

УДК 616.155.392-0.36.112-036

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.132563

ПРЕДИКТОРИ ВИЖИВАННЯ ВІЛЬНОГО ВІД ЛЕЙКЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З МІЕЛОДИСПЛАСТИЧНИМ СИНДРОМОМ

© О. І. Бойко

У роботі наведено теоретичне узагальнення та експериментальне підтвердження особливостей прогресування мієлодиспластичного синдрому.

Метою було виділити доступні клінічні параметри, що можуть бути придатними для оцінки перебігу МДС та прогнозування імовірності трансформації даної патології в гостру лейкемію.

Об'єктом дослідження були пацієнти з різними підтипами мієлодиспластичного синдрому відповідно до ФАБ-класифікації. Статистичний аналіз проведено за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA for Windows 5,0 та NCSS. Вживання вільне від лейкемії оцінювалось за допомогою методу Каплан-Мейєр. Для порівняння тривалості виживання у двох групах використано log-rank test та F-критерій Кокса. Метод регресії Кокса (Cox proportional hazard regression) використано для визначення найбільш значущих незалежних прогностичних факторів, що впливають на тривалість виживання.

Отримані **результати** вказують на те, що процес лейкемічної трансформації мієлодиспластичного синдрому низького та високого ризику відрізняється, підтвердженням чого є наявність відмінних прогностичних факторів ризику трансформації у цих пацієнтів. Статистично доведено, що основними предикторами, які вкорочують тривалість життя до лейкемічної трансформації у хворих з мієлодиспластичним синдромом низького ризику є вік хворих більше 60 років, мультилінійна дисплазія клітин кісткового мозку та рівень TNF- α у сироватці крові вище 10 пг/мл. Натомість у хворих з мієлодиспластичним синдромом високого ризику з коротшим часом виживання вільного від лейкемії достовірно пов'язані, окрім літнього віку та мультилінійної дисплазії клітин кісткового мозку, тромбоцитопенія, відсоток бластів у кістковому мозку вище 5 та концентрація IL-6 понад 50 пг/мл.

Висновки. Перманентний пошук прогностичних факторів і створення нових, більш досконалих прогностичних шкал, які б охоплювали не тільки демографічні, лабораторні чи цитогенетичні параметри, але й маркери патогенетичного спрямування, мають не тільки наукове, але й велике практичне значення, оскільки дають можливість вчасно розпочати терапію у пацієнтів з високою імовірністю трансформації, тим самим подовжуючи час до прогресії хвороби, як у пацієнтів з МДС низького, так і високого ризику
Ключові слова: мієлодиспластичний синдром, гостра лейкемія, виживання вільне від лейкемії, прогностичні фактори

1. Вступ

У зв'язку з гетерогенністю природи мієлодиспластичного синдрому (МДС) тривалість життя і частота трансформації в гостру лейкемію (ГЛ) у пацієнтів з різними підтипами МДС відрізняється. Це стало поштовхом для дослідження не тільки факторів, які зумовлюють тривалість загального виживання (OS) цих хворих, але й виявлення чинників, що впливають на процеси трансформації хвороби в ГЛ. Вивчення прогностичних маркерів при МДС розпочалось ще з 1987 р. робочим товариством з морфології, імунології та цитогенетики. Однак, незважаючи на тривале дослідження та значні доробки науковців, причини виникнення хвороби та фактори, що сприяють її прогресуванню, на сьогодні до кінця не з'ясовані. Тому дана проблема потребує перманентного дослідження і залишається актуальною в сучасній гематології.

2. Обґрунтування дослідження

На основі встановлених предикторів розробляються нові та вдосконалюються існуючі бальні прогностичні системи, які різною мірою враховують клініко-демографічні характеристики, лабораторні,

цитогенетичні та імунофенотипові маркери мієлодиспластичного процесу. В практичній гематології використовується низка прогностичних шкал, найпоширенішими з яких є IPSS, IPSS-R, IPSS-RA, Vournemaus. Проте, кожна з них має певні недоліки, найбільшим з яких є неможливість чіткого поділу пацієнтів на таких, що вимагають початку ранньої терапії або, навпаки, потребують лише спостереження. Особливо актуальним є такий підхід при МДС низького ризику, оскільки саме для цієї групи хворих досі відсутні однозначні рекомендації щодо терапевтичної тактики.

На сьогодні з'ясовано роль низки факторів, що впливають на клінічний перебіг МДС. Безсумнівно несприятливим чинником, що не тільки вкорочує тривалість виживання вільного від лейкемії (LFS), але й погіршує якість життя хворого, є цитопенія в периферичній крові [1, 2]. Відсоток бластів у кістковому мозку (к/м) вище 5 зумовлює гірший прогноз, зокрема вкорочує як LFS, так і загальне виживання [3]. Встановлено, що наявність цитогенетичних аберацій у клітинах кісткового мозку значно вкорочує тривалість LFS [4, 5]. Разом з тим, частина ознак МДС, які пропонують використовувати з прогно-

тичною метою, залишається контрверсійними і потребує глибшого вивчення. Так, одні автори вважають, що високий індекс трансформації в ГЛ корелює лише з високим відсотком базофілів та еозинофілів у крові незалежно від підтипу МДС за IPSS [6], тоді як інші переконані, що низький рівень базофілів пов'язаний з МДС високого ризику і не є прогностично значимим для інших підтипів хвороби [7]. Ще з часу використання ФАБ класифікації МДС прийнято вважати, що фіброзні зміни строми к/м асоціюються з поганим прогнозом [8]. Однак, відомий дослідник МДС L. Greenberg заперечує достовірність взаємозв'язку фіброзу к/м з процесом трансформації [9].

В літературі описані нові аспекти дослідження МДС, які стосуються не лише характеристики патологічних клонів, але й їх взаємодії з організмом через певні ланки імунної системи, і з часом можуть бути використані для прогнозування перебігу та вибору лікувальної тактики при окремих підтипах хвороби. Цікавими виявились дані групи дослідників з Moffitt Cancer Center, які прогресію хвороби в ГЛ пов'язували з низьким рівнем сироваткового альбуміну [10]. Обговорюється взаємозв'язок певних цитокінів із тривалістю безподійного виживання при МДС. Вважається, що високий сироватковий рівень TNF- α значно вкорочує час до лейкоемічної трансформації [11]. Тривають дискусії щодо ролі фактору росту ендотелію судин (VEGF) в прогнозуванні МДС: одні дослідники не встановили взаємозв'язку між сироватковим рівнем VEGF та вільним від лейкемії виживанням, досягненням повної ремісії чи її тривалістю [12, 13], тоді як інші довели, що підвищення концентрації VEGF втричі зменшує тривалість як LFS так і загального виживання [14]. Такі різнопланові результати можуть бути зумовлені різними методичними підходами, а також вказують на необхідність дослідження VEGF не лише у сироватці чи плазмі хворих, але й у к/м, що підвищує точність оцінки. В літературі є також повідомлення, що LFS значно скорочується у пацієнтів при високій концентрації IL-6, а рівень останнього може слугувати прогностичним маркером еволюції МДС [15].

3. Мета дослідження

Виділити доступні клінічні параметри, придатні для оцінки перебігу МДС та прогнозування його трансформації в ГЛ.

4. Матеріали та методи дослідження

У дослідження увійшов 121 хворий з різними підтипами МДС відповідно до ФАБ-класифікації, які знаходились на обліку в консультативній поліклініці ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» за період 2010-2015рр. Група хворих з рефрактерною анемією (РА) включала 67 осіб (медіана віку 53 роки, (45–88) [41–66]), у 10 пацієнтів діагностовано рефрактерну анемію з кільцевими сидеробластами (РАКС) (медіана віку 66 років (51–74) [57–70]), у 39 хворих – рефрактерна анемія з надлишком бластів (РАНБ) (медіана віку 65 років

(32–83) [54–72]) і у 5 – рефрактерну анемію з надлишком бластів у трансформації (РАНБ-т) (медіана віку 62 роки (32–76) [53–75]).

Визначення концентрації фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α) та інтерлейкіну-6 (IL-6) в сироватці крові проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів: «Фактор некрозу пухлин альфа» (BIOSOURCE, Бельгія), «Інтерлейкін-6 ІФА – Бест» (Вектор Бест, Новосибірськ). Показники периферичної крові (рівень гемоглобіну, лейкоцитів та тромбоцитів) визначали автоматично на гематологічному аналізаторі Cell Dyn Rubu. Морфологічна характеристика клітин к/м (зокрема ознаки дизгемопоезу трьох ростків кровотворення) та підрахунок кількості бластів у к/м проводили ручним методом за допомогою світлового мікроскопу.

Статистичний аналіз матеріалу виконали за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA for Windows 5,0 та NCSS. Параметричні показники описували у вигляді медіани [нижній-верхній квартиль] (мінімум-максимум). LFS оцінювалось за допомогою методу Каплан-Мейер. Для порівняння тривалості виживання у двох групах використано log-rank test та F-критерій Кокса. Метод регресії Кокса (Cox proportional hazard regression) використано для визначення найбільш значущих незалежних прогностичних факторів, що впливають на тривалість виживання. Порогові точки для параметричних показників визначали за допомогою послідовного аналізу Вальда.

5. Результати дослідження

Сам термін «виживання вільне від лейкемії» визначався як період від дати діагнозу до трансформації чи закінчення спостереження (комбінована кінцева точка).

Серед 67 пацієнтів з РА трансформація захворювання відбулась в 11 випадках. У двох хворих прогресія в ГЛ відбулась через 4,8 міс. та 4,9 міс. від початку хвороби. У 8 хворих з цієї групи трансформація відбулась в РАНБ (мінімальний час до прогресії хвороби становив 3,5 міс., максимальний – 127 міс.) та в одному випадку в РАНБ-т.

На відміну від підгрупи пацієнтів з РА, у хворих з РАКС трансформація фіксувалась в часі значно пізніше і була в межах від 13,2 міс. до 42,7 міс.

Відсоток хворих з трансформацією був значно вищим у групі РАНБ (14 хворих). У 10 досліджуваних цієї групи трансформація відбулась в ГЛ, при цьому в одному випадку імунофенотипово підтверджено гостру еритробластну лейкемію. У 4 пацієнтів за результатами морфологічного дослідження клітин к/м, встановлено прогресію захворювання в більш агресивний підтип МДС, а саме в РАНБ-т.

З урахуванням прогностичної значимості ФАБ класифікації для з'ясування впливу окремих факторів на процес лейкоемічної трансформації МДС пацієнтів розподілено на 2 групи: низького (РА/РАКС) та високого (РАНБ/РАНБ-т) ризику.

Для вивчення впливу віку хворих на швидкість трансформації в ГЛ чи більш агресивний підтип МДС, досліджуваних кожної групи розділено на 2 категорії: пацієнти до 60 років та пацієнти старше 60 років. На відміну від попередніх дослідників нами встановлено, що трансформація у молодших пацієнтів з РА/РАКС відбувалась достовірно пізніше, порівняно зі старшими ($p=0,03$), а медіани безподійного виживання відповідно становили 69,90 міс. проти 38,52 міс. Це дає підставу стверджувати, що вік <60 років може розглядатись як сприятливий прогностичний маркер довшого виживання вільного від лейкемії у пацієнтів з МДС низького ризику. Натомість при МДС високого ризику різниця у виживанні без трансформації між двома віковими категоріями не сягала порогу значущості ($p=0,4$, F-критерій Кокса). Медіана виживання до трансформації становила 8,46 міс. проти 12,26 міс. у молодих та пацієнтів старше 60 років відповідно.

З метою вивчення взаємозв'язку концентрації Hb з тривалістю LFS пацієнтів з МДС низького та високого ризику було розділено на 3 групи: хворі з глибокою анемією де рівень Hb був нижчим 80 г/л, пацієнти з концентрацією Hb 80–100 г/л, 3 група включала хворих з показником Hb більше 100 г/л. При оцінці впливу рівня Hb як параметричної змінної на тривалість виживання пацієнтів вільного від лейкемії методом пропорційної регресійної моделі ризиків не виявлено достовірного його впливу на виживання пацієнтів вільного від лейкемії як у пацієнтів з РА/РАКС ($p>0,05$) так і в пацієнтів з РАНБ/РАНБ-т ($p>0,05$). Статистично не підтверджено і вплив рівня нейтрофілів п/к на швидкість трансформування захворювання у пацієнтів з МДС низького та високого ризику ($p>0,05$).

Низка авторів вважає несприятливим маркером трансформації в ГЛ знижений рівень тромбоцитів [16, 17]. При оцінці взаємозв'язку кількості тромбоцитів як параметричної змінної з тривалістю LFS, методом пропорційної регресійної моделі ризиків, не підтверджено цей взаємозв'язок у пацієнтів з РА/РАКС ($p=0,6$), на відміну від групи досліджуваних з РАНБ/РАНБ-т ($p=0,07$) (рис. 1). Так, у пацієнтів з МДС високого ризику знайдено достовірну відмінність у тривалості LFS між групами з рівнем тромбоцитів вище і нижче 100 тис. ($p=0,04$), що співзвучно з даними літератури, згідно яких важка тромбоцитопенія вважається несприятливим маркером трансформації.

На сьогодні також вважається, що відсоток бластів у кістковому мозку негативно корелює з тривалістю LFS. При оцінці впливу цього показника, як параметричної змінної, на тривалість LFS методом пропорційної регресійної моделі ризиків, у хворих з РА/РАКС такого взаємозв'язку не встановлено ($p>0,05$), на відміну від хворих з МДС високого ризику, де вищий рівень бластів у к/м значно скорочував тривалість життя без лейкемії ($p=0,06$). Так, медіана життя до прогресії хвороби у пацієнтів з бластами

у к/м від 5 % до 10 % становила 10,57 міс. проти 4,04 міс. при бластозі більше 10 %.

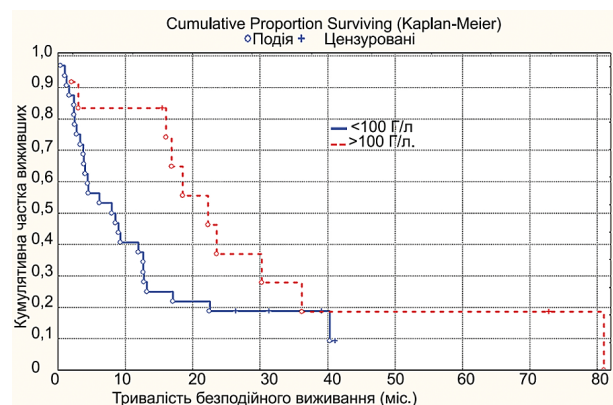


Рис. 1. Крива виживання пацієнтів вільного від лейкемії з МДС РАНБ/РАНБ-т залежно від рівня тромбоцитів (1 група хворих: тромбоцити $<100 \times 10^9/\text{л}$, 2 група хворих: тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$)

Нааявність ознак дизгемопоезу в клітинах кістковому мозку є обов'язковою для підтвердження діагнозу МДС. Однак в літературі питання взаємозв'язку кількості втягнутих паростків кровотворення у патологічний процес висвітлене недостатньо. З метою вивчення впливу дизгемопоезу на швидкість трансформації МДС у більш агресивний підтип МДС чи ГЛ усіх пацієнтів було розділено на 2 групи: хворі з однолінійною дисплазією та пацієнти з дво- чи трьохростковою дисплазією. Як і очікувалось, тривалість життя до трансформації у пацієнтів з РА/РАКС з однолінійною дисплазією була істотно довшою, порівняно з групою, в яких у к/м виявлено достовірні зміни ($p=0,04$) в 2 чи більше паростках, медіана відповідно становила 57,05 міс. проти 13,14 міс. Подібна тенденція відмічена і в пацієнтів з МДС високого ризику, в яких виживання до трансформації було довшим при однолінійній дисплазії порівняно з іншою групою і відповідно медіана становила 17,38 міс. проти 10,68 міс. ($p=0,04$).

При оцінці взаємозв'язку TNF- α як параметричної змінної та тривалістю LFS методом пропорційної регресійної моделі ризиків було встановлено, що його вплив був значущим при низькому ризику ($p=0,05$), що не підтверджено у групі МДС високого ризику ($p=0,7$). За порогову точку згідно аналізу за Вальдом у досліджуваних з РА/РАКС був рівень TNF- α 10 пг/мл. При порівнянні цих двох підгруп хворих було виявлено високозначущу різницю у тривалості LFS ($p=0,003$, F-критерій Кокса). Медіана LFS з вищим рівнем TNF- α становила 21,35 міс. проти 65,5 міс. у пацієнтів з нижчим показником цього цитокіна (рис. 2).

За допомогою методу регресії Кокса виявлено пограничний взаємозв'язок між тривалістю життя вільного від лейкемії і концентрацією IL-6 у хворих з РА/РАКС ($p=0,09$) та РАНБ/РАНБ-т ($p=0,1$).

Згідно з послідовним аналізом за Вальдом за порогову точку у двох групах обрано рівень ІЛ-6 50 пг/мл. При порівнянні двох підгруп хворих з РА/РАКС, де критерієм поділу був рівень ІЛ-6 вище і нижче 50 пг/мл виявлено наближену до достовірності різницю у LFS ($p=0,06$). Медіана виживання вільного від лейкемії у хворих з вищим рівнем ІЛ-6 була коротшою і становила 15,19 міс. (нижній квартиль 8,71 міс.) (рис. 3).

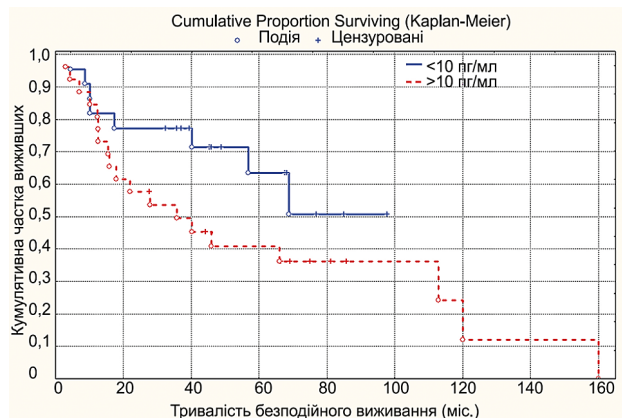


Рис. 2. Крива виживання вільного від лейкемії у пацієнтів з РА/РАКС залежно від концентрації TNF-а (1 група хворих: TNF-а <10 пг/мл, 2 група хворих: TNF-а ≥10 пг/мл)

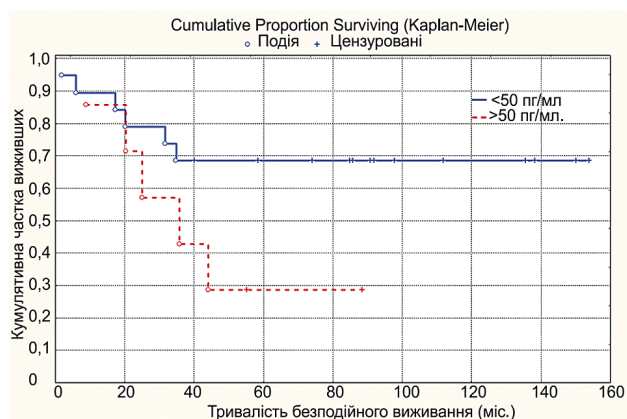


Рис. 3. Крива виживання вільного від лейкемії у пацієнтів з РА/РАКС залежно від концентрації ІЛ-6 (1 група хворих: ІЛ-6 <50 пг/мл, 2 група хворих: ІЛ-6 ≥50 пг/мл)

При порівнянні підгруп хворих з РАНБ/РАНБ-т з рівнем ІЛ-6 вище і нижче 50 пг/мл виявлено достовірну відмінність у LFS ($p=0,03$). Медіана виживання вільного від лейкемії у хворих з вищим рівнем ІЛ-6 була коротшою і становила 9,25 міс. (нижній квартиль 5,29 міс.). У пацієнтів з нижчим показником цього цитокіна порахувати медіану виживання до трансформації пацієнтів не вдалось, оскільки частка хворих, в яких відбулась трансформація, становила менше 50 %, при тому у 25 % досліджуваних тривалість життя до прогресії становила 7,8 міс. (рис. 4).

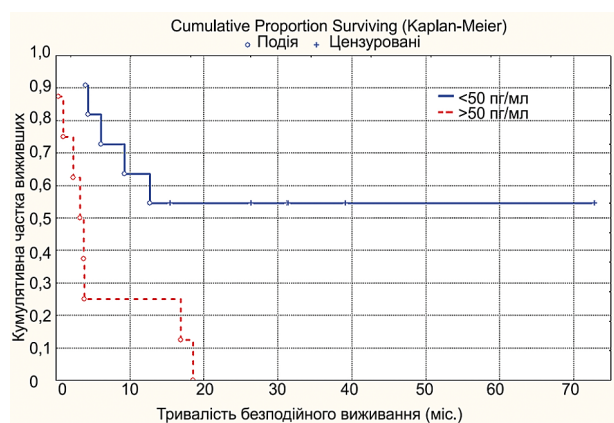


Рис. 4. Крива виживання вільного від лейкемії у пацієнтів з МДС РАНБ/РАНБ-т залежно від концентрації ІЛ-6 (1 група хворих: ІЛ-6 < 50 пг/мл, 2 група хворих: ІЛ-6 ≥ 50 пг/мл)

6. Обговорення результатів дослідження

На основі результатів нашого дослідження, а також повідомлення інших авторів [3] можна стверджувати, що, незважаючи на об'єднання п'яти підваріантів МДС згідно ФАБ-класифікації в одну нозологічну форму, цей патологічний процес неоднорідний за своєю природою. Підтвердженням цих даних є наявність різних предикторів трансформації МДС в гостру лейкемію у пацієнтів з МДС низького та високого ризику.

Нами підтверджено прогностичну роль ряду гематологічних параметрів, таких як рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів, тромбоцитів, окремих цитогенетичних аберацій та ступеню дисплазії клітин кісткового мозку в перебігу мієлодиспластичного синдрому [3, 18]. В літературі є повідомлення, що літній вік вважається несприятливим прогностичним маркером тривалості OS [16]. Контраверсійною залишається думка авторів відносно взаємозв'язку віку з трансформацією захворювання. Результати нашого дослідження доводять, що похилий вік хворих є безсумнівним несприятливим маркером як у пацієнтів з МДС низького, так і в хворих з МДС високого ризику, вкорочуючи тривалість виживання без лейкемії.

Цитокінова ланка в патогенезі МДС і, зокрема взаємозв'язок патогенетично значимих цитокінів з тривалістю загального та безподійного виживання, цікавлять дослідників давно. Останні роки науковці надають більшої уваги прозапальним цитокінам при менш агресивних формах МДС. Підвищена концентрація в сироватці крові ІЛ-6 асоціюється з вкороченням не лише загального, але й вільного від лейкемії виживання [19], що знайшло своє відображення в отриманих нами результатах. В літературі, високий рівень TNF-а вважається несприятливим прогностичним маркером загального виживання не залежно від МДС низького чи високого ризику [11]. Натомість наші дослідження свідчать, що висока концентрація TNF-а асоціюється з вкороченням тривалості виживання лише у пацієнтів з МДС низького ризику. Це нашою думкою, що даний маркер заслуговує

уваги при розробці нових диференційованих прогностичних шкал, зокрема у пацієнтів з МДС даного ФАБ підтипу.

З метою уніфікації прогностичних підходів для оцінки перебігу МДС розробляються та вдосконалюються різні бальні прогностичні системи. Однак, жодна з них до цього часу не включає цитокіни в якості маркерів, які впливають на перебіг МДС і можуть слугувати додатковими предикторами виживання при даній патології. Перманентний пошук факторів прогнозу та створення нових, більш досконалих прогностичних шкал, які б охоплювали не тільки демографічні, лабораторні чи цитогенетичні параметри, але й маркери патогенетичного спрямування, мають не тільки наукове, але й велике практичне значення, оскільки дають можливість вчасно розпочати терапію у пацієнтів з високою імовірністю трансформації, тим самим подовжуючи тривалість життя до прогресії хвороби, як у пацієнтів з МДС низького, так і високого ризику.

7. Висновки

Результати дослідження оптимізують подальшу дослідницьку роботу в плані пошуку нових факторів прогнозу імовірності трансформації мієлодиспластичного синдрому низького та високого ризиків в гостру лейкемію.

1. Неприятливими факторами тривалості виживання вільного від лейкемії, у пацієнтів з МДС низького ризику є старший вік та мультилінійна дисплазія клітин кісткового мозку.

2. У пацієнтів з МДС високого ризику предикторами вкорочення виживання вільного від лейкемії є старший вік, тромбоцитопенія, відсоток бластів у кістковому мозку більше 5 та мультилінійна дисплазія.

3. Рівень TNF- α у крові вище 10 пг/мл достовірно пов'язаний з коротшим часом виживання вільного від лейкемії у пацієнтів з МДС низького ризику.

4. Концентрація IL-6 понад 50 пг/мл асоціюється з коротшим часом виживання вільним від лейкемії у хворих з МДС високого ризику і наближено до достовірності у хворих з низьким ризиком.

Література

1. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) / Malcovati L. et. al. // *Haematologica*. 2011. Vol. 96, Issue 10. P. 1433–1440. doi: 10.3324/haematol.2011.044602
2. Visconte V., Tiu R. V., Rogers H. J. Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease // *Blood Research*. 2014. Vol. 49, Issue 4. P. 216–227. doi: 10.5045/br.2014.49.4.216
3. Beris P., Georgiou G. Overview of Myelodysplastic Syndromes // *Seminars in Hematology*. 2012. Vol. 49, Issue 4. P. 287–294. doi: 10.1053/j.seminhematol.2012.07.002
4. Kulasekararaj A. G., Mohamedali A. M., Mufti G. J. Recent advances in understanding the molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes // *British Journal of Haematology*. 2013. Vol. 162, Issue 5. P. 587–605. doi: 10.1111/bjh.12435
5. Harada H., Harada Y. Recent advances in myelodysplastic syndromes: Molecular pathogenesis and its implications for targeted therapies // *Cancer Science*. 2015. Vol. 106, Issue 4. P. 329–336. doi: 10.1111/cas.12614
6. Evaluation of the Prognostic Significance of Eosinophilia and Basophilia in a larger cohort of patients with Myelodysplastic syndrome / Wimazal F. et. al. // *Cancer*. 2010. Vol. 116, Issue 10. P. 2372–2381. doi: 10.1002/cncr.25036
7. Myelodysplastic Syndromes. Version 2. 2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / Greenberg P. L. et. al. // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017. Vol. 15, Issue 1. P. 60–87.
8. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome / Della Porta M. G. et. al. // *Haematologica*. 2010. Vol. 96, Issue 3. P. 441–449. doi: 10.3324/haematol.2010.033506
9. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2015. Featured updates to the NCCN Guidelines / Greenberg P. L. et. al. // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015. Vol. 13, Issue 3. P. 261–272.
10. Hypoalbuminemia is an independent prognostic factor for overall survival in myelodysplastic syndromes / Komro-kji R. S. et. al. // *American Journal of Hematology*. 2012. Vol. 87, Issue 11. P. 1006–1009. doi: 10.1002/ajh.23303
11. Tian T., Wang M., Ma D. TNF- α , a good or bad factor in hematological diseases? // *Stem Cell Investig*. 2014. Vol. 1. P. 1–12. doi: 10.3978/j.issn.2306-9759.2014.04.02
12. Angiogenesis and Survival in Patients with Myelodysplastic Syndrome / Savic A. et. al. // *Pathology & Oncology Research*. 2012. Vol. 18, Issue 3. P. 681–690. doi: 10.1007/s12253-012-9495-y
13. Cunha S. I., Pietras K. ALK1 as an emerging target for antiangiogenic therapy of cancer // *Blood*. 2011. Vol. 117, Issue 26. P. 6999–7006. doi: 10.1182/blood-2011-01-330142
14. High Levels of Vascular Endothelial Growth Factor Protein Expression Are Associated With an Increased Risk of Transfusion Dependence in Myelodysplastic Syndromes / Gianelli U. et. al. // *American Journal of Clinical Pathology*. 2013. Vol. 139, Issue 3. P. 380–387. doi: 10.1309/ajcp5o3ybkgtggwnq
15. Signal transduction inhibitors in treatment of myelodysplastic syndromes / Bachegowda L. et. al. // *Journal of Hematology & Oncology*. 2013. Vol. 6, Issue 1. P. 50. doi: 10.1186/1756-8722-6-50
16. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes / Greenberg P. L. et. al. // *Blood*. 2012. Vol. 120, Issue 12. P. 2454–2465. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489
17. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome / Gonzalez-Porras J. R. et. al. // *Cancer*. 2011. Vol. 117, Issue 24. P. 5529–5537. doi: 10.1002/cncr.26173

18. Prognostic Factors in Myelodysplastic Syndromes / Triantafyllidis I. et. al. // Medica – a Journal of Clinical Medicine. 2012. Vol. 7, Issue 4. P. 295–302.

19. IPSS-independent prognostic value of plasma CXCL10, IL-7 and IL-6 levels in myelodysplastic syndromes / Pardanani A. et. al. // Leukemia. 2011. Vol. 26, Issue 4. P. 693–699. doi: 10.1038/leu.2011.251

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Масляк З. В.
Дата надходження рукопису 20.04.2018

Бойко Ольга Ігорівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, відділення гематології, Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Генерала Чупринки, 45, Львів, Україна, 79044
E-mail: olyaboyko1411@gmail.com

УДК 616.895.8-07-08

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.132560

КЛІНІЧНА ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ПСИХОПАТОЛОГІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ ДЕПРЕСИВНОГО, МАНІАКАЛЬНОГО ТА ЗМІШАНОГО ТИПІВ ШИЗОАФЕКТИВНОГО РОЗЛАДУ У ДИНАМІЦІ

© О. С. Серікова

Мета дослідження – проведення порівняльного аналізу клініко-психопатологічних особливостей депресивного, маніакального та змішаного типів шизоафективного розладу під час активної терапії на момент загострення захворювання.

Матеріали та методи. В ході виконання дослідження було обстежено 110 пацієнтів з діагнозами шизоафективного розладу (F 25 за МКХ-10), що знаходилися на лікуванні в 1 психіатричному відділенні Державної установи «Інститут Неврології, психіатрії та наркології національної академії медичних наук України» за період з 2000 по 2017 роки. Середній вік обстежених склав $26,0 \pm 7,1$, середній термін захворювання $5,0 \pm 0,8$ років.

Перша група – 60 пацієнтів з діагнозом шизоафективного розладу, депресивний тип за МКХ-10 (F25.1) та друга група – 50 пацієнтів з маніакальним та змішаним типом шизоафективного розладу за МКХ-10 (F25.0, F25.2).

З метою стандартизованої оцінки психічних розладів та ефекту лікування використовувалися шкала позитивних та негативних симптомів (PANSS), оціночна шкала манії Янга (Young Mania Rating Scale), шкала депресії Calgary (CDSS). Оцінка вираженості психопатологічної симптоматики за допомогою цих шкал проводилася чотири рази під час лікування в стаціонарі: на першому, другому, третьому та четвертому тижні терапії. Аналіз результатів проводився за допомогою методів математичної статистики (критерій Стьюдента-Фішера (t)). Дані наведено у форматі $M \pm m$, де M – середня величина, а m – стандартна похибка.

Результати. Виявлено, що у пацієнтів як із депресивним, так і маніакальним та змішаними типами ШАР на момент 4-го тижня активної терапії загострення, що фактично відповідає виписці із стаціонару, залишаються певні психопатологічні прояви, які виявляються при застосуванні оціночних методик, таких як шкала PANSS, шкала манії Янга, шкала депресії Calgary. У ході виконання дослідження, що представлено у даній статті, показано, що депресивний тип ШАР з одного боку, та маніакальний та змішаний з іншого, мають досить виражені відмінності у динаміці симптомів на клініко-психопатологічному рівні.

Висновки. Тому пацієнтам з шизоафективним розладом (ШАР) після угамування гострої психотичної симптоматики необхідне продовження підтримуючої терапії, спрямованої як на психотичні, так і на афективні залишкові прояви

Ключові слова: шизоафективний розлад, психопатологічна симптоматика, PANSS, YMRS, Calgary, монополярний тип, біполярний

1. Вступ

Шизоафективний розлад (ШАР) – це психоз з епізодичним перебігом, який включає в себе критерії біполярного афективного розладу (БАР), хоча не вичерпується ними, та безсумнівні симптоми шизофренії, але не вкладається повністю в діагноз

шизофренії (завдяки наявності афективних симптомів, хоча вони самі по собі не суперечать шизофренії) [1, 2] і не відповідає усім критеріям шизофренії (зокрема при ньому відсутні негативні та дефіцитарні симптоми у ремісії та прогредієнтність) [3]. Частка ШАР серед ендегенних психічних захворювань ста-