УДК 616.155+616.155.342+616-037+616-036.82

© Н.В. ГОРЯІНОВА, 2015

Н.В. Горяінова

БЕЗПОДІЙНА ВИЖИВАНІСТЬ ХВОРИХ НА ГОСТРУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПРОГНОСТИЧНИХ ЧИННИКІВ

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»

Вступ. Можливість подовження безподійної виживаності хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) значно підвищується завдяки індивідуалізації терапевтичних підходів із врахуванням прогностичних чинників.

Мета. Встановити вплив окремих прогностичних факторів на трьохрічну виживаність хворих на ГМЛ.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходились 97 пацієнтів з ГМЛ. Вік пацієнтів з ГМЛ коливався від 17 до 73 років (середній вік – (42,8±14,3) р.), 58 чоловіків і 39 жінок. Варіанти ГМЛ визначали за критеріями ФАБ-класифікації: переважали пацієнти з М2, М4, М5 варіантами (23, 34, 29 відповідно); М0, М6 діагностовано по 3 випадки, М1 виявлено у 7 пацієнтів.

Результати. В результаті статистичного аналізу отриманих даних встановлено, що найвищу статистичну значущість має результативність індукційного лікування у першому гострому періоді (p=0,001): вірогідність безподійної трьохрічної виживаності є набагато більшою у пацієнтів з констатованою ремісією після 1-го або 2-го курсу хіміотерапії (ХТ), ніж у хворих з відсутністю позитивної відповіді на лікування у декретовані строки. Також вірогідно вищий рівень трьохрічної виживаності спостерігався у пацієнтів з концентрацією у сироватці крові сироваткової тимідинкінази нижче 20 од/л та необтяженим хронічними захворюваннями коморбідним статусом.

Висновок. На рівень трьохрічної безподійної виживаності дорослих хворих на ГМЛ найбільш значущий вплив мають: відповідь на індукційне лікування у першому гострому періоді; рівень сироваткової тимідинкінази у дебюті захворювання; коморбідний статус.

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, прогноз, виживаність, ризик.

Вступ. Положення про прогностичні фактори та необхідність їх ідентифікації в лейкозології було розроблено після втілення в клінічну практику адекватної хіміотерапії (ХТ), що дало можливість виявляти онкогематологічних хворих з певними клінічними, морфологічними, цитогенетичними та іншими характеристиками захворювання для вчасної корекції терапевтичних підходів [1-5, 7, 8] з метою досягнення довготривалої виживаності.

Мета. Встановити вплив окремих прогностичних факторів на трьохрічну виживаність хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ).

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходились 97 пацієнтів з ГМЛ, які перебували на лікуванні в гематологічному відділенні №1 Київської міської клінічної лікарні № 9, що є клінічною базою відділення захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Діагноз встановлювався на підставі клінічної картини, цитоморфологічного аналізу периферичної крові (ПК) й цитологічного дослідження кісткового мозку (КМ). Вік пацієнтів з ГМЛ коливався від 17 до 73 років (середній вік – (42,8±14,3) р.), 58 чоловіків і 39 жінок. Старших за 60 років хворих було 40,2% (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на ГМЛ за віком і статтю

Кількість хворих, n (%)	Вік хворих (роки)									
	17–27		28–38		39–49		50–60		> 60	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Жінки: n=39 (40,2)	2	2,1	2	2,1	9	9,3	11	1,3	15	15,5
Чоловіки: n=58 (59,8)	3	3,1	4	4,1	12	12,4	15	5,5	24	24,7
Всього: n=97 (100)	5	5,2	6	6,2	21	21,7	26	26,8	39	40,2

Захворювання класифікували відповідно до Міжнародної статистичної класифікації захворювань 10-го перегляду (World Health Organization: 1992). Мієлоїдна належність бластів виявлялась за допомогою цитохімічного дослідження КМ і ПК. Варіанти ГМЛ визначали за критеріями ФАБ-класифікації: переважали пацієнти з М2, М4, М5 варіантами (23, 34, 29 відповідно); М0, М6 діагностовано по 3 випадки, М1 виявлено у 7 пацієнтів.

Результати та їх обговорення. Клінічна картина у хворих на ГМЛ була різноманітною. Основними проявами, що спостерігались у половини пацієнтів були інтоксикація; анемічний, геморагічний та інфекційний синдроми. Основні лабораторні показники представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Ініціальні значення основних лабораторних показників хворих на ГМЛ

Показник	Середнє значення, M ± m	Довірчий інтервал (ДІ)	
		– 95 %	+ 95 %
Еритроцити, $x10^{12}$/л	2,3 ± 0,1	2,1	3,1
Гемоглобін, г/л	75,1 ± 2,5	36,0	94,6
Лейкоцити, $x10^{9}$/л	26,6 ± 5,8	9,6	54,9
Тромбоцити, $x10^{9}$/л	87,5 ± 11,6	5,4	141,0
Бласти ПК, %	42,8 ± 4,5	14,9	81,9
Бласти КМ, %	62,3 ± 3,7	27,8	91,9

Хворі на ГМЛ, залежно від отриманих результатів лікування, були розподілені на групи:

1 — з повною ремісією після 1-го курсу ХТ (n = 24; 24,7 %);
2 — з повною ремісією після 2-го курсу ХТ (n = 38; 39,2 %);
3 — первинно-резистентні до ХТ (n = 23; 23,7 %);
4 — з ранньою смертю (n = 12; 12,4 %).

Статистичну обробку даних виконували з використанням сучасних принципів математичного аналізу медико-біологічних досліджень [6] за

допомогою програм Statistica 6,0, Excel. Аналіз безподійної виживаності проводили за методом Каплан-Мейера в залежності від ініціальних характеристик пацієнтів і відповіді на лікування для визначення впливу прогностичних чинників на вірогідність виживання. Для аналізу безподійної виживаності були взяті всі хворі на ГМЛ, у якості цензурованих подій розглядались: смерть, рецидив, пацієнт жив. Часовий інтервал розраховували з моменту встановлення діагнозу до моменту настання події, а для смерті в період проведення індукційної хіміотерапії вважали таким, що дорівнював нулю.

Функцію виживання розраховували за формулою:

$$S(t) = M[(n-x)/(n-x+1)\delta(x)],$$

де: S(t) — оцінка функції виживання, n — загальне число подій (об'єм виборки), x — порядковий за хронологією номер окремої події, δ(x) дорівнює 1, якщо подія x означає смерть, δ(x) дорівнює 0, якщо подія x означає вибуття спостереження (індикатор цензурування), M — множник за всіма спостереженнями x, що завершилися до моменту t.

Для оцінки статистичної значимості відмінностей показників вижи-ваності використовувався розрахунок стандартної похибки та лог-лінійний тест. Статистично достовірними вважались результати при $p \leq 0,05$, коли вірогідність відмінностей перевищувала 95 %. Результати з $p \leq 0,001$ розглядали як статистично високозначимі. У результаті статистичного аналізу отриманих в процесі дослідження даних встановлено, що на рівень трьохрічної виживаності не впливали наступні прогностичні фактори: вік, стать, ініціальний рівень лейкоцитів ПК, β2-мікроглобулін у сироватці крові, морфологічний варіант захворювання. При цьому показники безподійної виживаності були достовірно вище у пацієнтів зі змінами в каріотипі, які за класифікацією ВООЗ редакції 2008 року віднесені до сприятливих (зі збалансованими хромосомними аберраціями: inv 16, t(8;21); t(15;17) та ін.). Також вірогідно вищий рівень трьохрічної виживаності спостерігався у пацієнтів з концентрацією у сироватці крові сироваткової тимідинкінази нижче 20 од/л та необтяженим хронічними захворюваннями коморбідним статусом (табл. 3).

При аналізі безподійної виживаності хворих, що отримували різні схеми ХТ, доведена статистично значимо більша вірогідність трьохрічної виживаності серед пацієнтів, які лікувалися за схемою FLAG ($p = 0,0452$). Однак найвищої статистичної значущості набули результативність індукційного лікування у першому гострому періоді ($p = 0,001$), обтяженість коморбідного статусу ($p = 0,003$), а також рівень тимідинкінази у сироватці крові на момент встановлення діагнозу ($p = 0,004$). Вірогідність безподійної трьохрічної виживаності є набагато більшою у пацієнтів з констатованою ремісією після 1-го або 2-го курсу ХТ, ніж у хворих з відсутністю позитивної відповіді на лікування у декретовані строки. Таким чином, доведено, що реакція на лікування є найважливішим прогностичним чинником перебігу захворювання та ймовірності виживання, який може нівелювати наявні несприятливі фактори прогнозу в дебюті захворювання. Отримані дані співпадають з результатами інших дослідників.

Таблиця 3

Рівень безподійної виживаності хворих на ГМЛ у залежності від прогностичних чинників

Прогностичний чинник	Кількість пацієнтів, абс., %	Безподійна виживаність, %±ДІ з P=0,95	
		Трьохрічна виживаність	P Log-Rank
Стать			
жінки	54	44,1±11,4	**0,445**
чоловіки	43	42,3±10,9	
Вік			
до 60 років	69	47,3±11,8	**0,101**
старші за 60 років	28	37,2±12,1	
Кількість лейкоцитів			
менше 3,0x10^9/л	34	31,9±11,2	**0,176**
від 3,0 до 30,0x10^9/л	27	40,5±13,3	
більше 30,0x10^9/л	38	47,6±9,8	
Каріотип			
нормальний або невизначений	57	38,5±9,7	**0,012**
сприятливий	18	69,8±8,9	
несприятливий	22	29,0±4,3	
CD117+	39	29,6±5,6	**0,765**
CD34+	29	31,3±5,4	**0,356**
Pgp170+	15	39,9±8,7	**0,675**
β_2-мікроглобулін вище 2,0 мг/мл	33	44,4±12,6	**0,232**
Тимідинкіназа			
менше 20,0 од/л	58	71,2±6,7	**0,004**
більше 20,0 од/л	39	29,2±13,2	
Коморбідний індекс за Чарлсон			**0,003**
0 – 2 бали	45	28,6±9,9	
3 – 5 бали	52	67,8±11,1	
Морфологічний варіант			
M0			**0,138**
M1	3	28,6±15,7	
M2	7	30,7±12,1	
M4	23	34,3±13,1	
M5	34	56,3±15,9	
M6	29	58,4±16,2	
	3	29,1±18,4	
Лікування за схемою			
«7+3»	58	42,1±10,5	**0,0452**
FLAG	41	66,7±11,1	
Відповідь на лікування			
ремісія після 1-го курсу ХТ	24	69,9±4,5	**0,001**
ремісія після 2-го курсу ХТ	34	64,3±5,2	
відсутність ремісії після 1-го або 2-го курсу ХТ	39	28,8±11,8	

Висновок. На рівень трьохрічної безподійної виживаності дорослих хворих на ГМЛ найбільш значущий вплив мають: відповідь на індукційне лікування у першому гострому періоді; рівень сироваткової тимідинкінази у дебюті захворювання; коморбідний статус.

Література

1. Глузман Д.Ф. Диагностическая онкогематология / Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Надгорная В.Г. – К.: ДИА, 2011. – 254 с.

2. Горяінова Н.В. Визначення експресії CD117 на бластних клітинах при гострій мієлобластній лейкемії /Горяінова Н.В., Кубарова В.О.// Охорона та захист людини в умовах сьогодення: мат. наук.-практ. конф. (7-8 листоп.).-К., 2014.-С. 18-19.

3. Гостра мієлобластна лейкемія: деякі аспекти прогнозу / Третяк Н.М., Горяінова Н.В., Миронова О.В., Кисельова О.А. // Науковий вісник НМУ ім. О.О.Богомольця. – 2007. – № 3. - С.85-89.

4. Прогностичні ознаки перебігу гострих мієлобластних лейкемій / Третяк Н.М., Коваль А.І., Аношина М.Ю. [та ін.] // Крымский терапевтический журнал. – 2010. – № 11. – С. 34-37.

5.Радиоиммунологические методы в контролировании течения острого миелобластного лейкоза / Е.В. Миронова, Горяинова Н.В., А.Г. Мазур, Н.Н. Третяк // Променева діагностика, променева терапія. – 2010. – № 1. – С. 23 -26.

6.Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

7. Савченко В.Г. Лечение острых лейкозов / Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 224 с.

8. Сучасні погляди на прогнозування гострої мієлобластної лейкемії / Третяк Н.М., Горяінова Н.В., Миронова О.В. [та ін.] // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 292-297.

Н.В. Горяинова

Бессобытийная выживаемость больных с острой миелоидной лейкемией в зависимости от прогностических факторов

ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины»

Введение. Возможность продления бессобытийной выживаемости больных острой миелоидной лейкемией (ОМЛ) значительно повышается благодаря индивидуализации терапевтических подходов с учетом прогностических факторов.

Цель. Определить влияние отдельных прогностических факторов на трехлетнюю выживаемость больных ОМЛ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 97 пациентов с ОМЛ. Возраст пациентов с ОМЛ колебался от 17 до 73 лет (средний возраст - (42,8 ± 14,3) г., 58 мужчин и 39 женщин. Варианты ОМЛ определяли по критериям ФАБ-классификации: преобладали пациенты с М2, М4, М5 вариантами (23 , 34, 29 соответственно); М0, М6 диагностировано по 3 случая, М1 выявлено у 7 пациентов.

Результаты. В результате статистического анализа полученных данных установлено, что наивысшую статистическую значимость имеет результативность индукционного лечения в первом остром периоде (p = 0,001): вероятность бессобытийной трехлетней выживаемости намного больше у пациентов с констатированной ремиссией после 1-го или 2-го курса ХТ, чем у больных с отсутствием положительного ответа на лечение в декретированные сроки. Также достоверно высший уровень трехлетней выживаемости наблюдался у

пациентов с концентрацией в сыворотке крови тимидинкиназы ниже 20 ед/л и неотягощенным хроническими заболеваниями коморбидным статусом.
Вывод. На уровень трехлетней бессобытийной выживаемости взрослых больных ОМЛ наиболее значимое влияние имеют: ответ на индукционное лечение в первом остром периоде; уровень сывороточной тимидинкиназы в дебюте заболевания; коморбидный статус.
Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, прогноз, выживаемость, риск.

N.V. Goriainova

Event-free survival of patients with acute myeloid leukemia depending on prognostic factors

SI "Institute of Hematology and Transfusion of NAMS of Ukraine"

Introduction. Renewable event-free survival of patients with acute myeloid leukemia (AML) is significantly enhanced by the individualization of therapeutic approaches in view of prognostic factors.
Aim. To determine the effect of individual prognostic factors to three-year survival of patients with AML.
Methods. 97 patients with AML have been under observation. The age of patients with AML ranged from 17 to 73 years (meanage - (42,8 ± 14,3), 58 men and 39 women. AML variants were determined by FAB-classification criteria: patients with predominant M2, M4, M5 variants (23, 34, 29, respectively); M0, M6 were diagnosed in 3 cases, M1 was detected in 7 patients.
Results. As a result of the statistical analysis of the data there was revealed that the highest statistical significance is the impact of induction treatment in the first acute period (p = 0.001), the event-free three-year survival probability is higher in patients with remission after 1st or 2nd year of chemotherapy than in patients with absence of a positive response to treatment in decreed terms. Also significantly higher level of the three-year survival was observed in patients with serum concentration of thymidine kinase below 20 IU/L and without any chronic diseases.
Conclusion. The level of three year event-free survival of adult patients with AML is the most significantly influenced by: response to induction treatment in the first acute period; serum thymidine kinase in on set of the disease; comorbid status.
Key words: acute myeloid leukemia, prognosis, survival, risk.

Відомості про автора:
Горяінова Надія Валеріївна – заступник директора з наукової роботи. Адреса: Київ, вул. М. Берлинського, 12, тел.: +38 (044) 4405477.

УДК 615.387:611-018.51

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2015

Т.О. Калиниченко, М.Ю. Аношина, М.К. Алгазінова

ВПЛИВ СКЛАДУ КРІОКОНСЕРВАНТУ НА ЯКІСТЬ РОЗМОРОЖЕНОГО ЕРИТРОЦИТАРНОГО КОМПОНЕНТУ ПУПОВИННОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»

Вступ. Еритроцитарні компоненти пуповинної крові (ПК) мають перспективу клінічного застосування, зокрема, для корекції газотранспортної функції крові у ранньому дитячому віці.