

УДК 591.156:575.113:616-005.6:616.155.191

О. Ю. Міщенко✉, С. В. Клименко

Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

КЛІНІЧНІ ФАКТОРИ ТРОМБОЗІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ Ph-НЕГАТИВНИМИ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ НЕОПЛАЗМАМИ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

Мета: визначити предикативну цінність віку понад 60 років, тромбозу в анамнезі та факторів кардіоваскулярного ризику (ФКР), в розвитку тромбозу у хворих на Ph-негативні мієлопроліферативні неоплазми, а саме справжню поліцитемію, есенціальну тромбоцитемію та первинний мієлофіброз, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, та в когорті пацієнтів, захворюванню яких не передувала дія аварійного радіаційного опромінення.

Матеріали та методи. Матеріалом для дослідження слугували результати клінічних досліджень 216 хворих на Ph-негативні мієлопроліферативні неоплазми. Поширеність тромбозу та наявність ФКР визначена шляхом обробки медичної документації.

Результати. Встановлено, що у загальній когорті та у хворих на спонтанну справжню поліцитемію вік понад 60 років (відносний ризик (ВР) = 1,73, 95% довірчий інтервал (ДІ)=1,00–2,98; $p=0,043$ та ВР=2,04, 95% ДІ=1,12–3,68; $p=0,02$, відповідно) і наявність ФКР (ВР=2,25, 95% ДІ=1,21–4,16; $p=0,005$ та ВР=2,31, 95% ДІ=1,20–4,41; $p=0,008$, відповідно) є предикторами розвитку тромбозів. Вік понад 60 років та ФКР у загальній когорті хворих на есенціальну тромбоцитемію асоціюється зі зростанням відносного ризику тромбозів (ВР=2,5, 95% ДІ=1,05–5,92; $p=0,047$ та ВР=2,74, 95% ДІ=1,18–6,23; $p=0,026$, відповідно). Частота повторних тромботичних ускладнень у загальній популяції пацієнтів з есенціальною тромбоцитемією та тромбозом в анамнезі значно вища, ніж у осіб без передуючого тромботичного епізоду (ВР=2,75, 95% ДІ=1,15–6,51; $p=0,035$).

Висновки. Отримані дані підтверджують результати інших досліджень, які демонструють, що вік понад 60 років, тромбоз в анамнезі, ФКР є предикторами розвитку тромбозів у хворих на Ph-негативні мієлопроліферативні неоплазми.

Ключові слова: Ph-негативні мієлопроліферативні неоплазми, фактори кардіального ризику, фактори ризику тромбозів, тромботичні ускладнення, рекурентний тромбоз.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 232–239.

О. Ю. Mishcheniuk✉, S. V. Klymenko

State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Clinical risk factors of thrombosis in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms, who had experienced radiation exposure due to the Chernobyl accident

Objective. The objective of this study was to determine the predictive value of a factor of age over 60 years, history of thrombosis, and cardiac risk factors (CRF) for the thrombosis in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasm (Ph-negative MPN), namely the essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and primary myelofibrosis (IMF), who had experienced radiation exposure due to the Chernobyl accident and without radiation anamnesis.

Materials and methods. There were 216 patients with Ph-negative MPN included in the study. Prevalence of thrombosis and presence of CRF were determined by processing the medical documentation.

✉ Міщенко Ольга Юріївна, e-mail: omische@gmail.com

© Міщенко О. Ю., Клименко С. В., 2013

Results. The age older than 60 years (RR=1.73, 95% confidence interval [CI] 1.00–2.98; p=0.043 and RR=2.04, 95% CI=1.12–3.68; p=0.02) and CRF (RR=2.25, 95% CI=1.21–4.16; p=0.005 and RR=2.31, 95% CI=1.20–4.41; p=0.008) are predictors of thrombosis in all patients with PV and with spontaneous PV, respectively. Age over 60 years and CRF in all patients with ET associates with an increase of the relative risk of thrombosis (RR=2.5, 95% CI=1.05–5.92; p=0.047 and RR=2.74, 95% CI=1.18–6.23; p=0.026). Frequency of recurrent thrombotic complications in patients with ET and thrombosis in anamnesis is significantly higher than in patient's without history of thrombotic complication (RR=2.75, 95% CI=1.15–6.51; p=0.035).

Conclusions. Our findings confirm previous results of other studies reporting that the age over 60 years, history of thrombosis, CRF influences on thrombosis development in Ph-negative MPN patients.

Key words: Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms, cardiac risk factors, risk factor for thrombosis, thrombotic complication, recurrent thrombotic episodes.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2013;18:232–239.

Доведеними клінічними факторами ризику розвитку тромбозів у хворих на Ph-негативні мієлопроліферативні неоплазми (МПН) є вік понад 60 років та наявність тромбозу в анамнезі. Прямо пропорційна залежність між віком та виникненням тромботичних подій продемонстрована низкою досліджень. Так, згідно з A. Carobbio та співавт., ризик розвитку тромбозів в 1,7 раза вищий у когорті віком понад 60 років, ніж у молодшій групі хворих на есенціальну тромбоцитемію (ЕТ) [2], а наявність тромбозу в анамнезі асоціюється зі зростанням артеріальних та венозних рекурентних подій в 5,75 та 4,25 раза, відповідно, порівняно з групою осіб, у яких відсутні попередні тромботичні ускладнення [3]. Хоча, згідно з результатами іншого дослідження, тромбоз в анамнезі є предиктором виключно артеріальних, але не венозних ре-тромбозів у хворих на ЕТ [2].

У хворих на справжню поліцитемію (СП) віком понад 60 років ризик кардіоваскулярних подій вищий у 8,6 раза у порівнянні з пацієнтами, молодшими за цей віковий ценз, а наявність тромбозів в анамнезі збільшує ризик виникнення повторних тромботичних ускладнень у 4,75 раза [7].

Предиктивна цінність фактора віку для розвитку тромбозу також підтверджена для хворих на первинний мієлофіброз (ПМФ) – вік понад 60 років, згідно з ретроспективним аналізом, проведеним T. Barbui та співавт., збільшує відносний ризик тромботичних епізодів у 2,45 раза. Натомість, хоча тромбоемболічні події в пацієнтів із ПМФ спостерігались частіше в когорті з тромбозом в анамнезі, асоціація останнього з ре-тромбозом не досягла рівня статистичної значущості [1]. Опубліковані M. Elliott та співавт. дані також свідчать, що передуючі артеріальні та венозні тромботичні епізоди мають предиктивну цінність щодо розвитку ре-тромбозів [5].

In Ph-negative myeloproliferative neoplasm (MSP) patients the age over 60 years and previous thrombotic event in a history have consistently been proven as clinical risk factors of thrombosis. Positive association between the age and risk of thrombotic events has been demonstrated in a number of different studies. Thus, according to A. Carobbio et al. the risk of thrombosis was 1.7-fold higher in patients older than 60 years compared to younger essential thrombocythemia (ET) patients [2]. Patients with the history of thrombosis have a 5.75-fold and a 4.25-fold greater probability of arterial and venous recurrent events, respectively, in comparison with a group of persons, who have no previous thrombotic complications [3]. Although, according to results of another study, the previous thrombotic event is the only predictive factor of arterial, but not venous recurrent thrombosis in ET patients [2].

In patients with polycythemia vera (PV) over 60 years old the risk of cardiovascular events is at 8.6-fold higher compared to patients younger than this age limit. Presence of a previous thrombotic events increased the risk of recurrent thrombotic complications by 4.75 times [7].

According to a retrospective analysis conducted by T. Barbui et al. the predictive value of the age for the development of thrombosis has been confirmed also for patients with primary myelofibrosis (PMF). Age over 60 years increased the relative risk of thrombotic episodes by 2.45 times. Although thromboembolic events in PMF patients were more frequently observed in a cohort with a history of thrombosis, the association between previous thrombotic events and recurrent thrombosis did not reach the statistical significance [1]. Elliott et al. describe also the prediction value of arterial and venous thrombotic episodes for the development of re-thrombosis [5].

Загальноприйняті фактори кардіоваскулярного ризику (ФКР) – паління, надмірна вага, гіперхолестеринемія, цукровий діабет та артеріальна гіпертензія є модифікаторами ризику артеріальних тромбозів у популяції пацієнтів із Ph-негативними МПН. Згідно з результатами дослідження ECLAP, паління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та серцева недостатність є незалежними предикторами як артеріальних тромботичних подій, так і кардіоваскулярної смертності у хворих на СП ФКР, а саме: гіперхолестеринемія та артеріальна гіпертензія, збільшують ризик виникнення “великих” тромботичних подій в 3,7 раза [6, 8], а паління подвоює частоту виникнення тромбозів у когорті пацієнтів з ЕТ [2]. Проте, відповідно до даних інших двох досліджень, кардіоваскулярні фактори у хворих на ЕТ та на СП не модифікують ризик виникнення тромботичних ускладнень, що виникають вперше, а є предикторами розвитку виключно ре-тромбозів [4].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити предиктивну цінність віку, тромбозу в анамнезі та ФКР, до яких належать паління, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, у розвитку тромбозів у хворих на Ph-негативні МПН, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС та в когорті пацієнтів, захворюванню яких не передувала дія аварійного радіаційного опромінення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом для дослідження слугували результати клінічних досліджень 216 хворих на Ph-негативні МПН, які проходили обстеження в Державній установі “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України” з 2009 по 2013 рік. Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінкської декларації. Когорта досліджуваних представлена 118 хворими на СП, 62 – на ЕТ та 36 – на ПМФ. Діагнози Ph-негативних МПН встановлені на підставі критеріїв ВООЗ 2008 р. Основну групу склали пацієнти з СП (n=23), ЕТ (n=5) та ПМФ (n=15), які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС. Контрольна група хворих на СП (n=95), ЕТ (n=57) та ПМФ (n=21) сформована з осіб із Ph-негативними МПН, розвитку яких не передував вплив аварійного радіаційного опромінення. Розповсюдженість тромбозів та наявність ФКР визначали шляхом обробки медичної документації та збору анамнезу у хворих. Статистичні розрахунки проводились за допомогою програмного пакету Statistica 10 (StatSoft, США). Двобічний точний критерій Фішера для таблиці 2×2

Cardiac risk factors (CRF) namely smoking, obesity, high cholesterol level, diabetes and arterial hypertension are the risk modifiers of arterial thrombosis in Ph-negative MPN patients. According to the ECLAP study, the smoking, hypertension, diabetes and heart failure are the independent predictors for both arterial thrombotic events and cardiovascular mortality in PV patients. Cardiac risk factors, such as the hypercholesterolemia and arterial hypertension increase the risk of “large” thrombotic events by 3.7-fold [6, 8]. In a cohort of ET patients the smoking doubles the incidence of thrombosis [2]. However, according to other two study results the cardiovascular factors in ET and PV patients did not modify the risk of first thrombotic complications being just only the predictors of re-thrombosis [4].

STUDY OBJECTIVE

The objective of this study was to determine the predictive value of the age factor, of the history of thrombosis, and of the CRF namely smoking, diabetes, and arterial hypertension for thrombosis in patients with Ph-negative MPN who have experienced radiation exposure due to the Chernobyl accident and in those having no radiation history.

MATERIALS AND METHODS

We analyzed the clinical data of 216 patients with Ph-negative MPN diagnosed in the clinic of the State Institution “National Research Center for Radiation Medicine NAMS of Ukraine” between 2009 and 2013. The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study cohort is represented by the 118 patients with PV, 62 patients with ET, and 36 PMF patients. The World Health Organization (WHO) 2008 criteria were used for the diagnosis of Ph-negative MPN. There were 23 PV patients, 5 ET patients and 15 PMF patients in the main group who experienced the radiation exposure due to the Chernobyl accident. There were 95 PV patients, 57 ET patients, and 21 PMF patients in a control group been not exposed to the accident radiation. Prevalence of thrombosis and presence of CRF were determined through the review of medical records. All calculations were performed with STATISTICA software Version 10 (StatSoft, USA). The 2-sided Fisher’s exact test for 2×2 tables was used to compare the

використаний для порівняння категоріальних змінних між групами. Предиктивна цінність віку понад 60 років, тромбозу в анамнезі та ФКР для розвитку тромботичних ускладнень виражена у вигляді відносного ризику (ВР) з відповідним 95 % довірчим інтервалом (ДІ), а також, у випадку неможливості застосування цього статистичного методу; рівень прогностичної ефективності маркера визначено за допомогою оцінки площі під ROC-кривою (ППК).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Розповсюдженість тромботичних ускладнень у хворих на Ph-негативні МПН, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС та в пацієнтів без радіаційного анамнезу не відрізнялась (дані не приведені). Частота виникнення тромбозів у загальній когорті ($p=0,005$) та в контрольній групі ($p=0,008$) хворих на СП із ФКР була вищою в порівнянні з пацієнтами без ФКР. Хоча тенденція щодо превалювання тромботичних ускладнень у пацієнтів із ФКР як у загальній когорті, так і в групі контролю зберігалась виключно у хворих віком понад 60 років. У загальній когорті пацієнтів з СП віком понад 60 років та наявністю ФКР тромбози зустрічались частіше, ніж у хворих тієї ж вікової групи без ФКР ($p=0,008$), та ж тенденція зберігалась у контрольній групі хворих ($p=0,018$). Роль ФКР у розвитку тромбозів не підтверджена для основної групи хворих на СП. Частотний аналіз розповсюдженості тромботичних ускладнень серед хворих на ЕТ із ФКР та відсутністю ФКР підтвердив їх роль у загальній когорті пацієнтів ($p=0,026$). Під час аналізу в різних вікових підгрупах превалювання тромбозів у хворих із ФКР у порівнянні з пацієнтами з відсутністю ФКР не досягло рівня статистичної значущості (табл. 1). Не визначено предиктивну цінність ФКР для основної групи хворих на ЕТ.

Серед хворих на ПМФ із ФКР та з їх відсутністю розповсюдженість тромбозів не відрізнялась у жодній віковій підгрупі як загальної когорти обстежених, так і основної та контрольної груп (табл. 2). В основній групі хворих на Ph-негативні МПН частота виникнення тромботичних епізодів вища в когорті із ФКР у порівнянні з пацієнтами без них (11 з 29 проти 1 з 14, $p=0,035$). Після урахування фактора віку, розповсюдженість тромбозів у опромінених із Ph-негативними МПН із ФКР та без ФКР не відрізнялась в обох вікових підгрупах.

Визначено превалювання тромботичних ускладнень у загальній когорті пацієнтів зі СП віком понад 60 років у порівнянні з молодшими за 60 років хворими ($p=0,043$). Визначена тенденція у загальній групі

categorical variables between the groups. Predictive value of the age over 60 years, thrombosis in anamnesis, and CRF in the development of thrombotic events was expressed as a relative ratio (RR) with the corresponding 95% confidence interval (CI). In case of failure of this statistical method the level of effectiveness of prognostic marker was determined by evaluating the area under the ROC curve (AUC).

RESULTS AND DISCUSSION

Patients of the control group and the main group were comparable in terms of the thrombosis prevalence (data not shown). Incidence of thrombosis in the overall cohort ($p=0.005$) and in the control group ($p=0.008$) of PV patients with CRF was higher in comparison to patients without CRF. However the trend of thrombotic complication prevalence in patients with CRF remained exclusively in patients older than 60 years of age both in the entire cohort and in the control group. Thrombosis was found more often in the overall cohort of PV patients and in PV patients of the control group both older than 60 years with CRF vs. in the same age subgroup of patients without CRF ($p=0.008$ and $p=0.018$, respectively). The role of CRF in thrombosis development is not confirmed for the main group of PV patients. Analysis of the thrombotic complication prevalence among the ET patients with and without CRF confirmed their role in the overall cohort with ET ($p=0.026$). Thrombosis prevalence in different age subgroups of patients with CRF and without CRF was not significantly different (see Table 1). No predictive value of CRF was confirmed for the main group of patients with ET.

Among both total cohort or the main and control groups of PMF patients with and without CRF the prevalence of thrombosis did not differ (see Table 2). Thrombosis incidence in the main group of Ph-negative MPN patients was higher in the cohort with CRF than patients without their presence (11 of 29 vs. 1 of 14, $p=0.035$). When we took into account the age factor then the thrombosis prevalence did not differ in any age subgroup of Ph-negative MNP patients with CRF and without CRF.

Prevalence of thrombotic complications in the total cohort of PV patients older than 60 years of age was determined in comparison with younger patients ($p=0.043$). This trend on the threshold

пацієнтів із СП на межі статистичної доведеності ($p=0,062$) зберігалась для осіб із ФКР. У групі контролю розповсюдженість тромбозів також вища у хворих віком понад 60 років у порівнянні з пацієнтами молодше 60 років ($p=0,020$). Але під час проведення аналізу впливу фактора віку понад 60 років у залежності від відсутності чи наявності ФКР, виявлено, що вищий рівень розповсюдженості тромбозу в старшій віковій когорті спостерігався виключно у хворих із ФКР ($p=0,035$). Вищий рівень розвитку тромбозів у хворих на ЕТ віком понад 60 років у порівнянні з молодшою віковою підгрупою спостерігався в загальній когорті обстежених ($p=0,047$) та не визначався в основній і контрольній групі пацієнтів (табл. 3).

Частота тромбозів у пацієнтів віком понад 60 років та менше 60 років із ПМФ не відрізнялась як в загальній когорті обстежених, так і в основній та контрольній групі (табл. 4). Роль віку не підтверджена як в усій групі опромінених із Ph- негативними МПН, так і в підгрупах із наявністю та відсутністю ФКР.

Роль ФКР щодо розвитку рекурентних тромбозів не підтверджена для хворих на жодну з Ph-негативних МПН (дані не приведені). Вища розповсюдженість тромбозів у когорті понад 60 років у порівнянні з молодшими пацієнтами спостерігається виключно в групі контролю зі СП (6 із 33 проти 4 з 62, $p=0,049$). Під час проведення аналізу впливу віку на розвиток рекурентних тромботичних подій в когортах із ФКР та з відсутністю останніх, вища частота ре-тромбозу зберігається у осіб понад 60 років із ФКР (6 з 24 проти 0 з 19, $p=0,022$).

Визначено, що асоційований із ФКР відносний ризик (ВР) виникнення тромбозів у загальній когорті пацієнтів з СП становить 2,25 (95 % ДІ=1,21–4,16; $p=0,005$), а в підгрупі віком понад 60 років із ФКР ВР дорівнює 6,44 (95 % ДІ=2,71–41,45; $p=0,008$). У групі контролю хворі із ФКР мали у 2,31 рази (95 % ДІ=1,20–4,41; $p=0,008$) вищий ризик виникнення тромбозів у порівнянні з когортою без ФКР. Але після розподілу пацієнтів відповідно до віку понад та менше 60 років, предиктивна цінність ФКР у розвитку тромбозів зберігається виключно у когорті пацієнтів із ФКР старших за 60 років, в якій тромботичні ускладнення спостерігались в 11,08 рази (95 % ДІ=1,69–72,38; $p=0,018$) частіше, ніж у пацієнтів без ФКР. У загальній когорті хворих на ЕТ визначено, що наявність ФКР збільшує ВР розвитку тромботичних епізодів у 2,74 рази (95 % ДІ=1,18–6,23; $p=0,026$). У хворих основної групи з Ph-негативними МПН ВР, який асоціюється із наявністю ФКР, становив 5,3 (95 % ДІ=1,00–32,45; $p=0,035$).

of statistical significance ($p=0.062$) remained in the total group of PV patients with CRF. In a control group of patients older than 60 years of age the thrombosis prevalence was higher than in younger patients ($p=0.020$). However, when we took into account the CRF (when analysing the role of age over 60) it was found that the prevalence of thrombosis was higher only in older PV patients with CRF ($p=0.035$). Higher level of thrombosis in ET patients older than 60 years of age compared to younger subgroup of patients was observed in the overall cohort ($p=0.047$) and was not observed both in main and control groups (see Table 3).

Frequency of thrombosis in the total cohort and in the main and control groups of PMF patients older and younger than 60 years was the same (see Table 4). The role of age is not confirmed both in the entire group of irradiated Ph-negative MPN patients and in subgroups with or without CRF.

Role of CRF in re-thrombosis was not confirmed for patients with any of Ph-negative MPN (data not shown). Higher prevalence of thrombosis in a group over 60 years old vs. younger persons is only in a control group of PV patients (6 out of 33 vs. 4 out of 62, $p=0.049$). Reviewing the age role in recurrent thrombotic events with CRF accounting the higher prevalence of recurrent thrombosis has been seen in the cohort older than 60 years of age in comparison with younger subgroup (6 of 33 vs. 4 of 62, $p=0.049$ and 6 of 24 vs. 0 of 19, $p=0.022$).

It has been found that in the total cohort of PV patients with CRF the RR of thrombosis was 2.25 (95% CI=1.21–4.16, $p=0.005$) and in PV patients older than 60 years of age with CRF it was 6.44 (95 % CI=2.71–41.45, $p=0.008$). In the control group of PV patients with CRF and in PV patients older than 60 years of age the risk of thrombosis was 2.31-fold (95% CI=1.20–4.41, $p=0.008$) and 11.08-fold (95% CI=1.69–72.38, $p=0.018$) higher than in persons without CRF respectively. That is the predictive value of CRF remains only in a group of patients older than 60 years. It was determined that in the overall cohort of patients with ET the RR of thrombosis associated with CRF was equal to 2.74 (95 % CI=1.18–6.23, $p=0.026$). In the main group of Ph-negative MPN patients the RR associated with CRF was 5.3 (95 % CI=1.00–32.45, $p=0.035$).

Вік понад 60 років у загальній когорті хворих на СП також є предиктором тромбозів, який збільшує ризик їх виникнення в 1,73 раза (95% ДІ=1,00–2,98; $p=0,043$). Серед пацієнтів групи контролю із СП ВР у хворих віком понад 60 років ризик виникнення тромбозів у 2,04 раза (95 % ДІ=1,12–3,68; $p=0,02$) вищий в порівнянні з пацієнтами, молодшими за цей вік. У випадку врахування наявності та відсутності ФКР протромбогенна роль віку зберігається виключно в осіб із ФКР групи контролю, в якій ВР розвитку тромбозів у 2,21 раза (95 % ДІ=1,00–4,95; $p=0,035$) вищий серед пацієнтів віком понад 60 років у порівнянні з молодшими за 60 років хворими. У хворих на ЕТ предикативну цінність віку понад 60 років для розвитку тромбозів підтверджено для загальної когорти пацієнтів, в якій ВР виникнення тромботичних ускладнень у старшій віковій групі в 2,5 раза (95 % ДІ=1,05–5,92; $p=0,047$) вищий у порівнянні з молодшими за 60 років хворими.

Вік понад 60 років також збільшує ризик розвитку рекурентних тромботичних подій в групі неопромінених хворих на СП в 3 рази (95 % ДІ=1,09–7,92; $p=0,049$). Після урахування таких предикторів тромбозу як ФКР визначена тенденція зберігається в пацієнтів з їх наявністю, в яких визначено середній рівень прогностичної ефективності маркера – ППК, яка дорівнювала 62,5 % пацієнтів.

Підтверджена роль передуючого тромбозу в анамнезі для розвитку рекурентних подій у загальній когорті хворих на ЕТ. Відносний ризик виникнення рекурентного тромботичного ускладнення у хворих на ЕТ з тромбозом в анамнезі дорівнював 2,75 (95 % ДІ=1,15–6,51; $p=0,035$). Предикція фактору тромботичного епізоду в анамнезі для розвитку рекурентних тромбозів у хворих на СП та ПМФ не досягла рівня статистичної доведеності.

Одноваріантний аналіз підтвердив, що ФКР та вік є предикторами тромбозів у пацієнтів з СП та ЕТ. Але після проведеного аналізу з урахуванням декількох предикторів тромбозу було визначено, що вік понад 60 років не є незалежним фактором, а має протромбогенний вплив у комбінації з ФКР як у хворих зі СП, так і з ЕТ. Фактори кардіоваскулярного ризику також реалізують свій тромбогенний потенціал виключно в когорті пацієнтів віком понад 60 років із СП та ЕТ. Ймовірно, це пов'язано з віковою неоднорідністю вибірок хворих на СП та ЕТ із ФКР та без ФКР, а також нерівномірним їх розподілом у різних вікових підгрупах. Зокрема, у групі контролю з СП частота пацієнтів віком понад 60 років вища серед хворих із ФКР, ніж у когорті без ФКР (14 із 24

In the total cohort of patients with PV the age older than 60 years also was the predictor of a thrombosis increasing the risk of thrombotic complication by 1.73-fold (95% CI=1.00–2.98, $p=0.043$). In the control group of PV patients older than 60 years of age the risk of thrombosis was 2.04-fold (95 % CI=1.12–3.68, $p=0.02$) higher than in younger patients. When we took into account the CRF the prothrombotic role of age remains only in the control group of PV patients with CRF where the risk of thrombosis was a 2.21-fold (95% CI=1.00–4.95, $p=0.035$) higher in persons older than 60 years of age in comparison with younger patients. The age predicative value for thrombosis development is confirmed for the total cohort of ET patients. Relative risk of thrombotic complications in ET patients older than 60 years of age was 2.5-fold (95% CI=1.05–5.92, $p=0.047$) higher compared to younger persons.

Age over 60 years increased the risk of recurrent thrombotic events in non-irradiated group of PV patients by 3.0-fold (95% CI=1.09–7.92, $p=0.049$). Upon accounting for CRF as the thrombosis predictors the revealed trend remains if the latter are present. The prognostic efficiency (AUC) of age over 60 years for the thrombosis development was equal to 62.5 %.

Role of persisting thrombosis in a history for the onset of recurrent events was confirmed in the entire group of ET patients. The relative risk of recurrent thrombotic complications in ET patients with the history of thrombosis was equal to 2.75 (95% CI=1.15–6.51, $p=0.035$). Predictive value of the history of thrombosis for a recurrent episode development in PV and PMF patients had not reached a statistically significant level.

Univariate analysis confirmed that CRF and age are the predictors of thrombosis in PV and ET patients. But upon accounting for some predictors of thrombosis it was found that the age over 60 is not an independent factor but is thrombotic in combination with CRF both in PV and ET. Cardiovascular risk factors express their thrombotic potential only in a group of PV and ET patients over 60 years old. This is probably due to the age heterogeneity of patients with PV and ET with CRF and without CRF and their uneven distribution in different age subgroups. In particular the proportion of persons older than 60 years in a control group of PV patients with CRF was higher than in the cohort without CRF (14 of 24 vs. 1 of 9, $p=0.018$).

проти 1 з 9, $p=0,018$). У загальній когорті та контрольній групі хворих на СП віком понад 60 років розповсюдженість осіб із ФКР вища в порівнянні з когортою пацієнтів молодших за 60 років (33 з 45 проти 25 з 73, $p=0,0001$ та 14 із 24 проти 5 з 19, $p=0,035$). Хоча вплив одного фактора на інший також неможливо виключити. Визначено, що наявність ФКР є більш потужним тригером розвитку тромбозів, ніж фактор віку, як у хворих на СП, так і в пацієнтів з ЕТ. Але для виникнення ре-тромбозів роль ФКР не підтверджена, натомість визначена предиктивна цінність фактора віку понад 60 років.

ВИСНОВКИ

Фактори кардіоваскулярного ризику є потужними предикторами тромбозу, як в загальній когорті, так і в неопромінених хворих на СП та ЕТ. У випадку врахування фактора віку хворих на СП та ЕТ, протромбогенна роль ФКР підтверджена виключно для пацієнтів віком понад 60 років. ФКР є предикторами розвитку тромботичних ускладнень виключно у загальній групі опромінених із Ph-негативними МПН. Вік понад 60 років також є фактором виникнення тромбозів, як у загальній когорті, так і в когорті неопромінених хворих на СП та ЕТ, а також одним із тригерів розвитку ре-тромбозів у неопромінених пацієнтів зі СП. Хоча аналіз протромбогенної ролі віку в осіб без ФКР та з останніми підтвердив цінність віку понад 60 років для виникнення тромбозів виключно у хворих із ФКР. Тромбоз в анамнезі є фактором розвитку повторних тромботичних ускладнень у загальній когорті хворих на ЕТ.

Таким чином, у дослідженні підтверджено, що вік понад 60 років, наявність тромбозу в анамнезі та ФКР є незамінними факторами тромбозу, які повинні враховуватись під час стратифікації ризику виникнення тромботичних ускладнень у хворих на Ph-негативні МПН та, відповідно, під час ініціації терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. / T. Barbui, A. Carobbio, F. Cervantes [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 115, no. 4. – P. 778–782.
2. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients // A. Carobbio, J. Thiele, F. Passamonti [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, no. 22. – P. 5857–5859.
3. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments / V. De Stefano, T. Za, E. Rossi [et al.] // *Haematologica*. – 2008. – Vol. 93, no. 3. – P. 372–380.

In the overall cohort and in the control group of PV patients older than 60 years the prevalence of individuals with CRF was higher compared to the cohort of younger patients (33 of 45 vs. 25 of 73, $p=0.0001$ and 14 of 24 vs. 5 of 19 $p=0.035$). However the modifying effect of the one factor to another cannot be excluded. CRF are found being more powerful triggers of thrombosis than the age in PV and ET patients. Role of CRF for occurrence of re-thrombosis is not confirmed, while the predictive value of the age for re-thrombosis had been found.

CONCLUSIONS

Cardiac risk factors are the powerful predictors of thrombosis in the total cohort and in non-irradiated patients with PV and ET. When we took into account the age factor in PV and ET patients the thrombogenic role of CRF remained only in patients older than 60 years of age. Cardiac risk factors retain their predictive value for the development of thrombotic complications in the total group of irradiated patients with Ph-negative MPN. The age is also a factor of thrombosis in the total cohort and in the control group of PV and ET patients, and it is one of the triggers of re-thrombosis in non-irradiated patients with PV. However the age over 60 years is found critical for thrombosis only under the CRF. The history of thrombosis is a factor of development of recurrent thrombotic complications in the entire cohort of patients with ET.

Thus the study confirmed that the age over 60 years, thrombosis history, and CRF are the essential factors for thrombosis, which should be taken into account during risk stratification for thrombotic complications under the Ph-negative MPN and within therapy initiation.

REFERENCES

1. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood*. 2010 Jan 28;115(4):778–82.
2. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011 Jun 2;117(22):5857–9.
3. Stefano VD, Za T, Rossi E, Ruggeri M, Elli E, Mico C, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*. 2008 Mar;93(3):372–80.

4. Elliott M. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia / M. Elliott, A. Tefferi // Br. J. Haematol. – 2005. – Vol. 128, no. 3. – P. 275–290.
5. Thrombosis in myelofibrosis: prior thrombosis is the only predictive factor and most venous events are provoked / M. Elliott, A. Pardanani, T. Lasho [et al.] // Haematologica. – 2010. – Vol. 95, no. 10. – P. 1788–1791.
6. The predictive value of vascular risk factors and gender for the development of thrombotic complications in essential thrombocythemia / R. Jantunen, E. Juvonen, E. Ikkala [et al.] // Ann. Hematol. – 2001. – Vol. 80, no. 2. – P. 74–78.
7. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera / R. Marchioli, G. Finazzi, R. Landolfi [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, no. 10. – P. 2224–2232.
8. JAK2 V617F, hemostatic polymorphisms, and clinical features as risk factors for arterial thrombotic events in essential thrombocythemia / M. Moreno, M. Lozano, V. Roldan [et al.] // Ann. Hematol. – 2008. – Vol. 87(9). – P. 763–776.
4. Elliott M. Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Br J Haematol. 2005 Feb;128(3):275–90.
5. Elliott M, Pardanani A, Lasho T, Schwager SM, Tefferi A. Thrombosis in myelofibrosis: prior thrombosis is the only predictive factor and most venous events are provoked. Haematologica. 2010 Oct;95(10):1788–91.
6. Jantunen R, Juvonen E, Ikkala E, Oksanen K, Anttila P, Ruutu T. The predictive value of vascular risk factors and gender for the development of thrombotic complications in essential thrombocythemia. Ann Hematol. 2001 Feb;80(2):74–8.
7. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J Clin Oncol. 2005 Apr 1;23(10):2224–32.
8. Moreno M, Lozano M, Roldan V, Bellosillo B, Garcia-Barbera N, Rivera J, et al. JAK2 V617F, hemostatic polymorphisms, and clinical features as risk factors for arterial thrombotic events in essential thrombocythemia. Ann Hematol. 2008 Sep;87(9):763–76.

Стаття надійшла до редакції 03.09.2013

Received: 03.09.2013