

УДК 616.155.392-021.3-036-053.2/.86

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.36499

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ ПЕРВИЧНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

© Н. Н. Климкович, О. В. Красько, Т. И. Козарезова

Проведен анализ прогностической значимости клинико-лабораторных параметров при первичных миелодиспластических синдромах у лиц возрастной группы 18–60 лет. Установлено, что значения экспрессии CD95 клетками КМ $\leq 40\%$ и FLT3 $\geq 60\%$ можно рассматривать как прогностические маркеры прогрессирования первичных миелодиспластических синдромов и временной момент обязательного старта специфической терапии

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы, прогноз, экспрессия CD95 и FLT3

We spent multivariate analysis of clinical and laboratory parameters for the prediction of de-novo myelodysplastic syndromes (MDS) patients aged 18–60 years. The results of clinical application of prognostic systems in MDS show that there is a large variability within individual risk groups, especially at low-risk MDS. So now hematologists conduct research aimed at identifying additional adverse risk MDS. This is done so that patients with low-risk MDS embodiments and unfavorable prognosis could benefit from early therapeutic intervention, and not only be clinician monitored until disease progression. We found that additional adverse risk factors for the development of MDS are the expression of CD95 in bone marrow $\leq 40\%$ and FLT3 $\geq 60\%$. The expression level of CD95 in bone marrow cells $\leq 40\%$ and FLT3 $\geq 60\%$ can be considered as a prognostic marker progression of MDS and time start specific therapy

Keywords: myelodysplastic syndromes, prognosis, expression CD95 and FLT3

1. Введение

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой группу клоновых гемопоэтических заболеваний, характеризующихся периферической цитопенией и высоким риском трансформации в острый лейкоз. Основные подходы систематизации МДС, используемые в настоящее время, представлены FAB и ВОЗ классификациями и Международной прогностической числовой системой оценки (IPSS). При этом каждая из названных систематизаций имеет свои ограничения, в первую очередь, в оценке риска для конкретного пациента.

2. Литературный обзор

FAB классификация в течение более чем двух десятилетий была золотым стандартом для врачей и клинических исследователей. Однако эта систематизация несет весьма приблизительную прогностическую функцию, находящуюся, главным образом, в зависимости от уровня бластных клеток и присутствия палочки Ауэра, но не цитогенетических и молекулярно-биологических характеристик клеток. А с течением времени хромосомные аномалии при МДС стали рассматриваться как наиболее важный фактор, непосредственно связанный с онкогенезом и прогнозом [1, 2]. Современная ВОЗ классификация МДС (2008) позволяет более четко и подробно описать варианты и их разновидности, что способствует усовершенствованию и прогноза МДС. На основании критериев ВОЗ классификации была создана числовая прогностическая система WPSS (WHO classification-based prognostic scoring system), состоящая из пяти групп риска на основании анализа таких факторов, как вариант МДС, кариотип и трансфузионный статус [3, 4]. Однако результаты клинического применения WPSS обнаруживают, что независимо

от группы риска, определенной вариантом МДС и цитогенетическим профилем, на плохой прогноз указывает исключительно наличие стойкой гемотрансфузионной зависимости [5, 6]. Кроме того, высокую прогностическую вариабельность демонстрируют внутри себя варианты рефрактерная анемия (RA) и рефрактерная цитопения с мультидисплазией (RCMD). Поэтому ведутся клинические исследования, направленные на поиск дополнительных неблагоприятных факторов риска, среди которых зарегистрированы мужской пол, возраст старше 60 лет и развитие вторичного сидероза (ферритин сыворотки более 1000 нг/мл), но только при вариантах RA и RCMD [7]. На сегодняшний день наиболее востребована для определения прогноза МДС шкала IPSS, созданная в 1997 году и усовершенствованная в 2012 году [8, 9]. Она включает оценку процента бластных клеток, цитогенетических аномалий и количество ростков в цитопении. Манипулирование этими критериями позволяет оценить общую выживаемость и риск трансформации в острый лейкоз. Поскольку при первоначальном исследовании IPSS проанализированы большинство пациентов до момента терапии, эта прогностическая шкала в настоящее время является оптимальным инструментом для прогнозирования естественного развития заболевания. Однако, не смотря на свои преимущества, IPSS также имеет ряд ограничений, наиболее важным из которых является невозможность идентифицировать пациентов с вариантами МДС низкого риска (группы низкого и промежуточного-1 риска) и плохим прогнозом, число которых приближается к двум третям страдающих МДС. Данная категория пациентов может быть кандидатами на более раннее начало терапии. Эта информация особенно актуальна в настоящее время, когда разрабатываются новые методы лечения МДС,

и пациенты с вариантами МДС низкого риска и неблагоприятным прогнозом могли бы только выиграть от раннего терапевтического вмешательства вместо использования наблюдательно-выжидательной тактики, которой сейчас следуют многие клиницисты. Также формирование новой систематизации для пациентов с вариантами МДС низкого риска может оказать существенное влияние на терапевтические разработки в результате сравнительной оценки преимуществ различных видов терапии при МДС.

Задачей нашего исследования явился анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с МДС для выделения дополнительных прогностических критериев, которые позволят оптимизировать стратификацию пациентов для начала терапии.

3. Материалы и методы

В исследование включены 139 пациентов молодого и среднего возраста (от 18 до 60 лет) с первичными МДС, находившиеся на лечении в отделениях гематологии УЗ «9 городская клиническая больница» (г. Минск) и РНПЦ радиационной медицины и экологии человека (г. Гомель). Материалом исследования служили клинико-anamnestические данные, показатели периферической крови и костного мозга пациентов. Забор биологического материала осуществлялся после подписания пациентом формы информированного согласия на участие в исследовании. В статистическом анализе результаты измерений количественных переменных исследования представлены медианой и размахом (медиана (мин...макс)), категориальных переменных – количеством и процентами от численности группы (n (%)). Сравнения в трех группах проводились по критерию Краскела-Уоллиса. Показатели выживаемости рассчитывали по таблицам дожития. Однофакторный анализ прогностических параметров проводился с помощью логрангового критерия. Для мультифакторного анализа и оценки отношения рисков (HR) использована регрессионная модель Кокса. В модель включались факторы, которые проявили статистическую значимость в однофакторном анализе, а также возраст. Для выбора значимых показателей в мультифакторном анализе использовался метод пошагового исключения на базе AIC критерия [10]. По результатам окончательной модели рассчитывались отношения рисков и их 95 % доверительные интервалы. Для возраста отношение рисков рассчитывалось на год жизни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчеты выполнены в статистическом пакете R версия 3.0.1 [11].

Авторы выражают глубокую признательность и благодарность за помощь в проведении исследований администрации, сотрудникам лабораторий иммунофенотипирования и цитогенетики, врачам отделений гематологии Республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска и РНПЦ радиационной медицины и экологии человека.

4. Результаты исследования и обсуждение

Общая клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Вариант заболевания установлен согласно критериев ВОЗ классификации миелоидных неоплазий 2008 г. [12], по которой у пациентов в 14,4 % случаев диагностирована RA как вариант рефрактерной цитопении с однолинейной дисплазией, в 38,1 % – RCMD, в 43,2 % – RAEB и в 4,3 % – МДС 5q-синдром. Средний возраст пациентов составил 49 лет. Распределение по полу имело примерно равновеликий характер: 75 женщин (54 %) и 64 мужчины (46 %). Длительность додиагностического периода (от момента появления первых жалоб и/или изменений в анализах крови до постановки диагноза) составила в среднем 4 месяца (от 1 до 38 мес.) и была наибольшей при вариантах RA и 5q-синдром – 6,5 месяцев (от 2 до 38 мес.). Пациентам с вариантами RCMD и RAEB диагноз был установлен за средний период 4 месяца (от 1 до 31 мес.) и 3 (от 1 до 25 мес.) месяца соответственно (табл. 1). Анализ периферической крови (ПК) у всех пациентов характеризовался цитопенией в различных сочетаниях. Наиболее часто регистрировалась анемия (в 99,3 % случаев), которая была преимущественно макроцитарной (в 77,7 %) гиперхромной (51 %). Лейкопения диагностирована у 47,5 % ($2,3 (0,8...3,7) \cdot 10^9/\text{л}$) пациентов, при этом нейтрофильный сдвиг влево до миелоцитов – у 43,2 %. Выход бластных клеток в ПК (1–7 %) отмечен у 18 % пациентов. Тромбоцитопения регистрировалась в 72,7 % случаев, среднее количество тромбоцитов $62,9 (5...143) \cdot 10^9/\text{л}$. Тромбоцитоз ($672 (496...989) \cdot 10^9/\text{л}$) обнаружен у троих (2,2 %) пациентов, из которых двое имели вариант МДС 5q-синдром и один – RAEB. Количественный анализ костномозгового кроветворения по данным миелограммы показал, что гипопластическое состояние костного мозга (KM) отмечалось в 0,7 % случаев, гиперпластический KM характеризовал гемопоэз у 84,2 % пациентов (количество миелокарицитов $263,9 (160...680) \cdot 10^9/\text{л}$), табл. 1. Гиперплазия эритроидного ростка установлена в 65,5 %, при этом признаки мегалобластоидного кроветворения KM наблюдались в 100 % случаев. Кроме того, для 85,6 % была характерна задержка созревания эритроидных клеток на уровне полихроматофильных нормобластов. Количество мегакарицитов снижено у 63,3 % пациентов с различными вариантами МДС. У 88,5 % пациентов с первичным МДС имело место омоложение гранулоцитарного ростка KM при наличии гиперплазии гранулоцитарного ростка в 37,4 % случаев (табл. 1). Оценка данных гистологического исследования KM при МДС показала, что повышение клеточности KM происходит, в основном, за счет гранулоцитарного ростка. Скопление бластных клеток отмечено в 37,4 % случаев и характеризовало, в основном, вариант RAEB (63,3 %), табл. 1. Фиброз стромы KM установлен у 42,4 % пациентов и максимально распространен среди вариантов RCMD (54,7 %) и RAEB (41,7 %).

Атипичная локализация миелоидных предшественников сопровождается, в основном, варианты RAEB (93,3 %) и RCMD (75,9 %) при среднем

значении у пациентов МДС 68,8 % (табл. 1). Морфологический анализ ПК и КМ при МДС показал наличие у всех пациентов признаков дисгемопозеза в различном сочетании (смешанный анизоцитоз эритроцитов с преобладанием макроцитоза, полихромазия эритроцитов, базофильная пунктация и тельца Жолли эритроцитов, нарушение сегментации ядер нейтрофилов, агранулярные участки, вакуолизация и пылевидная зернистость цитоплазмы нейтрофилов, макроформы тромбоцитов, признаки мегалобластоидного кроветворения, асинхронизм

созревания ядра и цитоплазмы, микроформы мегакариоцитов). При цитогенетическом анализе в 71,8 % случаев выявлен нормальный кариотип. У 28,2 % пациентов обнаружены хромосомные аномалии, которые представлены в 18,3 % случаев изолированными и в 9,9 % случаев комплексными дефектами (табл. 1). Кроме того, все варианты МДС характеризовались значительно более высоким процентом несбалансированных хромосомных aberrаций по сравнению со сбалансированными.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами

| Изучаемые факторы | Вариант МДС | | | Все, n=139 (100 %) |
|--|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| | RA, del(5q) n=26 (18.7 %) | RCMD, n=53 (38.1 %) | RAEB, n=60 (43.2 %) | |
| Возраст на момент диагноза, лет | 51.5 (24...62) | 46 (22...60) | 49 (17...60) | 49 (17...62) |
| Пол: муж, n (%) | 7 (26.9) | 26 (49.1) | 31 (51.7) | 64 (46) |
| жен, n (%) | 19 (73.1) | 27 (50.9) | 29 (48.3) | 75 (54) |
| Длительность додиагностического периода, мес. | 6.5 (2...38) | 4 (1...31) | 3 (1...25) | 4 (1...38) |
| Группа по IPSS, n (%) | | | | |
| Низкий риск | 20 (76.9) | 2 (3.8) | 1 (1.7) | 23 (16.5) |
| Помежуточный-1 | 6 (23.1) | 48 (90.6) | 51 (85) | 105 (75.5) |
| Промежуточный -2 | 0 | 3 (5.7) | 8 (13.3) | 11 (7.9) |
| Концентрация Hb, г/л | 78.9/σ14.9 | 79.8/σ 17.6 | 86.2/σ 14.6 | 82.4/σ 16.1 |
| Количество лейкоцитов ПК, ·10 ⁹ /л | 4.7 (1.4...11) | 3.4 (0.8...15.4) | 4.15 (1.1...19) | 4.2 (0.8...19) |
| Количество нейтрофилов ПК, ·10 ⁹ /л | 2.1 (0.5...5.6) | 1.8 (0...9.4) | 1.4 (0.1...5.8) | 1.8 (0...9.4) |
| Количество тромбоцитов ПК, ·10 ⁹ /л | 207.5 (73...534) | 63 (5...355) | 72.5 (6...986) | 83 (5...986) |
| Наличие бластов в ПК, n (%) | 0 | 1 (1.9) | 24 (40) | 25 (18) |
| Кол-во ростков в цитопении, n (%) | | | | |
| один | 22 (84.6) | 3 (5.7) | 18 (30.0) | 43 (30.9) |
| два | 3 (11.5) | 37 (69.8) | 28 (46.7) | 68 (48.9) |
| три | 1 (3.8) | 13 (24.5) | 14 (23.3) | 28 (20.2) |
| Клеточность КМ, n (%) | | | | |
| снижена | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.7) |
| нормальная | 5 (19.2) | 10 (18.9) | 6 (10) | 21 (15.1) |
| повышена | 21 (80.8) | 43 (81.1) | 53 (88.3) | 117 (84.2) |
| Гиперплазия эритроидного ростка КМ, n (%) | 21 (80.8) | 38 (71.7) | 32 (53.3) | 91 (65.5) |
| Гиперплазия гранулоцитарного ростка КМ, n (%) | 7 (26.9) | 17 (32.1) | 28 (46.7) | 52 (37.4) |
| Омоложение гранулоцитарного ростка КМ, n (%) | 18 (69.2) | 47 (88.7) | 58 (96.7) | 123 (88.5) |
| Наличие ALIP, n (%) | 2 (9.1) | 22 (75.9) | 42 (93.3) | 66 (68.8) |
| Скопление лимфоцитов, n (%) | 9 (34.6) | 4 (7.5) | 1 (1.7) | 14 (10.1) |
| Мегалобласты в КМ, n (%) | 26 (100) | 53 (100) | 60 (100) | 139 (100) |
| Микроформы мегакариоцитов, n (%) | 21 (80.8) | 50 (94.3) | 58 (96.7) | 129 (92.8) |
| Фиброз стромы КМ, n (%) | 5 (19.2) | 29 (54.7) | 25 (41.7) | 59 (42.4) |
| Скопление бластов в КМ, n (%) | 1 (3.8) | 13 (24.5) | 38 (63.3) | 52 (37.4) |
| Кариотип | | | | |
| нормальный | 15 (62,5 %) | 39 (79,6 %) | 40 (68,9 %) | 94 (71.8 %) |
| del (5q31) | 6 (25 %) | — | — | 6 (4.6 %) |
| изолированные аномалии | 9 (37,5 %) | 6 (12,2 %) | 9 (15,5 %) | 24 (18.3 %) |
| комплексные аномалии | — | 4 (8,2 %) | 9 (15,5 %) | 13 (9.9 %) |
| Экспрессия CD95 клетками КМ, % | 58.5 (13.24...94) | 19.25 (2.96...84) | 11.8 (2.13...74.5) | 15.36 (2.13...94) |
| Экспрессия CD135 (FLT3) клетками КМ, % | 11.5 (0.7...76) | 52 (4.5...91.5) | 62 (1.4...97) | 49.05 (0.7...97) |

Примечание: *ПК – периферическая кровь, ** КМ – костный мозг, *** ALIP – атипичная локализация миелоидных предшественников

Для определения прогностической значимости изучаемых клинико-лабораторных данных в отношении выживаемости пациентов с МДС на начальном

этапе проведен анализ общей выживаемости по каждому из параметров (табл. 2).

Таблица 2

Влияние изучаемых факторов на показатель общей выживаемости пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами

| Параметр | Категория | χ^2 (Df) | p | Медиана выживаемости (мес.) | Общая выживаемость | |
|--|---|---------------|---------|-----------------------------|--------------------|---------------|
| | | | | | 1-летняя p±SE | 3-летняя p±SE |
| <i>Вся популяция</i> | | | | 16 | 65,4 | 31,2 |
| Возраст, лет | до 30 | 5.8 (3) | 0.123 | 22 | 100 | 84,6 |
| | 31–40 | | | 26 | 67,4 | 46,2 |
| | 41–50 | | | 20 | 71 | 30,3 |
| | 51–60 | | | 15 | 55,6 | 27,2 |
| Пол | М | 4.7 (1) | 0.0307 | 15 | 58 | 25,4 |
| | Ж | | | 23 | 71,6 | 36,3 |
| Трансформация в лейкоз | да | 5.7 (1) | 0.0168 | 17 (15–21) | 0.646±0.0558 | 0.205±0.0508 |
| | нет | | | 27 (14–53) | 0.664±0.0629 | 0.469±0.0733 |
| Группа по IPSS | низкий риск помежут.1 промежут.2 | 23.3 (2) | <0.0001 | 52 (40-NA) | 0.907±0.0626 | 0.719±0.1085 |
| | | | | 17 (13–20) | 0.633±0.0487 | 0.25±0.0478 |
| | | | | 10 (7-NA) | 0.333±0.1455 | NA |
| Вариант | RA/RARS/5q- RCMD RAEB | 36 (2) | <0.0001 | 55 (46-NA) | 0.917±0.0564 | 0.739±0.1026 |
| | | | | 20 (17–27) | 0.78±0.0586 | 0.299±0.0714 |
| | | | | 10 (9–15) | 0.429±0.0661 | 0.147±0.0513 |
| Бласты в ПК* | нет | 14.2 (1) | 0.0002 | 22 (17–34) | 0.717±0.0438 | 0.369±0.0513 |
| | есть | | | 10 (8–18) | 0.375±0.0988 | 0.058±0.055 |
| Скопление бластов в КМ | нет | 99.1 (1) | <0.0001 | 35 (26–46) | 0.901±0.0333 | 0.5±0.0621 |
| | есть | | | 8 (7–10) | 0.253±0.0618 | NA |
| Количество ростков в цитопении | 1 2 3 | 10.5 (2) | 0.0052 | 38 (17–59) | 0.766±0.0682 | 0.505±0.0878 |
| | | | | 17 (11–20) | 0.622±0.0608 | 0.232±0.0589 |
| | | | | 17 (8–26) | 0.556±0.0956 | 0.195±0.084 |
| Количество бластных клеток КМ, % | < 5 | 25.8 (2) | <0.0001 | 27 (21–42) | 0.811±0.0455 | 0.429±0.0634 |
| | 5–10 | | | 14 (10–26) | 0.562±0.0877 | 0.201±0.0798 |
| | 11-19 | | | 9 (7–17) | 0.292±0.0928 | 0.097±0.0641 |
| Цитогенетические аномалии | нет изолирован. комплексные del 5q31 | 13.1 (3) | 0.0043 | 20 (17–28) | 0.706±0.0484 | 0.327±0.0543 |
| | | | | 10 (9–NA) | 0.515±0.123 | 0.114±0.1028 |
| | | | | 8 (7–NA) | 0.391±0.1439 | NA |
| | | | | 52 (46–NA) | 1±0 | 0.833±0.1521 |
| Концентрация Hb, г/л | > 100 | 0.7 (2) | 0.705 | 15 (9–75) | 0.938±0.0605 | 0.812±0.0976 |
| | 100-80 | | | 20 (16–33) | 0.677±0.0594 | 0.334±0.0663 |
| | < 80 | | | 20 (13–34) | 0.654±0.066 | 0.282±0.07 |
| Кол-во нейтрофилов ПК, ·10 ⁹ /л | ≥1,5 | 2.3 (1) | 0.131 | 20 (16–38) | 0.69±0.0525 | 0.358±0.0607 |
| | <1,5 | | | 17 (10–26) | 0.6±0.0676 | 0.248±0.0637 |
| Количество тромбоцитов ПК, ·10 ⁹ /л | > 100 | 11.3 (1) | <0.001 | 34 (20–52) | 0.778±0.0566 | 0.457±0.0741 |
| | ≤ 100 | | | 15 (10–20) | 0.566±0.0569 | 0.209±0.0517 |

Продолжение таблицы 2

| | | | | | | |
|---|------|----------|---------|------------|--------------|--------------|
| Гиперплазия гранулоцитарного роста КМ** | нет | 0.3 (1) | 0.590 | 20 (16–26) | 0.688±0.0518 | 0.259±0.0563 |
| | есть | | | 18 (11–39) | 0.6±0.0693 | 0.378±0.0709 |
| Омоложение гранулоцитарного роста КМ | нет | 10.3 (1) | <0.0001 | 75 (35-NA) | 0.92±0.0767 | 0.69±0.1521 |
| | есть | | | 17 (15–23) | 0.626±0.0446 | 0.276±0.0451 |
| Гиперплазия эритроидного роста КМ | нет | 4.2 (1) | 0.0409 | 15 (10–27) | 0.543±0.0734 | 0.271±0.0689 |
| | есть | | | 20 (17–34) | 0.714±0.0493 | 0.334±0.0577 |
| Фиброз стромы КМ | нет | 3.7 (1) | 0.0557 | 20 (15–46) | 0.658±0.0555 | 0.416±0.0644 |
| | есть | | | 17 (14–23) | 0.649±0.0632 | 0.203±0.0561 |
| Скопление лимфоцитов в КМ | нет | 5.4 (1) | 0.0199 | 17 (15–22) | 0.632±0.0446 | 0.282±0.0452 |
| | есть | | | 46 (26-NA) | 0.846±0.1001 | 0.611±0.1617 |
| Экспрессия CD95 клетками КМ, % | ≤40 | 24.8 (1) | <0.0001 | 10 (8–17) | 0.452±0.0824 | NA |
| | >40 | | | 64 (38-NA) | 1±0 | 1±0 |
| Экспрессия FLT3 клетками КМ, % | <60 | 33.5 (1) | <0.0001 | 39 (20-NA) | 0.864±0.063 | 0.634±0.109 |
| | ≥60 | | | 6 (3–16) | 0.256±0.0941 | NA |

Примечание: *ПК – периферическая кровь, ** КМ – костный мозг

На основании данного исследования были выделены факторы риска, статистически значимо влияющие на показатель общей выживаемости пациентов с МДС: мужской пол, наличие трансформации в лейкоз, вариант заболевания, группа IPSS, наличие бластных клеток в ПК, количество бластных клеток и их скопление в КМ, количество ростков в цитопении, вид цитогенетических аномалий, количество тромбоцитов ПК, омоложение гранулоцитарного роста КМ, скопление лимфоцитов в КМ, экспрессия CD95 и FLT3 клетками КМ.

Среди установленных прогностических критериев ожидаемо оказались факторы, регистрируемые в системе IPSS: количество ростков в цитопении, количество бластных клеток в КМ, вид цитогенетических аномалий и собственно группа риска IPSS. Анализ выживаемости пациентов с МДС в зависимости от группы риска IPSS показал высокую достоверность распределения по данной прогностической шкале (рис. 1). Так, трехлетняя выживаемость в группе низкого и промежуточного-1 риска составляет 71,9 % и 25 % соответственно при среднем значении продолжительности жизни 52 мес. и 17 мес. соответственно. Группа пациентов промежуточного-2 риска по IPSS имеет статистически значимо худшие показатели: однолетняя выживаемость 33,3 % с медианой продолжительности жизни 10 мес. (рис. 1).

Также в результате анализа влияния факторов на показатель общей выживаемости пациентов с первичными МДС выявлено, что прогностическим потенциалом обладают такие критерии, как вариант заболевания, наличие трансформации в лейкоз, наличие бластных клеток в ПК и скопление бластных клеток в КМ. Все эти факторы имеют прямую связь с параметрами IPSS, что не позволяет включать их в дальнейший статистический анализ в качестве до-

полнительных прогностических критериев. Одновременно обнаружено, что наряду с международно признанными факторами прогноза, статистически значимое влияние на показатель общей выживаемости при МДС имеют такие критерии как пол, количество тромбоцитов ПК, омоложение гранулоцитарного роста КМ, скопление лимфоцитов в КМ, экспрессия CD95 и FLT3 клетками КМ (табл. 2). Наиболее выраженным это влияние оказалось у категорий количества тромбоцитов в ПК ($p<0,001$), омоложение гранулоцитарного роста по данным трепанобиопсии ($p<0,0001$), уровень экспрессии клетками КМ CD95 ($p<0,0001$) и FLT3 ($p<0,0001$).

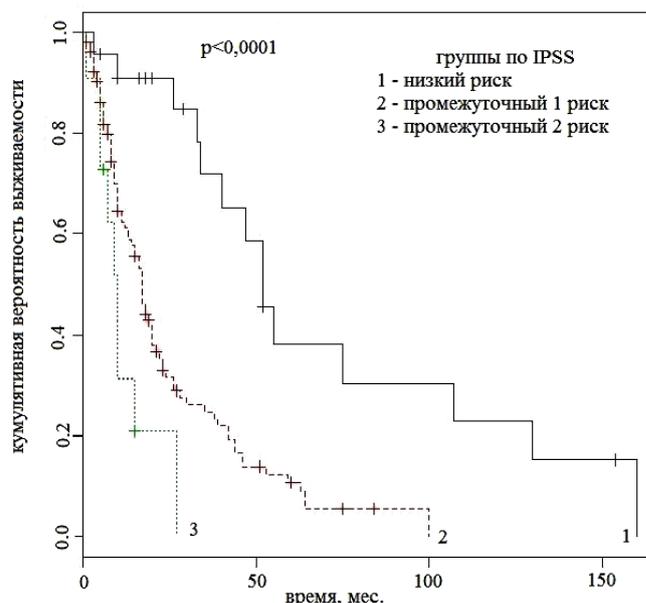


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с МДС в зависимости от группы IPSS

Анализ выживаемости пациентов с МДС в зависимости от количества тромбоцитов в ПК позволил определить, что количество тромбоцитов $ПК \leq 100 \cdot 10^9/л$ статистически значимо снижает кумулятивную вероятность сохранения жизни (рис. 2). При количестве тромбоцитов в ПК более $100 \cdot 10^9/л$ трехлетняя выживаемость составляет 45,7 % с медианой продолжительности жизни 34 мес. В группе пациентов, имеющих на момент постановки диагноза количество тромбоцитов в $ПК \leq 100 \cdot 10^9/л$, трехлетний рубеж продолжительно

сти жизни регистрируется только в 20,9 % случаев, а средняя продолжительность жизни достигает 15 мес. (рис. 2).

Наличие омоложения гранулоцитарного ростка по данным трепанобиопсии связано с показателем трехлетней выживаемости 27,6 % при среднем значении продолжительности жизни 17 мес., что значительно ниже по сравнению с группой пациентов, не имеющих данного параметра (трехлетняя выживаемость 69 % и медиана продолжительности жизни 75 мес.), рис. 3.

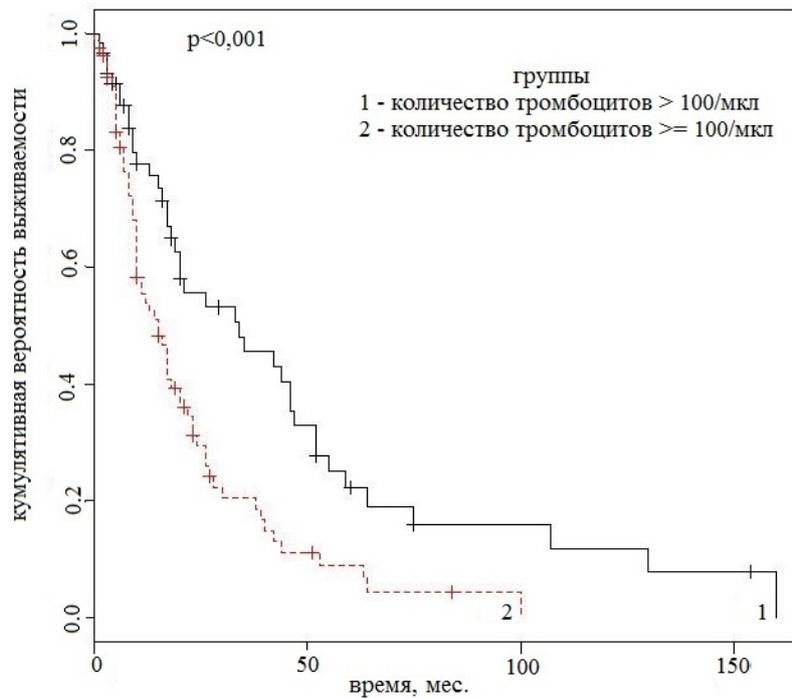


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с МДС в зависимости от количества тромбоцитов ПК на момент постановки диагноза

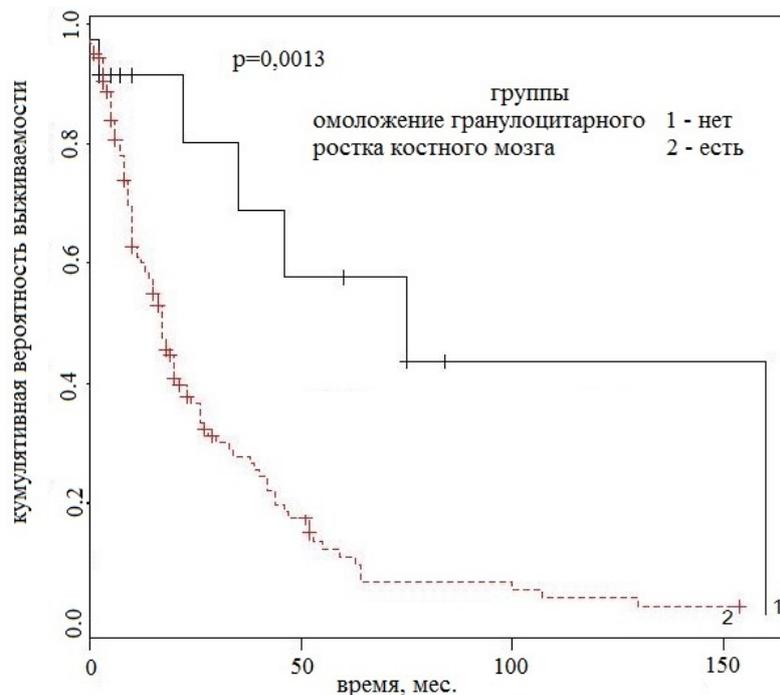


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с МДС в зависимости от наличия омоложения гранулоцитарного ростка костного мозга

Анализ выживаемости пациентов с МДС в зависимости от экспрессии CD95 и FLT3 показал, что низкий уровень CD95 ($\leq 40\%$) и высокий уровень FLT3 ($\geq 60\%$) статистически значимо снижают кумулятивную вероятность выживания (рис. 4, 5). Так, медиана выживаемости в группе пациентов с уровнем экспрессии CD95 клетками КМ $>40\%$ имеет значение 64 мес. при показателе 10 мес. в группе пациентов с уровнем экспрес-

сии CD95 $\leq 40\%$ (табл. 2, рис. 4). При экспрессии FLT3 до 60% трехлетняя выживаемость составляет $63,4\%$ (медиана продолжительности жизни 39 мес.). В группе с уровнем экспрессии FLT3 бластными клетками костного мозга $\geq 60\%$ только $25,6\%$ пациентов имеют показатель общей выживаемости в пределах одного года, а среднее значение продолжительности жизни равно 6 мес. (рис. 5).

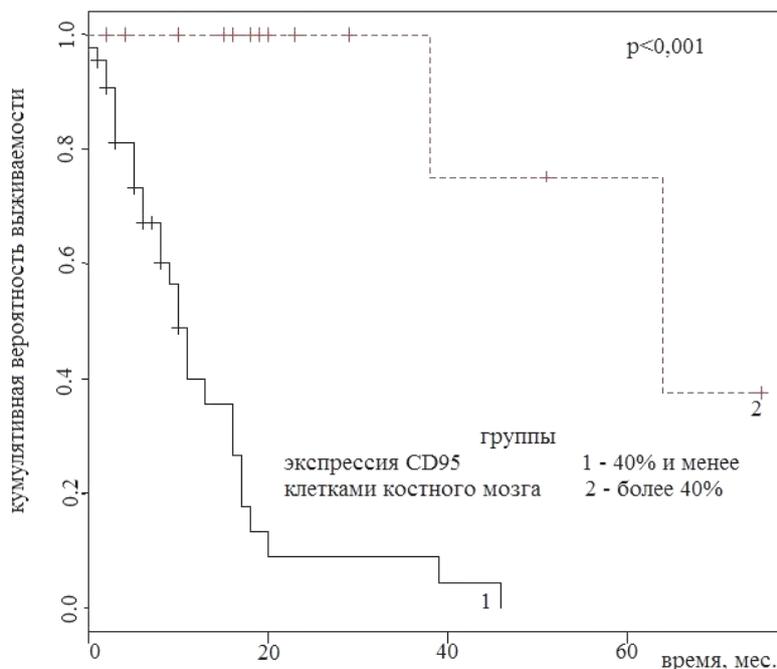


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с МДС в зависимости от экспрессии CD95 клетками костного мозга

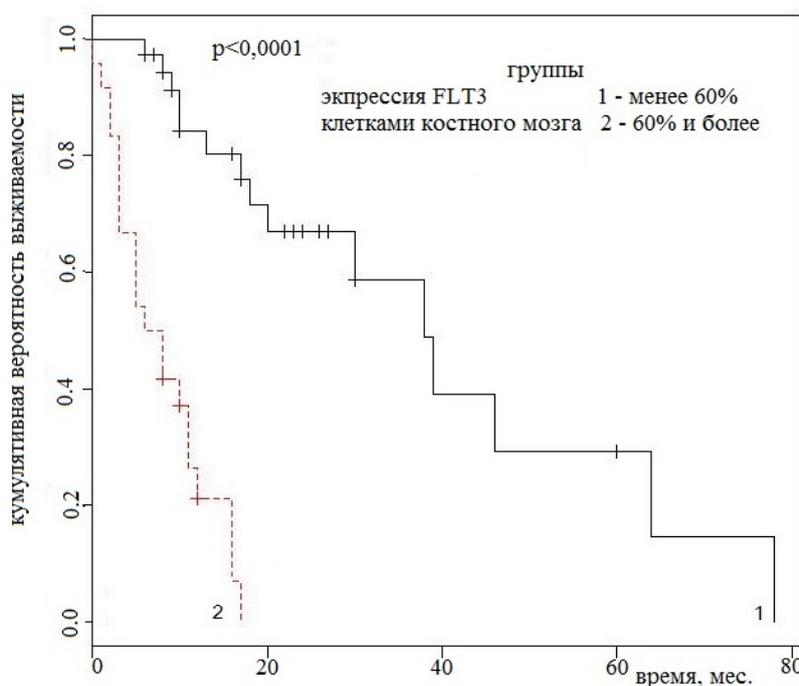


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с МДС в зависимости от экспрессии FLT3 клетками костного мозга

В многофакторный анализ (Кокс-регрессия) влияния различных неблагоприятных факторов на течение МДС включили все вышеперечисленные факторы, достоверно влияющие на общую выживаемость у пациентов в нашем исследовании. Результа

ты многофакторного анализа представлены в табл. 3, из которой видно, что наиболее сильными независимыми неблагоприятными прогностическими факторами естественного развития МДС являются экспрессия CD95 клетками КМ $\leq 40\%$ и FLT3 $\geq 60\%$.

Таблица 3

Многофакторный анализ прогностических факторов первичных миелодиспластических синдромов

| Параметр | Предварительная модель | | Окончательная модель | | |
|---|------------------------|-----------|----------------------|-----------|---------------------|
| | β | p | β | p | HR |
| Возраст, годы | 0.032 | 0.089 | 0.033 | 0.071 | 1.03 (1.00-1.07) |
| Пол (мужской) | 0.487 | 0.237 | — | — | — |
| Количество тромбоцитов ПК, $10^9/\text{л} \leq 100$ | -0.314 | 0.490 | — | — | — |
| Омоложение гранулоцитарного ростка КМ | 0.510 | 0.767 | — | — | — |
| Скопление лимфоцитов в КМ | -1.003 | 0.554 | — | — | — |
| Экспрессия CD95 клетками КМ, % < 40 | 3.345 | 0.003 | 2.972 | 0.005 | 19.53 (2.48-153.75) |
| Экспрессия FLT3 клетками КМ, % ≥ 60 | 1.832 | < 0.001 | 1.898 | < 0.001 | 6.67 (2.33-19.11) |

Примечание: HR (Hazard Ratio) – соотношение рисков, β – ошибка 2 типа, ПК – периферическая кровь, КМ – костный мозг

5. Выводы

Таким образом, в качестве дополнительных неблагоприятных факторов риска естественного развития МДС можно использовать показатели экспрессии CD95 клетками КМ $\leq 40\%$ и FLT3 $\geq 60\%$. Разнородность МДС создает значительные сложности для клинического ведения пациентов, особенно при принятии решения о виде первоначальной терапии и сроках её проведения. В данном случае перспективными маркерами риска могут служить биологические факторы, отражающие процесс трансформации клеток при МДС в лейкоемические. По результатам настоящего исследования значения экспрессии CD95 клетками КМ $\leq 40\%$ и FLT3 $\geq 60\%$ можно рассматривать как прогностические маркеры прогрессирования первичных МДС и временной момент обязательного старта специфической терапии. Полученные данные будут использованы в наших дальнейших исследованиях для создания прогностической модели первичных МДС.

Литература

1. Kosmider, O. TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes [Text] / O. Kosmider, V. Gelsi-Boyer, M. Cheek et al. // Blood. – 2009. – Vol. 114, Issue 15. – P. 3285–3291. doi: 10.1182/blood-2009-04-215814
2. Kjeldsen, L. Guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. Nordic MDS Group [Text] / L. Kjeldsen, I. Dybedal, E. Hellström-Lindberg et al. // MDS Guideline Programme. – 2010. – Issue 5, 4th update. – P. 43.
3. Malcovati, L. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making [Text] / L. Malcovati, M. G. Porta, C. Pascutto et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23, Issue 30. – P. 7594–7603. doi: 10.1200/jco.2005.01.7038
4. Malcovati, L. Time-Dependent Prognostic Scoring System for Predicting Survival and Leukemic Evolution in Myelodysplastic Syndromes [Text] / L. Malcovati, U. Germing, A. Kuendgen et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 25, Issue 23. – P. 3503–3510. doi: 10.1200/jco.2006.08.5696

5. Weinberg, O. K. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system [Text] / O. K. Weinberg, M. Seetharam, L. Ren et al. // Blood. – 2009. – Vol. 113, Issue 9. – P. 1906–1908. doi: 10.1182/blood-2008-10-182782
6. Cazzola, M. Risk assessment in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms [Text] / M. Cazzola // Haematologica. – 2011. – Vol. 96, Issue 3. – P. 349–352. doi: 10.3324/haematol.2010.030023
7. Alessandrino, E. P. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) [Text] / E. P. Alessandrino, M. G. Della Porta, A. Bacigalupo et al. // Blood. – 2008. – Vol. 112, Issue 3. – P. 895–902. doi: 10.1182/blood-2008-03-143735
8. Greenberg, P. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [Text] / P. Greenberg, C. Cox, M. M. LeBeau et al. // Blood. – 1997. – Vol. 89. – P. 2079–2088.
9. Greenberg, P. L. Revised International prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes [Text] / P. L. Greenberg, H. Tuechler, J. Schanz et al. // Blood. – 2012. – Vol. 120, Issue 12. – P. 2454–2465. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489
10. Therneau, T. Survival Analysis. R package version 2.37-7 [Electronic resource] / T. Therneau. – Available at: <http://cran.r-project.org/web/packages/survival/citation.html> (Last accessed: 15-09-2014).
11. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing/R Core Team [Electronic resource] // Vienna, Austria, 2013. – Available at: <http://www.R-project.org/>
12. Brunning, R. D. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview [Text] / R. D. Brunning, A. Orazi, U. Germing et al.; S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris et al. (Eds.) // WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. – 2008. – Vol. 2. – P. 87–104.

References

1. Kosmider, O., Gelsi-Boyer, V., Cheek, M. et al. (2009). TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes. Blood, 114 (15), 3285–3291. doi: 10.1182/blood-2009-04-215814
2. Kjeldsen, L., Dybedal, I., Hellström-Lindberg, E. et al. (2010). Guidelines for the diagnosis and treatment of myelodys-

plastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. Nordic MDS Group. MDS Guideline Programme, 5, 4th update, 43.

3. Malcovati, L., Porta, M. G., Pascutto, C. et al. (2005). Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *Journal of Clinical Oncology*, 23 (30), 7594–7603. doi: 10.1200/jco.2005.01.7038

4. Malcovati, L., Germing, U., Kuendgen, A. et al. (2008). Time-Dependent Prognostic Scoring System for Predicting Survival and Leukemic Evolution in Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, 25 (23), 3503–3510. doi: 10.1200/jco.2006.08.5696

5. Weinberg, O. K., Seetharam, M., Ren, L. et al. (2009). Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood*, 113 (9), 1906–1908. doi: 10.1182/blood-2008-10-182782

6. Cazzola, M. (2011). Risk assessment in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproiferative neoplasms. *Haematology*, 96 (3), 349–352. doi: 10.3324/haematol.2010.030023

7. Alessandrino, E. P., Della Porta, M. G., Bacigalupo, A. et al. (2008). WHO classification and WPSS predict posttrans-

plantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*, 112 (3), 895–902. doi: 10.1182/blood-2008-03-143735

8. Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M. M. et al. (1997). International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 89 (6), 2079–2088.

9. Greenberg, P. L., Tuechler, H., Schanz, J. et al. (2012). Revised International prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 120 (12), 2454–2465. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489

10. Therneau, T. (2014). A Package for Survival Analysis in S. R package version 2.37-7. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=survival> (Last accessed: 15-09-2014).

11. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing/R Core Team (2013). Vienna, Austria. Available at: <http://www.R-project.org/>

12. Brunning, R. D., Orazi, A., Germing, U. et al.; Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L. et al. (Eds.) (2008). Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC, 88–93.

Дата надходження рукопису 25.12.2015

Климкович Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра детской онкологии и гематологии, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, 3/3, г. Минск, Республика Беларусь, 220013

E-mail: det.hematology@mail.ru

Красько Ольга Владимировна, кандидат технических наук, доцент, Лаборатория биоинформатики, Государственное научное учреждение «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси», ул. Сурганова, 6, г. Минск, Республика Беларусь, 220012

E-mail: krasko@newman.bas-net.by

Козарезова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра детской онкологии и гематологии, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П. Бровки, 3/3, г. Минск, Республика Беларусь, 220013

УДК 66:613.62

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.36500

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

© А. Б. Бакиров, Г. Г. Бадамшина, Г. Г. Гимранова, Э. Т. Валеева, О. В. Валеева, Р. А. Даукаев

Проведенные исследования по изучению состояния здоровья работников нефтехимического производства в Российской Федерации выявили тенденцию роста распространенности хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от стажа работы, что не исключает возможности влияния вредных производственных факторов на формирование производственно обусловленной патологии органов пищеварения, системы кровообращения, уха и сосцевидного отростка

Ключевые слова: работники, химическое производство, состояние здоровья, профессионально обусловленные заболевания

Due to the increasing demand for products of the petrochemical industry and the construction of new petrochemical complex in the Russian Federation, the study on the health status of 88 workers of petrochemical production has been conducted. According to the study set a trend increase in the prevalence of chronic non-communicable diseases, depending on the length of service that does not preclude the influence of harmful factors on the formation of production due to the pathology of the digestive system, circulatory system, ear and mastoid process. The accumulated data indicate the need for prevention of identified diseases and different clinical entities

Keywords: workers, petrochemical industry, state of health, professionally related diseases

1. Введение

Нефтехимическая промышленность в Российской Федерации является стабильно развивающейся отраслью, в которой занято более 700 тысяч человек.

В последние годы в РФ увеличивается потребность покупателя в продуктах нефтехимического производства, в связи с чем, планируется строительство новых предприятий отрасли [1, 2].