

СЕМЕЛЕВ

Вячеслав Николаевич

**РОЛЬ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ И СОСТОЯНИЯ СИСТЕМ
ИММУНИТЕТА И ГЕМОСТАЗА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ**

14.01.04 – Внутренние болезни

14.01.21 – Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Научный консультанты:

Тыренко Вадим Витальевич – доктор медицинских наук, профессор;

Никитин Владимир Юрьевич – доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Шабров Александр Владимирович – академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», главный научный сотрудник;

Шишкин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии;

Мельниченко Владимир Ярославович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.Н. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой гематологии и клеточной терапии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» сентября 2019 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.06 ФГБ ВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Яковлев Владимир Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Высокая летальность у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) обусловлена прогрессированием лейкоза и/или действием цитостатических препаратов, которые приводят к «утяжелению» имеющихся сопутствующих заболеваний и уровня коморбидности больных, а также нарушениям в системах иммунитета и гемостаза, и, как следствие этого, развитию тяжелых инфекционных и геморрагических осложнений. Преобладание в структуре сопутствующей патологии у больных ОМЛ хронических заболеваний, имеющих различные, этиологические и патогенетические механизмы развития, определяет актуальность изучения проблемы коморбидности у данной группы больных.

Исследование коморбидности в качестве интегрального показателя, оценивающего состояние органов и систем у больных ОМЛ, а также выбор наиболее информативного метода ее оценки в зависимости от возраста является актуальной задачей на сегодняшний день. Наряду с этим представляет интерес возможность использования уровня коморбидности, оцениваемого на этапе диагностики у данной группы больных как прогностического фактора оценки общей выживаемости (ОВ), а также для определения варианта проведения терапии в соответствии с возрастом и уровнем коморбидности.

В то же время ОВ и результаты терапии у больных ОМЛ будут зависеть и от состояния систем иммунитета и гемостаза, нарушения в которых и будут определять развитие инфекционных, геморрагических и других осложнений. Актуальность изучения систем иммунитета и гемостаза подтверждается тем, что на сегодняшний день, как в отечественной, так и в зарубежной литературе, недостаточно данных по исследованию показателей иммунитета и гемостаза у больных ОМЛ на этапах диагностики заболевания, всех этапах противоопухолевой терапии и 5-летнего последующего наблюдения.

Наряду с этим, необходимо определить показатели иммунитета и гемостаза, которые позволяют прогнозировать возникновение тяжелых инфекционных осложнений (ИО), рецидива заболевания, тяжелых геморрагических осложнений – геморрагического синдрома III-IV степени (ГС III-IVст.) и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома).

Применение методов оценки коморбидности и прогностических моделей на основании показателей иммунитета и гемостаза для анализа клинических рисков и прогноза вероятного исхода заболевания у больных ОМЛ приблизит клиницистов к персонализированной противоопухолевой терапии, к ее оптимизации и повышению эффективности лечения, а также позволит улучшить результаты лечения у данной группы больных.

Степень разработанности темы

Несмотря на значительное количество исследований по изучению коморбидной патологии, на сегодняшний день не существует универсального индекса или шкалы оценки коморбидности у больных ОМЛ (Wass M. et al., 2016). В преобладающем количестве исследований оценка коморбидности проводится

без учета возраста больных ОМЛ, что, по нашему мнению, ограничивает использование полученных данных в практической деятельности, так как для больных ОМЛ принципиальным моментом является разделение больных на две возрастные группы – моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше (Savic A. et al., 2012; Djunic I. et al., 2012; Горяинова Н.В., 2015; Wass M. et al., 2016). Актуальность разделения на возрастные группы подтверждается увеличением количества сопутствующих заболеваний или коморбидных состояний, которые могут повлиять на выбор терапевтической тактики, прогноз и выживаемость (Yancik R. et al., 2001; Djunic I. et al., 2012).

По мнению других авторов, уровень коморбидности определяет показатели общей выживаемости, ранней смертности и достижение полной ремиссии у больных ОМЛ (Giles F.J. et al., 2007; Etienne A. et al., 2007; Горяинова Н.В., 2015). В то же время недостаточно изучена роль коморбидной патологии в определении варианта терапии у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше. Как правило, для выбора терапии уровень коморбидности применяется наряду с оценкой общесоматического статуса (ОСС) по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Budziszewska B.K. et al., 2014).

Большинство опубликованных к настоящему времени исследований, посвященных изучению показателей систем иммунитета и гемостаза у больных ОМЛ связано с оценкой состояния этих систем при возникновении осложнений (Перевалова Н.Н., 2005; Мустафина Г.Н., 2009; Sanchez-Correa B. et al., 2013; Шадринова О.В., 2014; Плотникова С.В., 2015).

В то же время, исследований, в которых проводилась бы оценка систем иммунитета и гемостаза у больных ОМЛ на всех этапах 5-летнего наблюдения с применением современных, диагностических методов нам найти не удалось. В работах, в которых изучаются вопросы прогнозирования осложнений у больных ОМЛ, не учитывается состояние всех звеньев систем иммунитета и гемостаза (Перевалова Н.Н., 2005; Мустафина Г.Н., 2009; Смирнова О.В. и соавт., 2011; Плотникова С.В., 2015). Это относится и к определению групп риска развития тяжелых ИО, рецидива заболевания, ГС III-IV ст. и ДВС-синдрома (Мустафина Г.Н., 2009; Смирнова О.В. и соавт., 2011).

В связи с этим выбор наиболее информативной шкалы оценки коморбидности, как для больных ОМЛ моложе 60 лет, так и в возрасте 60 лет и старше, определение роли коморбидности в прогнозировании общей 5-летней выживаемости и выборе варианта терапии, а также характеристика состояния систем иммунитета и гемостаза на всех этапах 5-летнего наблюдения с выделением наиболее информативных показателей для прогнозирования тяжелых ИО, рецидива заболевания, ГС III-IV ст. и ДВС-синдрома являются возможными направлениями повышения эффективности терапии больных ОМЛ.

Цель исследования

Повысить эффективность терапии больных ОМЛ путем персонализации интенсивности лечебного пособия с помощью усовершенствования комплексного подхода к прогнозированию выживаемости и осложнений на основании анализа коморбидности и показателей систем иммунитета и гемостаза.

Задачи исследования

1. Оценить уровень коморбидности у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше, выделить шкалу определения индекса коморбидности, позволяющую наиболее корректно стратифицировать больных на группы риска.
2. Определить роль коморбидной патологии в прогнозировании 5-летней ОВ у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше.
3. Установить значение индекса коморбидности как одного из факторов, определяющего выбор интенсивности лечебного пособия для больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет.
4. Проанализировать состояние иммунной системы у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше на этапах первичной диагностики заболевания, терапии (индукции, консолидации, поддерживающей терапии) и 5-летнего наблюдения.
5. Охарактеризовать частоту и структуру тяжелых ИО у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше на этапах терапии (индукции, консолидации, поддерживающей терапии) и 5-летнего наблюдения, выделить наиболее информативные показатели иммунитета для прогнозирования развития тяжелых ИО.
6. Охарактеризовать частоту и структуру ранних и поздних рецидивов заболевания у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше, выделить наиболее информативные показатели иммунитета для прогнозирования развития рецидива заболевания.
7. Проанализировать состояние системы гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше на этапах первичной диагностики заболевания, терапии (индукции, консолидации, поддерживающей терапии) и 5-летнего наблюдения.
8. Охарактеризовать частоту и структуру клинических проявлений, связанных с нарушениями в системе гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше на этапах терапии (индукции, консолидации, поддерживающей терапии) и 5-летнего наблюдения, выделить наиболее информативные показатели гемостаза для прогнозирования ГС III-IV ст. и ДВС-синдрома.

Научная новизна

1. Получены новые данные о коморбидной патологии у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше.
2. Впервые выделены шкалы определения индекса коморбидности, позволяющие наиболее корректно стратифицировать больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше на группы риска.
3. Определено значение индекса коморбидности как одного из факторов, определяющего выбор интенсивности лечебного пособия для больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет.
4. Впервые проведено комплексное исследование системы иммунитета у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше на этапах первичной

диагностики заболевания, терапии (индукции, консолидации, поддерживающей терапии) и 5-летнего наблюдения.

5. Получены новые данные о частоте и структуре тяжелых ИО и рецидивов заболевания у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше на этапах терапии (индукции, консолидации, поддерживающей терапии) и 5-летнего наблюдения, выделены наиболее информативные показатели иммунитета для прогнозирования развития данных осложнений.

6. Впервые проведено комплексное исследование состояния системы гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше на этапах первичной диагностики заболевания, терапии (индукции, консолидации, поддерживающей терапии) и 5-летнего наблюдения.

7. Получены новые данные о частоте ГС III-IV ст. и ДВС-синдрома у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше на этапах терапии (индукции, консолидации, поддерживающей терапии) и 5-летнего наблюдения, выделены наиболее информативные показатели гемостаза для прогнозирования развития данных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования определены наиболее информативные шкалы оценки коморбидности для больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше.

Обоснован и предложен вариант использования уровня коморбидности как одного из факторов для выбора терапии у больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет.

На основании результатов исследования системы иммунитета у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше выделены наиболее информативные показатели для определения группы риска развития тяжелых ИО и рецидивов с применением диагностической модели в виде набора линейных классификационных функций (ЛКФ) для каждой возрастной группы.

На основании результатов исследования системы гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше выделены наиболее информативные показатели для определения группы риска развития ГС III-IV ст. и ДВС-синдрома с применением диагностической модели в виде набора ЛКФ для каждой возрастной группы.

Полученные данные о состоянии систем иммунитета и гемостаза у больных ОМЛ не только расширяют знания о патогенезе развития осложнений, но и могут послужить основой для дальнейших научно-исследовательских направлений.

Методология и методы исследования

Работа является клиническим, многоцентровым, ретро- и проспективным исследованием, решающим проблему определения роли коморбидной патологии и состояния систем иммунитета и гемостаза в терапии больных ОМЛ. Выполнение исследования включало в себя обследование больных ОМЛ, которые находились на программной терапии и наблюдались в течение 5 лет от момента верификации диагноза, с применением трех шкал оценки коморбидности, а также современных методов оценки состояния систем иммунитета и гемостаза.

Положения, выносимые на защиту

1. Методы оценки коморбидной патологии являются интегральными показателями оценки состояния органов и систем у больных ОМЛ с сопутствующими заболеваниями, а уровень коморбидности имеет высокую прогностическую ценность и практическую значимость.

2. Состояние систем иммунитета и гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше зависит от активности опухолевого процесса и интенсивности проводимой противоопухолевой терапии, и определяет частоту и структуру тяжелых ИО и клинических проявлений, связанных с нарушениями в системе гемостаза.

4. Показатели системы иммунитета, выделенные в ходе комплексного анализа, позволяют определить группы риска развития тяжелых ИО и рецидива заболевания у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше.

5. Показатели системы гемостаза, выделенные в ходе комплексного анализа, позволяют определить группы риска развития ГС III-IV ст. и ДВС-синдрома у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше.

Степень достоверности и обоснованности результатов исследования

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточным числом больных с диагнозом ОМЛ как в возрастной группе моложе 60 лет ($n = 216$), так и в возрасте 60 лет и старше ($n = 192$), длительностью наблюдения (5 лет), адекватным набором оцениваемых показателей, использованием современных методов исследования и статистических программ для обработки данных, соответствующих цели и задачам исследования.

Реализация и внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в учебном процессе, лечебной и научной деятельности клиники и кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» МО РФ. Полученные данные включены в учебные программы подготовки в ординатуре по специальности «Гематология», для специалитетов, адъюнктуры и дополнительного профессионального образования ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» МО РФ.

Апробация результатов исследования

Основные положения, материалы и результаты работы доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, июнь 2014 г.), Всеармейской юбилейной конференции, посвященной 140-летию со дня рождения А.А. Максимова «От унитарной теории кроветворения до трансплантации костного мозга» (Санкт-Петербург, октябрь 2014 г.), Российско-Китайской научно-практической конференции по медицинской микробиологии и клинической микологии: XVIII Кашкинские чтения (Санкт-Петербург, июнь 2015 г.), IV Евразийском гематологическом форуме (Санкт-Петербург, март 2016 г.), Юбилейной научно-практической конференции посвященной 180-летию кафедры факультетской

терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова: «Кафедра факультетской терапии: сохраняя традиции Боткинской школы» (Санкт-Петербург, октябрь 2016 г.), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы высокотехнологичной помощи в терапии» (Санкт-Петербург, 2017 г.), XII Всероссийская научно-практическая конференция: «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, апрель 2018 г.).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 25 научных работы, в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования и определены основные методы исследования. Автор принимал непосредственное участие в отборе больных для исследования, организовывал обследование по программе диссертационной работы, участвовал в лечебно-диагностическом процессе больных ОМЛ, которые находились на обследовании и лечении в клинике факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» МО РФ, клиническом отделении гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга с блоком интенсивной терапии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», гематологическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница № 15» и гематологическом отделении ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», самостоятельно анализировал полученные данные и проводил статистическую обработку результатов исследований, осуществлял подготовку полученных данных к опубликованию.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 382 страницах машинописного текста и состоит из общей характеристики работы, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, глав, содержащих результаты собственных исследований, обсуждения и анализа полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована 63 таблицами и 71 рисунком. Библиография включает 383 источника, из которых 101 отечественный и 282 зарубежный источник.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Научная работа выполнена на базе гематологических стационаров города Санкт-Петербурга: клиника факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; клиническое отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга с блоком интенсивной терапии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России» (руководитель отделения старший научный сотрудник к.м.н. Волошин С.В.); гематологическое отделение

СПб ГБУЗ «Городская больница № 15» (заведующая отделением Карягина Е.В.), гематологическое отделение ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» (заведующая отделением к.м.н. Успенская О.С.).

Исследование включало 408 больных с диагнозом ОМЛ, которые находились на программной терапии и наблюдались в вышеуказанных гематологических стационарах в течение 5 лет от момента верификации диагноза.

В проспективный анализ было включено 208 больных, наблюдавшихся с 2010 по 2017 гг., в ретроспективный анализ – 200 больных, наблюдавшихся с 2005 по 2009 гг.

Критериями включения в исследование являлись: диагноз ОМЛ, установленный согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 и 2016 гг. (Vardiman J.W. et al. 2008; Arber D.A. et al. 2016); возраст старше 18 лет; информированное согласие на участие в исследовании; терапия по протоколам противоопухолевой терапии, включенных в исследование.

Критериями исключения из исследования являлись: больные с острым промиелоцитарным лейкозом; добровольный отказ от продолжения программной терапии; развитие осложнений, не позволяющих проводить предусмотренную протоколом противоопухолевую терапию; перевод больного на другой вариант терапии не включенного в исследование.

Все исследования по верификации основного заболевания и его осложнений выполнялись в диагностических лабораториях стационаров, принимавших участие в исследовании. Оценка состояния систем иммунитета и гемостаза выполнялись на базе Центра клинической лабораторной диагностики ФГБ ВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. Заведующий иммунологической лабораторией д.м.н. Никитин В.Ю. Заведующая лабораторией гемостаза к.м.н. Егорова Е.Н.

Проведение исследования было согласовано с этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Характеристика больных ОМЛ по возрасту, полу и общесоматическому статусу

Все больные ОМЛ, в зависимости от возраста, пола и вида проводимой терапии были разделены на две группы – группа 1 и группа 2. Характеристика больных с распределением по возрасту и полу представлена в Таблицах 1, 2.

Таблица 1 – Характеристика больных ОМЛ по возрасту

Показатель	Группа 1 (n = 216)	Группа 2 (n = 192)
Обязательный возрастной критерий	< 60 лет	≥ 60 лет
Mediana	43,5	69,8
(25% ÷ 75%)	19,6 ÷ 56,7	61,3 ÷ 81,4

Таблица 2 – Характеристика больных ОМЛ по полу

Показатель	Группа 1 (n = 216)		Группа 2 (n = 192)	
	абс.	%	абс.	%
мужчины	117	54,2	109	56,8
женщины	99	45,8	83	43,2

Оценка ОСС больных ОМЛ проводилась по шкале ECOG (Oken M.M. et al., 1982) (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика общесоматического статуса больных ОМЛ по шкале ECOG

Показатель		Группа 1 (n = 216)		Группа 2 (n = 192)		ОШ (95% ДИ)	p – уровень
		абс.	%	абс.	%		
Статус ECOG, баллы	0	15	6,9	6	3,1	2,3 (0,88–6,1)	0,08
	1	71	32,9	41	21,4	1,8 (1,2–2,8)	0,01
	2	105	48,6	102	53,1	0,83 (0,57–1,23)	0,36
	3	25	11,6	43	22,4	0,45 (0,27–0,78)	0,004
	4	–	–	–	–	–	–

Коморбидность у больных ОМЛ оценивалась с использованием шкал Hematopoietic Cell Transplant Specific Comorbidity Index (HCT-CI), Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) и Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). В зависимости от суммы набранных баллов по шкале HCT-CI больные делились на 3 группы по уровню коморбидности: 0 баллов – низкий; 1–2 балла – промежуточный; более 2 баллов – высокий (Sorrer, M.L. et al., 2005). По результатам оценки по шкале ACE-27 больные распределялись на четыре группы по уровню коморбидности: 0 баллов – отсутствует коморбидность; 1 балл – легкий; 2 балла – умеренный; 3 балла – тяжелый (Piccirillo J.F., 2003). При применении шкалы CIRS-G все больные по уровню коморбидности делились на три группы: 0 баллов – низкий; 1–6 баллов – средний; более 6 баллов – высокий (Miller, M., Towers A., 1991).

Морфологический вариант ОМЛ верифицировался на основании морфологического и цитохимического исследования периферической крови и костного мозга, а также иммунофенотипирования клеток костного мозга. Для распределения больных на группы применялась Франко-Американо-Британская (ФАБ) классификация. Цитогенетические исследования выполнялись с помощью стандартного GTG-метода. Прогностический вариант кариотипа определялся согласно рекомендациям Европейского общества по изучению лейкозов (Döhner H. et al., 2017). Исследование клеточного состава периферической крови выполнялось на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex KX-21» (Япония).

Характеристика больных ОМЛ по морфологическим признакам заболевания представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика больных ОМЛ по морфологическим признакам заболевания

Показатель	Группа 1 (n = 216)		Группа 2 (n = 192)	
	абс.	%	абс.	%
ФАБ-вариант				
М 0	36	16,7	48	25,0
М 1	56	25,9	43	22,4
М 2	62	28,7	60	31,3
М 4	35	16,2	24	12,5
М 5	22	10,2	17	8,9
М 6	1	0,5	–	–
Количество лейкоцитов в периферической крови до начала терапии, $\times 10^9/\text{л}$				
< 50	122	56,5	129	67,2
50–70	66	30,6	45	23,4
> 70	28	13,0	18	9,4
Количество бластов в костном мозге до начала терапии, %				
< 30	120	55,6	121	63,0
30–50	67	31,0	50	26,0
> 50	29	13,4	21	10,9
Группа цитогенетического прогноза				
благоприятный	46	21,3	30	15,6
промежуточный	134	62,0	91	47,4
неблагоприятный	36	16,7	71	37,0

Характеристика протоколов противоопухолевой терапии у больных ОМЛ

Выбор терапевтической тактики осуществлялся в соответствии с действующими российскими и международными рекомендациями (Савченко В.Г. и соавт., 2014). Эффективность терапии оценивали по критериям международной рабочей группы (Cheson B.D. et al., 2003).

В группу 1 были включены больные с диагностированным ОМЛ моложе 60 лет, находившиеся на программной терапии, которая включала в себя

1–2 курса индукции и 2–3 курса высокодозной консолидации. В качестве индукционного курса использовали стандартный курс по схеме «7 + 3», состоящий из цитарабина ($200 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки}$, 1–7 дни) в сочетании антрациклиновыми антибиотиками – даунорубицином ($45\text{--}60 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки}$, 1–3 дни) или идарубицином ($12 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки}$, 1–3 дни) или митоксантроном ($12 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки}$, 1–3 дни). При отсутствии ответа на терапию после 1-го курса проводили 2-й курс по аналогичной схеме «7 + 3». У некоторых больных проводили усиление цитостатической нагрузки путем включения в схему этопозида ($75\text{--}100 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки}$, 1–5 / 1–7 / 17–21 дни). Курсы консолидации состояли из цитарабина в «высоких» дозах ($2\text{--}3 \text{ г/м}^2$ каждые 12 часов, 1–5 день или 1,3 и 5 дни) в сочетании с антрациклиновыми антибиотиками (идарубицин $12 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки}$ или даунорубицин $45\text{--}60 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки}$ или митоксантрон $12 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки}$, 3–5 дни).

В зависимости от варианта проведения поддерживающей терапии больные ОМЛ группы 1 были поделены на подгруппу больных ($n=102$) с проведением 6 курсов по протоколу «5 + 5» и больных ($n=114$), которые ее не получали. Курс «5 + 5» состоял из применения цитарабина ($100 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в}$ или $100 \text{ мг/м}^2 \text{ п/к} / \text{сутки}$, 1–5 дни) и 6-меркаптопурина ($120 \text{ мг/м}^2 \text{ внутрь} / \text{сутки}$, 1–5 дни) с интервалом между курсами 28 дней.

В группу 2 были включены больные ОМЛ в возрасте 60 лет и старше. Вариант лечения данной группы больных определялся возрастом и ОСС пациента. Больным ОМЛ группы 2 в возрасте 60–69 лет при условии сохранного ОСС ($\text{ECOG} \leq 2$ балла) терапия проводилась по одному из вариантов без использования в консолидации цитарабина в «высоких» дозах либо: а). стандартная терапия по протоколу «7 + 3» (3 курса индукции / консолидации) с последующей поддерживающей терапией по ротируемым программам «5 + 2» состоящей из цитарабина ($200 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки}$, 1–5 дни) и даунорубицина ($30 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки}$, 1–2 дни), «5 + Ц» состоящей из цитарабина ($100 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в}$ каждые 12 часов в 1–5 дни) и циклофосфана ($600 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки}$, 1 день) и «5 + М» состоящей из цитарабина ($200 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки}$, 1–5 дни) и меркаптопурина ($60 \text{ мг/м}^2 \text{ внутрь} / \text{сутки} / 1\text{--}5 \text{ дни}$) в течение 3 лет от момента достижения ремиссии; б). терапия по протоколу «ОМЛ-2000», включающую в себя 2 курса стандартной терапии по протоколу «7 + 3» (индукция) и 3 курса консолидации по схеме «5 + 1», состоящей из цитарабина ($200 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки} / 1\text{--}5 \text{ дни}$) и даунорубицина ($45 \text{ мг/м}^2 / \text{сутки} / 1 \text{ день}$) с интервалом 28–35 дней. После завершения консолидационной терапии в течение двух лет всем больным проводилась поддерживающая терапия по схемам «5 + 1» (Савченко В.Г. и соавт., 2014). Варианты терапии у больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет по данным протоколам лечения условно обозначались как терапия стандартной интенсивности (ТСИ) или программа ТСИ ($n=80$).

Больным ОМЛ группы 2 в возрасте 60–70 лет при условии неудовлетворительного ОСС ($\text{ECOG} > 2$ балла), а также больным старше 70 лет терапия проводилась по программе малые дозы цитарабина (МДЦ) состоящей из цитарабина ($20 \text{ мг/м}^2 \text{ п/к} / \text{сутки}$) с интервалом 21–28 дней в течение трех лет от момента достижения ремиссии ($n=112$).

Методы исследования системы иммунитета и гемостаза, диагностики инфекционных осложнений

Для больных ОМЛ выделены этапы наблюдения, сформированные подгруппы и определены следующие временные интервалы проведения исследований: этап первичной диагностики заболевания, этапы проведения курсов индукции; этапы проведения курсов консолидации; этапы проведения курсов поддерживающей терапии; этап рецидива заболевания; этапы ежегодного наблюдения в течение 5-летнего периода.

Исследование показателей иммунитета и гемостаза выполнялось перед началом одного из курсов терапии, проводимых на этапе (на выбор исследователя) или однократно (на выбор исследователя) в течение длительного этапа наблюдения. Оценка ИО и клинических проявлений нарушений в системе гемостаза (КПНГ) проводилась за каждый этап после его завершения.

Контрольные группы (ГК) были сформированы при профилактических осмотрах на базе ЦКДП ФГБ ВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. Для больных ОМЛ группы 1 – 100 человек моложе 60 лет, а для больных ОМЛ группы 2 – 100 человек в возрасте 60 лет и старше.

Анализ количественного состава субпопуляций лимфоцитов выполняли на проточном цитометре Cytomics FC 500 («Beckman Coulter», США) с применением комбинаций прямых моноклональных антител (CD45 / CD4 / CD8 / CD3 / CD25, CD45 / CD16⁺56 / CD19 / CD3 / HLA-DR, CD45RA / CD45RO / CD4 / CD45, CD8 / CD38 / CD3 / CD45) и изотипических контролей той же фирмы.

Определение сывороточных иммуноглобулинов классов М, G и А (Ig M, Ig G и Ig A) проводили по методу Манчини (G. Mancini et al., 1965). Высокомолекулярные, среднемолекулярные и низкомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК в.м., ЦИК ср.м. и ЦИК н.м.) исследовали по методу Ю.А. Гриневича и А.Н. Алферова (Гриневич Ю.А., Алферов А.Н., 1981). Сывороточный уровень фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10), интерферона- α (ИФН- α), интерферона- γ (ИФН- γ) исследовали с использованием иммуноферментных тест-систем («Цитокин», «Протеиновый контур», Россия). Оценка функционального состояния Т-лимфоцитов проводили по результатам реакции торможения миграции лейкоцитов с Т-клеточными митогенами, в качестве которых использовали фитогемагглютенином и конканавалином А по методике Дж. Бендиксен и соавт. (Бендиксен Дж. и соавт., 1980) в модификации В.Г. Морозова и В.Х. Хавинсона (Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., 1980). Определение параметров фагоцитарной способности нейтрофилов крови, такие как фагоцитарный показатель, фагоцитарное число и показатель завершенности фагоцитоза выполняли по методу Н.В. Васильева и соавт. (Васильев Н.В. и соавт., 1972) в модификации В.Г. Морозова и В.Х. Хавинсона (Морозов В.Г. и Хавинсон В.Х., 1980).

Исследование гликопротеиновых рецепторов IIb / IIIa (GP IIb/IIIa) и белка Р-селектина (CD 62P) на поверхности тромбоцитов выполняли на проточном

цитофлуориметре «Cytomics FC 500» (Beckman Coulter, США) с применением 4-цветной комбинации моноклональных антител CD61-FITC / CD62P-PE / CD41-PC5 / CD45-PC7 той же фирмы. Оценку количества GP IIb / IIIa на поверхности тромбоцитов осуществляли по показателю средней интенсивности флуоресценции (MFI) до и после индукции 10 мкм аденозиндифосфатом (АДФ) (Sigma-Aldrich, США). Экспрессия CD 62P на поверхности тромбоцитов определялась как доля клеток, меченых CD 62P-PE, до и после индукции 10 мкм АДФ (Сироткина О.В. и соавт., 2010). Также рассчитывался процент увеличения тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD62P после стимуляции АДФ и процент увеличения количества рецепторов GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов после стимуляции АДФ. Функциональная активность тромбоцитов исследовалась на оптическом агрегометре AggRam (Helena BioSciences Europe, Великобритания) с помощью индукторов агрегации этой же фирмы: АДФ (10 мкм / мл), коллаген (10 мкг / мл), ристоцетин (15 мг / мл) с определением степени максимальной агрегации (Max,%), времени её достижения (T max, с), угла наклона кривой (Slope, град) и времени задержки реакции (Lag, с).

Стандартными, лабораторными методами исследовались активность протромбина по Квику, активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время, тромбиновое время, антиромбин III, активность протеина С, активность протеина S, активность плазминогена, концентрация фибриногена, концентрация d-димера, концентрация растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК), активность фактора VIII, концентрации антигена фактора Виллебранда (ФВ).

Среди тяжелых ИО были выделены следующие основные группы по этиологическому фактору, патогенетическому механизму и преимущественной локализации инфекционного процесса: кожа и мягкие ткани (КМТ) (фурункулез, рожа, карбункул, гидраденит, абсцесс, флегмона, мионекроз, пиомиозит, некротический фасциит, инфицированные трофические язвы и пролежни); ротовая полость (стоматит, периодонтит, фарингит); легкие-бронхи (пневмонии, бронхиты); параректальная клетчатка (острый парапроктит, хронический парапроктит, инфицированные анальные трещины, геморрой); желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (некротическая энтеропатия, псевдомембранозный колит); мочеполовая система (МПС) (пиелонефрит, цистит, уретрит); ЛОР-органы (синусит, хронический тонзиллит, ангина); инвазивный микоз (ИМ) с поражением легких, центральная нервная система (ЦНС), придаточные пазухи носа (ППН); сепсис и септический шок; локальное и генерализованное поражение вирусного генеза. Степень тяжести оценивалась в соответствии с критериями ВОЗ для конкретного ИО. В исследовании анализировались ИО тяжелой степени тяжести.

Статистические методы

Статистический анализ данных, сформированных в пакете электронных таблиц MSExcel 2013, проводился с помощью программ Statistica 10.0 и SPSS Statistics 25. Полученные данные в таблицах и тексте представлены в виде медианы, 25 и 75 квартилей (Me, Q 25–Q 75), процентах и абсолютных величинах.

Для проверки гипотезы нормальности распределения случайной величины в сравниваемых группах применялись критерии Колмогорова-Смирнова ($n > 50$) и W-тест Шапиро-Уилка ($n > 50$). Для определения значимости различия между двумя независимыми выборками при непараметрическом распределении применяли U-критерий Манна-Уитни. Различие считалось достоверным при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$). Анализ взаимосвязей проводился методом непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Оценка значимости частот распределения, изучаемых признаков в группах, проводилась с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Оценка вероятности наступления события рассчитывалась по показателям отношения шансов по четырехпольной таблице, с определением 95% доверительного интервала по методу Woolf. Дискриминантный анализ, выполнялся с использованием пошагового метода (F-критерий Фишера). Расчет 5-летней ОВ у больных ОМЛ проводился по кривым выживаемости, построенных по методу Каплана-Мейера с последующим сравнением с применением критерия log-rang. Значимость факторов, влияющих на 5-летнюю ОВ, определяли с помощью однофакторного и многофакторного регрессионный анализ Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика коморбидной патологии и ее роль в прогнозировании 5-летней ОВ у больных ОМЛ

В процессе исследования установлено, что коморбидность у больных ОМЛ моложе 60 лет по сравнению с больными в возрасте 60 лет и старше характеризовалась преобладанием процента больных со средним уровнем оценки коморбидности и меньшим количеством больных с максимальным уровнем оценки по шкалам НСТ-СІ, SIRS-G, ACE-27 (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика коморбидности у больных ОМЛ

Шкала оценки	Уровень коморбидности, балл	Группа 1 (n = 216)		Группа 2 (n = 192)		ОШ (95% ДИ)	p – уровень
		абс.	%	абс.	%		
НСТ-СІ	Низкий, 0	27	12,5	16	8,3	1,6 (0,82–3,0)	0,17
	Промежуточный, 1–2	151	69,9	114	59,4	1,6 (1,1–2,4)	0,03
	Высокий, > 2	38	17,6	62	32,3	0,45(0,28–0,71)	< 0,001
ACE-27	Отсутствует, 0	38	17,6	26	13,5	1,4 (0,79–2,3)	0,26
	Легкий, 1	87	40,3	59	30,7	1,5 (1,0–2,3)	0,04
	Умеренный, 2	67	31,0	70	36,5	0,78 (0,51–1,2)	0,25
	Тяжелый, 3	24	11,1	37	19,3	0,52(0,31–0,91)	0,02
CIRS-G	Низкий, 0	30	13,9	23	12,0	1,2 (0,66–2,1)	0,57
	Средний, 1–6	131	60,6	97	50,5	1,5 (1,1–2,2)	0,04
	Высокий, > 6	55	25,5	72	37,5	0,57(0,37–0,87)	0,01

Анализ 5-летней ОВ методом Каплана-Мейера показал, что применение для оценки коморбидности шкал НСТ-СІ, SIRS-G и ACE-27 у больных ОМЛ моложе 60 лет, так и в возрасте 60 лет и старше позволяло распределять больных на подгруппы по уровням коморбидности, которые и определяли ОВ у больных ОМЛ.

Шкалы оценки коморбидности, используемые у больных у больных ОМЛ 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-СІ ($\chi^2 = 14,5$, log rank p = 0,001); SIRS-G ($\chi^2 = 13,1$, log rank p = 0,002), ACE-21 ($\chi^2 = 11,9$, log rank p = 0,008).

По результатам показателей χ^2 и log rank p приоритетной шкалой оценки коморбидности у больных ОМЛ моложе 60 лет является шкала НСТ-СІ (Рисунок 1).

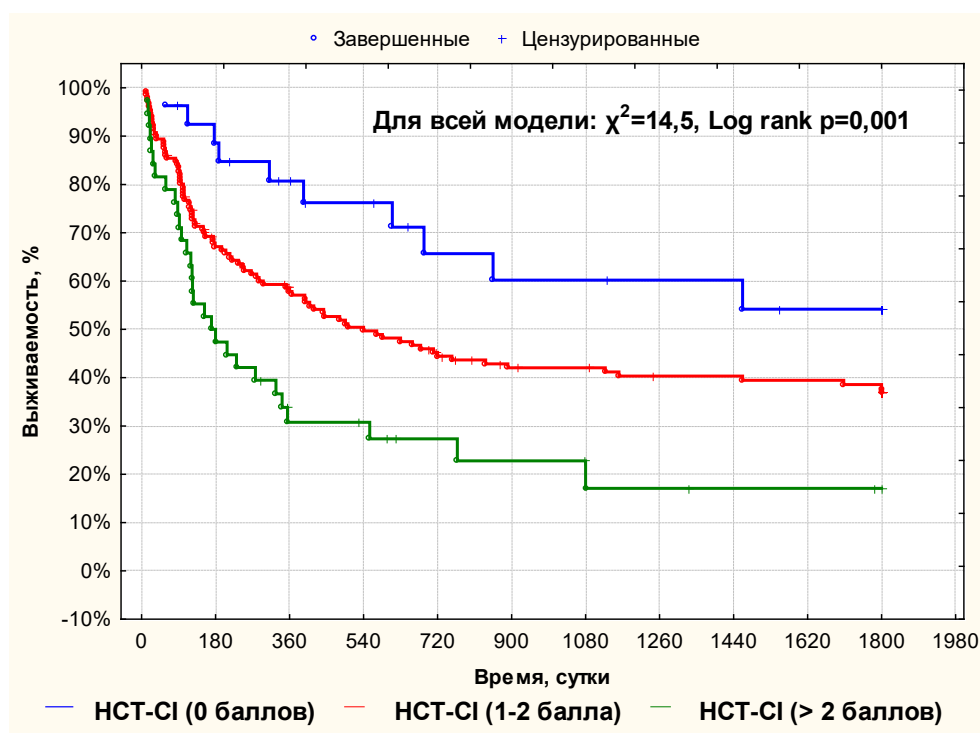


Рисунок 1 – График 5-летней ОВ (Каплан-Мейер) больных ОМЛ моложе 60 лет в зависимости от уровня коморбидности по шкале НСТ-СІ

Шкалы оценки коморбидности, используемые у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше, 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, определяющей 5-летнюю ОВ: ACE-21 ($\chi^2 = 54,1$, log rank p < 0,0001), НСТ-СІ ($\chi^2 = 45,3$, log rank p < 0,0001); SIRS-G ($\chi^2 = 32,7$, log rank p = 0,0001).

По результатам показателей χ^2 и log rank р приоритетной шкалой оценки коморбидности у больных в возрасте 60 лет и старше является шкала ACE-27 (Рисунок 2).

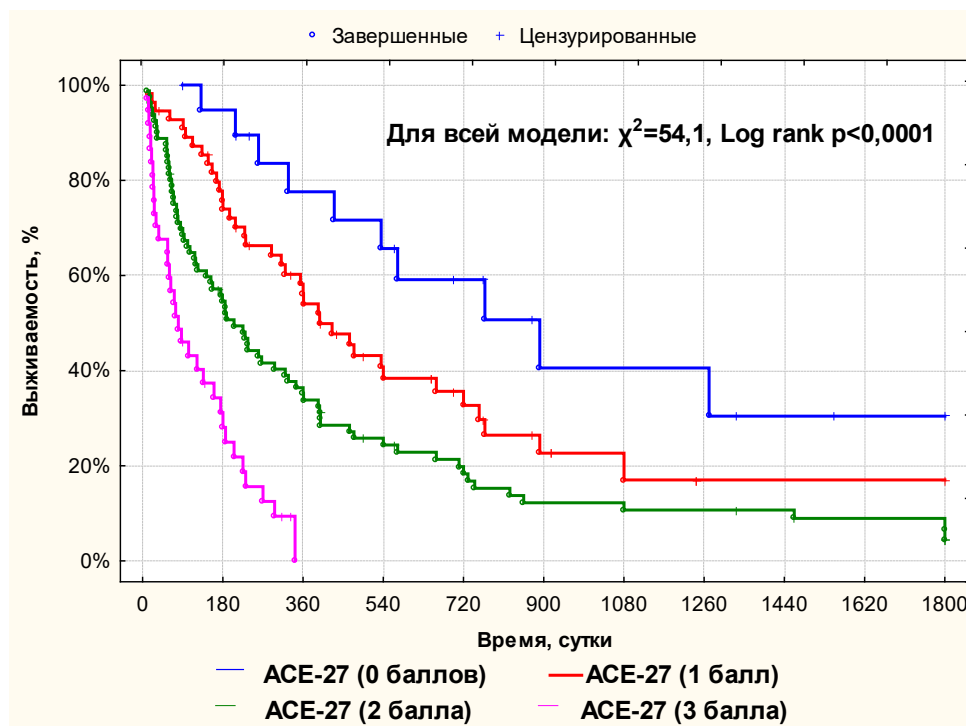


Рисунок 2 – График 5-летней ОВ (Каплан-Мейер) больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше в зависимости от уровня коморбидности по шкале ACE-27

По результатам проведения однофакторного регрессионного анализа Кокса у больных ОМЛ моложе 60 лет уровень коморбидности равный 3 и более баллам по шкале НСТ-СІ являлся значимым, неблагоприятным фактором, ухудшающим 5-летнюю ОВ наряду с группой неблагоприятного цитогенетического прогноза и количеством лейкоцитов в периферической крови до начала терапии более $70 \times 10^9/\text{л}$, а при проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса уровень коморбидности равный 3 и более баллам по шкале НСТ-СІ являлся значимым, неблагоприятным фактором, ухудшающим 5-летнюю ОВ наряду с группой неблагоприятного цитогенетического прогноза и статусом по ECOG равный 3 баллам (Таблица 6).

По результатам проведения однофакторного регрессионного анализа Кокса у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше уровень коморбидности более 1 балла по шкале ACE-27 являлся значимым, неблагоприятным фактором, ухудшающим 5-летнюю ОВ наряду с группой неблагоприятного цитогенетического прогноза, количеством лейкоцитов в периферической крови до начала терапии более $70 \times 10^9/\text{л}$ и статусом по ECOG равный 3 баллам, а при проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса уровень коморбидности более 1 балла по шкале ACE-27 являлся значимым, неблагоприятным фактором, ухудшающим 5-летнюю ОВ наряду с группой неблагоприятного цитогенетического прогноза, возрастом старше 85 лет и статусом по ECOG равный 3 баллам (Таблица 7).

Таблица 6 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса оценки факторов риска, влияющих на 5-летнюю ОВ у больных ОМЛ моложе 60 лет

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p
Вариант поддерживающей терапии						
с ПТ	1			1		
без ПТ	1,18	0,83–1,67	0,37	1,19	0,79–1,77	0,39
Группа цитогенетического прогноза						
благоприятный	1,0			1,0		
промежуточный	1,24	0,79–1,96	0,35	1,33	0,68–2,63	0,41
неблагоприятный	1,83	1,04–3,21	0,03	2,11	1,57–3,56	0,04
Возраст, лет						
18–30	1,0			1,0		
31–45	1,42	0,67–3,01	0,36	1,73	0,73–4,11	0,21
46–60	1,87	0,94–3,7	0,07	2,61	1,17–5,81	0,11
Количество лейкоцитов в периферической крови до начала терапии, $\times 10^9/\text{л}$						
< 50	1,0			1,0		
50–70	1,14	0,78–1,69	0,49	1,59	0,88–2,86	0,13
> 70	1,71	1,03–2,78	0,03	4,88	2,59–8,89	0,07
Количество бластов в костном мозге до начала терапии, %						
< 30	1,0			1,0		
30–50	1,05	0,71–1,56	0,81	0,66	0,37–1,16	0,15
> 50	1,53	0,94–2,51	0,09	0,38	0,13–1,14	0,08
Количество сопутствующих заболеваний у одного больного, n						
0	1,0			1,0		
1	1,01	0,83–1,23	0,71	1,24	0,72–1,42	0,79
> 2	2,22	1,94–5,03	0,68	2,32	1,88–4,84	0,96
Уровень коморбидности по НСТ-СІ, балл						
0	1,0			1,0		
1–2	1,91	0,99–3,67	0,06	1,17	0,53–2,61	0,71
≥ 3	3,51	1,71–7,21	0,001	2,64	1,52–5,13	0,04
Статус по ECOG, баллы						
0–1	1,0			1,0		
2	1,97	1,05–3,71	0,05	1,96	0,84–4,62	0,12
3	3,06	1,56–6,01	0,001	3,12	1,08–9,06	0,04

Таблица 7 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса оценки факторов риска, влияющих на 5-летнюю ОВ у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p
Группа цитогенетического прогноза						
благоприятный	1,0			1,0		
промежуточный	1,06	0,69–1,61	0,81	0,97	0,62–1,52	0,89
неблагоприятный	1,99	1,18–3,33	0,009	1,26	0,71–2,24	0,01
Возраст, лет						
60–70	1,0			1,0		
71–80	1,01	0,76–1,57	0,63	1,73	0,73–4,11	0,21
> 85	1,39	0,84 –2,29	0,21	2,61	1,17–5,81	0,02
Количество лейкоцитов в периферической крови до начала терапии, $\times 10^9/\text{л}$						
< 50	1,0			1,0		
50–70	0,96	0,66–1,39	0,83	1,16	0,38–3,52	0,79
> 70	1,71	1,03–2,85	0,04	3,78	0,49–29,11	0,21
Количество бластов в костном мозге до начала терапии, %						
< 30	1,0			1,0		
30–50	0,86	0,59–1,25	0,44	0,95	0,32–2,83	0,93
> 50	1,36	0,82–2,23	0,23	0,46	0,06–3,27	0,43
Количество сопутствующих заболеваний у одного больного, n						
1–3	1,0			1,0		
4	2,31	1,28–3,68	0,09	2,94	1,32–3,56	0,19
> 5	3,42	1,52–5,22	0,06	4,12	2,88–6,84	0,11
Уровень коморбидности по ACE - 27, балл						
0	1,0			1,0		
1	2,72	1,45–5,09	0,08	2,96	1,31–6,71	0,21
2	4,21	2,28–7,72	0,004	5,89	2,43–14,31	0,01
3	9,11	4,54–18,29	0,001	8,69	3,27–23,07	0,001
Статус по ECOG, баллы						
0–1	1,0			1,0		
2	2,25	1,24–4,08	0,09	1,84	0,37–1,89	0,27
3	4,93	2,61–9,31	0,001	2,33	0,56–3,17	0,003

Роль коморбидности в определении варианта терапии у больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте 60–69 лет

У больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет из-за отсутствия четких критериев для определенного вида противоопухолевой терапии возникают сложности при выборе схемы лечения.

Несмотря на то, что при проведении терапии по программе ТСИ у больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет частота полной ремиссии достигается в большем проценте случаев чем при проведении терапии по программе МДЦ, высокая смертность в период индукции ограничивает использование данной терапии всем больным этой возрастной группы. Следовательно, нужны четкие критерии для определения вида проводимой терапии. Одним из этих критериев может быть уровень коморбидности.

Анализ коморбидности у больных ОМЛ с применением шкалы АСЕ-27 показал, что в возрастной подгруппе 60–69 лет преобладали больные с легким и умеренным уровнем коморбидности – 39,6% (n = 59) и 28,2% (n = 42) больных соответственно (Таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика коморбидности в возрастных подгруппах у больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет

Шкала оценки	Уровень коморбидности, балл	Количество больных (n = 149)	
		абс.	%
АСЕ-27	Отсутствует, 0	26	17,4
	Легкий, 1	59	39,6
	Умеренный, 2	42	28,2
	Тяжелый, 3	22	14,8

Методом Каплана-Мейера были проанализированы результаты лечения больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет в зависимости от вида проводимой терапии и уровня коморбидности, оцениваемой по шкале АСЕ-27 перед началом терапии (Рисунок 3).

У больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет с уровнем коморбидности по шкале АСЕ-27 равным 0 баллам 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) в подгруппе больных, получавших терапию по программе ТСИ ($39,1 \pm 9,1\%$, $1800,0 \pm 338,3$ суток (1136,9–2463,0)), превышали аналогичные показатели подгруппы больных, получавших терапию по программе МДЦ ($15,3 \pm 5,6\%$, $430,0 \pm 77,4$ суток (278,2–581,7)) ($\chi^2 = 6,3$, log rank p = 0,01).

В подгруппе с уровнем коморбидности по шкале АСЕ-27 равным 1 баллу 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) в подгруппе больных, получавших терапию по программе ТСИ ($12,4 \pm 6,7\%$, $535,0 \pm 135,6$ суток (269,3–800,7)), также превышали аналогичные показатели подгруппы больных, получавших терапию по программе МДЦ ($5,4 \pm 2,1\%$, $231,0 \pm 62,1$ суток (109,2–352,8)) ($\chi^2 = 5,3$, log rank p = 0,02).

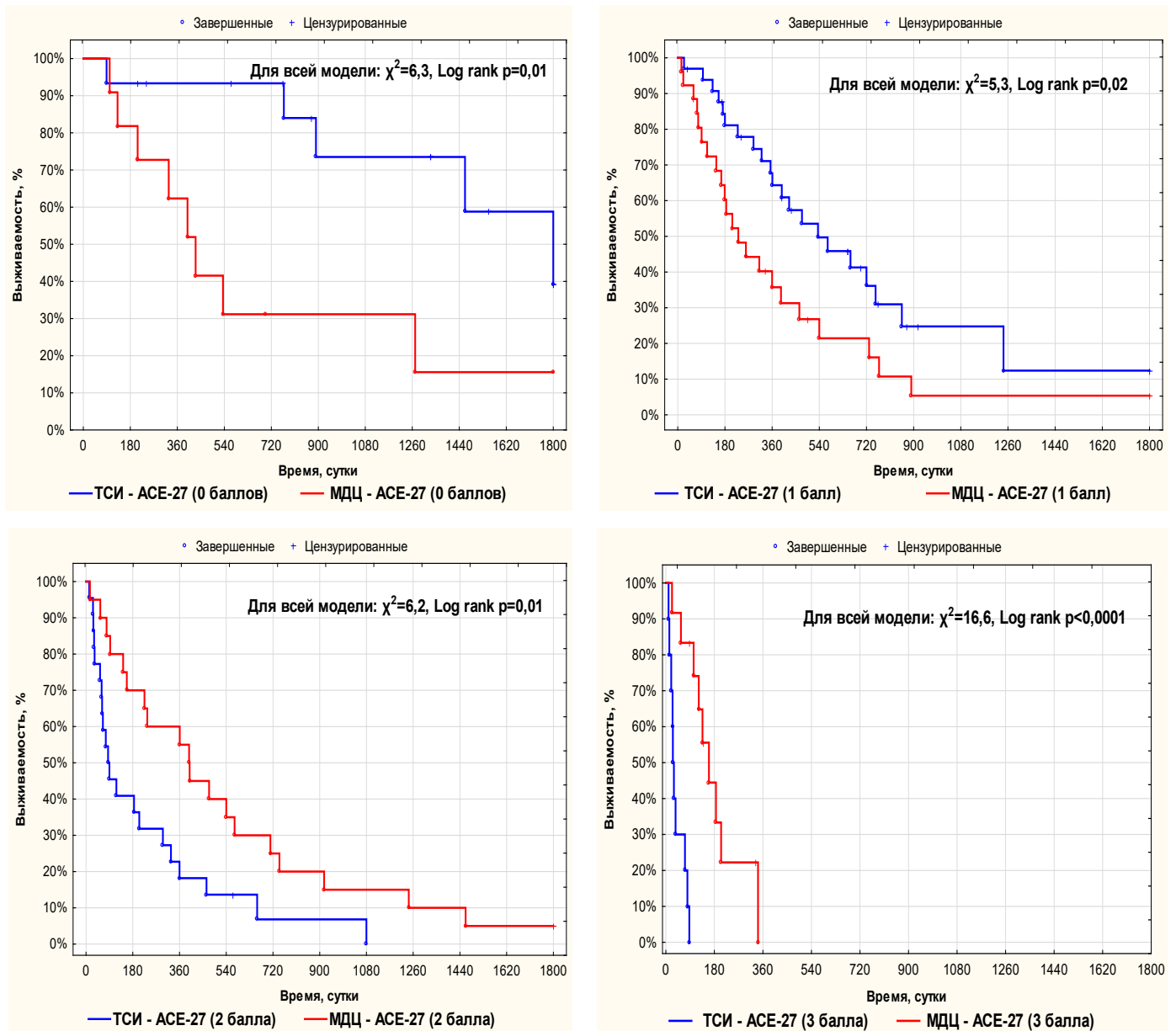


Рисунок 3 – Графики 5-летней ОВ (Каплан-Мейер) больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет в зависимости от вида проводимой терапии и уровня коморбидности по шкале ACE-27

В то же время в подгруппе с уровнем коморбидности по шкале ACE-27 равным 2 баллам 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) в подгруппе больных, получавших терапию по программе ТСИ (5-летняя ОВ не достигнута, $85,0 \pm 30,5$ суток (25,3–144,8)), были ниже аналогичных показателей подгруппы больных, получавших терапию по программе МДЦ ($6,7 \pm 2,8\%$ и $397,0 \pm 42,5$ суток (313,8–480,3)) ($\chi^2 = 6,2$, log rank $p = 0,01$).

В подгруппе с уровнем коморбидности по шкале ACE-27 равным 3 баллам 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) в подгруппе больных, получавших терапию по программе ТСИ (5-летняя ОВ не достигнута, $26,0 \pm 3,9$ суток (18,3–33,8)), также были ниже аналогичных показателей подгруппы больных, получавших терапию по программе МДЦ (5-летняя ОВ не достигнута, $160,0 \pm 33,6$ суток (94,2–225,8)) ($\chi^2 = 6,2$, log rank $p = 0,01$).

У больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет с благоприятным цитогенетическим прогнозом 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) в подгруппе больных, получавших терапию по программе ТСИ ($22,6 \pm 8,8\%$, $1462,0 \pm 426,9$ суток ($625,2$ – $2298,8$)), превышали аналогичные показатели подгруппы больных, получавших терапию по программе МДЦ ($10,4 \pm 9,8\%$, $424,0 \pm 66,8$ суток ($265,4$ – $576,2$)) ($\chi^2 = 4,5$, log rank $p = 0,03$).

В подгруппе больных ОМЛ с промежуточным цитогенетическим прогнозом 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) в подгруппе больных, получавших терапию по программе ТСИ ($19,0 \pm 7,9\%$, $659,0 \pm 157,7$ суток ($349,9$ – $968,1$)), также превышали аналогичные показатели подгруппы больных, получавших терапию по программе МДЦ ($4,7 \pm 2,6\%$, $260,0 \pm 107,3$ суток ($49,6$ – $470,4$)) ($\chi^2 = 4,7$, log rank $p = 0,03$).

При этом в подгруппе больных ОМЛ с неблагоприятным цитогенетическим прогнозом 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) в подгруппе больных, получавших терапию по программе ТСИ (5-летняя ОВ не достигнута, $185,0 \pm 53,7$ суток ($79,8$ – $290,2$)), статистически значимо не различались от подгруппы больных, получавших терапию по программе МДЦ (5-летняя ОВ также не была достигнута, $311,0 \pm 101,6$ суток ($111,9$ – $510,0$)) ($\chi^2 = 1,9$, log rank $p = 0,17$).

У больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет с уровнем оценки ОСС по шкале ECOG равным 0–1 баллу 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) в подгруппе больных, получавших терапию по программе ТСИ ($22,5 \pm 12,5\%$, $917,0 \pm 306,1$ суток ($317,1$ – $1516,9$)), превышали аналогичные показатели подгруппы больных, получавших терапию по программе МДЦ ($7,0 \pm 3,7\%$, $399,0 \pm 149,1$ суток ($99,1$ – $1083,2$)) ($\chi^2 = 4,7$, log rank $p = 0,03$).

В подгруппе больных ОМЛ с уровнем оценки ОСС по шкале ECOG равным 3 баллам 5-летняя ОВ и медиана выживаемости (95% ДИ) в подгруппе больных, получавших терапию по программе ТСИ (5-летняя ОВ не достигнута, $236,0 \pm 161,5$ суток ($36,2$ – $552,5$)), были ниже аналогичных показателей подгруппы больных, получавших терапию по программе МДЦ (5-летняя ОВ не достигнута, $540,0 \pm 132,9$ суток ($279,6$ – $800,4$)) ($\chi^2 = 6,9$, log rank $p = 0,009$).

Следовательно, у больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет с отсутствием коморбидности (0 баллов по шкале ACE-27) или легким уровнем коморбидности (1 балл по шкале ACE-27), с благоприятным или промежуточным цитогенетическим прогнозом и ОСС по шкале ECOG равным 0–1 баллу или 2 баллам предпочтительным вариантом терапии является программа ТСИ, а у больных с умеренным (2 балл по шкале ACE-27) или тяжелым уровнем коморбидности (3 балл по шкале ACE-27) и ОСС по шкале ECOG равным 3 баллам оптимальным вариантом терапии является программа МДЦ.

Полученные данные показывают, что уровень коморбидности целесообразно использовать для определения вида терапии у больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет наряду с цитогенетическим вариантом и ОСС по шкале ECOG и подтверждают высокую прогностическую ценность и практическую значимость применения значений уровня коморбидности у больных ОМЛ.

Состояние системы иммунитета у больных ОМЛ моложе 60 лет и прогнозирование тяжелых ИО и рецидивов

В результате исследования установлено, что на всех этапах у больных ОМЛ моложе 60 лет диагностировался вторичный комбинированный иммунодефицит (Т-, В-, НК- клеточный) при наибольшей степени выраженности на этапах атаки заболевания, проведения курсов индукции и консолидации, а также при возникновении рецидива заболевания.

Наибольшая частота тяжелых ИО у больных ОМЛ моложе 60 лет обнаружена на этапах проведения индукционных курсов (в среднем 47,1%) и при рецидиве заболевания (44,6%). На этапах проведения консолидации, несмотря на тенденцию к снижению, сохранялся высокий уровень частоты тяжелых ИО на уровне 35,6%. В дальнейшем на этапах проведения поддерживающей терапии отмечалось постепенное снижение частоты тяжелых ИО до 24,3% с приближением к уровню контрольной группы на этапах наблюдения (16,7% против 11,0%).

При этом на этапах проведения индукции и консолидации тяжелые ИО в основном были связаны с поражением легких и бронхов, ротовой полости и ИМ при значительной доле септических осложнений. На этапах проведения поддерживающей терапии наблюдалось снижение частоты ИМ и септических осложнений с преобладанием частоты тяжелых ИО, связанных с поражением КМТ, полости рта, легких и бронхов, ЛОР-органов. На этапах наблюдения значительное место среди тяжелых ИО занимали поражения ЛОР-органов, КМТ, легких и бронхов (Таблица 9).

С целью определения прогностических факторов развития тяжелых ИО больные ОМЛ моложе 60 лет были разделены на две подгрупп. Первую подгруппу составляли больные, у которых в процессе лечения и обследования были диагностированы тяжелые ИО – подгруппа «ИО» (n = 85). Во вторую подгруппу включались больные, у которых в процессе наблюдения не были диагностированы тяжелые ИО – подгруппа «без ИО» (n = 78).

Результаты дискриминантного анализа Фишера всех исследуемых показателей гемостаза в модели в модели «ИО – без ИО» у больных ОМЛ моложе 60 лет представлены в Таблице 10.

Полученное уравнение ЛКФ для показателей иммунитета модели «ИО – без ИО» у больных ОМЛ моложе 60 лет имело следующий вид:

$$\begin{aligned} \text{ЛКФ}_{\text{Гр1}}(\text{ИО}) = & -1058,22 + 1041,10 \times X_1 - 2478,39 \times X_2 - 1237,99 \times X_3 + \\ & + 23,74 \times X_4 + 91,45 \times X_5 + 151,88 \times X_6 + 14,39 \times X_7 + 7,45 \times X_8 + 6,66 \times X_9 + \\ & + 82,65 \times X_{10} + 12,32 \times X_{11} + 3,21 \times X_{12} + 337,91 \times X_{13} + 0,76 \times X_{14}; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{ЛКФ}_{\text{Гр1}}(\text{без ИО}) = & -611,12 + 786,48 \times X_1 - 1849,06 \times X_2 - \\ & - 938,41 \times X_3 + 18,41 \times X_4 + 69,63 \times X_5 + 119,60 \times X_6 + \\ & + 10,79 \times X_7 + 5,70 \times X_8 + 5,15 \times X_9 + 61,52 \times X_{10}. \end{aligned}$$

Таблица 9 – Характеристика инфекционных осложнений у больных ОМЛ моложе 60 лет

Локализация инфекционного осложнения	ГК (n = 100)		А / И-1 (n = 216)		И-2 (n = 200)		К-1 (n = 183)		К-2 (n = 177)		К-3 (n = 158)		П-1/3 (n = 150)		П-4/6 (n = 130)		Н-1/2 (n = 108)		Н-3/4 (n = 84)		Н-5 (n = 75)		Р (n = 56)	
	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Всего	11,0	11	48,2	104	46,0	92	37,7	69	35,6	63	33,5	53	24,7	37	23,9	31	17,6	19	15,5	13	17,3	13	44,6	25
p < 0,001 (1–2; 1–3; 1–4; 1–5; 1–6; 1–7; 1–12; 2–7; 2–8; 2–9; 2–10; 2–11; 3–7; 3–8; 3–9; 3–10; 3–11; 4–9; 4–10; 9–12; 10–12; 11–12) p < 0,01(2–6; 5–9; 5–10; 5–11; 6–9; 6–10; 7–12; 8–12); p < 0,05 (1–8; 2–4; 2–5; 3–6; 4–7; 4–8; 4–11; 5–7; 5–8; 6–11)																								
Кожа, мягкие ткани	18,2	2	5,8	6	7,6	7	4,3	3	6,3	4	5,7	3	10,8	4	12,9	4	15,8	3	15,4	2	23,1	3	8,0	2
Ротовая полость	–	–	20,2	21,0	19,6	18,0	23,2	16	23,8	15	22,6	12	16,2	6	16,1	5	10,5	2	7,7	1	–	–	8,0	2
Легкие / бронхи	27,3	3,0	25,0	26,0	19,6	18,0	15,9	11	15,9	10	17,0	9	21,6	8	25,8	8	31,6	6	30,8	4	38,5	5	28,0	7
ЖКТ	–	–	7,7	8,0	6,5	6,0	7,2	5	9,5	6	7,5	4	5,4	2	3,2	1	–	–	–	–	–	–	12,0	3
МПС	18,2	2,0	4,8	5,0	4,3	4,0	2,9	2	4,8	3	3,8	2	8,1	3,0	6,5	2	10,5	2	7,7	1	7,7	1	4,0	1
Параректальная клетчатка	–	–	5,8	6,0	7,6	7,0	7,2	5	6,3	4	3,8	2	8,1	3	12,9	4	5,3	1	7,7	1	7,7	1	4,0	1
ЛОР-органы	27,3	3,0	3,8	4,0	3,3	3,0	5,8	4	3,2	2	3,8	2	10,8	4	9,7	3	15,8	3	23,1	3	15,4	2	12,0	3
ИМ легких	–	–	10,6	11,0	13,0	12,0	13,0	9	11,1	7	15,1	8	5,4	2	3,2	1,0	–	–	–	–	–	–	12,0	3
ИМ ЦНС	–	–	1,0	1,0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ИМ ППН	–	–	–	–	1,1	1,0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Сепсис	–	–	3,8	4,0	3,3	3,0	5,8	4	4,8	3	5,7	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	4,0	1
Септический шок	–	–	2,9	3,0	4,3	4,0	4,3	3	6,3	4	5,7	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	4,0	1
Вирусное поражение (локальное)	9,1	1,0	3,8	4,0	6,5	6,0	4,3	3	3,2	2	7,5	4	8,1	3	6,5	2	5,3	1	7,7	1	–	–	–	–
Вирусное поражение (генерализованное)	–	–	4,8	5,0	3,3	3,0	5,8	4	4,8	3	1,9	1	5,4	2	3,2	1	5,3	1	–	–	7,7	1	4,0	1

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

Таблица 10 – Результаты дискриминантного анализа показателей иммунитета модели «ИО – без ИО» у больных ОМЛ моложе 60 лет

Показатели	Частная λ	F – критерий Фишера	p – критерий
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,383528	88,4055	< 0,0001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,411787	78,5641	< 0,0001
CD56 ⁺ HLA-DR, %	0,45899	64,8282	< 0,0001
CD3 ⁺ CD56 ⁺ , %	0,498215	55,3942	< 0,0001
ФНО- α , пг/мл	0,51653	51,4797	< 0,0001
CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD45 ⁺ , %	0,552145	44,6115	< 0,0001
ИЛ-2, пг/мл	0,553796	44,3146	< 0,0001
CD3 ⁺ TCR $\gamma\delta$ ⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ , %	0,557867	43,5898	< 0,0001
IgG, г/л	0,623137	33,2631	< 0,0001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	0,695841	24,041	< 0,0001
CD19 ⁺ , %	0,710604	22,399	< 0,0001
ЦИК в.м., отн. ед.	0,711904	22,2576	< 0,0001
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,771651	16,2758	0,0002
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,840704	10,4213	0,002

При анализе матрицы установлено, что процент правильных классификаций объектов составлял 91,0%, что свидетельствовало о хорошей разделительной способности данной модели. Подставив в каждое уравнение значение кодов переменной, то есть фактические результаты показателей больного, рассчитывалось уравнение ЛКФ, после чего больного относили к конкретной группе по наибольшему значению.

Больные ОМЛ моложе 60 лет относились к группе риска развития ИО при ЛКФ_{Гр1} (ИО) > ЛКФ_{Гр1} (без ИО), при ЛКФ_{Гр1} (без ИО) > ЛКФ_{Гр1} (ИО) относились к группе больных с низким риском возникновения тяжелых ИО.

Установлено, что у больных с тяжелыми ИО по сравнению с больными без тяжелых ИО наблюдалось статистически значимое снижение показателей количества лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) на 18,8%, CD3⁺CD4⁺ ($\times 10^9/\text{л}$) на 24,6%, CD19⁺ (%) на 35,2%, CD3⁺CD25⁺ ($\times 10^9/\text{л}$) на 33,3% и повышение показателей CD56⁺HLA-DR (%) на 28,1%, CD3⁺56⁺ (%) на 16,9%, ФНО- α на 27,9%, CD4⁺CD25^{bright}CD45⁺ (%) на 33,9%, ИЛ-2 на 32,1%, CD3⁺TCR $\gamma\delta$ ⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺ (%) на 39,1%, Ig G на 10,1%, CD3⁺CD8⁺ (%) на 40,7%, ЦИК в.м. на 21,4%, CD3⁺CD25⁺ ($\times 10^9/\text{л}$) на 36,8%.

Полученные математические модели прогноза тяжелых ИО у больных ОМЛ моложе 60 лет обладают достаточной чувствительностью (86,0%), специфичностью (86,5%) и диагностической эффективностью (86,3%) с допустимой долей ложноотрицательных (14,0%) и ложноположительных ответов (13,5%).

У больных ОМЛ моложе 60 лет наибольшая частота рецидивов заболевания диагностировалась в течение 1-го года от начала терапии (25,9%). При этом в структуре рецидивов преобладало изолированное поражение костного мозга (89,2 %) при меньшей доле комбинированных рецидивов с поражением костного мозга и ЦНС (5,4%), костного мозга и КМТ (3,6 %), а также одиночных экстрамедуллярных рецидивов (1,7%).

С целью определения прогностических факторов развития рецидива больные ОМЛ моложе 60 лет были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили больные, у которых в процессе лечения и наблюдения был диагностирован рецидив заболевания – подгруппа «Рецидив» (n = 56). Во вторую подгруппу включались больные, у которых в процессе наблюдения не был диагностирован рецидив заболевания – подгруппа «без Рецидива» (n = 67).

Результаты дискриминантного анализа Фишера всех исследуемых показателей гемостаза в модели «Рецидив – без Рецидива» у больных ОМЛ моложе 60 лет представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты дискриминантного анализа показателей иммунитета модели «Рецидив – без Рецидива» у больных ОМЛ моложе 60 лет

Показатели	Частная λ	F – критерий Фишера	p – критерий
CD3 ⁻ CD56 ⁺ , %	0,54	48,3	p < 0,0001
CD3 ⁺ – Т-лимфоциты, х 10 ⁹ /л	0,59	37,8	p < 0,0001
CD56 ⁺ HLA-DR, %	0,63	32,6	p < 0,0001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , х 10 ⁹ /л	0,65	30,8	p < 0,0001
CD3 ⁺ CD56 ⁺ , %	0,66	29,3	p < 0,0001
ФНО- α , пг/мл	0,67	27,8	p < 0,0001
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , х 10 ⁹ /л	0,72	24,6	p < 0,0001
ИЛ-8, пг/мл	0,79	15,0	0,0002
CD3 ⁻ CD25 ⁺ , %	0,82	12,3	0,0008
ИЛ-1 β , пг/мл	0,84	11,7	0,001
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁺ , %	0,85	10,1	0,002
CD3 ⁺ CD8 ^{bright} CD38 ⁺ , %	0,85	9,7	0,002
ИЛ-6, пг/мл	0,88	7,2	0,009177
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , х 10 ⁹ /л	0,92	4,8	0,031791

Полученное уравнение ЛКФ для показателей иммунитета модели «Рецидив – без Рецидива» у больных ОМЛ моложе 60 лет имело следующий вид:

$$\text{ЛКФ}_{\text{Гр1}} (\text{Рецидив}) = -201,339 + 5,078 \times X_1 - 3,687 \times X_2 + 2,212 \times X_3 + 4,044 \times X_4 + \\ + 2,179 \times X_5 + 0,712 \times X_6 + 5,912 \times X_7 + 212,437 \times X_8 - 8,187 \times X_9 + 5,263 \times X_{10} + \\ + 0,979 \times X_{11} + 0,411 \times X_{12} + 78,427 \times X_{13} + 0,242 \times X_{14};$$

$$\text{ЛКФ}_{\text{Гр1}} (\text{без Рецидива}) = -83,7907 + 3,1774 \times X_1 + 1,897 \times X_2 + 1,4118,06 \times X_3 + \\ + 2,4915 \times X_4 + 1,4841 \times X_5 + 0,4609 \times X_6 + 1,245 \times X_7 + 106,4855 \times X_8 - 4,8055 \times X_9 + \\ + 1,987 \times X_{10} + 0,7190 \times X_{11} + 0,2342 \times X_{12} + 49,2629 \times X_{13} + 0,1439 \times X_{14}.$$

При анализе матрицы установлено, что процент правильных классификаций объектов составлял 93,2%, что свидетельствовало о хорошей разделительной способности данной модели. Подставив в каждое уравнение значение кодов переменной, то есть фактические результаты показателей больного, рассчитывалось уравнение ЛКФ, после чего больного относили к конкретной группе по наибольшему значению.

Больные ОМЛ моложе 60 лет относились к группе риска развития рецидива заболевания при $\text{ЛКФ}_{\text{Гр1}} (\text{Рецидив}) > \text{ЛКФ}_{\text{Гр1}} (\text{без Рецидива})$, при $\text{ЛКФ}_{\text{Гр1}} (\text{без Рецидива}) > \text{ЛКФ}_{\text{Гр1}} (\text{Рецидив})$ относились к группе больных ОМЛ с низким риском возникновения рецидива заболевания.

Установлено, что у больных с рецидивом по сравнению с больными без рецидива заболевания наблюдалось статистически значимое снижение показателей $\text{CD3}^+ \text{T-лимфоцитов}$ ($\times 10^9/\text{л}$) на 36,9%, $\text{CD3}^+ \text{CD25}^+$ (%) на 48,3%, $\text{CD4}^+ \text{CD45RA}^+ \text{CD45RO}^+$ (%) на 41,6% и повышение $\text{CD3}^+ \text{CD56}^+$ (%) на 38,6%, $\text{CD56}^+ \text{HLA-DR}$ (%) на 28,1%, $\text{CD3}^+ \text{CD8}^+$ ($\times 10^9/\text{л}$) в 3,2 раза, $\text{CD3}^+ \text{CD56}^+$ (%) в 1,6 раза, ФНО- α в 2,5 раза, $\text{CD3}^+ \text{HLA-DR}^+$ ($\times 10^9/\text{л}$) на 38,9%, ИЛ-8 в 1,9 раза, ИЛ-1 β в 2,6 раза, $\text{CD3}^+ \text{CD8}^{\text{bright}} \text{CD38}^+$ (%) на 32,3%, ИЛ-6 в 2,0 раза, $\text{CD3}^+ \text{CD25}^+$ ($\times 10^9/\text{л}$) в 1,6 раза.

Полученные математические модели прогноза развития рецидива заболевания у больных ОМЛ моложе 60 лет обладают достаточной чувствительностью (77,4%), специфичностью (79,6%) и диагностической эффективностью (78,8%) с допустимой долей ложноотрицательных (22,6%) и ложноположительных ответов (20,4%).

Состояние системы иммунитета у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше и прогнозирование тяжелых ИО и рецидивов

На всех этапах у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше диагностировался вторичный комбинированный иммунодефицит (Т-, В-, НК-клеточный) при наибольшей степени выраженности на этапах атаки заболевания, проведения курсов индукции и консолидации, а также при возникновении рецидива заболевания.

Наибольшая частота тяжелых ИО у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше была обнаружена на этапах проведения индукционных курсов (в среднем по периоду 51,5%), а также в период рецидива заболевания (46,9%) (Таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика инфекционных осложнений у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше

Локализация инфекционного осложнения	ГК (n = 100)		А / И-1 (n = 192)		И-2 (n = 174)		К (n = 152)		П-1 (n = 61)		П-2 (n = 37)		П-3 (n = 27)		Н-4/5 (n = 19)		Р (n = 49)	
	1		2		3		4		5		6		7		8		9	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Всего:	16,0	16	53,6	103	49,4	86	41,4	63	34,4	21	32,4	12	33,3	9	26,3	5	46,9	23
	p < 0,001 (1–2; 1–3; 1–4; 1–9); p < 0,01 (1–5); p < 0,05 (1–6; 1–7; 2–4; 2–5; 2–6; 2–8)																	
Кожа, мягкие ткани	18,8	3	6,8	7	5,8	5	6,3	4	9,5	2	8,3	1	11,1	1	20,0	1	13,0	3
Ротовая полость	–	–	22,3	23	24,4	21	22,2	14	9,5	2	–	–	–	–	–	–	8,7	2
Легкие / бронхи	25,0	4	21,4	22	24,4	21	23,8	15	33,3	7	41,7	5	33,3	3	40,0	2	34,8	8
ЖКТ	–	–	7,8	8	7,0	6	4,8	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
МПС	25,0	4	5,8	6	4,7	4	4,8	3	9,5	2	16,7	2	11,1	1	–	–	8,7	2
Параректальная клетчатка	6,3	1	4,9	5	3,5		3,2	2	9,5	2	8,3	1	11,1	1	–	–	4,3	1
ЛОР-органы	18,8	3	3,9	4	5,8	5	6,3	4	9,5	2	16,7	2	22,2	2	20,0	1	8,7	2
ИМ легких	–	–	12,6	13	10,5	9	14,3	9	14,3	3	8,3	1	11,1	1	–	–	8,7	2
ИМ ЦНС	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ИМ ППН	–	–	–	–	1,2		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Сепсис	–	–	2,9	3	4,7	4	4,8	3	–	–	–	–	–	–	–	–	4,3	1
Септический шок	–	–	3,9	4	2,3	2	3,2	2	–	–	–	–	–	–	–	–	4,3	1
Вирусное поражение (локальное)	6,3	1	3,9	4	3,5	3	3,2	2	4,8	1	–	–	–	–	20,0	1	–	–
Вирусное поражение (генерализованное)	–	–	3,9	4	2,3	2	3,2	2	–	–	–	–	–	–	–	–	4,3	1

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

При этом на этапах проведения консолидации, не смотря на тенденцию к снижению, сохранялся высокий уровень частоты тяжелых ИО на уровне 41,4%. В дальнейшем на этапах проведения поддерживающей терапии и наблюдения отмечалось постепенное снижение частоты тяжелых ИО до 33,6% и 26,3%. Большинство тяжелых ИО на этапах проведения индукции и консолидации были связаны с поражением легких и бронхов, ротовой полости и ИМ при значительной доле септических осложнений. На этапах проведения поддерживающей терапии и наблюдения отмечалось снижение частоты ИМ и септических осложнений с преобладанием тяжелых ИО, связанных с поражением легких и бронхов, МПС, КМТ и ЛОР-органов (Таблица 12).

С целью определения прогностических факторов развития тяжелых ИО больные ОМЛ в возрасте 60 лет и старше были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили больные, у которых в процессе лечения и обследования были диагностированы тяжелые ИО – подгруппа «ИО» (n = 91). Во вторую подгруппу включались больные, у которых в процессе наблюдения не были диагностированы тяжелые ИО – подгруппа «без ИО» (n = 84).

Результаты дискриминантного анализа Фишера всех исследуемых показателей иммунитета в модели «ИО – без ИО» у больных ОМЛ возрасте 60 лет и старше представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты дискриминантного анализа показателей иммунитета модели «ИО – без ИО» у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше

Показатели	Частная λ	F – критерий Фишера	p – критерий
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,27	164,04	p < 0,0001
CD19 ⁺ , %	0,34	64,77	p < 0,0001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,36	59,96	p < 0,0001
CD3 ⁺ TCR $\gamma\delta$ ⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁻ , %	0,42	44,76	p < 0,0001
CD3 ⁺ – Т-лимфоциты, x 10 ⁹ /л	0,49	32,87	p < 0,0001
CD3 ⁺ CD56 ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,56	26,79	p < 0,0001
ИЛ-6, пг/мл	0,63	20,27	0,0001
CD3 ⁺ CD8 ^{bright} CD38 ⁺ , %	0,66	17,74	0,0002
ЦИК ср.м., отн. ед.	0,66	17,71	0,0002
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,67	16,72	0,0003
CD3 ⁺ CD56 ⁺ , x 10 ⁹ /л	0,70	14,23	0,0006
ИФН- γ , пг/мл	0,79	12,11	0,001
Ig A, г/л	0,84	6,48	0,015

Полученное уравнение ЛКФ для показателей иммунитета модели «ИО – без ИО» у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше имело следующий вид:

$$\text{ЛКФ}_{\text{Гр2}}(\text{ИО}) = -125,996 + 5,887 \times X_1 + 56,366 \times X_2 - 1,299 \times X_3 + 3,547 \times X_4 - \\ - 2,209 \times X_5 - 1,906 \times X_6 + 0,490 \times X_7 + 1,072 \times X_8 + 1,450 \times X_9 - 25,160 \times X_{10} - \\ - 1,189 \times X_{11} + 0,827 \times X_{12} - 1,020 \times X_{13};$$

$$\text{ЛКФ}_{\text{Гр2}}(\text{без ИО}) = -25,6520 + 1,7775 \times X_1 + 17,2851 \times X_2 - 0,3217 \times X_3 + \\ + 3,547 - 1,485 \times X_4 + 0,989 \times X_5 - 0,2463 \times X_6 + 0,2018 \times X_7 + 0,2809 \times X_8 + \\ + 0,3470 \times X_9 - 4,8993 \times X_{10} - 0,3019 \times X_{11} - 1,587 \times X_{12} + 0,2607 \times X_{13}.$$

При анализе матрицы установлено, что процент правильных классификаций объектов составлял 94,0%, что свидетельствовало о хорошей разделительной способности данной модели. Подставив в каждое уравнение значение кодов переменной, то есть фактические результаты показателей больного, рассчитывалось уравнение ЛКФ, после чего больного относили к конкретной группе по наибольшему значению.

Больные ОМЛ в возрасте 60 лет и старше относились к группе риска развития тяжелых ИО при $\text{ЛКФ}_{\text{Гр1}}(\text{ИО}) > \text{ЛКФ}_{\text{Гр2}}(\text{без ИО})$, при $\text{ЛКФ}_{\text{Гр2}}(\text{без ИО}) > \text{ЛКФ}_{\text{Гр1}}(\text{ИО})$ относились к группе больных ОМЛ с низким риском возникновения тяжелых ИО.

Установлено, что у больных с тяжелыми ИО по сравнению с больными без тяжелых ИО наблюдалось статистически значимое снижение показателей $\text{CD3}^+\text{HLA-DR}^+$ ($\times 10^9/\text{л}$) на 23,8%, CD19^+ (%) на 34,0%, CD3^+ Т-лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) на 43,6%, Ig A на 8,3% и повышение $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ ($\times 10^9/\text{л}$) на 22,4%, $\text{CD3}^+\text{TCR}\gamma\delta^+\text{TCR}\alpha\beta^-$ (%) на 20,2%, $\text{CD3}^+\text{CD56}^+$ ($\times 10^9/\text{л}$) на 33,3%, ИЛ-6 на 41,2%, $\text{CD3}^+\text{CD8}^{\text{bright}}\text{CD38}^+$ (%) на 15,0%, ЦИК ср.м. на 11,3%, $\text{CD3}^+\text{CD25}^+$ ($\times 10^9/\text{л}$) на 37,5%, $\text{CD3}^-\text{CD56}^+$ ($\times 10^9/\text{л}$) на 33,3%, ИФН- γ на 52,4%.

Полученные математические модели прогноза тяжелых ИО у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше обладают достаточной чувствительностью (86,1%), специфичностью (84,6%) и диагностической эффективностью (85,3%) с допустимой долей ложноотрицательных (13,9%) и ложноположительных ответов (15,4%).

У больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше наибольшая частота рецидивов заболевания диагностировалась в течение 1-го года от начала терапии (26,3%). При этом в структуре рецидивов преобладало изолированное поражение костного мозга (89,8%) при меньшей доле комбинированных рецидивов с поражением костного мозга и ЦНС (2,0%), костного мозга и КМТ (4,1%), а также одиночных экстрамедуллярных рецидивов (4,1%).

С целью определения прогностических факторов развития рецидива больные ОМЛ в возрасте 60 лет и старше были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составляли больные, у которых в процессе лечения и наблюдения был диагностирован рецидив заболевания – подгруппа «Рецидив» ($n = 49$). Во вторую подгруппу включались больные, у которых в процессе наблюдения не был диагностирован рецидив заболевания – подгруппа «без Рецидива» ($n = 54$).

Результаты дискриминантного анализа Фишера всех исследуемых показателей гемостаза в модели «Рецидив – без Рецидива» у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Результаты дискриминантного анализа показателей иммунитета модели «Рецидив – без Рецидива» у больных ОМЛ возрасте 60 лет и старше

Показатели	Частная λ	F-критерий Фишера	p – критерий
CD3 ⁻ CD56 ⁺ , %	0,43	50,78	p < 0,0001
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , х 10 ⁹ /л	0,44	51,34	p < 0,0001
CD3 ⁺ CD56 ⁺ , %	0,49	55,20	p < 0,0001
ИЛ-6, пг/мл	0,54	43,82	p < 0,0001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , х 10 ⁹ /л	0,56	40,06	p < 0,0001
CD3 ⁻ CD25 ⁺ , %	0,61	35,78	p < 0,0001
Индекс CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	0,64	29,65	p < 0,0001
ФНО- α , пг/мл	0,71	20,98	p < 0,0001
CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD45 ⁺ , %	0,72	20,00	p < 0,0001
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁺ , %	0,77	15,18	0,0003
ИЛ-4, пг/мл	0,79	13,83	0,0005
CD3 ⁻ CD8 ⁺ , %	0,81	12,34	0,0009
ИЛ-10, пг/мл	0,87	7,67	0,0078

Полученное уравнение ЛКФ для показателей иммунитета модели «Рецидив – без Рецидива» у больных ОМЛ имело следующий вид:

$$\begin{aligned} \text{ЛКФ}_{\text{Гр2}}(\text{Рецидив}) = & -94,824 - 13,547 \times X_1 + 1,657 \times X_2 + 28,473 \times X_3 - \\ & - 95,189 \times X_4 + 2,175 \times X_5 + 0,865 \times X_6 - 10,584 \times X_7 + 0,355 \times X_8 + \\ & + 2,337 \times X_9 + 106,070 \times X_{10} + 3,324 \times X_{11} + 0,328 \times X_{12} + 0,215 \times X_{13}; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{ЛКФ}_{\text{Гр2}}(\text{без Рецидива}) = & -32,0195 + 21,612 \times X_1 - 2,678 \times X_2 + 12,3675 \times X_3 - \\ & - 51,4996 \times X_4 + 1,1365 \times X_5 - 1,756 \times X_6 - 2,5680 \times X_7 + 0,1364 \times X_8 + \\ & + 1,3381 \times X_9 + 19,0694 \times X_{10} + 1,2555 \times X_{11} + 0,1916 \times X_{12} + 0,0296 \times X_{13}. \end{aligned}$$

При анализе матрицы установлено, что процент правильных классификаций объектов составлял 95,4%, что свидетельствовало о хорошей разделительной способности данной модели. Подставив в каждое уравнение значение кодов переменной, то есть фактические результаты показателей больного,

рассчитывалось уравнение ЛКФ, после чего больного относили к конкретной группе по наибольшему значению.

Больные ОМЛ возрасте 60 лет и старше относились к группе риска развития рецидива заболевания при $ЛКФ_{Гр2}(Рецидив) > ЛКФ_{Гр2}(без Рецидива)$, при $ЛКФ_{Гр2}(без Рецидива) > ЛКФ_{Гр2}(Рецидив)$ относились к группе больных ОМЛ с низким риском возникновения рецидива заболевания.

Установлено, что у больных с рецидивом заболевания по сравнению с больными без рецидива наблюдалось статистически значимое снижение показателей $CD3^+CD25^+$ (%) на 26,0%, индекса $CD3^+CD4^+ / CD3^+CD8^+$ на 16,7%, $CD4^+CD45RA^+CD45RO^+$ (%) на 37,1% и повышение $CD3^+CD56^+$ (%) на 5,5%, $CD3^+HLA-DR^+$ ($\times 10^9/л$) на 24%, $CD3^+CD56^+$ (%) на 19,8%, ИЛ-6 в 2,1 раза, $CD3^+CD8^+$ ($\times 10^9/л$) на 30,8%, ФНО- α в 2,5 раза, $CD4^+CD25^{bright}CD45^+$ (%) на 38,8%, ИЛ-4 в 1,7 раза, $CD3^+CD8^+$ (%) на 36,0%, ИЛ-10 в 1,7 раза.

Полученные математические модели прогноза развития рецидива заболевания у больных ОМЛ возрасте 60 лет и старше обладают достаточной чувствительностью (75,0%), специфичностью (76,9%) и диагностической эффективностью (76,0%) с допустимой долей ложноотрицательных (25,0%) и ложноположительных ответов (23,1%).

Прогнозирование ГС III-IV ст. и ДВС-синдрома у больных ОМЛ моложе 60 лет

У больных ОМЛ моложе 60 лет на всех этапах обследования диагностировались нарушения в системе гемостаза, которые характеризовались признаками гипокоагуляции плазменного звена гемостаза, активацией процессов внутрисосудистого свертывания, снижением активности противосвертывающей системы, увеличением активности фибринолиза, снижением количества тромбоцитов. Степень выраженности нарушений гемостаза зависела от активности опухолевого процесса и интенсивности проводимой терапии.

Наибольшая частота клинических проявлений, обусловленных нарушениями в системе гемостаза, обнаружена на этапах атаки заболевания (51,9 %), проведения индукционных курсов (44,0 %) и курсов консолидации (43,9 %), а также при возникновении рецидива заболевания (48,2 %) со снижением на этапах проведения поддерживающей терапии (24,9 %). На этапах наблюдения частота КПНГ у больных моложе 60 лет была сопоставима с ГК (Таблица 15).

С целью определения прогностических факторов развития ГС III-IV ст. больные ОМЛ моложе 60 лет были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили больные, у которых в процессе лечения и обследования был диагностирован ГС III-IV ст. – подгруппа «ГС III-IV ст.» ($n=27$). Во вторую подгруппу включались больные, у которых в процессе наблюдения не был диагностирован ГС III-IV ст. – подгруппа «без ГС III-IV ст.» ($n=29$).

Результаты дискриминантного анализа Фишера всех исследуемых показателей гемостаза в модели «ГС III-IV ст. – без ГС III-IV ст.» у больных ОМЛ моложе 60 лет представлены в Таблице 16.

Таблица 15 – Клинические проявления нарушений в системе гемостаза у больных ОМЛ моложе 60 лет

КПНГ		ГК (n = 100)		А / И-1 (n = 216)		И-2 (n = 200)		К-1 (n = 183)		К-2 (n = 177)		К-3 (n = 158)		П-1/3 (n = 150)		П-4/6 (n = 130)		Н-1/2 (n = 108)		Н-3/4 (n = 84)		Н-5 (n = 75)		Р (n= 56)	
		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12	
		%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Всего		6,0	6	51,9	112	44,0	88	45,9	84	44,6	79	41,1	65	26,0	39	23,8	31	8,3	9	7,1	6	8,0	6	48,2	27
p < 0,001 (1–2; 1–3; 1–4; 1–5; 1–6; 1–7; 1–8; 1–12; 2–7; 2–8; 2–9; 2–10; 2–11; 3–7; 3–8; 3–9; 3–10; 3–11; 3–12; 4–7; 4–8; 4–9; 4–10; 4–11; 5–7; 5–8; 5–9; 5–10; 5–11; 6–9; 6–10; 6–11; 7–9; 7–10; 9–12; 10–12; 11–12); p < 0,01 (6–7; 6–8; 7–11; 7–12; 8–9; 8–10; 8–11; 8–12)																									
Геморрагический синдром	Всего	5,0	5	45,8	99	40,0	80	42,6	78	40,4	74	38,6	61	26,0	39	23,1	30	7,4	8	6,0	5	6,7	5	44,6	25
	I	4,0	4	22,7	49	22,0	44	24,0	44	22,4	41	20,3	32	16,7	25	14,6	19	6,5	7	4,8	4	5,3	4	23,2	13
	II	1,0	1	11,6	25	8,0	16	10,9	20	11,5	21	13,3	21	8,0	12	7,7	10	0,9	1	1,2	1	1,3	1	10,7	6
	III	–	–	8,8	19	8,0	16	6,6	12	4,9	9	3,8	6	1,3	2	0,8	1	–	–	–	–	–	–	8,9	5
	IV	–	–	2,8	6	2,0	4	1,1	2	1,6	3	1,3	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1,8	1
ДВС-синдром		1,0	1	6,0	13	4,0	8	3,3	6	2,7	5	2,5	4	–	–	0,8	1	0,9	1	1,2	1	1,3	1	3,6	2

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

Таблица 16 – Результаты дискриминантного анализа показателей гемостаза модели «ГС III-IV ст. – без ГС III-IV ст.» у больных ОМЛ моложе 60 лет

Показатели	Частная λ	F – критерий Фишера	p – критерий
GP IIb/IIIa-АДФ (+), MFI	0,342416	82,3166	< 0,001
Антиген ФВ, %	0,391327	79,3276	< 0,001
CD 62P-АДФ (+), %	0,402646	77,6752	< 0,001
Ристоцетин Мах, %	0,43567	63,9163	< 0,001
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,462256	54,4631	< 0,001
Протромбин по Квику, %	0,524535	50,5688	< 0,001

Полученное уравнение ЛКФ для показателей гемостаза модели «ГС III-IV ст. – без ГС III-IV ст.» у больных ОМЛ моложе 60 лет имело следующий вид:

$$\text{ЛКФ}_{\text{Гр1 (ГС III-IV ст.)}} = -965,32 + 564,25 \times X_1 + 234,67 \times X_2 - 533,24 \times X_3 - 111 - 194,66 \times X_4 + 561,23 \times X_5 - 76,32 \times X_6;$$

$$\text{ЛКФ}_{\text{Гр1 (без ГС III-IV ст.)}} = -722,34 + 453,45 \times X_1 - 321,64 \times X_2 - 435,12 \times X_3 - 133,53 \times X_4 + 419,52 \times X_5 + 53,73 \times X_6.$$

При анализе матрицы установлено, что процент правильных классификаций объектов составлял 92,3%, что свидетельствовало о хорошей разделительной способности данной модели. Подставив в каждое уравнение значение кодов переменной, то есть фактические результаты показателей больного, рассчитывалось уравнение ЛКФ, после чего больного относили к конкретной группе по наибольшему значению.

Больные ОМЛ моложе 60 лет относились к группе риска развития ГС III-IV ст. при $\text{ЛКФ}_{\text{Гр1 (ГС III-IV ст.)}} > \text{ЛКФ}_{\text{Гр1 (без ГС III-IV ст.)}}$, а при $\text{ЛКФ}_{\text{Гр1 (ГС III-IV ст.)}} < \text{ЛКФ}_{\text{Гр1 (без ГС III-IV ст.)}}$ относились к группе больных ОМЛ с низким риском возникновения ГС III-IV ст.

Установлено, что у больных с ГС III-IV ст. по сравнению с больными без ГС III-IV ст. наблюдалось статистически значимое снижение количества рецепторов GP IIb/IIIa-АДФ (+) на 30,6%, содержания антигена ФВ на 17,0%, экспрессии CD 62P-АДФ (+) на 36,6%, Ристоцитин Мах на 19,3%, количества тромбоцитов на 43,8% и активности протромбина по Квику на 11,8%.

Полученные математические модели прогноза ГС III-IV ст. у больных ОМЛ моложе 60 лет обладают достаточной чувствительностью (82,1%), специфичностью (83,3%) и диагностической эффективностью (82,8%) с

допустимой долей ложноотрицательных (17,9%) и ложноположительных ответов (16,7%).

С целью определения прогностических факторов развития ДВС-синдрома больные ОМЛ моложе 60 лет были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили больные, у которых в процессе лечения и обследования был диагностирован ДВС-синдром – подгруппа «ДВС» (n = 18). Во вторую подгруппу включались больные, у которых в процессе наблюдения не был диагностирован ДВС-синдром – подгруппа «без ДВС» (n = 21).

Результаты дискриминантного анализа Фишера всех исследуемых показателей гемостаза в модели «ДВС – без ДВС» у больных ОМЛ моложе 60 лет представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Результаты дискриминантного анализа показателей гемостаза модели «ДВС – без ДВС» у больных ОМЛ моложе 60 лет

Показатели	Частная λ	F – критерий Фишера	p – критерий
РФМК, мг/мл	0,51	45,2	p < 0,001
d-димер, мкг/мл	0,62	31,9	p < 0,001
ГР IIb/IIIa-АДФ (+), MFI	0,64	29,6	p < 0,001
Фибриноген, г/л	0,65	24,5	p < 0,001
Коллаген Max, %	0,68	23,6	p < 0,001
Протеина C, %	0,72	17,2	p < 0,001

Полученное уравнение ЛКФ для показателей иммунитета модели «ДВС – без ДВС» у больных ОМЛ моложе 60 лет имеет следующий вид:

$$\text{ЛКФ}_{\text{Гр1 (ДВС)}} = -239,432 + 12,2311 \times X_1 + 5,4356 \times X_2 + 7,3243 \times X_3 + 3,8712 \times X_4 + 1,7987 \times X_5 + 198,5432 \times X_6;$$

$$\text{ЛКФ}_{\text{Гр1 (без ДВС)}} = -103,841 + 5,2979 \times X_1 + 3,6179 \times X_2 + 4,5628 \times X_3 + 3,5213 \times X_4 + 1,5716 \times X_5 + 123,6859 \times X_6.$$

При анализе матрицы установлено, что процент правильных классификаций объектов составлял 94,0%, что свидетельствовало о хорошей разделительной способности данной модели. Подставив в каждое уравнение значение кодов переменной, то есть фактические результаты показателей больного, рассчитывалось уравнение ЛКФ, после чего больного относили к конкретной группе по наибольшему значению.

Больные ОМЛ относились к группе риска развития ДВС-синдрома при $\text{ЛКФ}_{\text{Гр1 (ДВС)}} > \text{ЛКФ}_{\text{Гр1 (без ДВС)}}$, а при $\text{ЛКФ}_{\text{Гр1 (ДВС)}} < \text{ЛКФ}_{\text{Гр1 (без ДВС)}}$ относились к группе больных ОМЛ с низким развитием развития ДВС-синдрома.

Установлено, что у больных с ДВС-синдромом по сравнению с больными без ДВС-синдрома наблюдалось статистически значимое повышение содержания РФМК на 34,1%, d-димеров на 48,4%, фибриногена на 21,1%, количества рецепторов GP IIb/IIIa-АДФ (+) на 28,8%, Коллаген Мах на 45,7% и снижение активности протеина С на 14,1%.

Полученные математические модели прогноза ДВС-синдрома у больных ОМЛ моложе 60 лет обладают достаточной чувствительностью (76,9%), специфичностью (78,4%) и диагностической эффективностью (78,1%) с допустимой долей ложноотрицательных (23,1%) и ложноположительных ответов (21,6%).

Прогнозирование ГС III-IV ст. и ДВС-синдрома у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше

У больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше на всех этапах обследования диагностировались нарушения в системе гемостаза, которые характеризовались признаками гипокоагуляции плазменного звена гемостаза, активацией процессов внутрисосудистого свертывания, снижением активности противосвертывающей системы, увеличением активности фибринолиза, снижением количества тромбоцитов. Степень выраженности нарушений гемостаза зависела от активности опухолевого процесса и интенсивности проводимой терапии.

Наибольшая частота клинических проявлений, обусловленных нарушениями в системе гемостаза, обнаружена на этапах атаки заболевания (44,6 %), проведения индукционных курсов (44,3 %) и курсов консолидации (43,4 %), а также при возникновении рецидива заболевания (33,3 %) со снижением на этапах проведения поддерживающей терапии (33,6 %). На этапах наблюдения частота КПНГ у больных в возрасте 60 лет и старше превышала показатель в ГК в 2,1 раза (Таблица 18).

С целью определения прогностических факторов развития ГС III-IV ст. больные ОМЛ в возрасте 60 лет и старше были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили больные, у которых в процессе лечения и обследования был диагностирован ГС III-IV ст. – подгруппа «ГС III-IV ст.» (n = 17). Во вторую подгруппу включались больные, у которых в процессе наблюдения не был диагностирован ГС III-IV степени – подгруппа «без ГС III-IV ст.» (n = 20).

Результаты дискриминантного анализа Фишера всех исследуемых показателей гемостаза в модели «ГС III-IV ст. – без ГС III-IV ст.» у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше представлены в Таблице 19.

Полученное уравнение ЛКФ для показателей гемостаза модели «ГС III-IV ст. – без ГС III-IV ст.» у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше имело следующий вид:

$$\text{ЛКФ}_{\text{Гр2 (ГС III-IV ст.)}} = -705,11 + 301,17 \times X_1 + 104,59 \times X_2 - 74,53 \times X_3 - \\ - 91,48 \times X_4 + 132,19 \times X_5 + 86,74 \times X_6 - 67,89 \times X_7;$$

$$\text{ЛКФ}_{\text{Гр1 (без ГС III-IV ст.)}} = -592,21 + 245,17 \times X_1 + 92,78 \times X_2 - 64,69 \times X_3 - \\ - 87,48 \times X_4 + 109,73 \times X_5 + 79,46 \times X_6 - 45,63 \times X_7.$$

Таблица 18 – Клинические проявления нарушений в системе гемостаза у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше

КПНГ		ГК (n = 100)		А / И-1 (n = 192)		И-2 (n = 174)		К (n = 152)		П-1 (n = 61)		П-2 (n = 37)		П-3 (n = 27)		Н-4/5 (n = 19)		Р (n = 49)	
		1		2		3		4		5		6		7		8		9	
		%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Всего		10	10	45,8	88	45,4	79	45,4	69	29,5	18	24,3	9	22,2	6	15,9	3	42,9	21
p < 0,001 (1–2; 1–3; 1–4; 1–9); p < 0,01 (1–5); p < 0,05 (2–5; 2–6; 2–7; 2–8; 3–5; 3–6; 3–7; 3–8; 4–5; 4–6; 4–7; 4–8)																			
Геморрагический синдром	Всего	8,0	8	41,1	79	41,4	72	41,4	63	26,2	16	21,6	8	18,5	5	10,6	2	38,8	19
	I	6,0	6	20,8	40	21,8	38	23,0	35	14,7	9	10,8	4	7,4	2	5,3	1	18,4	9
	II	2,0	2	9,9	19	10,4	18	11,2	17	6,6	4	5,4	2	3,7	1	5,3	1	10,2	5
	III	–	–	7,8	15	6,9	12	5,9	9	3,3	2	2,7	1	3,7	1	–	–	8,2	4
	IV	–	–	2,6	5	2,3	4	1,3	2	1,6	1	2,7	1	3,7	1	–	–	2,0	1
ДВС-синдром		2,0	2	4,7	9	4,0	7	3,9	6	3,3	2	2,7	1	3,7	1	5,3	1	4,1	2

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

Таблица 19 – Результаты дискриминантного анализа показателей гемостаза модели «ГС III-IV ст. – без ГС III-IV ст.» у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше

Показатели	Частная λ	F–критерий Фишера	p – критерий
GP IIb/IIIa-АДФ (+), MFI	0,411327	73,2365	< 0,001
Ристоцетином Мах, %	0,552853	61,3278	< 0,001
CD 62P-АДФ (+), %	0,580164	56,4257	< 0,001
АДФ Мах, %	0,612216	47,4137	< 0,001
Антиген ФВ, %	0,632347	42,5149	< 0,001
Протромбин по Квику, %	0,672535	40,9174	< 0,001
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,682157	40,4462	< 0,001

При анализе матрицы установлено, что процент правильных классификаций объектов составлял 95,5%, что свидетельствовало о хорошей разделительной способности данной модели. Подставив в каждое уравнение значение кодов переменной, то есть фактические результаты показателей больного, рассчитывалось уравнение ЛКФ, после чего больного относили к конкретной группе по наибольшему значению.

Больные ОМЛ в возрасте 60 лет и старше относились к группе риска развития ГС III–IV ст. при $\text{ЛКФ}_{\text{Гр2}} (\text{ГС III-IV ст.}) > \text{ЛКФ}_{\text{Гр2}} (\text{без ГС III-IV ст.})$, а при $\text{ЛКФ}_{\text{Гр2}} (\text{ГС III-IV ст.}) < \text{ЛКФ}_{\text{Гр2}} (\text{без ГС III-IV ст.})$ относились к группе больных ОМЛ с низким риском возникновения тяжелых ГС III-IV ст.

Установлено, что у больных с ГС III-IV ст. по сравнению с больными без ГС III-IV ст. наблюдалось статистически значимое снижение количества рецепторов GP IIb/IIIa-АДФ (+) на 19,2%, Ристоцетин Мах на 9,1%, экспрессии CD 62P-АДФ (+) на 20,4%, АДФ Мах на 18,2%, активности протромбина на 5,3%, количества тромбоцитов на 45,6% при повышении содержания антиген ФВ на 13,9%.

Полученные математические модели прогноза ГС III-IV ст. у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше обладают достаточной чувствительностью (81,8%), специфичностью (80,0%) и диагностической эффективностью (80,8%) с допустимой долей ложноотрицательных (18,2%) и ложноположительных ответов (20,0%).

С целью определения прогностических факторов развития ДВС-синдрома больные ОМЛ в возрасте 60 лет и старше были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили больные, у которых в процессе лечения и обследования был диагностирован ДВС-синдром – подгруппа «ДВС» (n = 11). Во вторую подгруппу включались больные, у которых в процессе наблюдения не был диагностирован ДВС-синдром – подгруппа «без ДВС» (n = 15).

Результаты дискриминантного анализа Фишера всех исследуемых показателей гемостаза в модели «ДВС – без ДВС» у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Результаты дискриминантного анализа показателей гемостаза модели «ДВС – без ДВС» у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше

Показатели	Частная λ	F– критерий Фишера	p – критерий
d-димер, мкг/мл	0,52	47,3	p < 0,001
РФМК, мг/мл	0,56	34,1	p < 0,001
GR Пб/Ша-АДФ (+), MFI	0,62	25,1	p < 0,001
Фибриноген, г/л	0,64	24,9	p < 0,001
Коллаген Мах, %	0,69	22,4	p < 0,001
Протеина С, %	0,71	19,1	p < 0,001

Полученное уравнение ЛКФ для показателей гемостаза модели «ДВС – без ДВС» у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше имело следующий вид:

$$\text{ЛКФ}_{\text{Гр2(ДВС)}} = -301,563 + 9,1805 \times X_1 + 7,1211 \times X_2 + 3,4571 \times X_3 + 10,3527 \times X_4 - 5,1153 \times X_5 + 53,6231 \times X_6;$$

$$\text{ЛКФ}_{\text{Гр2 (без ДВС)}} = -213,853 + 6,1747 \times X_1 + 4,1383 \times X_2 + 2,1359 \times X_3 + 6,4669 \times X_4 - 6,1355 \times X_5 + 33,6687 \times X_6.$$

При анализе матрицы установлено, что процент правильных классификаций объектов составлял 93,5%, что свидетельствовало о хорошей разделительной способности данной модели. Подставив в каждое уравнение значение кодов переменной, то есть фактические результаты показателей больного, рассчитывалось уравнение ЛКФ, после чего больного относили к конкретной группе по наибольшему значению.

Больные ОМЛ в возрасте 60 лет и старше относились к группе риска развития ДВС-синдрома при $\text{ЛКФ}_{\text{Гр2}} (\text{ДВС}) > \text{ЛКФ}_{\text{Гр2}} (\text{без ДВС})$, а при $\text{ЛКФ}_{\text{Гр2}} (\text{ДВС}) < \text{ЛКФ}_{\text{Гр2}} (\text{без ДВС})$ относились к группе больных ОМЛ с низким риском возникновения ДВС-синдрома.

Установлено, что у больных с ДВС-синдромом по сравнению с больными без ДВС-синдрома наблюдалось статистически значимое увеличение содержания d-димеров на 44,0%, содержание РФМК на 39,1%, количества рецепторов GR Пб/Ша-АДФ (+) на 32,1%, содержание фибриногена на 23,9%, Коллаген Мах на 39,7% и активность протеина С на 8,4%.

Из полученных данных следует, что полученные математические модели прогноза ДВС-синдрома у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше обладают достаточной чувствительностью (75,0%), специфичностью (75,0%) и диагностической эффективностью (75,0%) с допустимой долей ложноотрицательных (25,0%) и ложноположительных ответов (25,0%).

ВЫВОДЫ

1. Коморбидность у больных ОМЛ моложе 60 лет по сравнению с больными в возрасте 60 лет и старше характеризуется преобладанием процента больных со средним уровнем оценки коморбидности и меньшим количеством больных с максимальным уровнем оценки по шкалам НСТ-СІ, SIRS-G, ACE-27. Установлен приоритет шкалы НСТ-СІ ($\chi^2 = 14,5$, $\log \text{rank } p = 0,001$) у больных ОМЛ моложе 60 лет и шкалы ACE-27 у больных в возрасте 60 лет и старше ($\chi^2 = 53,8$, $\log \text{rank } p < 0,0001$).

2. Уровень коморбидности равный 3 и более баллам по шкале НСТ-СІ у больных ОМЛ моложе 60 лет, и более 1 балла по шкале ACE-27 у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше являлся значимым неблагоприятным фактором, ухудшающим 5-летнюю ОВ.

3. Выбор терапии по программе ТСІ у больных ОМЛ в возрасте 60–69 лет приоритетен при уровне коморбидности по шкале ACE-27 равным 0–1 баллу в сочетании с благоприятным или промежуточным цитогенетическим вариантом и ОСС по шкале ECOG равным 0–2 баллам.

4. На всех этапах обследования у больных ОМЛ диагностировался вторичный комбинированный иммунодефицит (Т-, В-, НК-клеточный) при наибольшей степени выраженности на этапах атаки заболевания, проведения курсов индукции и консолидации, а также при возникновении рецидива заболевания;

5. У больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше наибольшая частота тяжелых ИО обнаружена на этапах проведения курсов индукции (47,1 % и 51,5 %) и консолидации (35,6 % и 41,4 %), а также при рецидиве заболевания (44,6% и 46,9%) с тенденцией к снижению на этапах поддерживающей терапии (24,3 % и 33,6 %) и достижением уровня контрольной группы на этапах наблюдения. При этом в структуре тяжелых ИО на всех этапах наблюдения преобладали осложнения, связанные с поражением легких и бронхов.

6. Прогностическими факторами развития тяжелых ИО у больных ОМЛ моложе 60 лет являются снижение показателей абсолютного количества лимфоцитов, $CD3^+CD4^+$ ($\times 10^9/\text{л}$), $CD19^+$ (%), $CD3^-CD25^+$ ($\times 10^9/\text{л}$) и повышение показателей $CD56^+HLA-DR$ (%), $CD3^+56^+$ (%), ФНО- α , $CD4^+CD25^{\text{bright}}CD45^+$ (%), ИЛ-2, $CD3^+TCR\gamma\delta^+TCR\alpha\beta^-$ (%), Ig G, $CD3^-CD8^+$ (%), ЦИК в.м., $CD3^+CD25^+$ ($\times 10^9/\text{л}$), а у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше – снижение показателей $CD3^-HLA-DR^+$ ($\times 10^9/\text{л}$), $CD19^+$ (%), $CD3^+TCR\gamma\delta^+TCR\alpha\beta^-$ (%), $CD3^-$ Т-лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), $CD3^-CD56^+$ ($\times 10^9/\text{л}$), Ig A и повышение $CD3^+CD8^+$ ($\times 10^9/\text{л}$), $CD3^+56^+$ ($\times 10^9/\text{л}$), ИЛ-6, $CD3^+CD8^{\text{bright}}CD38^+$ (%), ЦИК ср.м., $CD3^+CD25^+$ ($\times 10^9/\text{л}$), ИФН- γ .

7. У больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше наибольшая частота рецидивов заболевания диагностировалась в течение 1-го года от начала

терапии (25,9% и 26,3%). При этом в структуре рецидивов преобладало изолированное поражение костного мозга (89,2 % и 89,8%) при меньшей доле комбинированных рецидивов с поражением костного мозга и ЦНС (5,4% и 2,0%), костного мозга и КМТ (3,6 % и 4,1%), а также одиночных экстрамедуллярных рецидивов (1,7 и 4,1%).

8. Прогностическими факторами развития рецидива заболевания у больных ОМЛ моложе 60 лет являются снижение показателей $CD3^+$ – Т-лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), $CD3^+CD25^+$ (%), $CD4^+CD45RA^+CD45RO^+$ (%) и повышение $CD3^+CD56^+$ (%), $CD56^+HLA-DR^+$ (%), $CD3^+CD8^+$ ($\times 10^9/\text{л}$), $CD3^+56^+$ (%), ФНО- α , $CD3^+HLA-DR^+$ ($\times 10^9/\text{л}$), ИЛ-8, ИЛ-1 β , $CD3^+CD8^{\text{bright}}CD38^+$ (%), ИЛ-6, $CD3^+CD25^+$ ($\times 10^9/\text{л}$), а у больные ОМЛ в возрасте 60 лет и старше – снижение показателей $CD3^+CD25^+$ (%), индекс $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ (%), $CD4^+CD45RA^+CD45RO^+$ (%) и повышение $CD3^+CD56^+$ (%), $CD3^+HLA-DR^+$ ($\times 10^9/\text{л}$), $CD3^+56^+$ (%), ИЛ-6, $CD3^+CD8^+$ ($\times 10^9/\text{л}$), ФНО- α , $CD4^+CD25^{\text{bright}}CD45^+$ (%), ИЛ-4, $CD3^+CD8^+$ (%), ИЛ-10.

9. На всех этапах обследования у больных ОМЛ диагностируются нарушения в системе гемостаза, которые характеризуются признаками гипокоагуляции плазменного звена гемостаза, активацией процессов внутрисосудистого свертывания, снижением активности противосвертывающей системы, увеличением активности фибринолиза, снижением количества тромбоцитов. Степень выраженности нарушений гемостаза зависит от активности опухолевого процесса и интенсивности проводимой терапии.

10. У больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше наибольшая частота клинических проявлений, обусловленных нарушениями в системе гемостаза, обнаружена на этапах атаки заболевания (51,9 % и 44,6 %), проведения индукционных курсов (44,0 % и 44,3 %) и курсов консолидации (43,9 % и 43,4 %), а также при возникновении рецидива заболевания (48,2 % и 33,3 %) со снижением на этапах проведения поддерживающей терапии (24,9 % и 33,6 %). На этапах наблюдения частота КПНГ у больных моложе 60 лет была сопоставима с ГК, тогда как в группе больных в возрасте 60 лет и старше превышала показатель в ГК в 2,1 раза;

11. Прогностическими факторами развития ГС III–IV ст. у больных ОМЛ моложе 60 лет являются уменьшение на тромбоцитах количества рецепторов GP IIb/IIIa, снижение содержания антигена ФВ, снижение экспрессии CD 62P на тромбоцитах после активации АДФ, снижение степени максимальной ристоцитин-индуцированной агрегации тромбоцитов, уменьшение количества тромбоцитов и снижение активности протромбина по Квику, а у больные ОМЛ в возрасте 60 лет и старше, наряду с перечисленными показателями, снижение степени максимальной АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов;

12. Прогностическими факторами развития ДВС-синдрома у больных ОМЛ являются повышение содержания РФМК, повышение содержания d-димеров, увеличение на тромбоцитах количества рецепторов GP IIb/IIIa после активации тромбоцитов, увеличение содержания фибриногена, увеличение степени максимальной коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов и снижение активности протеина С.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Методом выбора оценки коморбидности у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапе диагностики заболевания является шкала НСТ-СІ, а у больных в возрасте 60 лет и старше – АСЕ-27.

2. При уровне коморбидности по шкале АСЕ-27 0–1 балл, благоприятном или промежуточном цитогенетическом варианте и ОСС по шкале ECOG равным 0–2 баллам предпочтительным вариантом терапии у больных ОМЛ моложе 60 лет и в возрасте 60 лет и старше является программа ТСИ, а у больных с уровнем коморбидности по шкале АСЕ-27 равным 2–3 баллам и ОСС по шкале ECOG равным 3 баллам оптимальным вариантом терапии является программа МДЦ.

3. Для определения группы риска развития тяжелых ИО и рецидивов заболевания у больных ОМЛ моложе 60 лет и больных в возрасте 60 лет и старше перед началом очередного курса терапии необходимо исследовать показатели иммунной системы, полученные в ходе дискриминантного анализа с последующим расчетом ЛКФ и определением группы риска по предложенному в исследовании алгоритму.

4. Для определения группы риска развития тяжелых ГС III–IV ст. и ДВС-синдрома у больных ОМЛ моложе 60 лет и больных в возрасте 60 лет и старше перед началом очередного курса терапии необходимо исследовать показатели системы гемостаза, полученные в ходе дискриминантного анализа с последующим расчетом ЛКФ и определением группы риска по предложенному в исследовании алгоритму.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сухина, И.А. Взаимосвязь генетических аномалий и иммунофенотипических особенностей бластных клеток при острых миелоидных лейкозах / И.А. Сухина, В.Ю. Никитин, С.Н. Колюбаева, **В.Н. Семелев**, Д.А. Горностаев, В.Н. Цыган, А.М. Иванов, Ю.В. Никитин // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 4 (44). – С. 136–146.

2. Хостелиди, С.Н. Случай успешного лечения редкого микоза лёгких, вызванного *Acremonium spp.*, у пациента с острым миелобластным лейкозом (М4эо) / С.Н. Хостелиди, Ю.Э. Мелехина, Д.А. Горностаев, **В.Н. Семелев**, Т.С. Богомоллова, В.В. Тыренко, Н.Н. Климко // Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т. 16, №3. – С. 32–36.

3. Сухина, И.А. Взаимосвязь вариабельности иммунофенотипа хронического лимфоцитарного лейкоза с прогнозом и молекулярно-генетическими аномалиями / И.А. Сухина, В.Ю. Никитин, А.М. Иванов, С.Н. Колюбаева, Ю.В. Никитин, А.С. Поляков, **В.Н. Семелев** // Поликлиника. Спецвыпуск № 5. Лаборатория ЛПУ. – 2014г. – Т. 1, №4. – 2014 – С. 33–37.

4. Бондарчук С.В. Сложные вопросы диагностики гиперэозинофилий / С.В. Бондарчук, А.А. Севрук, **В.Н. Семелев**, Л.А. Тараканова, В.В. Тыренко // Гены & клетки. – 2014. – Т. IX, №2. – С.19–21.

5. Семелев, В.Н. Эффективность применения аппаратного тромбоцитного концентрата у гематологических больных / В.Н. Семелев, В.В. Тыренко, Я.А. Носков, Д.А. Горностаев, А.К. Юркин, Ш.М. Багаутдинов, А.М. Живописцева, С.В. Бондарчук, А.С. Поляков, В.И. Ващенко, С.В. Гусев // Гены & клетки. – 2014. – Т. IX, №2. – С. 32–34.
6. Богданов, А.Н. Дифференциальная диагностика тромбоцитозов в клинической практике / А.Н. Богданов, В.В. Тыренко, Я.А. Носков, **В.Н. Семелёв** // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2014. – № 2 (46). – С. 44–50.
7. Богданов, А.Н. Случай диссеминированного инвазивного аспергиллеза у больного острым лейкозом со смешанным фенотипом и нейрорлейкозом / А.Н. Богданов, **В.Н. Семелев**, Л.А. Тараканова, А.М. Живописцева, Н.Н. Климко, О.В. Шадринова, С.Г. Бологов, Т.С. Богомоллова, С.М. Игнатьева, В.В. Тыренко // Проблемы медицинской микологии. – 2015. – Т.17, №2. – С. 12–14.
8. Сухина, И.А. Иммунофенотипический профиль опухолевых клеток при острых лейкозах с повторяющимися генетическими аномалиями / И.А. Сухина, В.Ю. Никитин, С.Н. Колюбаева, А.М. Иванов, **В.Н. Семелев**, Д.А. Горностаев, Ю.В. Никитин, М.Е. Мешкова // Лабораторная служба. – 2015. – №1. – С. 3–15.
9. Юркин, А.К. Особенности динамики показателей цитокинов и иммуноглобулинов у больных злокачественными лимфомами / А.К. Юркин, А.В. Щеголев, А.Г. Максимов, **В.Н. Семелев**, И.С. Буряк // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 1 (49). – С. 58–62.
10. Юркин, А.К. Моделирование вероятности развития инфекционных осложнений у больных злокачественными лимфомами / А.К. Юркин, А.Г. Максимов, А.В. Щеголев, **В.Н. Семелев** // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 1 (49). – С. 141–145.
11. Юркин, А.К. Концентрации штаммов микроорганизмов в фрагментах удаленных центральных венозных катетеров в период нейтропении у больных с агрессивным и индолентным течением злокачественных лимфом / А.К. Юркин, А.В. Щеголев, Т.Н. Суборова, А.Г. Максимов, **В.Н. Семелев** // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 2 (50). – С. 37–41.
12. Юркин, А.К. Роль микроорганизмов в колонизации центрального венозного катетера и в развитии бактериемии и сепсиса у больных злокачественными лимфомами / А.К. Юркин, А.В. Щеголев, Т.Н. Суборова, А.Г. Максимов, **В.Н. Семелев**, Н.В. Борисенко // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 2 (50). – С. 67–71.
13. Богданов, А.Н. Анемический синдром и его особенности у пациентов пожилого и старческого возраста / А.Н. Богданов, **В.Н. Семелев**, В.В. Тыренко, К.Л. Козлов // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28. – №1. – С. 124–131.
14. **Семелев, В.Н.** Состояние показателей клеточного звена иммунитета у больного острым миелоидным лейкозом с инвазивным аспергиллезом легких / В.Н. Семелев, Л.А. Тараканова, В.Ю. Никитин, В.В. Тыренко, О.В. Шадринова,

И.А. Сухина, Л.П. Иванникова, М.Е. Мешкова // Проблемы медицинской микологии. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 113.

15. **Семелев, В.Н.** Оценка показателей клеточного звена иммунитета у больных острыми миелоидными лейкозами в ремиссии / В.Н. Семелев, Л.А. Тараканова, В.В. Тыренко, В.Ю. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 362–363.

16. **Семелев, В.Н.** Определение количества гликопротеиновых рецепторов Pb/Ша и экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов методом проточной цитофлуориметрии у больных острым миелоидным лейкозом / В.Н. Семелев, В.В. Тыренко, В.Ю. Никитин, И.А. Сухина, А.К. Юркин, Л.А. Тараканова, Н.Ю. Демьяненко // Гены & клетки. – 2016. – Т. XI, №3. – С. 140–143.

17. Бондарчук, С.В. Эозинофилия: подходы к дифференциальной диагностике реактивных и клональных эозинофилий / С.В. Бондарчук, А.А. Севрук, **В.Н. Семелев** // Гены & клетки. – 2016. – Т. XI, №3. – С.135–139.

18. **Семелев, В.Н.** Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных острым миелоидным лейкозом с сепсисом / **В.Н. Семелев**, В.В. Тыренко, В.Ю. Никитин, А.К. Юркин, И.А. Сухина, Л.А. Тараканова // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 3 (55). – С. 43–46.

19. **Семелев, В.Н.** Оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета у больного острым миелоидным лейкозом с сепсисом / **В.Н. Семелев**, В.В. Тыренко, В.Ю. Никитин, А.К. Юркин, Л.А. Тараканова, И.А. Сухина // Вестник гематологии. 2016. – том XII, № 2. – С.56–57.

20. **Семелев, В.Н.** Состояние клеточного и гуморального звена иммунитета у больных острым миелоидным лейкозом в ремиссии / В.Н. Семелев, В.В. Тыренко, В.Ю. Никитин, О.С. Успенская, Е.В. Карягина, И.А. Сухина, Л.А. Тараканова, А.М. Живописцева // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – Том XII, № 2. – С. 57.

21. **Семелев, В.Н.** Особенности сопутствующей патологии и коморбидности у больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте 60 лет и старше/ В.Н. Семелев, В.В. Тыренко, А.К. Юркин, В.Ю. Никитин, И.А. Сухина, С.В. Волошин, О.С. Успенская, Е.В. Карягина // Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. серия: Естественные и технические науки – 2018. – № 12 (2) – С. 63–71.

22. **Семелев, В.Н.** Характеристика тяжелых инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет и их прогнозирование по показателям иммунной системы / В.Н. Семелев, В.В. Тыренко, А.К. Юркин, В.Ю. Никитин, И.А. Сухина, С.В. Волошин, О.С. Успенская, Е.В. Карягина // Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. серия: Естественные и технические науки – 2018. – № 12 (2) – С. 72–78.

23. **Семелев, В.Н.** Характеристика геморрагических осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет и их прогнозирование по показателям гемостаза / В.Н. Семелев, В.В. Тыренко, А.К. Юркин, В.Ю. Никитин, И.А. Сухина, Е.Н. Егорова, С.В. Волошин, О.С. Успенская,

Е.В. Карягина // Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. серия: Естественные и технические науки – 2019. – № 1 – С. 117–123.

24. **Семелев, В.Н.** Состояние системы гемостаза у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет / В.Н. Семелёв, В.В. Тыренко, А.К. Юркин, Л.А. Тарканова, В.Ю. Никитин, И.А. Сухина, Е.Н. Егорова, С.В. Волошин, О.С. Успенская, Е.В. Карягина // Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. серия: Естественные и технические науки – 2019. – № 1 – С. 124–134.

25. **Семелев, В.Н.** Особенности сопутствующей патологии и коморбидности у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет / В.Н. Семелев, В.В. Тыренко, А.К. Юркин, С.В. Бондарчук, Д.А. Горностаев, А.Н. Богданов, С.В. Волошин, О.С. Успенская, Е.В. Карягина // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2019. – № 1 (65). – С. 66–70.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГС III-IV ст. – геморрагический синдром III-IV степени

ГК – контрольная группа

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ-1 β – интерлейкина-1 β

ИЛ-4 – интерлейкин-4

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ИМ – инвазивные микозы

ИО – инфекционные осложнения

ИФН- α – интерферона- α

ИФН- γ – интерферона- γ

КМТ – кожа и мягкие ткани

КПНГ – клинические проявления нарушений гемостаза

ЛКФ – линейная классификационная функция

МДЦ – малые дозы цитозара

МПС – мочеполовая система

ОВ – общая выживаемость

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОСС – общесоматический статус

ППН – придаточные пазухи носа

РФМК – растворимый фибрин-мономерный комплекс

ТСИ – терапия стандартной интенсивности

ФАБ – Франко-Американо-Британская

ФВ – фактора Виллебранда

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ЦИК в.м. – высокомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы

ЦИК ср.м. – среднемолекулярные циркулирующие иммунные комплексы

ЦИК н.м. – низкомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС – центральная нервная система

ACE-27 – Adult Comorbidity Evaluation-27

CD 62P – белок P-селектин

CIRS-G – Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

GP IIb / IIIa – гликопротеиновые рецепторы IIb / IIIa

HCT-CI – Hematopoietic Cell Transplant Specific Comorbidity Index

Ig A – иммуноглобулин A

Ig G – иммуноглобулин G

Ig M – иммуноглобулин M

Max – степень максимальной агрегации

MFI – средняя интенсивность флуоресценции