

УДК: 616.155.392.2.8+616-037+616/618+616-036.82

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.45466

ЗНАЧЕНИЕ КОМОРБИДНОСТИ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ВЗРОСЛЫХ

© Н. В. Горяинова

Смертность при лечении острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) нередко обусловлена развитием тяжелых осложнений на фоне измененного соматического статуса при наличии коморбидности. Для определения влияния коморбидности на результативность лечения ОМЛ и выживаемость проанализированы истории 97 больных ОМЛ. Доказано, что высокий индекс коморбидности является значимым риском развития рецидива или прогрессирования ОМЛ, достоверно увеличивает риск смерти и ухудшает общую и безрецидивную выживаемость

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, прогноз, стратификация лечения, коморбидность, индекс Чарлсон, выживаемость

The aim of research is to define an impact of comorbidity on an effectiveness of an AML treatment and general and recurrence-free survivability

Materials and methods. For solving this problem we analyzed medical histories of 97 patients with AML. Charlson index of comorbidity was used for defining an occurrence and severity of the contaminant pathology in patients with AML. The sum value of the number and severity of the contaminant diseases that is equal to 0–2, 3–5 points and more than 5 points corresponded to the low, intermediate or a high index of comorbidity. 2 types of an inductive chemotherapy were carried out as a first line: the courses «7+3» and FLAG that defined 2 groups of observation.

Results and discussion. In the group of patients who were treated by the FLAG scheme were twice more patients with a low comorbidity index (0–2 points) (62 % opposite 31 %). The best general and recurrence-free survivability was ascertained in patients with a low comorbidity index (0–2 point)s and at presence of cytogenetic anomalies corresponding to the group of favorable prognosis. Moreover it was established that patients received an inductive chemotherapy (CT) by the FLAG system have a lower risk of recurrence or progression of AML.

Conclusions. The high comorbidity index is a significant risk of recurrence or AML progression, reliably increases risk of death and worsens general and recurrence-free survivability. At AML treatment stratification with a glance to comorbidity index the prognosis of disease and general survivability increases

Keywords: acute myeloid leukemia, prognosis, treatment stratification, comorbidity, Charlson index, survivability

1. Введение

Результаты многочисленных международных клинических исследований, проведенных в последние десятилетия, свидетельствуют о значительных успехах, достигнутых в лечении больных с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) [1]. Пересмотрены возрастные ограничения для назначения высокодозовой химиотерапии, уточнены показания и противопоказания для отдельных терапевтических режимов и проведения аллогенной трансплантации костного мозга, определены принципы стратификации лечения, что, в целом, демонстрирует значимое увеличение выживаемости пациентов с ОМЛ. Однако в рутинной гематологической практике из-за высокой коморбидности у больных ОМЛ результаты лечения, хотя и отражают прогресс гематологической науки в целом, все же выглядят не столь оптимистично в связи с довольно высокой смертностью. Смертность, в большинстве случаев, обусловлена развитием тяжелых осложнений на фоне измененного соматического статуса при наличии других хронических заболеваний, имевшихся у пациента до обнаружения ОМЛ, т. е. наличия коморбидности, которая, как правило, является критерием невключения пациента в многоцентровое клиническое исследование.

Высокий индекс коморбидности ассоциирован с увеличением частоты летальных исходов, не связанных с прогрессией ОМЛ [2–5]. Существует ряд правил формулировки клинического диагноза коморбидному больному, которые следует соблюдать практикующему врачу. Главным правилом является выделение в структуре диагноза основного и фоновых заболеваний, а также их осложнений и сопутствующей патологии [6, 7].

2. Обоснование исследования

Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения любой болезни. К сожалению, выполнение программной химиотерапии (ХТ) у больных ОМЛ с высокой степенью коморбидности зачастую невозможно и проводится со значительными отклонениями в сроках и дозах введения препаратов. Взаимодействие заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза существенно изменяет клиническую картину и течение ОМЛ, характер и тяжесть осложнений и ухудшают качество жизни больного.

Для стандартизации научных исследований сочетанных заболеваний предложены индексы коморбидности [8]. В настоящее время существует несколько общепризнанных методов измерения ко-

морбидности [8], но для использования в гематологической практике наиболее приемлем индекс Charlson. Данный индекс предложен в 1987 году М. Charlson [9] для оценки отдаленного прогноза коморбидных больных. Он представляет собой балльную систему оценки наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза летальности, т.к. именно коморбидность оказывает влияние на прогноз течения заболевания и увеличивает вероятность летального исхода. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста.

В структуре коморбидности пациентов с ОМЛ наиболее часто встречаются патология легких и сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет 2 типа, а также геморрагические и инфекционные осложнения. Многочисленными исследованиями показано, что выживаемость пациентов напрямую зависит от наличия или отсутствия коморбидности. Естественно, что с возрастом число болезней у одного больного возрастает. Так, D. Campbell-Scherer [10] показал, что у лиц старше 65 лет в 50 % случаев имеется три и более коморбидных состояния, у 20 % – 5 и более. Лечение пожилых больных ОМЛ – одна из наиболее сложных задач гематологии. При этом способы лечения варьируют от протоколов ХТ, назначаемых молодым больным, до поддерживающей терапии, которая предполагает трансфузии компонентов крови, использование факторов роста и антибиотиков. Отчасти это обусловлено изменением биологического фенотипа лейкозных клеток с увеличением случаев неблагоприятного кариотипа и экспрессии гена множественной лекарственной резистентности [11, 12]. Другая причина – ухудшение соматического статуса, присоединение сопутствующих заболеваний, снижение функциональной активности сердца, печени и почек с нарушением метаболизма цитостатических препаратов, увеличение частоты и тяжести осложнений.

3. Цель исследования

Определить влияние коморбидности на результативность лечения ОМЛ и выживаемость в целом.

4. Материалы и методы

Для исследования наличия и тяжести сопутствующей патологии у больных с ОМЛ использовался индекс коморбидности Чарлсон [9], который показал наилучшую прогностическую ценность при анализе выживаемости больных [13]. Основной отличительной особенностью и безоговорочным достоинством индекса Чарлсон является возможность оценки возраста пациента и определения вероятности смертности больных, которая при отсутствии коморбидности составляет 12 %, при 1–2 баллах – 26 %; при 3–4 баллах – 52 %, а при сумме более 5 баллов – 85 % [14]

Для решения поставленной задачи нами проанализированы истории болезней 97 больных ОМЛ. Критерии включения в исследование были следующие: данные о возрасте больного на момент диагностики за-

болевания; указание в истории болезни на наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний, их характер и тяжесть, необходимые для определения индекса коморбидности; информация об индукционной ХТ; обоснование выбора интенсивности лечебного воздействия; сведения о судьбе больного. Для верификации диагноза ОМЛ была использована классификация заболеваний органов кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ [15].

Суммарное значение количества и тяжести сопутствующих заболеваний, равное 0–2, 3–5 баллам и более 5 баллов, соответствовало низкому, промежуточному и высокому индексу коморбидности. Возраст и кариотип – факторы риска у больных первичным ОМЛ. Для изучения влияния возраста больных на общую выживаемость были сформированы 4 группы: ≤ 40 лет, 41–60 лет, 61–69 лет и ≥ 70 лет. Основанием для этого послужили данные исследований об улучшении общей выживаемости больных 60–65 лет при интенсификации лечения [16, 17]. По результатам исследования кариотипа пациенты были разделены на 3 группы [15]: благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза. В группу промежуточного прогноза также были включены больные ОМЛ без исследования кариотипа. В качестве первой линии проводились 2 вида индукционной химиотерапии: курсы «7+3» и FLAG, что и определило 2 группы наблюдения. Для статистического анализа данных были использованы программы Excel и Statistica. Точкой отсчета при анализе данных была выбрана дата диагностики ОМЛ. Завершенным исходом считалась смерть больного независимо от причины. Ранней смертью считалась смерть в течение 6 недель от момента постановки диагноза. Выживание и вероятность события (рецидив/прогрессия, смерть) оценены методом пропорциональной регрессии как конкурирующие риски. Различие между отдельными показателями считали достоверными при $P < 0,05$.

5. Результаты исследования

Характеристика пациентов и болезни представлены в табл. 1. В группе больных ОМЛ, получавших индукционную ХТ по схеме FLAG средний возраст пациента составил 46 лет, а в группе с индукцией по схеме «7+3» – 60 лет. Консолидация лечения в случае достижения ремиссии состояла или из стандартных доз цитарабина в течение 5 дней с двухдневным введением антрациклина, или из режима высокодозового цитарабина. Цитогенетические аномалии, относящиеся к благоприятным, в группах больных с различной индукционной ХТ были выявлены в 14 и 8 % соответственно, неблагоприятного прогноза – в 16 и 32 %. Пациентов с низким индексом коморбидности (0–2 балла) в группе больных, лечившихся по схеме FLAG, было в 2 раза больше (62 % против 31 %), что, собственно, и послужило основным критерием для проведения более интенсивной ХТ. В группе получавших лечение по схеме «7+3» превалировали пациенты со средним индексом коморбидности 3–5 баллов (55 %). Большинство сопутствующих заболеваний включало патологию легких, сердца и печени. Средний период наблюдения составил 28 и 38 месяцев соответственно.

Таблица 1
Характеристика пациентов с ОМЛ

| Характеристика | Пациенты, получавшие лечение по схеме «7+3» (n=58) | Пациенты, получавшие лечение по схеме FLAG (n=39) |
|--|--|---|
| Возраст, лет | | |
| Медиана | 60 | 46 |
| Диапазон | 18–74 | 18–66 |
| Период наблюдения, месяцев | | |
| Медиана | 28 | 38 |
| Диапазон | 3–89 | 3–96 |
| Период ОМЛ, n (%) | | |
| 1-й острый период | 58 | 39 |
| ремиссия | 26 (45) | 27 (70) |
| рецидив/прогрессия | 23 (40) | 6 (15) |
| ранняя смерть | 9 (15) | 6 (15) |
| Группа цитогенетического риска *, n (%) | | |
| Благоприятный прогноз | 8 (14) | 3 (8) |
| Промежуточный прогноз | 40 (70) | 23 (60) |
| Неблагоприятный прогноз | 10 (16) | 13 (32) |
| Коморбидность по Чарлсон | | |
| 0–2 балла, n (%) | 18 (31) | 24 (62) |
| 3–5 баллов, n (%) | 32 (55) | 11 (28) |
| >5 баллов, n (%) | 8 (14) | 4 (10) |

Примечание: * – цитогенетические риски были оценены и классифицированы в соответствии с критериями Eastern Cooperative Oncology Group для пациентов с диагнозом ОМЛ

В табл. 2 представлена частота встречаемости низкого, промежуточного и высокого индекса коморбидности в различных возрастных группах.

Таблица 2

Индекс коморбидности по Чарлсон в различных возрастных группах

| Индекс коморбидности, баллы | Возраст, годы | | | |
|-----------------------------|---------------|-------------|-------------|-----------|
| | ≤40, n=24 | 41–60, n=29 | 61–69, n=32 | ≥70, n=12 |
| 0–2, n (%) | 15 (63) | 13 (45) | 13 (40) | 0 |
| 3–5, n (%) | 8 (33) | 13 (45) | 15 (47) | 8 (67) |
| >5, n (%) | 1 (4) | 3 (10) | 4 (13) | 4 (33) |

6. Обсуждение результатов

Многофакторный анализ рисков среди всех пациентов продемонстрировал, что высокий индекс коморбидности (>5 баллов) и неблагоприятный цитогенетический прогноз значительно ухудшали результативность лечения ОМЛ (табл. 3). Возраст пациентов старше 60 лет также явился значимым фактором риска неблагоприятного течения заболевания и худшего выживания. Как видно из табл. 2, связано это, в первую очередь, с более высоким индексом коморбидности у больных старшего возраста. Наилучшая общая и безрецидивная выживаемость констатирована у больных с низким индексом коморбидности 0–2 балла и при наличии цитогенетических аномалий, соответствующих группе благоприятного прогноза. Кроме того, установлено, что пациенты, получавшие индукционную ХТ по схеме FLAG, имеют значимо более низкий риск рецидива или прогрессирования ОМЛ.

Таблица 3

Результаты многофакторного анализа риска ремиссии, рецидива/прогрессии, общей и безрецидивной выживаемости больных ОМЛ

| Фактор | Ремиссия | | | Рецидив/прогрессирование | | | Общая выживаемость | | | Безрецидивная выживаемость | | |
|-----------------------------------|----------|---------|--------------|--------------------------|---------|--------------|--------------------|---------|------------------|----------------------------|---------|------------------|
| | СР* | 95 % ДИ | P | СР* | 95 % ДИ | P | СР* | 95 % ДИ | P | СР* | 95 % ДИ | P |
| Схема индукции ремиссии | | | | | | | | | | | | |
| FLAG | 1,0 | 0,8–1,2 | 0,08 | 1,0 | 0,8–1,5 | 0,05 | 1,0 | 0,8–1,2 | 0,045 | 1,0 | 0,7–1,3 | 0,71 |
| «7+3» | 0,66 | 0,4–1,1 | | 1,51 | 1,0–2,3 | | 0,95 | 0,7–1,3 | | 1,06 | 0,8–1,8 | |
| Индекс Чарлсон, баллы | | | | | | | | | | | | |
| 0–2 | 1,0 | 0,8–1,3 | 0,001 | 1,0 | 0,7–1,4 | 0,001 | 1,0 | 0,9–1,2 | <0,001 | 1,0 | | <0,001 |
| 3–5 | 1,69 | 1,0–2,8 | | 1,61 | 1,1–2,4 | | 1,76 | 1,3–2,4 | | 1,61 | 1,2–2,2 | |
| > 5 | 3,69 | 2,3–5,9 | | 2,04 | 1,4–3,0 | | 3,13 | 2,3–4,3 | | 2,64 | 2,0–3,5 | |
| Группа цитогенет. прогноза | | | | | | | | | | | | |
| Благопр. | 1,0 | 0,7–1,8 | 0,004 | 1,0 | 0,8–1,6 | 0,002 | 1,0 | 0,7–1,3 | <0,001 | 1,0 | 0,8–1,2 | <0,001 |
| Промеж. | 1,18 | 0,7–2,1 | | 1,89 | 1,2–3,1 | | 1,26 | 0,9–1,8 | | 1,55 | 1,1–2,3 | |
| Неблагопр. | 1,92 | 1,3–2,9 | | 2,16 | 1,5–3,1 | | 2,07 | 1,6–2,8 | | 2,07 | 1,6–2,7 | |
| Возраст, лет | | | | | | | | | | | | |
| ≤40 | 1,0 | 0,9–2,4 | 0,001 | 1,0 | 0,7–1,8 | 0,04 | 1,0 | 0,6–1,3 | 0,008 | 1,0 | 0,5–1,5 | 0,02 |
| 41–60 | 1,12 | 1,1–2,9 | | 1,09 | 0,9–2,2 | | 1,05 | 0,8–1,5 | | 1,1 | 0,7–1,5 | |
| 61–69 | 1,24 | 1,2–1,9 | | 1,31 | 0,8–2,6 | | 1,88 | 0,7–2,0 | | 1,6 | 1,0–2,3 | |
| ≥70 | 1,90 | 1,3–2,8 | | 2,34 | 0,7–1,5 | | 1,43 | 1,1–1,9 | | 1,7 | 1,1–2,3 | |

Примечания: жирным шрифтом выделены статистически значимые значения P; ДИ – доверительный интервал; СР – соотношение рисков; * – более высокий показатель соотношения рисков ассоциируется с худшим прогнозом

Высокий индекс коморбидности, как видно из табл. 3, является значимым риском развития рецидива или прогрессирования ОМЛ, достоверно увеличивает риск смерти и ухудшает общую выживаемость. Наличие органной патологии печени или почек изменяет метаболизм лекарственных средств. Попытка интенсифицировать лечение таким пациентам сопровождается многократным усилением токсической нагрузки, что приводит к срыву компенсаторных возможностей организма. Кроме того, в процессе лечения возникают трудности в соблюдении протокола ХТ, касающиеся, в первую очередь, сроков и доз введения цитостатических препаратов. Более того, анализ таких данных, как индекс коморбидности >5 баллов по шкале Чарлсон, пожилой возраст, количество лейкоцитов в крови и определенный кариотипом позволяет выделить среди больных ОМЛ категорию лиц, которым интенсивная ХТ не показана.

7. Выводы

1. Высокий индекс коморбидности является значимым риском развития рецидива или прогрессирования ОМЛ, достоверно увеличивает риск смерти и ухудшает общую выживаемость.

2. При стратификации лечения ОМЛ с учетом индекса коморбидности значительно улучшается прогноз заболевания и общая выживаемость.

3. К критериям назначения высокодозовой химиотерапии нужно относить не паспортный возраст пациента, а низкий индекс коморбидной нагрузки. Нередко у более молодого пациента возможно наличие отягощенного сопутствующими заболеваниями соматического статуса, в то время как пожилой больной может соответствовать низкому индексу коморбидности и справиться с токсическими эффектами высоких доз цитостатических препаратов.

Литература

1. Grimwade, D. Independent prognostic factors for AML outcome [Text] / D. Grimwade, R. K. Hills // *Hematology*. – 2009. – Vol. 1. – P. 385–395. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.385

2. Etienne, A. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia [Text] / A. Etienne, B. Esterni, A. Charbonnier, M.-J. Mozziconacci, C. Arnoulet, D. Coso et al. // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109, Issue 7. – P. 1376–1383. doi: 10.1002/cncr.22537

3. Sorrow, M. L. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic SCT [Text] / M. L. Sorrow, M. B. Maris, R. Storb et al. // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, Issue 8. – P. 2912–2919. doi: 10.1182/blood-2005-05-2004

4. Sorrow, M. L. Comorbidity and disease status-based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation [Text] / M. L. Sorrow, B. M. Sandmaier, B. E. Strorer, M. B. Maris, F. Baron, D. G. Maloney et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – P. 4246–4254. doi: 10.1200/jco.2006.09.7865

5. Porta, M. G. D. Clinical relevance of extrahematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome [Text] / M. G. D. Porta, L. Malcovati // *Haematologica*. – 2009. – Vol. 94, Issue 5. – P. 602–606. doi: 10.3324/haematol.2009.005702

6. Зайратьянц, О. В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов [Текст] / О. В. Зайратьянц, Л. В. Кактурский. – Москва, 2008.

7. Пальцев, М. А. Оформление диагноза [Текст] / М. А. Пальцев, Г. Г. Автандилов, О. В. Зайратьянц, Л. В. Кактурский, Е. Л. Никонов. – Москва, 2006.

8. Верткин, А. Л. Коморбидность [Текст] / А. Л. Верткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников и др. // *Вестник семейной медицины*. – 2011. – № 3. – С. 40–47.

9. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation [Text] / M. E. Charlson, P. Pompei, H. L. Ales, C. R. MacKenzie, // *Journal Chronic Disease*. – 1987. – Vol. 40, Issue 5. – P. 373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8

10. Campbell-Scherer, D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine [Text] / D. Campbell-Scherer // *Evidence-Based Medicine*. – 2010. – Vol. 15, Issue 6. – P. 165–166. doi: 10.1136/ebm1154

11. Leith, C. P. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group Study [Text] / C. P. Leith, K. J. Kopecky, I. M. Chen et al. // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – P. 1086–1099.

12. Leith, C. P. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy: a Southwest Oncology Group study [Text] / C. P. Leith, K. J. Kopecky, J. Godwin et al. // *Blood*. – 1997. – Vol. 89. – P. 3323–3329.

13. de Groot, V. How to measure comorbidity: a critical review of available methods [Text] / V. de Groot, H. Beckerman, G. J. Lankhorst, L. M. Bouter // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2003. – Vol. 56, Issue 3. – P. 221–229. doi: 10.1016/j.jclinepi.2003.09.002

14. Rozzini, R. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity [Text] / R. Rozzini, G. B. Frisoni, L. Ferrucci, P. Barbisoni, T. Sabatini, P. Ranieri, J. M. Guralnik, M. Trabucchi // *Age and Ageing*. – 2002. – Vol. 31, Issue 4. – P. 277–285. doi: 10.1093/ageing/31.4.277

15. Vardiman, J. W. The 2008 revision of the World Health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [Text] / J. W. Vardiman, J. Thiele, D. A. Arber, R. D. Brunning, M. J. Borowitz, A. Porwit et al. // *Blood*. – 2008. – Vol. 114, Issue 5. – P. 937–951. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262

16. Lowenberg, B. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia [Text] / B. Lowenberg, G. J. Ossenkoppele, W. van Putten, H. C. Schouten, C. Graux, A. Ferrant et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, Issue 13. – P. 1235–1248. doi: 10.1056/nejmoa0901409

17. Грицаев, С. В. Сравнительный анализ кариотипа пожилых больных миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом [Текст] / С. В. Грицаев, И. С. Мартынкевич, Л. С. Мартыненко и др. // *Клиническая онкогематология*. – 2010. – № 2. – С. 114–118.

References

1. Grimwade, D., Hills, R. K. (2009). Independent prognostic factors for AML outcome. *Hematology*, 2009 (1), 385–395. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.385
2. Etienne, A., Esterni, B., Charbonnier, A., Mozziconacci, M.-J., Arnoulet, C., Coso, D. et al. (2007). Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer*, 109 (7), 1376–1383. doi: 10.1002/cncr.22537
3. Sorror, M. L., Maris, M. B., Storb, R. et al. (2005). Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 106 (8), 2912–2919. doi: 10.1182/blood-2005-05-2004
4. Sorror, M. L., Sandmaier, B. M., Storer, B. E., Maris, M. B., Baron, F., Maloney, D. G. et al. (2007). Comorbidity and Disease Status Based Risk Stratification of Outcomes Among Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplasia Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 25 (27), 4246–4254. doi: 10.1200/jco.2006.09.7865
5. Porta, M. G. D., Malcovati, L. (2009). Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*, 94 (5), 602–606. doi: 10.3324/haematol.2009.005702
6. Zajrat'janc O. V., Kakturskij L. V. (2008). Formulirovka i sopostavlenie klinicheskogo i patologoanatomicheskogo diagnozov. Moscow.
7. Pal'cev M. A., Avtandilov G. G., Zajrat'janc O. V., Kakturskij L. V., Nikonov E. L. (2006). Oformlenie diagnoza. Moscow.
8. Vertkin, A. L., Rumjancev, M. A., Skotnikov, A. S. et al. (2011). Komorbidnost'. *Vestnik semejnoj medicin*, 3, 40–47.
9. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40 (5), 373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
10. Campbell-Scherer, D. (2010). Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evidence-Based Medicine*, 15 (6), 165–166. doi: 10.1136/ebm1154
11. Leith, C. P., Kopecky, K. J., Chen, I. M. et al. (1999). Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group Study. *Blood*, 94, 1086–1099.
12. Leith, C. P., Kopecky, K. J., Godwin, J. et al. (1997). Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy: a Southwest Oncology Group study. *Blood*, 89, 3323–3329.
13. De Groot, V., Beckerman, H., Lankhorst, G., Bouter, L. (2004). How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *Journal of Clinical Epidemiology*, 57 (3), 323. doi: 10.1016/j.jclinepi.2003.09.002
14. Rozzini, R., Frisoni, G. B., Ferrucci, L., Barbisoni, P., Sabatini, T., Ranieri, P., Guralnik, J. M., Trabucchi, M. (2002). Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity. *Age and Ageing*, 31 (4), 277–285. doi: 10.1093/ageing/31.4.277
15. Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A. et al. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114 (5), 937–951. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262
16. Löwenberg, B., Ossenkoppele, G. J., van Putten, W., Schouten, H. C., Graux, C., Ferrant, A. et al. (2009). High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 361 (13), 1235–1248. doi: 10.1056/nejmoa0901409
17. Gricaev, S. V., Martynkevich, I. S., Martynenko, L. S. et al. (2010). Sravnitel'nyj analiz kariotipa pozhilyh bol'nyh mielodisplasticheskim sindromom i ostrym mieloidnym lejkozom. *Klinicheskaja onkogematologija*, 2, 114–118.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Третьак Н. М.
Дата надходження рукопису 14.05.2015*

Горяинова Надежда Валерьевна, старший научный сотрудник, заместитель директора по научной работе, Государственное учреждение «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», ул. М. Берлинского, 12, г. Киев, Украина, 04060
E-mail: goryainovan@gmail.com