

21. Berjano P., Langella F., Ismael M.F., et al. Successful correction of sagittal imbalance can be calculated on the basis of pelvic incidence and age // *Eur Spine J.* 2014. Vol.23. Suppl. 6. P.587-596.

22. Itai K. Chronic effects of fluoride on human health // *Chudoku Kenkyu.* 2012. №3. P.193-199.

23. Lim J.K., Kim S.M. Comparison of Sagittal Spinopelvic Alignment between Lumbar Degenerative Spondylolisthesis and

Degenerative Spinal Stenosis // *J Korean Neurosurg Soc.* 2014. Vol. 55. №6. P.331-336.

24. Siström CL, Garvan CW. Proportions, odds, and risk // *Radiology.* 2004. №230 (1). P.12-19.

25. Spearman C. The proof and measurement of association between two things // *American Journal of Psychology.* 1904. №15. P.72-101.

26. Student. The probable error of a mean // *Biometrika.* 1908. №6(1). P.1-25.

Информация об авторах:

Негреева Марина Борисовна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник, с.н.с. научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ ИНИЦХТ, e-mail: negreeva@yandex.ru, Россия, г. Иркутск, Б. Революции 1, <https://orcid.org/0000-0003-3282-9895>; Ульянов Владимир Сергеевич – канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры алгебраических и информационных систем, ИМЭИ ИГУ, e-mail: ulyanov@isu.ru, г. Иркутск, б-р Гагарина, 20.

Information About the Authors:

Negreeva Marina B. – Ph.D. in Biology, Senior Research Officer at the Department of Neurosurgery of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsii, 1; e-mail: negreeva@yandex.ru) <https://orcid.org/0000-0003-3282-9895>; Ulyanov Vladimir S. – Cand. Sc. (Physics and Mathematics), Associate Professor at the Department of Algebraic and Information Systems of Institute of Mathematics, Economics and Informatics, Irkutsk State University (664003, Irkutsk, bulv. Gagarina, 20; e-mail: ulyanov@isu.ru)

© СКВОРЦОВА Н.В., ПОСПЕЛОВА Т.И., КОВЫНЕВ И.Б., НЕЧУНАЕВА И.Н. – 2018
УДК: 616-006.443-031.14

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИНДЕКСОВ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Скворцова Н.В.¹, Поспелова Т.И.¹, Ковынев И.Б.¹, Нечунаева И.Н.²

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия;

²Городская клиническая больница №2, Новосибирск, Россия)

Резюме. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 206 больных ММ, наблюдавшихся в гематологическом отделении Городского гематологического центра г. Новосибирска с 2006 по 2016 год. Медиана возраста в группе пациентов моложе 65 лет составила 56,6 лет (от 29 до 64 лет) и 70,2 года (от 65 до 82) в группе пожилых пациентов. У каждого пациента был определен спектр сопутствующих заболеваний на момент начала терапии и рассчитаны индивидуальные индексы коморбидности по шкалам CIRS-G, M. Charlson и Fraiburg. Анализ полученных данных показал, что коморбидность имеет значение в прогнозировании выживаемости имеет индекс Fraiburg (HR – 3,870, $p < 0,003$), так как все составляющие его факторы, такие как СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (HR – 1,910 (95% ДИ 1,217-3,415) $p < 0,014$), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 (HR – 1,863 (95% ДИ 1,267-2,845) $p < 0,003$), умеренная или тяжелая обструктивная болезнь легких (HR – 1,845 (95% ДИ 1,165-3,235) $p < 0,004$), показали существенное влияние на ОВ больных ММ. Индексы CIRS-G и M. Charlson не имели самостоятельного прогностического значения при ММ в рутинной клинической практике. Регрессионный анализ Кокса показал, что из всех сопутствующих заболеваний, входящих в состав CIRS-G (14 органов и систем) и M. Charlson (19 сопутствующих заболеваний), только нарушение ритма и проводимости (HR – 1,783, $p < 0,042$) являются существенными факторами, влияющими на ОВ у пациентов с ММ.

Ключевые слова: множественная миелома; индексы коморбидности Fraiburg; индекс коморбидности M. Charlson; индекс коморбидности G-CIRS.

COMPARATIVE ANALYSIS OF COMORBIDITY INDICES WITH MULTIPLE MYELOMA

Skvortsova N.V.¹, Pospelova T.I.¹, Kovynev I.B.¹, Nchunaev I.N.²

¹Novosibirsk State Medical University;

²Novosibirsk City Clinical Hospital №2, Novosibirsk, Russia)

Summary. A retrospective analysis of case histories of 206 patients with MM was performed in the hematology department of the City Hematology Center of Novosibirsk from 2006 to 2016. The median age for the group of patients younger than 65 years was 56,6 years (from 29 to 64 years) and 70,2 years (from 65 to 82) in the group of elderly patients. For each patient, a spectrum of associated diseases was determined at the time of initiation of therapy, and individual comorbidity indices were calculated according to the CIRS-G, M. Charlson and Fraiburg scales. Analysis of the data obtained showed that comorbidity is important in predicting OM in patients with MM. Of the comorbidity indices under study, Fraiburg index is the most important in predicting survival (HR – 3,870, $p < 0,003$), since all of its factors, such as GFR ≤ 30 ml/min/1,73 m² (HR – 1,910 (95% CI 1,217-3,415) $p < 0,014$), general condition on the Karnofsky scale ≤ 70 (HR – 1,863 (95% CI 1,267-2,845) $p < 0,003$), moderate or severe obstructive pulmonary disease (HR – 1,845 (95% CI 1,165-3,235) $p < 0,004$) showed a significant effect on the RH of patients with MM. The CIRS-G and M. Charlson indices did not have an independent prognostic value for MM in routine clinical practice. Cox regression analysis showed that of all associated diseases that are part of CIRS-G (14 organs and systems) and M. Charlson (19 associated diseases), only rhythm and conduction disorder (HR – 1,580, $p < 0,003$), chronic pancreatitis (HR – 2,210, $p < 0,013$) and obesity (HR – 1,783, $p < 0,042$) are significant factors affecting the RV in patients with MM.

Key words: multiple myeloma; Fraiburg comorbidity indices; M. Charlson comorbidity index; G-CIRS comorbidity index.

Множественная миелома (ММ) – это парапротеинемический гемобластоз, характеризующийся злокачественной опухолью с пролиферацией плазматических клеток одного клона с гиперпродукцией моноклонального иммуноглобулина и/или свободных моноклональных легких цепей иммуноглобулинов [1].

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет около 70 лет; из них только 37% пациентов с впервые выявленным заболеванием имеют возраст менее 65 лет, у 26% – миелома диагностируется в возрасте 65-74 лет и у 37% – в возрасте ≥ 75 лет. Следует также отметить, что по прогнозам многих исследователей число пожилых пациентов с ММ с течением времени, вероятно, будет расти, что связано с увеличением продолжительности жизни населения в целом [2,3,4].

В последние годы, вместе с улучшением понимания биологии ММ и открытием новых противоопухолевых препаратов значительно повысилась эффективность лечения пациентов с этим заболеванием, что привело к увеличению 5-летней общей выживаемости (ОВ) пациентов во всех возрастных группах. Данный прогресс объясняется появлением новых лекарственных препаратов, улучшением диагностики и своевременной терапией, а также доступностью трансплантационных технологий. Вместе с тем, увеличение показателей ОВ по-прежнему ограничено у пациентов старше 70 лет ввиду их большей восприимчивости к побочным эффектам химиотерапии (ХТ) на фоне наличия сопутствующей патологии, что приводит к снижению переносимости и сокращению доз лекарственных препаратов, обуславливая ухудшение результатов лечения и прогноза у пожилых пациентов, страдающих опухолевым процессом [5,6,7,8].

Так, оценка 5-летней ОВ в разных возрастных группах пациентов с ММ в США за период с 1990-1992 до 2002-2004 показала, что более существенное увеличение ОВ наблюдалось у пациентов в возрасте < 50 лет (5-летняя ОВ у них увеличилась с 45% до 57%), а у пациентов в возрасте от 50 до 59 лет с 39% до 48% [19-20]. В то же время, значительно менее выраженное увеличение ОВ было отмечено у пациентов в возрасте 60-69 лет (5-летняя ОВ увеличилась с 31% до 36%), а у пациентов в возрасте более 70 лет статистически значимого улучшения ОВ отмечено не было (5-летняя ОВ увеличилась с 27% до 29%) [9,10,11].

Таким образом, возраст, являясь независимым фактором риска, может оказывать негативное влияние на результаты лечения, в связи с чем его необходимо учитывать при выборе программ терапии у пациентов с ММ. С другой стороны, в литературе последних лет показано, что пациенты пожилого возраста с удовлетворительным соматическим статусом могут достаточно хорошо переносить более интенсивную терапию, получая преимущество в ОВ [12].

В последние 20 лет накоплено немало убедительных данных о том, что частоту осложнений и переносимость ХТ, наряду с прогностическими факторами, непосредственно связанными с заболеванием (стадия по Durie/Salmon и ISS, β_2 -микроглобулин, генетические аномалии и т.д.), определяет не столько возраст, сколько количество и тяжесть сопутствующих заболеваний (коморбидность).

Согласно данным литературы, пациенты старше 65 лет имеют не менее одного дополнительного диагноза, а в возрасте старше 75 лет медиана числа сопутствующих заболеваний достигает 4,2 [13]. В исследованиях M. Kleber (2014), J. Bila и соавт. (2013), Sung Min Kim и соавт. (2014) было показано, что примерно у 48% больных ММ на момент установления диагноза имеется как минимум одно серьезное сопутствующее заболевание [14,15]. Статистически значимая связь количества сопутствующих заболеваний с показателями выживаемости была показана в ряде исследований, изучающих пациентов с различными онкологическими процессами (рак мочевого пузыря, легких, головы и шеи, ободочной

и прямой кишки, молочной и предстательной железы), а также у больных с хроническими заболеваниями (артрит, сахарный диабет, ожирение, бронхиальная астма и другие) [16]. Снижение выживаемости у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний чаще всего объясняется отсутствием возможности проведения оптимального варианта терапии, увеличением токсичности стандартных курсов ХТ за счет лекарственных взаимодействий или ухудшения течения хронических заболеваний. Также, пожилой возраст и наличие некоторых сопутствующих заболеваний зачастую являются критерием исключения из протоколов клинических исследований, что уменьшает терапевтические возможности для данного контингента больных.

Желание создать объективный инструмент оценки коморбидного статуса пациента с целью индивидуализации подходов к терапии привело к появлению целого ряда специализированных шкал (кумулятивный индекс коморбидности (CIRS), специфический индекс коморбидности трансплантации гемопоэтических клеток (HCT-ки), индекс Каплан-Файнштейн (KF), индекс Satariano, M. Charlson (CCI) и Fraiburg (FCI)), [17,18,19,20]. Однако, в настоящее время ни одна из них не является одновременно универсальной, простой, воспроизводимой и апробированной в рутинной клинической практике. Более объективную картину дают различные гериатрические индексы, такие как шкалы комплексной (CGA) и гематологической (GAN) гериатрической оценки. К сожалению, анализ состояния по этим шкалам является долгой и трудоемкой процедурой, в связи с чем использование их в рутинной практике ограничено.

В онкогематологии влияние сопутствующей патологии на клинические исходы и выживаемость пациентов с гемобластомами до конца не изучены. Нерешенным также остается вопрос о равноценности влияния отдельных сопутствующих заболеваний на ОВ больных, эффективность и частоту осложнений ХТ. Выше изложенное обуславливает цель работы: изучения коморбидности у больных ММ.

В настоящей работе оценка сопутствующих заболеваний проводилась на основании известных индексов коморбидности (M. Charlson, Fraiburg и гериатрической версии кумулятивного индекса коморбидности (CIRS-G)) с целью определения их эффективности в стратификации пациентов на терапевтические группы и предсказании смертности [21]. Гериатрический кумулятивный индекс коморбидности CIRS-G был выбран в связи с его полнотой, дающей возможность оценивать количество и тяжесть основных сопутствующих заболеваний, наиболее часто встречающихся у пациентов с ММ.

В индексе проводится оценка 14 систем, в каждой из которых предусматривается 5 степеней тяжести нарушения функции, которые позволяют присвоить имеющимся у пациента заболеваниям и состояниям от 1 до 4 баллов. Помимо этого, CIRS-G допускает оценку любых заболеваний, в том числе не упомянутых в нем, так как предлагает простую и понятную шкалу для их классификации. CIRS-G оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56 и хорошо коррелирует со смертностью, частотой госпитализаций и их продолжительностью. Поэтому CIRS-G исчерпывающим образом отражает многообразие коморбидности пациентов с ММ.

Считается, что, если сумма баллов по всем подразделам превышает 6, больной имеет существенный уровень коморбидности и не подходит для интенсивной терапии. Однако относительная сложность CIRS-G, ее известная избыточность, а также недостаточная валидация порога 6 баллов приводят к тому, что она редко используется вне клинических исследований.

Индекс коморбидности Чарлсон (M. Charlson) был выбран в качестве контроля как наиболее часто используемый инструмент оценки сопутствующей патологии, охватывающий широкий и разнообразный спектр сома-

Таблица 1

Характеристика группы больных с ММ, включенных в анализ коморбидности

Показатели	Больные с ММ в возрасте <65 лет n=120 (58,2) абс. (%)	Больные с ММ в возрасте 65 лет n=86 (41,8) абс. (%)	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп
Медиана возраста (лет)	56,6 (29-64)	70,2 (65-82)	p<0,05
Пол:			
мужчины	49 (40,9)	27 (31,5)	p<0,08
женщины	71 (59,1)	59 (68,5)	p<0,08
Стадия по Durie-Salmon:			
I	0	4 (5,1)	p<0,05
II	28 (24)	31 (36,2)	p<0,05
III	92 (76)	51 (58,7)	p<0,05
Подстадии			
A	83 (69,6)	69 (81,1)	p<0,05
B	37 (30,4)	17 (18,9)	p<0,05
Стадии по ISS:			
I	54 (45)	40 (46,5)	p<0,7
II	34 (28,3)	26 (30,2)	p<0,4
III	32 (26,7)	20 (23,3)	p<0,7
Группа соматического статуса по шкале ECOG			
0-1	19 (15,5)	13 (16)	p<0,05
2	79 (65,5)	45 (53)	p<0,05
3	22 (19)	28 (31)	p<0,05
Соматический статус по шкале Карновского (%):			
>70	40 (33,3)	13 (15,1)	p<0,05
≤70	80 (66,4)	73 (84,9)	p<0,05
Свободные легкие цепи иммуноглобулинов			
каппа	81 (68,3)	53 (62)	p<0,8
лямбда	39 (31,7)	33 (38)	p<0,9
СКФ (по формуле MDRD мл/мин/1,73 м²)			
Среднее значение СКФ	54,4 (3,6-133)	50,5 (7-94)	p<0,09
≥60	59 (49,5)	35 (30,2)	p<0,05
≥30<60	28 (24)	31 (47,4)	p<0,05
<30	33 (26,5)	20 (22,4)	p<0,8
Hb <100	65 (54,4)	32 (37,2)	p<0,05
Hb ≥100	55 (45,5)	54 (62,8)	p<0,05
Плазмоциты, %			
<60	97 (81)	80 (93,1)	p<0,05
≥60	23 (19)	6 (6,9)	p<0,05
Мягкотканые плазмцитомы			
Есть	33 (27,9)	22 (25,8)	p<0,7
Нет	87 (72,1)	64 (74,2)	p<0,5
Медиана балла по CIRS-G	5,2 (0-10)	7,4 (1-15)	p<0,05
Число пациентов со значениями CIRS-G			
0	8 (7,4)	0	
1-3	40 (34)	15 (17,9)	p<0,01
4-6	25 (30,6)	20 (24,1)	p<0,07
7-9	38 (20,3)	42 (48,9)	p<0,01
10-15	9 (7,7)	9 (9,1)	p<0,08
≤6 баллов	73 (62)	35 (42)	p<0,01
>6 баллов	47 (38)	51 (58)	p<0,01
Медиана степени тяжести CIRS-G	1,5 (0-3)	1,9 (0-3)	p<0,05
Медиана балла индекса коморбидности M. Charlson	2,2 (0-6)	3,6 (2-7)	p<0,01
Число пациентов со значениями индекса коморбидности M. Charlson			
0	11 (9,1)	0	p<0,01
1	27 (22,5)	0	p<0,01
2	33 (27,5)	18 (20,9)	p<0,05
3	27 (22,5)	24 (27,9)	p<0,05
4	16 (13,3)	24 (27,9)	p<0,01
5	4 (3,4)	10 (11,6)	p<0,05
6	2 (1,7)	8 (9,3)	p<0,05
7	0	2 (2,4)	p<0,05
Медиана балла индекса коморбидности Freiburg	1,3 (0-3)	2,2 (0-3)	p<0,05
Число больных со значениями индекса коморбидности Freiburg			
0	32 (26,6)	13 (15,2)	p<0,05
1	52 (43,3)	22 (25,5)	p<0,05
2	25 (20,8)	33 (38,3)	p<0,05
3	11 (9,3)	18 (21)	p<0,05

тических заболеваний, имеющих доказанное значение в прогнозировании выживаемости больных, а также учитывающий возраст пациентов. Индекс представляет собой балльную (от 0 до 40) систему оценки определенных сопутствующих заболеваний (19) и используется для прогноза смертности (в основном в первый год после терапии), что является важным фактором для прогноза выживаемости пациентов с ММ. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т.е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т.д.).

Индекс коморбидности Фрайбурга (далее Fraiburg), включает в себя такие показатели как почечная недостаточность, определяемая расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле MDRD), плохое общее состояние по шкале Карновского (KPS ≤ 70), умеренное или тяжелое заболевание легких, определяемое таким же образом, как и в индексе M.Charlson. Каждая из переменных соответствует 1 баллу, суммирование баллов дает группу риска индекса коморбидности Фрайбурга. Таким образом, значение индекса находится в диапазоне от 0 до 3 баллов. Несмотря на малое количество показателей, включенное в состав данного индекса, он показал высокий уровень чувствительности в разделении пациентов с ММ на группы риска по прогнозу общей и бессобытийной выживаемости в зарубежных исследованиях, что послужило основанием для его применения в нашей работе.

Другие известные индексы коморбидности не были использованы ввиду наличия недостатков, обуславливающих не полное отражение всех нозологических форм, составляющих коморбидность пациентов с ММ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 206 пациентов с ММ, наблюдавшихся в гематологическом отделении Городского гематологического центра г. Новосибирска с 2006 по 2016 год. С целью оценки влияния возраста на частоту встречаемости сопутствующих заболеваний, а также эффективность и переносимость ХТ, все пациенты с ММ были разделены на две группы: I группа (n=120) пациенты в возрасте моложе 65 лет (от 29 до 64 лет), II группа (n=86) – старше 65 лет (от 65 до 82 лет). У каждого пациента был определен спектр сопутствующих заболеваний на момент начала терапии и рассчитаны индивидуальные индексы коморбидности по шкалам CIRS-G, M. Charlson и Fraiburg. Дополнительно проведен расчет скорости клубочковой фильтрации согласно формулы MDRD.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, и изучаемые прогностические факторы приведены в таблице 1. Медиана возраста в группе пациентов моложе 65 лет составила 56,6 лет (от 29 до 64 лет) и 70,2 года (от 65 до 82) в группе пожилых больных.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ STATISTICA (версия 7.0) и SPSS (версия 23.0). Для оценки ассоциации между изучаемыми факторами и риском события рассчитывалось отношение шансов OR (odd ratio) с 95% (ДИ). Для прогнозирования риска наступления события и оценки влияния независимых предикторов на этот риск применялась модель пропорциональных рисков регрессии Кокса с определением 95% ДИ. Различия между сравниваемыми параметрами считали статически значимыми при $p < 0,05$. Общую выживаемость рассчитывали по методу Kaplan-Meier, определяемую как промежуток времени и даты включения в протокол пациентов до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента. Статистическая значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывалась с помощью лог-рангового критерия, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с ММ моложе 65 лет среди основных характеристик преобладали неблагоприятные прогностические факторы, связанные с течением опухолевого процесса (объемом опухолевой массой). Так, III стадия по классификации Durie-Salmon, В-подстадия, указывающая на наличие признаков почечной недостаточности (уровень креатинина более 177 мкмоль/л), а также анемия и высокое содержание плазматических клеток в КМ ($\geq 60\%$), в группе больных моложе 65 лет встречались значительно чаще, чем в группе пожилых пациентов с ММ ($p < 0,05$) (табл. 1).

С другой стороны, в группе больных старше 65 лет среди неблагоприятных характеристик преобладали факторы, связанные с соматическим состоянием больного. Статистически значимо чаще у пожилых больных отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м², большинство из них были отнесены к группе 2-3 по шкале ECOG и имели ≤ 70 баллов по шкале Карновского. Медиана балла в соответствии с индексом CIRS-G и M. Charlson у пациентов пожилого возраста была также статистически значимо выше по сравнению с пациентами моложе 65 лет (5,2 балла у больных моложе 65 лет и 7,4 балла у пожилых больных для индекса CIRS-G, 1,8 балла и 3,6 балла, соответственно, для индекса M. Charlson, $p < 0,05$), что указывает на значительную распространенность коморбидной патологии в данной возрастной группе (табл. 1). И если снижение функционального статуса согласно шкалы ECOG и Карновского зачастую может быть обратимым следствием опухолевого процесса, то наличие большого количества сопутствующих заболеваний, способных усугублять свое течение на фоне терапии основного заболевания, может явиться серьезным фактором, препятствующим достижению эффекта от ХТ.

Анализ частоты сопутствующих заболеваний в соответствии с требованиями CIRS-G, показал, что в группе больных старше 65 лет все обследуемые имели хотя бы одно сопутствующее заболевание, а у 42,5% пациентов регистрировались 5 и более сопутствующих заболеваний одновременно. Медиана индекса CIRS-G для пожилых больных составила 7,4 балла (диапазон 1-15 баллов). При этом у 48,9% больных индекс CIRS-G был равен 7 баллов и более, а у 9,1% – 10 и более баллов, что указывает на значительную распространенность коморбидной патологии у пожилых больных с ММ. В группе больных моложе 65 лет частота коморбидности составила 91,6%, преобладали пациенты, имеющие 1-2 сопутствующих заболевания, что соответствует данным литературы об увеличении числа сопутствующих заболеваний с возрастом. Медиана индекса CIRS-G для больных данной группы составила – 5,2 (диапазон 0-10 баллов), у большинства больных (72%) индекс CIRS-G был равен 6 и менее баллам.

В структуре сопутствующей патологии в обеих группах наиболее часто регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы (64,2% и 88,3%), желудочно-кишечного тракта (43,3% и 62,23%), гепатобилиарной (44,6% и 64,4%), мочевыделительной (30% и 55%), эндокринной (32,5% и 41,8%) и репродуктивной систем (31,3% и 20,8%), соответственно. При этом наиболее часто данная патология регистрировалась в группе больных старше 65 лет, за исключением заболеваний эндокринной системы и респираторного тракта, частота которых статистически значимо не различалась в обеих возрастных группах (уровень статистической значимости $p < 0,01$), (рис. 1).

Таким образом, анализ коморбидности у больных с ММ на этапе первичной диагностики опухолевого процесса указывает на высокую распространенность сопутствующих заболеваний, частота которых увеличивается с возрастом, у больных старшей возрастной группы 100%. В структуре коморбидных состояний основное место занимают заболевания

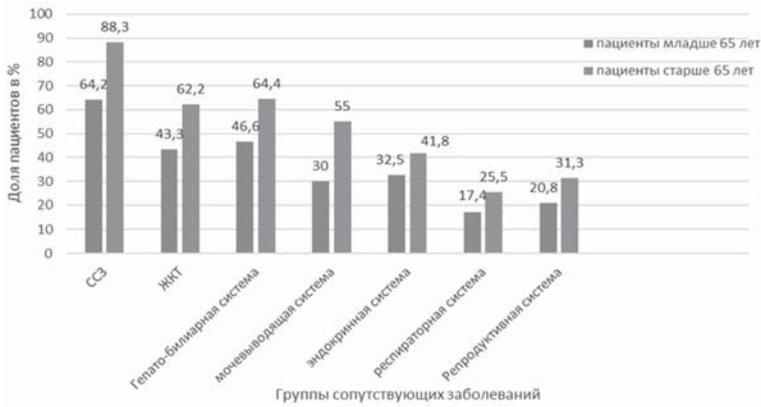


Рис. 1. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у больных с ММ в зависимости от возраста.

сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного и гепатобилиарного тракта, а также мочевыделительной системы. Особо следует отметить, что в большинстве случаев у больных обеих возрастных групп отмечается сочетанное течение нескольких сопутствующих заболеваний, а у 42,5% больных старше 65 лет регистрируются 5 и более сопутствующих заболеваний одновременно, что, наряду с опухолевым процессом, может усугублять тяжесть состояния больных, изменять характер и выраженность осложнений лечения, ухудшать качество жизни больных, ограничивать или затруднять лечебно-диагностический процесс, снижать приверженность к лечению, а также увеличивать вероятность летального исхода и ухудшения прогноза.

С целью выбора оптимального инструмента оценки коморбидности у больных с ММ, проведено сравнение оценочной роли индекса CIRS-G с другими известными индексами коморбидности, наиболее полно отражающими разнообразие сопутствующей патологии у больных множественной миеломой, M. Charlson и Fraiburg.

Анализ частоты сопутствующих заболеваний в соответствии с индексом M. Charson показал схожую с CIRS-G тенденцию увеличения коморбидной патологии с возрастом. так, у больных старше 65 лет сопутствующие заболевания были зарегистрированы в 100%, а у больных моложе 65 лет – в 90,9% случаев соответственно.

Медиана значения индекса M. Charlson у пожилых больных была также выше и составила 3,6 балла (от 2-7), преобладали больные со значением индекса M. Charlson 3 и более баллов (у 79,1% больных), в то время как у более молодых больных значение индекса чаще всего соответствовало 2 и менее баллов (59,1% больных) при медиане значения индекса 2,2 балла (от 0-6).

Согласно индексу коморбидности Fraiburg у большинства больных обеих групп (71,6% и 87,2% обследуемых) отмечался хотя бы один неблагоприятный прогностический фактор. Так, повреждение почек с СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле MDRD) отмечено у 26,5% и 22,4%, умеренная или тяжелая болезнь легких (ХОБЛ) – у 14,1% и 13,9%, а соматический статус ≤ 70 по шкале Карновского зарегистрирован у 66,7% и 84,8% больных соответственно. Причем статистически значимое различие частоты встречаемости данных признаков в разных возрастных группах было отмечено только для соматического статуса по шкале Карновского. Вероятнее всего связано с тем, что в состав данного индекса коморбидности входят признаки, отражающие тяжесть течения опухолевого процесса (ММ), и поэтому в дебюте заболевания они наиболее выражены в обеих возрастных группах.

Медиана значения индекса Fraiburg у пожилых больных составила 2,2 балла (от 0-3), преобладали больные

со значением индекса 2-3 балла (у 59,2% больных), что указывает на большую частоту наличия сочетанных неблагоприятных факторов у больных пожилого возраста, в то время как у более молодых больных значение индекса чаще всего соответствовало 0-1 баллам (69,9% больных) при медиане значения индекса 1,2 (от 0-3).

Таким образом, в независимости от выбранного инструмента оценки, у большинства больных с ММ на этапе дебюта заболевания отмечается наличие сопутствующей патологии с вовлечением в патологический процесс различных систем и органов, что обуславливает необходимость оценки влияния коморбидности на ОВ больных ММ и переносимость курсов ХТ с целью стратификации больных в терапевтические группы.

С целью выявления эффективного и стандартизированного инструмента оценки коморбидности для дальнейшей стратификации больных с ММ на группы с разной степенью интенсивности терапии, проведено сравнение прогностических возможностей использованных в исследовании индексов коморбидности M. Charlson, Fraiburg и CIRS-G.

Для оценки вклада сопутствующих заболеваний в показатели выживаемости больных множественной миеломой, согласно среднему баллу изучаемых индексов коморбидности, больные были распределены в прогностические группы благоприятного (низкий риск/Fit) и неблагоприятного (высокий риск/Frail) прогноза.

Так, средний балл индекса коморбидности CIRS-G, в целом по изучаемой группе больных с множественной миеломой, составил 6 (диапазон от 0-15). Больные со значением индекса CIRS-G ≤ 6 баллов были отнесены к группе низкого риска (108 больных), а с индексом CIRS-G > 6 баллов – к группе высокого риска (98 больных). Средний балл индекса M. Chalson был равен 3 (диапазон от 0 до 7). В группу низкого риска были отнесены больные с баллом индекса M. Charlson 2-3 (102 больных), а в группу высокого риска – с баллом ≥ 4 (104 больных).

Согласно индексу коморбидности Fraiburg, группы низкого риска составили больные со значением индекса – 0 баллов (105 больных), промежуточного – со значением 1 балл (66 больных) и высокого риска – со значением 2-3 балла (35 больных), соответственно. При оценке прогностического влияния на ОВ индекса ко-

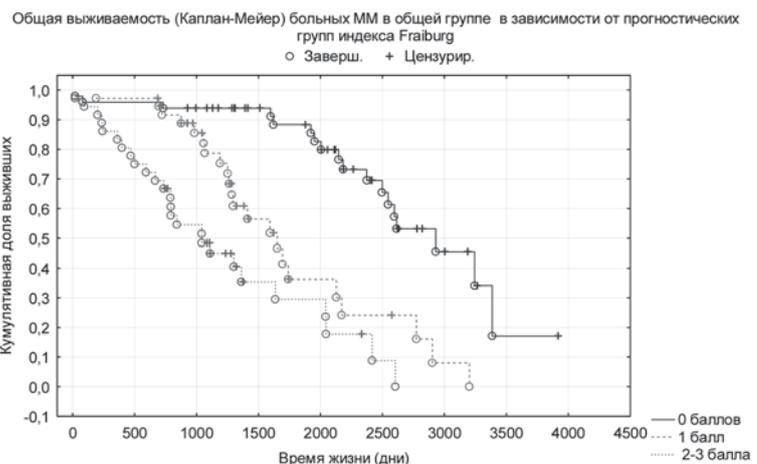


Рис. 2. Общая выживаемость больных с ММ в общей группе в зависимости от индекса коморбидности Fraiburg.

морбидности M. Charlson и Fraiburg было показано, что оба индекса объективно предсказывают различие в выживаемости больных с ММ в выделенных прогностических группах (рис. 2, 3). Так, медиана ОВ для индекса Fraiburg со значением 0,1 и 2-3 балла была равна 72,1, 43

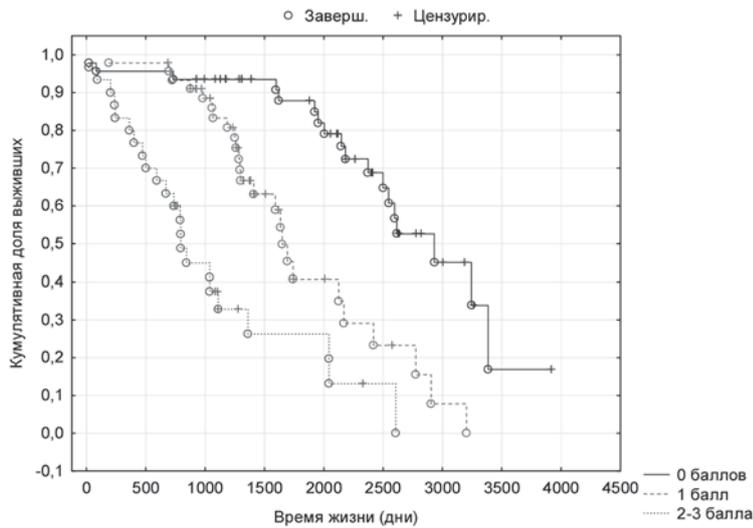


Рис. 3. Общая выживаемость больных с ММ старше 65 лет в зависимости от индекса коморбидности Fraiburg.

и 26,3 месяцев, соответственно ($p < 0,00000$) (рис. 2).

Следует также отметить, что прогностическое значение индекса коморбидности Fraiburg не зависело от возраста больных. Статистически значимые различия медианы ОВ в прогностических группах сохранялись при раздельном анализе выживаемости у больных старше и моложе 65 лет (Me ОВ 51,8, 42 и 24 месяца, для групп 0,1 и 2-3, соответственно, $p < 0,003$) (рис. 3).

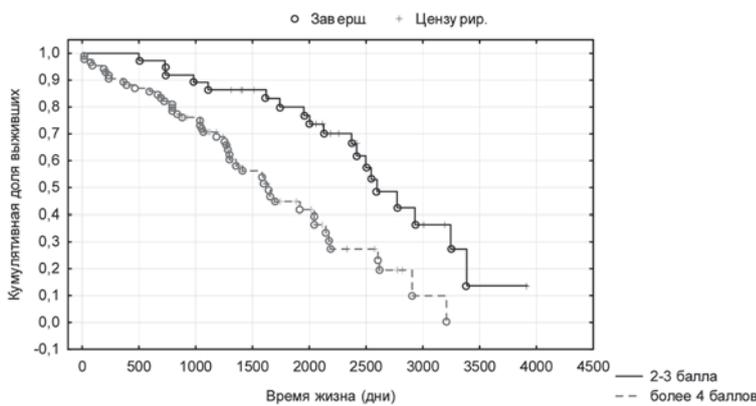


Рис. 4. Общая выживаемость больных с ММ в общей группе в зависимости от групп индекса M.Charlson.

Индекс коморбидности Charlson также указал на статистически значимое различие выживаемости между двумя прогностическими группами 2-3 и ≥ 4 баллов в

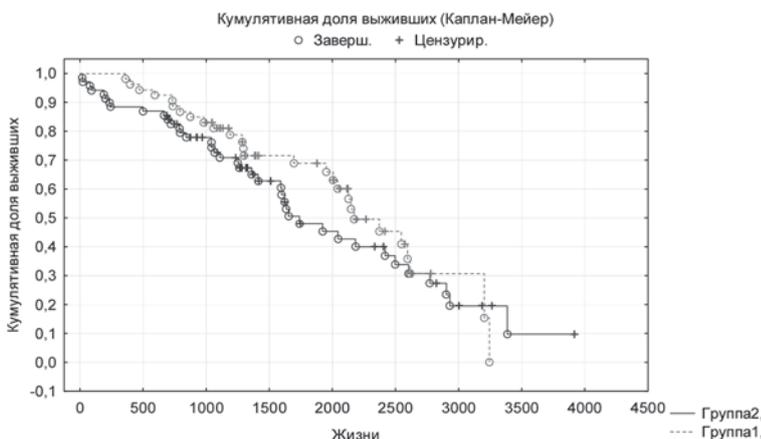


Рис. 5. Общая выживаемость больных с ММ в общей группе в зависимости от групп индекса коморбидности CIRS-G ≤ 6 и > 6 , ($p < 0,991$).

общей группе и при раздельном анализе выживаемости у пациентов старше и моложе 65 лет (медиана ОВ составила 76 и 43 месяца в общей группе ($p < 0,054$); медиана не достигнута и 25 месяцев у больных старше 65 лет, соответственно, $p < 0,004$) (рис. 4).

Анализ выживаемости в зависимости от индекса коморбидности CIRS-G при дискриминирующем значении индекса 6 баллов, которое было использовано для разделения больных на группы благоприятного и негативного прогноза, не показал статистически значимого различия общей выживаемости больных данных прогностических групп (рис. 5).

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что наибольшее значение в прогнозировании выживаемости больных с ММ имеют индекс коморбидности Fraiburga и M. Charlson, в то время как CIRS-G предсказывает прогноз только при значении индекса 3 и 10 баллов, поэтому он не может в полной мере использоваться для стратификации больных с ММ на терапевтические группы.

Учитывая, что основной индекс коморбидности CIRS-G, используемый в нашем исследовании для анализа сопутствующей патологии, оказался недостаточным предиктором выживаемости, нами оценивалось влияние отдельных сопутствующих заболеваний, входящих в состав индексов M. Charlson, Fraiburg и CIRS-G, на общую выживаемость больных ММ.

Оценка факторов, влияющих на ОВ, проводилась методом однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Компоненты с $p < 0,05$ в однофакторном анализе, были в последующем включены в многофакторный анализ.

Результаты исследования показали, что в однофакторном анализе все факторы, составляющие индекс коморбидности Fraiburg, такие как СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (HR – 1,910 (95% ДИ 1,217-3,415) $p < 0,014$), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 (HR – 1,863 (95% ДИ 1,267-2,845) $p < 0,003$), умеренная или тяжелая обструктивная болезнь легких (HR – 1,845 (95% ДИ 1,165-3,235) $p < 0,004$), показали существенное влияние на ОВ больных с ММ. Следует также отметить, что неблагоприятное статистически значимое влияние данных факторов на ОВ сохранилось и при проведении многофакторного анализа (соматический статус по шкале Карновского (HR – 1,644 (95% ДИ 1,165-2,956) $p < 0,008$; СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (HR – 2,255 (95% ДИ 1,856-2,867) $p < 0,003$); умеренная или тяжелая ХОБЛ (HR – 2,105 (95% ДИ 1,140-2,980) $p < 0,021$), что подтверждает высокое прогностическое значение индекса Fraiburg, показанное в международных исследованиях и в когорте больных из реальной клинической практики.

При анализе отдельных сопутствующих заболеваний, входящих в индексы коморбидности M. Charlson и CIRS-G, статистически значимое влияние на общую выживаемость больных с ММ было показано только для нарушений ритма и проводимости (HR – 1,580 (95% ДИ 1,140-2,190) $p < 0,003$), хронического панкреатита (HR – 2,210 (95% ДИ 1,332-7,760) $p < 0,013$) и эндокринных заболеваний, а именно – конституционального ожирения (HR – 1,783 (95% ДИ 1,182-3,205) $p < 0,042$).

Значительное влияние на ОВ было также показано для высокой группы риска индексов коморбидности M. Charlson (HR – 1,375 (95% ДИ 0,851-2,210), $p < 0,035$) и Fraiburg (HR – 3,771 (95% ДИ 1,722-8,320), $p < 0,001$).

После проведения многофакторного анализа неблагоприятное статистически значимое влияние на ОВ сохранилось только для нарушений ритма и проводимости (HR – 1,450 (95% ДИ 1,150-1,790) $p < 0,004$), хронического панкреатита (HR – 2,76 (95% ДИ 1,752-4,550) $p < 0,002$), ожирения (HR – 1,864 (95% ДИ 1,905-2,345) $p < 0,051$), стадий по ISS (HR – 1,849 (95% ДИ 1,166-3,778) $p < 0,008$) и индекса коморбидности Fraiburg (HR – 3,870 (95% ДИ 1,855-7,420), $p < 0,003$).

Таким образом, анализ полученных данных показал, что коморбидность и индексы коморбидности имеют значение в прогнозировании ОВ у пациентов с ММ.

Регрессионный анализ Кокса, оценивающий влияние изучаемых факторов на возникновение события, показал, что нарушение ритма и проводимости, хронический панкреатит, ожирение, умеренная или тяжелая ХОБЛ, почечная недостаточность, а также соматический статус по шкале Карновского ≤ 70 , являются существенными факторами, влияющими на ОВ у больных с ММ.

В отличие от вышеописанных факторов, возраст больных (HR – 0,934 (95% ДИ 0,720-1,256), $p < 0,453$) и гендерная принадлежность (HR – 0,92 (95% ДИ 0,61-1,93), $p < 0,520$, соответственно), в нашем исследовании не имели самостоятельного влияния на показатель общей выживаемости больных с ММ, что указывает на возможность, при отсутствии сопутствующих заболеваний и факторов, статистически значимо влияющих на выживаемость, использовать у пожилых больных низкой группы риска стандартные курсы ХТ без редукции дозы и кратности введения препаратов.

Оценка влияния известных индексов коморбидности на общую выживаемость больных с ММ показала, что наибольшее значение в прогнозировании выживаемости имеет индекс Fraiburg. Учитывая, что все три фактора, составляющих индекс Fraiburg (умеренная или тяжелая ХОБЛ, почечная недостаточность (СКФ ≤ 30 мл/мин/м²), индекс Карновского $\leq 70\%$), продемонстрировали статистически значимое влияние на выживаемость в одно- и многофакторном анализе Кокса, он показал большую, по сравнению с индексом М. Charlson, способность разделять больных с ММ на 3 прогностические группы (низкого, умеренного и высокого риска) в зависимости от показателя общей выживаемости ($p < 0,00000$ по сравнению с $p < 0,054$ для индекса М. Charlson).

В отличие от индекса Fraiburg, индекс коморбидности М. Charlson оказался в нашем исследовании более субъективным. Среди входящих в него 19 сопутствующих заболеваний, только 2 (почечная недостаточность и умеренная или тяжелая ХОБЛ) в одно- и многофак-

торном анализе Кокса имели существенное влияние на показатель общей выживаемости. Возможно эти особенности определяют большую предсказуемость индекса Fraiburg по сравнению с М. Charlson.

Также следует отметить тот факт, что индекс Fraiburg достаточно прост в применении, так как состоит из 3 факторов, каждый из которых дает 1 балл. Таким образом, подсчет индекса коморбидности Fraiburg является простым суммированием этих трех факторов. В противоположность этому, индекс коморбидности М. Charlson состоит из 19 сопутствующих заболеваний, каждое из которых оценивается в зависимости от степени его тяжести от 1 до 6 баллов, к полученной цифре добавляется дополнительный балл в зависимости от возраста больного, что усложняет процесс его применения в реальной клинической практике.

CIRS-G в нашем исследовании также, как и индекс М. Charlson и Fraiburg, продемонстрировал неблагоприятное значение коморбидности. Однако ввиду того, что он учитывает множество категорий [14], из которых в нашем исследовании только ХОБЛ (умеренная/тяжелая), нарушение ритма и проводимости и ожирения имели статистически значимое влияние на прогнозирование ОВ, то его дискриминирующая способность проявляется только при очень низких или очень высоких значениях, частота которых в выборке представлена небольшими группами. Следует также отметить, что использование в качестве порогового значения CIRS-G 6 баллов в нашем исследовании не показало прогностического значения, по сравнению с данными клинических исследований.

Таким образом, оценка коморбидности у больных с ММ, независимо от возраста, может являться полезным инструментом для стратификации больных на стандартные или интенсивные протоколы терапии с целью минимизации осложнений лечения и улучшения прогноза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 16.03.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы // Гематология и трансфузиология 2016. Т. 61. №1. Прил. 2. С.1-24.
2. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Epidemiology of the plasma-cell disorders // Best Pract Res Clin Haematol. 2007. Vol. 20. №4. P.637-664. DOI:10.1016/j.beha.2007.08.001.
3. Waxman A.J., Mink P.J., Devesa S.S., et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study // Blood. 2010. Vol. 116. №25. P.5501-5506. DOI: 10.1182/ blood-2010-07-298760.
4. Crusoe Ede Q., da Silva A.M., Agareno J., et al. Multiple myeloma: a rare case in an 8-year-old child // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015. Vol. 15. №1. P.e31-e3. DOI: 10.1016/j.clml.2014.08.004.
5. Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W., et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. // J Clin Oncol. 2007. Vol. 25. №15. P.1993-1999.
6. Brenner H., Gonds A., Pulte D. Recent major improvements in long-term survival of younger patients with multiple myeloma // Blood. 2008. Vol. 111. №5. P.2521-2526.

7. Schaapveld M., Visser O., Siesling S., et al. Improved survival among younger but not among older patients with multiple myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989 // Eur J Cancer. 2010. Vol. 46. №1. P.160-169.
8. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies // Blood. 2008. Vol. 111. №5. P.2516-2520.
9. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M., et al., editors. SEER Cancer Statistics Review. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1975-2007. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER Web site 2010.
10. Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W., et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. // J Clin Oncol. 2007. Vol. 25. №15. P.1993-1999.
11. Brenner H., Gonds A., Pulte D. Recent major improvements in long-term survival of younger patients with multiple myeloma // Blood. 2008. Vol. 111. №5. P.2521-2526.
12. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label,

phase 3 trial // *The Lancet*. 2010. Vol. 376. №9747. P.1164-1174. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.

13. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview // *Cancer*. 1997. Vol. 80. №7. P.1273-1283. DOI: 10.1002/(sici)10970142(19971001)80:7<1273::aid-cncr13>3.0.co;2-4.

14. Kleber M., Ihorst G., Terhorst M., et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score // *Blood Cancer J*. 2011. Vol. 1. №9. P.e35.

15. Sung Min Kim, Moon Jin Kim, Hyun Ae Jung, et al. Comparison of the Freiburg and Charlson Comorbidity Indices in Predicting Overall Survival in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma // *Biomed Res Int*. 2014. Vol. 2014. P.437852.

16. Caughey G.E., Ramsay E.N., Vitry A.I., et al. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study // *J. Epidemiol Community Health*. 2010. Vol. 64. №12. P.1036-1042.

17. Sorrow M.L., Maris M.B., Storb R., et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT // *Blood*. 2005. Vol. 106. P.2912-2919.

18. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J Chronic Dis*. 1987. Vol. 40. P.373-383.

19. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus // *J Chronic Dis*. 1974. Vol. 27. P.387-404.

20. Satariano W.A., Ragland D.R. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer // *Ann Intern Med*. 1994. Vol. 120. P.104-110.

21. Miller M., Towers A. A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G). May 1991. Available from: http://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/20121211_CIRSG_Manual_E.pdf. (accessed 12.04.2016).

REFERENCES

1. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma // *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2016. Vol. 61 (1, Suppl. 2). P.1-24 (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1.

2. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Epidemiology of the plasma-cell disorders // *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007. Vol. 20. №4. P.637-664. DOI:10.1016/j.beha.2007.08.001.

3. Waxman A.J., Mink P.J., Devesa S.S., et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study // *Blood*. 2010. Vol. 116. №25. P.5501-5506. DOI: 10.1182/blood-2010-07-298760.

4. Crusoe Ede Q., da Silva A.M., Agareno J., et al. Multiple myeloma: a rare case in an 8-year-old child // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015. Vol. 15. №1. P.e31-e3. DOI: 10.1016/j.clml.2014.08.004.

5. Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W., et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. // *J Clin Oncol*. 2007. Vol. 25. №15. P.1993-1999.

6. Brenner H., Gondos A., Pulte D. Recent major improvements in long-term survival of younger patients with multiple myeloma // *Blood*. 2008. Vol. 111. №5. P.2521-2526.

7. Schaapveld M., Visser O., Siesling S., et al. Improved survival among younger but not among older patients with multiple myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989 // *Eur J Cancer*. 2010. Vol. 46. №1. P.160-169.

8. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies // *Blood*. 2008. Vol. 111. №5. P.2516-2520.

9. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M., et al., editors. SEER Cancer Statistics Review. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1975-2007. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER Web site 2010.

10. Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W., et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. // *J Clin Oncol*. 2007. Vol. 25. №15. P.1993-1999.

11. Brenner H., Gondos A., Pulte D. Recent major improvements in long-term survival of younger patients with multiple myeloma // *Blood*. 2008. Vol. 111. №5. P.2521-2526.

12. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial // *The Lancet*. 2010. Vol. 376. №9747. P.1164-1174. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.

13. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview // *Cancer*. 1997. Vol. 80. №7. P.1273-1283. DOI: 10.1002/(sici)10970142(19971001)80:7<1273::aid-cncr13>3.0.co;2-4.

14. Kleber M., Ihorst G., Terhorst M., et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score // *Blood Cancer J*. 2011. Vol. 1. №9. P.e35.

15. Sung Min Kim, Moon Jin Kim, Hyun Ae Jung, et al. Comparison of the Freiburg and Charlson Comorbidity Indices in Predicting Overall Survival in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma // *Biomed Res Int*. 2014. Vol. 2014. P.437852.

16. Caughey G.E., Ramsay E.N., Vitry A.I., et al. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study // *J. Epidemiol Community Health*. 2010. Vol. 64. №12. P.1036-1042.

17. Sorrow M.L., Maris M.B., Storb R., et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT // *Blood*. 2005. Vol. 106. P.2912-2919.

18. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J Chronic Dis*. 1987. Vol. 40. P.373-383.

19. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus // *J Chronic Dis*. 1974. Vol. 27. P.387-404.

20. Satariano W.A., Ragland D.R. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer // *Ann Intern Med*. 1994. Vol. 120. P.104-110.

21. Miller M., Towers A. A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G). May 1991. Available from: http://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/20121211_CIRSG_Manual_E.pdf. (accessed 12.04.2016).

Информация об авторах:

Скворцова Наталия Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ, 630091 г. Новосибирск, Красный Проспект, 52, e-mail: nata_sk78@mail.ru; Пospelova Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ; Ковынев Игорь Борисович – д.м.н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ; Нечунаева Ирина Николаевна – к.м.н., зав. отделением гематологии муниципальной клинической больницы №2, городской гематологический центр

Information About the Authors:

Skvortsova Natalia – candidate of medical sciences, assistant of the chair for therapy, hematology and transfusiology Novosibirsk State Medical University, 630091 Novosibirsk, Krasny Prospekt, 52, e-mail: nata_sk78@mail.ru; Pospelova Tatiana – doctor of medical sciences, professor, head of the department of therapy, hematology and transfusiology Novosibirsk State Medical University; Kovynev Igor – doctor of medical sciences, professor of the chair for therapy, hematology and transfusiology Novosibirsk State Medical University; Nechnaeva Irina – candidate of medical sciences, head of the department of hematology of Municipal Clinical Hospital № 2.