индексов не был первоначально предназначен для использования у больных ОМЛ и на сегодняшний день не существует «золотого стандарта» индекса коморбидности [11].

Цель исследования

Проанализировать частоту, структуру сопутствующих заболеваний у больных ОМЛ старше 60 лет и оценить коморбидность по шкалам НСТ-Cl, SIRS-G, AC-27 с проведением анализа 5-летней общей выживаемости (ОВ) для подгрупп больных с различными значениями коморбидности.

Материалы и методы

В исследование, состоящее из проспективного и ретроспективного анализа, было включено 192 пациента с ОМЛ в возрасте 60 лет и старше. Ретроспективный анализ включал 82 больных ОМЛ, наблюдавшихся с 2005 по 2009 г., а проспективный — 110 (период наблюдения 2010–2017 гг.).

Диагноз ОМЛ устанавливался в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) [3, 10].

Вариант терапии у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше определялся возрастом и общесоматическим статусом (ОСС) пациента, оцениваемого по шкале ECOG.

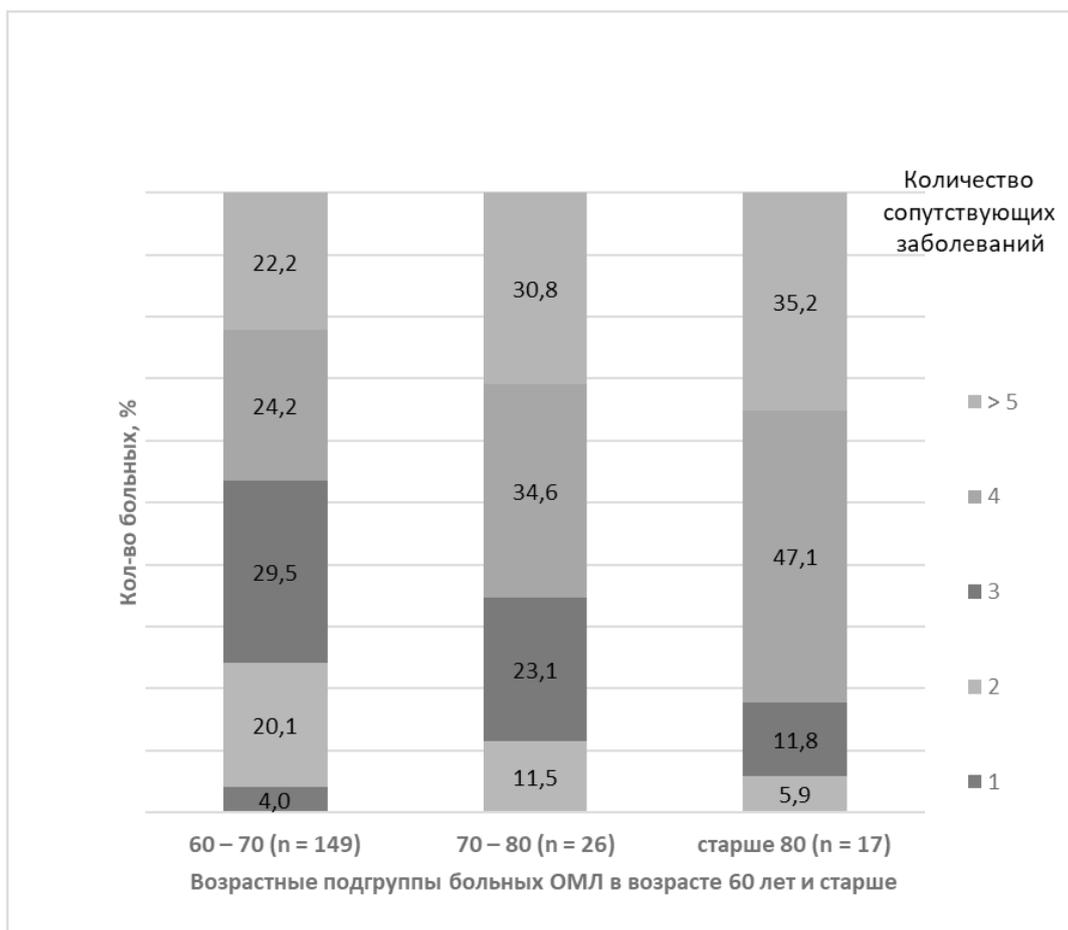


Рис. 3. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у одного больного ОМЛ в возрасте 60 лет и старше зависимости от возраста

Больным в возрасте 60–69 лет при ECOG ≤ 2 баллов терапия проводилась по протоколу «ОМЛ — 2000», больным ОМЛ в возрасте 60–70 лет при ECOG > 2 баллов, а также больным старше 70 лет терапия проводилась малыми дозами цитарабина «МДЦ» [2].

Анализ сопутствующей патологии и оценка коморбидности проводились перед началом проведения программной противоопухолевой терапии. Коморбидность оценивалась с использованием шкал CIRS-G, HCT-CI и ACE-27 [7, 8, 9].

Оценка ОВ проводилась по методу Каплана-Мейера с последующим сравнением лог-ранговым тестом. Оценка значимости частот распределения изучаемых признаков в группах проводилась с помощью критерия χ² с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты и их обсуждение

При анализе СЗ установлено, что у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше наиболее часто диагностиро-

вались заболевания сердечно-сосудистой (ССС) — у 52 (27,1%), дыхательной — у 23 (11,9%) и опорно-двигательной систем — у 22 (11,5%) больных (рис 1).

При этом у большинства больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше было диагностировано более трех СЗ. Так у 50 (26,0%) больных диагностировалось по три СЗ, у 57 (29,7%) — четыре, а у 51 (26,6%) — более пяти (рис. 2).

Ведущее место в возрастных подгруппах занимали заболевания ССС, диагностированные у 27,6% (n = 41) больных в возрастной подгруппе 60–69 лет, у 26,9% (n = 7) больных в возрастной подгруппе 70–80 лет и у 23,5% (n = 4) больных в возрастной подгруппе старше 80 лет (таб. 1).

При этом анализ встречаемости нозологических форм СЗ не показал статистически значимых различий между анализируемыми возрастными подгруппами (p > 0,05), что говорит об относительно равномерном распределении различных нозологических вариантов сопутствующей патологии (таб. 2).

Таблица 3. Коморбидность у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше

Шкала оценки	Уровень коморбидности, балл	Количество больных (n = 192)	
		абс.	%
НСТ-С1	Низкий, 0	16	8,3
	Промежуточный, 1–2	114	59,4
	Высокий, > 2	62	32,3
АСЕ-27	Отсутствует, 0	26	13,5
	Легкий, 1	59	30,7
	Умеренный, 2	70	36,5
	Тяжелый, 3	37	19,3
СIRS-G	Низкий, 0	23	12,0
	Средний, 1–6	97	50,5
	Высокий, > 6	72	37,5

При изучении количества СЗ, встречающихся у одного больного ОМЛ, в анализируемых возрастных подгруппах была обнаружена тенденция к их увеличению в процессе старения пациента (рис. 3).

В возрастной подгруппе 60–69 лет преобладали больные с наличием двух СЗ — 30 (20,1%), в возрастной подгруппе 70–80 лет — более трех заболеваний — 6 (23,1%), а в подгруппе в возрасте старше 80 лет — более четырех заболеваний — 8 (47,1%) больных. При этом с повышением возраста в анализируемых подгруппах увеличивалось количество больных с пятью и более диагностированными СЗ. (рис. 3).

В процессе исследования был проведен сравнительный анализ коморбидности у больных ОМЛ с использованием шкал оценки: НСТ-С1, АСЕ-27 и СIRS-G. Результаты анализа представлены в таблице 3.

При применении НСТ-С1 у большинства больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше установлен промежуточный и высокий уровень коморбидности — 114 (59,4%) и 62 (32,3%) больных. Анализ коморбидности с применением шкалы АСЕ-27 показал, что у большинства больных ОМЛ преобладал легкий и умеренный уровень коморбидности — 59 (30,7%) и 70 (36,5%) больных. Исследование коморбидности с применением шкалы СIRS-G установило, что у большинства больных диагностировался средний и высокий уровень коморбидности — 97 (50,5%) и 72 (37,5%) больных (табл. 3).

Сопоставив количество больных с промежуточным и средним уровнем коморбидности (НСТ-С1 и СIRS-G) с аналогичным в подгруппах с легким и умеренным уровнем коморбидности (АСЕ-27) мы получили практически одинаковые результаты. Это объясняется тем, что при создании данных шкал используются практически однотипные подходы в оценке коморбидности.

С целью определения наиболее информативной шкалы оценки коморбидности, позволяющей прогнозировать ОВ больных ОМЛ в зависимости от уровня коморбидности, был проведен анализ выживаемости методом Каплана-Мейера.

Все больные ОМЛ в возрасте 60 лет и старше были разделены на подгруппы в зависимости уровня коморбидности по шкале НСТ-С1 и оцениваемого в баллах: Подгр. 2А_{НСТ-С1} — 0 баллов; Подгр. 2Б_{НСТ-С1} — 1–2 балла; Подгр. 2В_{НСТ-С1} — более 2 баллов. Между сформированными подгруппами обнаружены статистически значимые различия — $\chi^2 = 45,25$, $\log \text{rank } p < 0,0001$ (рис. 4).

Установлено, что 5-летняя ОВ у 16 больных ОМЛ с низким уровнем коморбидности (завершенные случаи — 56,3%) составляла $27,4 \pm 14,5\%$, медиана ОВ (95% доверительный интервал (ДИ)) — $768,0 \pm 669,8$ суток (0,0–1850,8). У 114 больных с промежуточным уровнем коморбидности (завершенные — 77,2%) 5-летняя ОВ — $5,9 \pm 4,7\%$, а медиана ОВ (95% ДИ) — $361,0 \pm 59,3$ суток (244,0–477,1). В то же время у 62 больных в подгруппе с высоким уровнем коморбидности (завершенные — 87,1%) 5-летняя ОВ не достигнута, а медиана ОВ (95% ДИ) — $133,0 \pm 35,6$ суток (63,3–202,7). При этом, статистически значимые различия в 5-летней ОВ выявлены между всеми подгруппами больных ($p < 0,05$) (рис. 4).

При проведении анализа ОВ у больных ОМЛ в зависимости от уровня коморбидности, определяемого по шкале АСЕ-27, все больные были разделены на подгруппы: Подгр. 2А_{АСЕ-27} — 0 баллов; Подгр. 2Б_{АСЕ-27} — 1 балл; Подгр. 2В_{АСЕ-27} — 2 балла; Подгр. 2Г_{АСЕ-27} — 3 балла. Между сформированными подгруппами обнаружены статистически значимые различия — $\chi^2 = 54,1$, $\log \text{rank } p < 0,0001$ (рис. 5).

Было установлено, что 5-летняя ОВ у 20 больных ОМЛ с отсутствием коморбидности (завершенные — 50,0%)

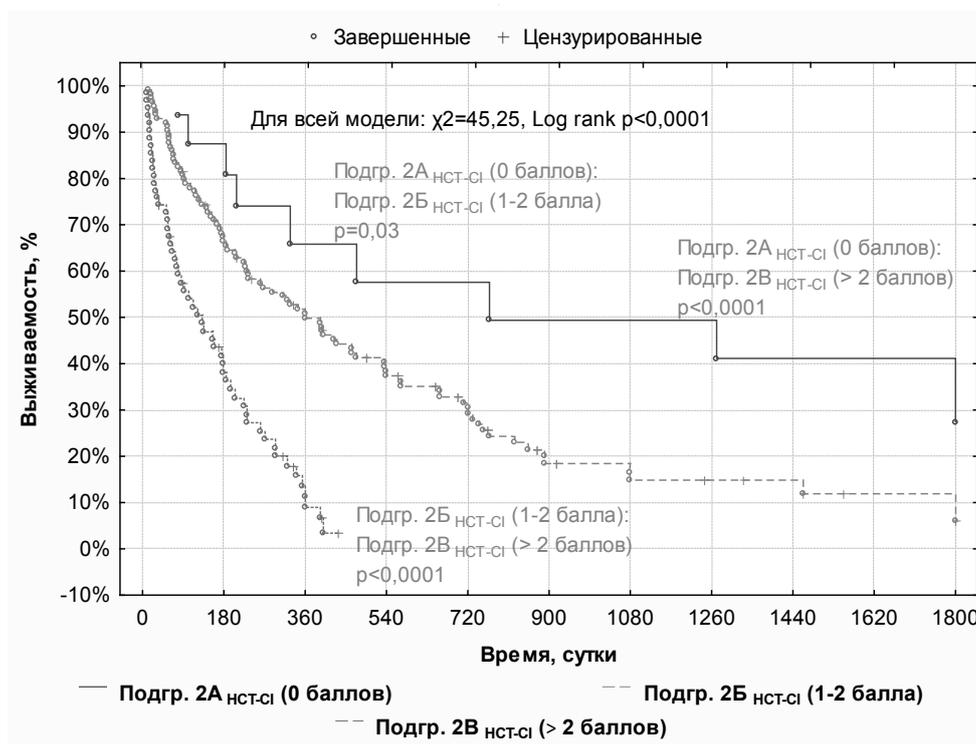


Рис. 4. График 5-летней ОВ больных ОМЛ старше 60 лет в зависимости от значения индекса коморбидности по шкале NCI-CI

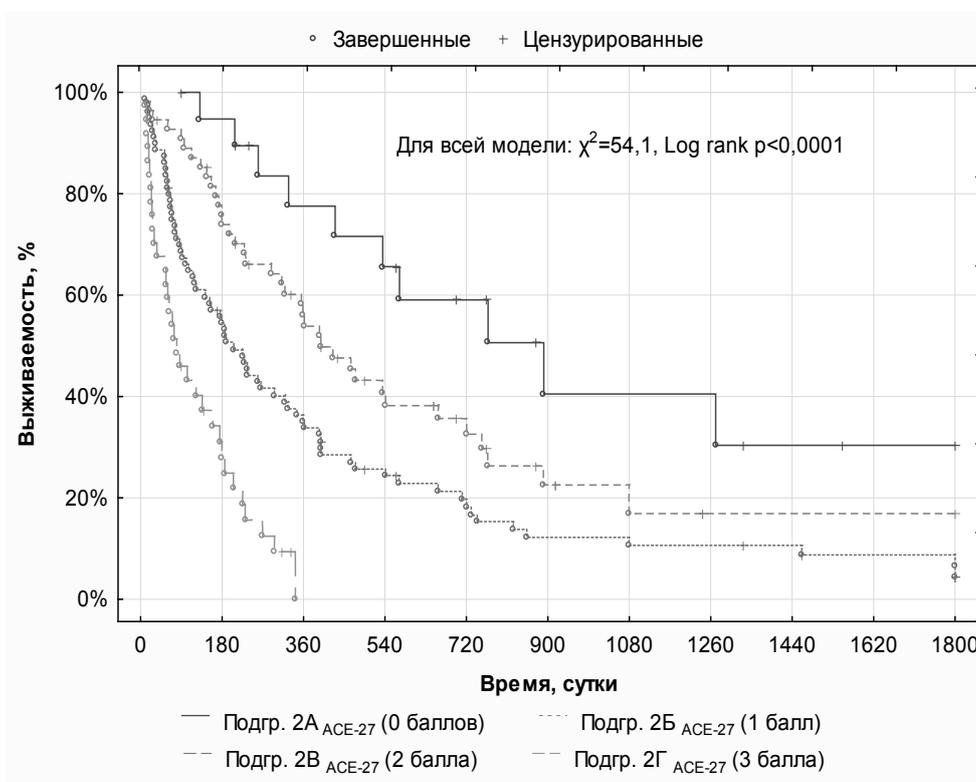


Рис. 5. График 5-летней ОВ больных ОМЛ старше 60 лет в зависимости от значения индекса коморбидности по шкале ACE-27

Таблица 4. Характеристика коморбидности в возрастных подгруппах у больных ОМЛ старше 60 лет

Шкала оценки	Уровень коморбидности, балл	Количество больных						
		60–69 лет (n = 149)		70–80 лет (n = 26)		старше 80 лет (n = 17)		
		1		2		3		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ACE — 27	Отсутствует, 0	26	17,4	0	0,0	0	0,0	$p < 0,05 (1-2); p > 0,05 (1-3)$
	Легкий, 1	59	39,6	0	0,0	0	0,0	$p < 0,001 (1-2); p < 0,01 (1-3)$
	Умеренный, 2	42	28,2	17	65,4	11	64,7	$p < 0,001 (1-2); p < 0,01 (1-3); p > 0,05 (2-3)$
	Тяжелый, 3	22	14,8	9	34,6	6	35,3	$p < 0,05 (1-2); p > 0,05 (1-3; 2-3)$

р — для χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность

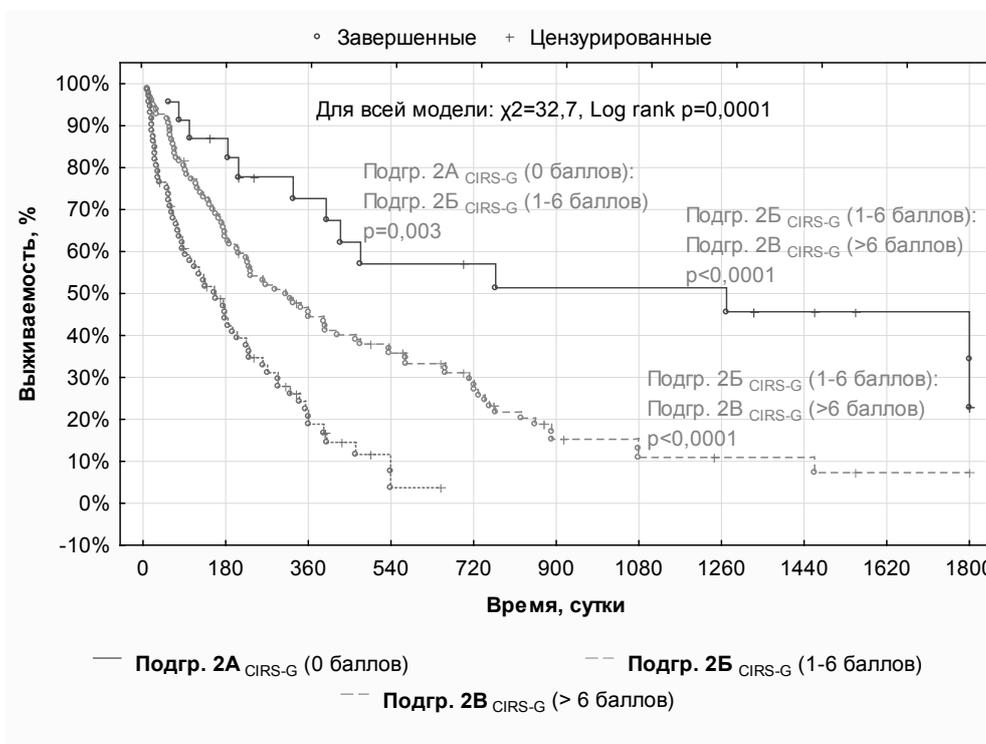


Рис. 6. График 5-летней ОВ больных ОМЛ старше 60 лет в зависимости от значения индекса коморбидности по шкале SIRS-G

составляла $30,4 \pm 13,5\%$, медиана ОВ (95% ДИ) 891,0 \pm 236,4 суток (427,7–1354,3). У 55 больных с легким уровнем коморбидности (завершенные — 67,3%) 5-летняя ОВ (95% ДИ) составляла $16,9 \pm 7,1\%$, а медиана ОВ 397,0 \pm 61,8 суток (275,8–518,2). У 80 больных с умеренным уровнем коморбидности (завершенные — 88,8%) 5-летняя ОВ и медиана ОВ (95% ДИ) составляли $4,4 \pm 2,8\%$ и 205 \pm 29,4 суток (147,3–262,7), а в у 37 с тяжелым уровнем коморбидности (завершенные — 89,2%) 5-летняя ОВ не до-

стигнута, а медиана ОВ (95% ДИ) составила $80,0 \pm 24,0$ суток (32,9–127,1). При этом, статистически значимые различия в 5-летней ОВ были обнаружены между всеми подгруппами больных ($p < 0,05$) (рис. 3).

При применении шкалы SIRS-G все больные были разделены на подгруппы в зависимости уровня коморбидности, оцениваемого в баллах: Подгр. 2А $_{SIRS-G}$ — 0 баллов; Подгр. 2Б $_{SIRS-G}$ — 1–6 балла; Подгр. 2В $_{SIRS-G}$ — бо-

лее 6 баллов. Анализ ОВ показал, что между сформированными подгруппами обнаружены статистически значимые различия — $\chi^2 = 32,7$, $\log \text{rank } p = 0,0001$ (рис. 6).

Было установлено, что 5-летняя ОВ у 23 больных с низким уровнем коморбидности (завершенные — 56,5%) составляла $22,8 \pm 12,7\%$, медиана ОВ (95% ДИ) $1271,0 \pm 440,1$ суток (408,5–1850,0). У 97 больных с промежуточным уровнем коморбидности (завершенные — 81,4%) 5-летняя ОВ составляла $7,3 \pm 4,0\%$, а медиана ОВ $311,0 \pm 56,9$ суток (199,3–422,7). В то же время у 72 больных с высоким уровнем коморбидности (позавершенные — 81,9%) 5-летняя ОВ не достигнута, а медиана ОВ (95% ДИ) составила $160,0 \pm 33,5$ суток (94,4–225,6). При этом, статистически значимые различия в 5-летней ОВ были обнаружены между всеми подгруппами больных ($p < 0,01$) (рис. 6).

Шкалы оценки коморбидности, используемые у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше, в зависимости от показателей χ^2 и $\log \text{rank } p$ (для всей модели) были расположены в следующем порядке по снижению способности к делению на подгруппы в зависимости от уровня коморбидности, определяющей 5-летнюю ОВ: ACE-21 ($\chi^2 = 54,1$, $\log \text{rank } p < 0,0001$), НСТ-С1 ($\chi^2 = 45,3$, $\log \text{rank } p < 0,0001$); SIRS-G ($\chi^2 = 32,7$, $\log \text{rank } p = 0,0001$).

Анализ 5-летней ОВ показал, что применение для оценки коморбидности шкал НСТ-С1, SIRS-G и ACE-27 у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше позволяло распределять больных на подгруппы по уровням коморбидности, которые и определяли ОВ у больных ОМЛ. По результат показателей χ^2 и $\log \text{rank } p$ наиболее оптимальной шкалой оценки коморбидности у больных ОМЛ моложе 60 лет является ACE-27.

Анализ коморбидности у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше по возрастным подгруппам с применением шкалы ACE-27 показал, что в возрастной подгруппе 60–69 лет преобладали больные с легкой и умеренной коморбидностью — 59 (39,6%) и 42 (28,2%) больных соответственно. При этом в возрастных подгруппах 70–80 лет и старше 80 лет у больных диагностировалась только умеренная коморбидность — 17 (65,4%) и 11

(64,7%) больных, и тяжелая коморбидность — 9 (34,6%) и 6 (35,3%) больных соответственно. Между анализируемыми возрастными подгруппами не обнаружено односторонних, статистически значимых различий, что вероятно связано с небольшим количеством больных в возрастных подгруппах 70–80 лет и старше 80 лет (табл. 4).

Таким образом, с увеличением возраста у больных ОМЛ старше 60 лет наблюдается «утяжеление» уровня коморбидности — увеличение количества больных с умеренным и тяжелым уровнем коморбидности при уменьшении больных с отсутствием и легким уровнем коморбидности по шкале ACE-27.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее часто встречающимися СЗ у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше являются заболевания сердечно-сосудистой системы. У большинства больных диагностировано более трех СЗ с тенденцией к увеличению их количества с увеличением возраста.

2. Использование в качестве методик оценки коморбидности у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше шкал НСТ-С1, SIRS-G, ACE-27 позволяет равномерно их распределять на подгруппы по уровням коморбидности, с выявлением между ними статистически значимых различий в 5-летней ОВ. По результатам показателей χ^2 и $\log \text{rank } p$ наиболее оптимальной шкалой оценки коморбидности у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше является шкала ACE-27.

3. С увеличением возраста у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше наблюдается увеличение количества больных с умеренным и тяжелым уровнем коморбидности при уменьшении больных с отсутствием коморбидности и легким уровнем коморбидности (по шкале ACE-27)

4. Уровень коморбидности целесообразно использовать у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше в качестве прогностического фактора возможности достижения 5-летней ОВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Савченко, В. Г. Программное лечение заболеваний системы крови / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика, 2012. — С. 289–342.
3. 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.
4. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // J. Chronic Dis. — 1987. — Vol. 40, № 5. — P. 373–383.

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

© Семелев Вячеслав Николаевич (vsemelev@yandex.ru), Тыренко Вадим Витальевич (vadim_tyrenko@mail.ru),
Юркин Александр Кимович (carotis1956@mail.ru), Никитин Владимир Юрьевич (vladimiryn@mail.ru),
Сухина Ирина Александровна (kinya2000@mail.ru), Волошин Сергей Владимирович (servolos@gmail.com),
Успенская Ольга Семеновна (o.uspenskaaya@mail.ru), Карягина Елена Викторовна (rosa07@yandex.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова