

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 4(36)

2025 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в

Перечень научных изданий
Республики Беларусь
для опубликования
диссертационных исследований
по медицинской
и биологической
отраслям науки
(31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 19.11.25
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 14,5. Уч.-изд. л. 9,2.
Зак. 295.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в
КУП «Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор),
В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н.,
доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор),
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент),
Н.Н. Веякина (к.б.н., отв. секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н.,
доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., до-
цент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (д.м.н., доцент),
С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.,
доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарович
(к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура
(д.м.н., профессор, зам. гл. редактора), Я.Л. Навменова (к.м.н.,
доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин
(к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная
(к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская
(к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н.,
доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н.,
профессор), Р.М. Тахауов (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко
(к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова
(д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н.,
профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск),
Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов
(д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск),
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов
(д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н.,
профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск),
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.А. Усс
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,
Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Корректор

Н.Н. Юрченко

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2025

№ 4(36)

2025

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи**А.В. Жарикова, О.А. Кривошей**

Клинические аспекты тактики ведения мигрени при беременности и в период лактации (обзор)

5

Л.В. Жерко, М.В. Белевцев

Иммунная реконституция после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: современное состояние проблемы

16

Л.А. Ткаченко, А.М. Пристром, В.М. Мицура, Ю.В. Толкачёва

Факторы сердечно-сосудистого риска при хроническом лимфоцитарном лейкозе, возможности ранней диагностики и профилактики

22

Е.А. Ходасевич, В.Л. Красильникова

Факоэмульсификация в лечении пациентов с глаукомой

30

Медико-биологические проблемы**Л.А. Анисько**

Совершенствование преаналитического этапа лабораторной диагностики COVID-19: оценка биоматериалов и инновационных материалов зондов

38

А.Е. Силин, С.Л. Зыблев, В.Н. Мартинков, Б.О. Кабешев

Генетические полиморфизмы ABCB1 C3435T, CYP3A4*1G и CYP3A5*3 в группе реципиентов почечного трансплантата и общей популяции

43

А.М. Шестиук, А.С. Карпицкий, Р.П. Лавринук

Условия и механизмы микробной контаминации донорских органов и тканей

53

Клиническая медицина**А.Н. Демиденко, Н.Н. Климович, И.П. Ромашевская, С.А. Ходулева, Е.Ф. Мицура, Е.В. Борисова**

Токсические осложнения химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL-MB-2008

59

Reviews and problem articles**A.V. Zharikova, O.A. Krivoshey**

Clinical aspects of migraine management tactics during pregnancy and lactation (review)

L.V. Zherko, M.V. Belevtsev

Immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation: current state of the problem

L.A. Tkachenko, A.M. Pristrom, V.M. Mitsura, Yu.V. Tolkacheva

Cardiovascular Risk Factors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Early Diagnosis and Prevention Options

E.A. Khodasevich, V.L. Krasilnikova

Phacoemulsification in the treatment of glaucoma patients

Medical-biological problems**L.A. Anisko**

Improving the preanalytical stage of COVID-19 laboratory diagnosis: evaluation of biomaterials and innovative swab materials

A.E. Silin, S.L. Zyblev, V.N. Martinkov, B.O. Kabeshev

Genetic polymorphisms ABCB1 C3435T, CYP3A4*1G and CYP3A5*3 in a group of kidney transplant recipients and the general population

A.M. Shestiuk, A.S. Karpitski, R.P. Lavrinuk

Conditions and mechanisms of microbial contamination of donor organs and tissues

Clinical medicine**A. Demidenko, N. Klimovich, I. Romashevskaya, S. Khoduleva, E. Mitsura, E. Borisova**

Toxic complications of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL-MB-2008 protocol

Ж.М. Козич, Т.В. Руденкова, Н.Н. Климович, В.Н. Мартинков, Ж.Н. Пугачева, О.С. Былицкая

Клиническое значение мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF у пациентов с множественной миеломой

65

П.С. Лапанов, Е.В. Лемешко

Особенности реакции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на эмоциональное возбуждение у пациентов с артериальной гипертензией

72

О.П. Логинова, Е.Л. Гасич, Н.И. Шевченко, А.В. Воропаева, Ж.Н. Медведева, Э.А. Домонова

Характеристика распространённости вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска и его генотипов у женщин г. Гомеля и Гомельского района

80

В.Н. Мартинков, Д.К. Новик, А.Е. Силин, О.В. Мурычева, Д.А. Близин, Ю.И. Ярец, И.Б. Тропашко, К.В. Бронская

Факторы риска тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией

87

А.В. Рожко, В.А. Рожко, И.Г. Савастеева, Ю.С. Кандера

Риски развития сахарного диабета 2 типа как компоненты сердечно-сосудистого риска у женщин трудоспособного возраста

96

Обмен опытом

Е.С. Тихонова, Т.Е. Гавриленко, Е.В. Родина
Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с болезнью Крона

103

Л.А. Ткаченко, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, В.М. Мицура, А.В. Жарикова

Опыт применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда для диагностики ишемической болезни сердца

109

Zh.M. Kozich, T.V. Rudenkova, N.N. Klimkovich, V.N. Martinkov, J. Pugacheva, O.S. Bilizkay

Clinical significance of mutations in the NRAS, KRAS, and BRAF genes in patients with multiple myeloma

P.S. Lapanov, Y.V. Lemeshko

Features of the reaction of the renin-angiotensin-aldosterone system to emotional excitement in patients with arterial hypertension

V.P. Lohinava, E.L. Gasich, N.I. Shevchenko, A.V. Voropaeva, Zh.N. Miadzvedzeva, E.A. Domonova

Characteristics of the prevalence of high-risk human papilloma virus and its genotypes in women of the Gomel city /Gomel district

V.N. Martinkov, D.K. Novik, A.E. Silin, O.V. Murychava, D.A. Blizin, Yu.I. Yarets, Y.B. Tropashko, K.V. Bronskaya

Risk factors for thrombotic complications in patients with Polycythemia Vera

A.V. Rozhko, V.A. Rozhko, I.G. Savasteeva, Yu.S. Kandera

Risks of developing diabetes mellitus type 2 as components of cardiovascular risk in women of working age

Experience exchange

E.S. Tikhonova, T.E. Gavrilenko, E.V. Rodina
A case of selective immunoglobulin A deficiency associated with Crohn's disease

L.A. Tkachenko, D.I. Gavrilenko, N.I. Korzhenevskaya, V.M. Mitsura, A.V. Zharikova

Experience of using single-photon emission computed tomography of the myocardium for diagnostics of ischemic heart disease

УДК 616.155.191-052-076:612.398.12
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-4(36)-87-95

В.Н. Мартинков, Д.К. Новик,
А.Е. Силин, О.В. Мурычева,
Д.А. Близин, Ю.И. Ярец,
И.Б. Тропашко, К.В. Бронская

ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

При анализе взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями и развитием тромботических осложнений за период после постановки диагноза в группе из 194 пациентов с истинной полицитемией (ИП) подтверждена эффективность системы стратификации риска развития тромбозов на основе наличия тромботических событий в анамнезе и возраста старше 60 лет ($OR=3,6$ [95%ДИ (1,6 и 8,0)], $p=0,0008$). Предложены методы дополнительной оценки риска развития артериальных и венозных тромбозов. Уточнение риска развития артериальных тромбозов основано на определении наличия ИБС в анамнезе ($OR=5,2$ [95%ДИ (1,8 - 14,8)]). Дополнительная оценка риска возникновения венозных тромбозов основана на определении наличия варикозного расширения вен нижних конечностей в анамнезе ($OR=3,3$ [95%ДИ (1,3–8,3)]) и количества тромбоцитов более $600 \times 10^9/\text{л}$ при постановке диагноза ИП ($OR=3,2$ [95%ДИ (1,1–9,7)]).

Ключевые слова: истинная полицитемия, факторы риска, тромботические осложнения, артериальные тромбозы, венозные тромбозы

Введение

Истинная полицитемия (ИП) является одним из основных (классических) Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний и характеризуется неконтролируемой клональной пролиферацией клеток, происходящих из трёх ростков миелопоэза. Течение ИП связано с развитием тромботических осложнений, появлением очагов экстрамедуллярного гематопоэза, трансформацией в миелофиброз или острым лейкозом [1].

Тромбозы относятся к наиболее опасным осложнениям ИП и являются одной из основных причин летального исхода. Тромботические события у пациентов с ИП возникают с частотой до 39–41%, что чаще, чем при эссенциальной тромбоцитемии (19–29%) и при первичном миелофиброзе (7–15%) [2, 3].

Подходы к лечению пациентов с ИП основаны на оценке факторов риска тромботических событий. В многоцентровом европейском совместном исследовании низких доз аспирина при истинной полицитемии

(ECLAP) с участием 1 638 пациентов с ИП установлено, что возраст старше 65 лет и перенесённые тромбозы являются важными факторами риска последующих сердечно-сосудистых событий, что позволило разработать шкалу риска PV-thrombosis [4, 5].

В настоящее время распространена система стратификации, в соответствии с которой к группе высокого риска относят пациентов, имеющих одновременно два фактора риска: возраст старше 60 лет и тромбозы в анамнезе. Промежуточный риск определяют при присутствии у пациента одного из двух указанных факторов риска. В группу низкого риска стратифицируют пациентов без данных признаков [1].

Между тем, в других предложенных системах стратификации риска также учитывается наличие у пациентов с ИП сердечно-сосудистых факторов риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия) [6]. Наличие сердечно-сосудистых факторов риска в качестве

значимого предиктора входит в систему стратификации риска, предложенную Gu и др. (2023). В их исследовании данный фактор (гипертония, диабет, гиперлипидемия, ожирение или курение) определили у 86,8% пациентов из группы с тромбозами после диагноза и 60,2% пациентов без тромбозов [7]. В другой работе артериальная гипертензия была значимо связана с последующими артериальными событиями (отношение рисков (ОР) 1,6; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,2 до 2,2), но не с венозными тромбозами [8].

Зуд кожи часто встречается при ИП (48%) и может быть спровоцирован горячей водой (аквагенный зуд). Ранее зуд кожи был идентифицирован как благоприятный фактор риска для общей выживаемости [9, 10].

В нескольких исследованиях установлено, что достижение ответа на терапию по критериям ELN не было связано со снижением риска развития тромбоза (ОР 0,87; 95% ДИ, 0,41–1,64) [11, 12].

Лабораторные данные при постановке диагноза включают лейкоцитоз у 49% пациентов и тромбоцитоз у 53% [9]. Имеются противоречивые сведения о связи между выраженным лейкоцитозом и тромбозами при ИП [10].

В то же время, опубликованы данные о наличии связи между абсолютным числом нейтрофилов (ANC), отношением нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), аллельной нагрузкой мутации JAK2V617F (АН, VAF) с венозными тромбозами, но не с артериальными тромбозами при ИП [10]. В работе Guglielmelli и др. (2021) проанализировано влияние АН JAK2V617F на риск тромбоза в группе из 576 пациентов с ИП из Италии. Выживаемость без венозных тромбозов была значительно короче при наличии JAK2V617F АН>50% (ОР 4; $p < 0,0001$), тогда как для артериальных тромбозов различий не выявлено (ОР 0,9; $p=0,8$) [13].

Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) рассматривают в качестве маркера воспаления. Отмечается, что NLR может отражать агрессивность ИП и ЭТ и быть связанным как с тромбозами, так и с риском рака других локализаций [14].

В нескольких работах уровень С-реактивного белка (СРБ) был связан с возникновением тромботических событий, включая инфаркт миокарда, инсульт и венозные тромбозы, при этом самый высокий уровень СРБ соответствовал в два раза большему риску тромбозов. Более высокий уровень СРБ также значимо коррелировал с аллельной нагрузкой JAK2 V617F>50% ($p=0,003$) [2].

В ретроспективном исследовании 148 пациентов с ИП индексы PHR (соотношение тромбоцитов/ЛПВП), MHR (соотношение моноцитов/ЛПВП), NHR (соотношение лимфоцитов/ЛПВП), NLR и SIRI (соотношение моноцитов×нейтрофилов к лимфоцитам) были значимо выше в группе высокого риска тромбоза, чем в группе низкого риска ($p<0,01$). Многофакторный анализ показал, что NHR, NLR, MHR и LHR являются независимыми факторами риска последующих тромбозов для пациентов с ИП ($p<0,05$) [15].

Продолжают изучаться дополнительные факторы для стратификации риска тромботических осложнений, появляются данные о новых факторах, в том числе генных мутациях, идентифицированных с использованием высокопроизводительного секвенирования (NGS). Несмотря на то, что сердечно-сосудистые факторы риска давно используются для уточнения риска у пациентов с ИП, сведения о соответствующем риске варьируют в публикациях и роль этих факторов нуждается в дополнительной оценке. Таким образом, актуальным является изучение взаимосвязи клинико-лабораторных факторов с тромботическими событиями для углубления понимания изменений, лежащих в основе повышенного риска тромбообразования и уточнения вклада отдельных факторов для последующей разработки персонализированных подходов к определению риска и тактики лечения пациентов с ИП.

Целью работы было определение взаимосвязи клинико-лабораторных показателей с тромботическими осложнениями у пациентов с истинной полицитемией.

Материал и методы исследования

Проведено ретроспективно-проспективное одноцентровое исследование, в которое были включены 194 пациента с диагнозом ИП из числа состоящих на диспансерном учёте в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в период с 2023 по 2024 г. От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Клинико-лабораторные данные собраны из медицинской документации.

Диагностика ИП выполнена в соответствии с критериями ВОЗ (2008/2016 гг.). Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза — 61 год (25% и 75% — 53 и 67 лет), от 28 до 83 лет. Медиана времени под наблюдением составила 82 месяца (25% и 75% — 34 и 131 месяц). Распределение по стадиям ИП: 1 — 2,8%; 2А — 55,6%; 2Б — 41,6 процента. Преобладали пациенты женского пола (59,3%). Драйверная мутация JAK2V617F выявлена у 96,9% пациентов. В качестве исходов регистрировали случаи тромботических осложнений.

Статистический анализ выполняли в пакете статистических программ Statistica 6.1, значимость отличий в частотах и средних значениях показателей оценивали на основе критерия Хи-квадрат Пирсона и критерия Манна — Уитни. Анализ различий в выживаемости без тромбозов проводили по методу Каплана — Майера с использованием лог-рангового теста или теста Мантела. Взаимосвязь показателей со временем до тромботических событий определяли на основе анализа пропорциональных рисков Кокса (регрессия Кокса). Критическим считали значение уровня значимости $p=0,05$.

Результаты исследования

В группе исследования тромботические события после постановки диагноза ИП зарегистрированы у 37 из 194 пациентов, артериальные тромбозы — у 18, венозные тромбозы — у 19 пациентов (рисунок 1). Медиана времени от постановки

диагноза до тромбоза составила 32 месяца (25% и 75% — 11 и 68 месяцев).

В изучаемой группе доля пациентов в возрасте старше 60 лет на момент постановки диагноза составила 53,1% (103), в возрасте старше 65 лет — 35,6% (69).

Была проанализирована 10-летняя выживаемость без тромбозов в подгруппах в зависимости от наличия такого фактора, как пожилой возраст, который относят к факторам высокого риска тромботических осложнений. При выделении возрастных групп старше 60 лет и 60 и менее лет выживаемость без тромбозов различалась в большей степени чем при выделении возрастных групп 65 и более лет и менее 65 лет, но в обоих случаях не достигала статистической значимости для лог-рангового критерия (рисунок 2).

Среди пациентов старше 60 лет на момент постановки диагноза последующие тромботические события возникли в 20,4% случаев, тогда как среди пациентов в возрасте 65 лет и старше — в 17,4% случаев. При использовании регрессионного анализа Кокса для оценки связи с 10-летней выживаемостью без тромбозов установлено, что принадлежность к возрастной группе старше 60 лет является более подходящей для выделения группы риска тромботических осложнений при ИП ($OR=1,9$ [95%ДИ (0,9–3,7)], $p=0,075$), чем принадлежность к группе 65 лет и старше ($OR=1,4$ [95%ДИ (0,7–2,8)], $p=0,379$).

Существующая система стратификации риска при ИП — PV-trombosis, пред-

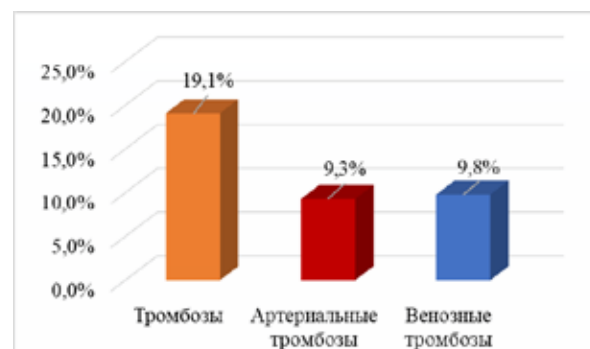


Рисунок 1 — Частота тромботических событий после постановки диагноза у пациентов с ИП из группы исследования

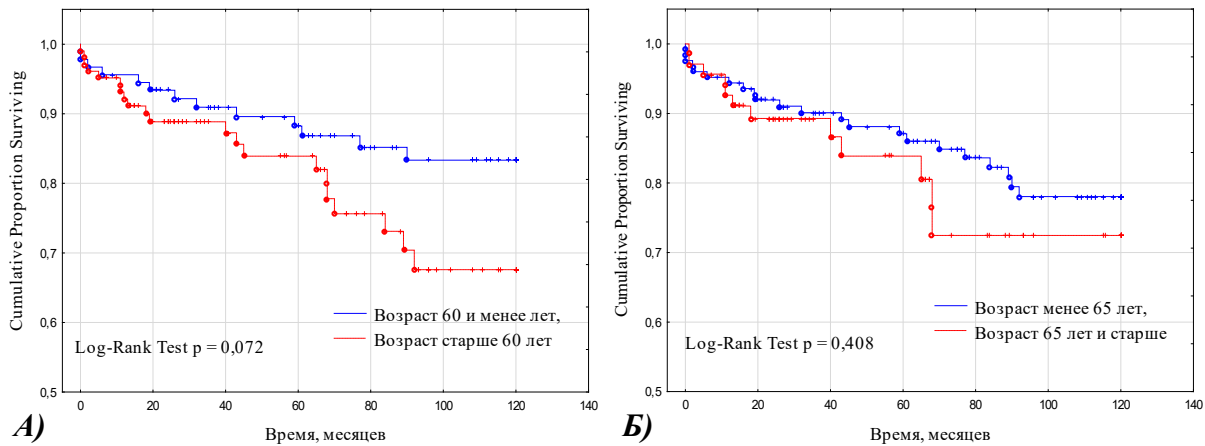


Рисунок 2 — Выживаемость без тромбозов (10-летняя) в зависимости от возраста старше 60 лет (А) или 65 лет и старше (Б) на момент постановки диагноза ИП

ложенная Marchioli et al. (2005), разработанная в исследовании ECLAP, в которое были включены пациенты с ранее диагностированной ИП со средним возрастом 65 лет [5]. Выводы о преимуществе использования для оценки риска возраста старше 65 лет, сделанные в этой группе пациентов, могут не совпадать с результатами оценки риска в группах пациентов с меньшим средним возрастом. В частности, в нашей работе средний возраст на момент постановки диагноза ИП составил 59,6 года.

В нашем исследовании тромботические события до постановки диагноза ИП зарегистрированы в анамнезе у пациентов в 22,7% случаев (44), артериальные тромбозы — в 18,6% случаев (36), венозные тромбозы — в 6,2% случаев (12). В 4,6% (9) случаев у пациентов в анамнезе были и артериальные, и венозные тромбозы, возникшие в разное время.

При анализе выживаемости без тромбозов в зависимости от наличия тромботических событий до постановки диагноза ИП определены существенные значимые различия между группами пациентов, имеющих этот признак и без него ($p=0,017$ для лог-рангового критерия, $OR=2,4$ [95%ДИ (1,2–4,7)], $p=0,013$), что подтверждает роль присутствия тромбозов в анамнезе как одного из наиболее значимых факторов риска развития последующих тромбозов (рисунок 3).

На следующем этапе в группе исследования была проанализирована выживаемость без тромбозов при совместном ис-

пользовании двух факторов — возрастной группы старше 60 лет и наличия тромботических событий в анамнезе (рисунок 4).

Установлено, что при выделении общей группы пациентов с тромбозами в анамнезе и/или с возрастом старше 60 лет на момент постановки диагноза риск последующих тромбозов в данной группе был значительно выше, чем в группе пациентов, не имевших указанных факторов риска ($p=0,0008$ для лог-рангового критерия). Отношение рисков при совместном использовании двух факторов риска было больше ($OR=3,6$ [95%ДИ (1,6–8,0)]), чем при использовании для оценки риска данных факторов по отдельности. Полученные

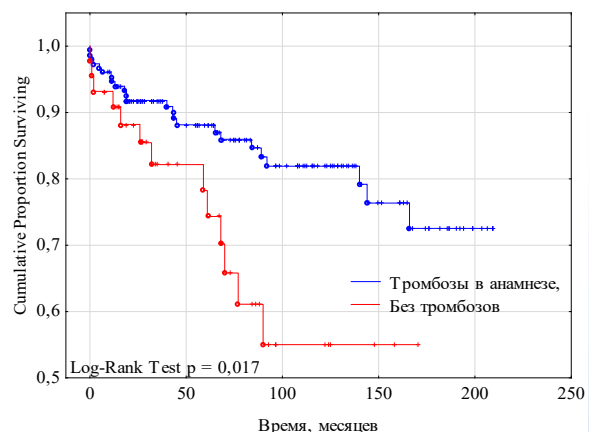


Рисунок 3 — Выживаемость без тромбозов в зависимости от наличия тромботических событий в анамнезе на момент постановки диагноза ИП

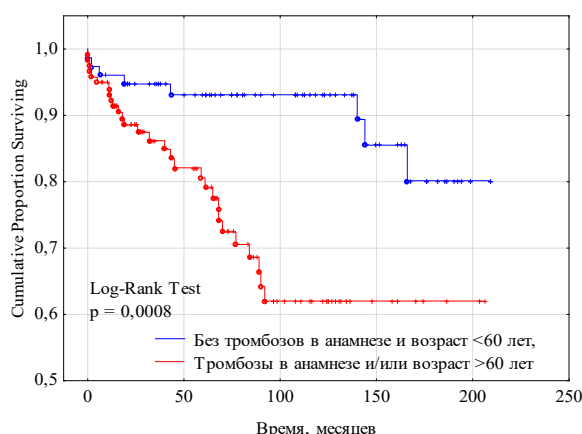


Рисунок 4 — Выживаемость без тромбозов в зависимости от наличия тромботических событий в анамнезе и/или возраста старше 60 лет на момент постановки диагноза ИП

результаты подтверждают эффективность использования системы стратификации риска тромбозов при ИП на основе оценки наличия у пациентов возраста старше 60 лет и/или тромбозов в анамнезе.

Несмотря на то, что рассмотренные факторы высокого риска (наличие тромбозов в анамнезе и/или возраст старше 60 лет) позволяют выделять группу риска с значительно меньшим временем до развития тромботических осложнений после постановки диагноза, точность метода прогнозирования тромбозов с использованием данных факторов на основе ROC-анализа была средней ($AUC=0,608$; чувствительность — 78,4; специфичность — 43,3; $p=0,006$). Для улучшения результатов прогнозирования тромботических событий были проанализированы дополнительные факторы, которые по данным публикаций связаны с повышением риска тромбозов.

При анализе роли сердечно-сосудистых факторов риска (ССФР) при оценке риска тромботических осложнений определена распространенность данных факторов в группе исследования. Установлено, что с наибольшей частотой при постановке диагноза ИП выявлялась артериальная гипертензия у 67,5% пациентов (131), менее частыми были ожирение ($ИМТ \geq 30$) — определено у 34,0% пациентов (66), курение — у 16,5%

(32) и сахарный диабет — у 8,2% пациентов (16). Распространенность факторов риска в группе исследования совпадает с таковыми в группе пациентов с ИП в работе А. Tefferi и др. (2013) в отношении частоты сахарного диабета в анамнезе, которая составила 8,4%, и в отношении употребления табака (16%), но отличается по частоте артериальной гипертензии в анамнезе (46%), она была меньше, чем в нашем исследовании [9].

В группе исследования один или более факторов из числа ССФР определены в 80,4% случаев (156/194). Большинство пациентов с ССФР (62,8%, 98/156) также имели уже рассмотренные факторы высокого риска тромботических осложнений, так как относились к группе старше 60 лет — 56,4% (88/156) и/или имели тромбозы в анамнезе — 22,4% (35/156). Доля пациентов с ССФР, которые не имели факторов высокого риска тромботических осложнений, составила 37,2% (58/156).

Не имели ни одного из ССФР пациенты в 19,6% случаев (38/194). Следует отметить, что среди пациентов без ССФР факторы высокого риска тромбозов определены в 52,6% случаев (20/38), что незначительно меньше, чем в группе с ССФР.

В нашем исследовании у пациентов с ССФР на момент постановки диагноза ИП не определен значимо повышенный риск тромботических осложнений после диагноза, что требует дополнительного изучения ($p=0,379$ для лог-рангового критерия) (рисунок 5).

В качестве факторов риска были оценены роль аллельной нагрузки мутации JAK2 V617F, показатели общего анализа крови (ОАК) и соотношения показателей ОАК: отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), лимфоцитов к моноцитам (LMR), тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), отношения произведения моноцитов×нейтрофилов к лимфоцитам (индекс системного воспалительного ответа SIRI).

По результатам определения различий между группами с использованием критерия Манна — Уитни, а также при использовании регрессионного анализа Кокса,

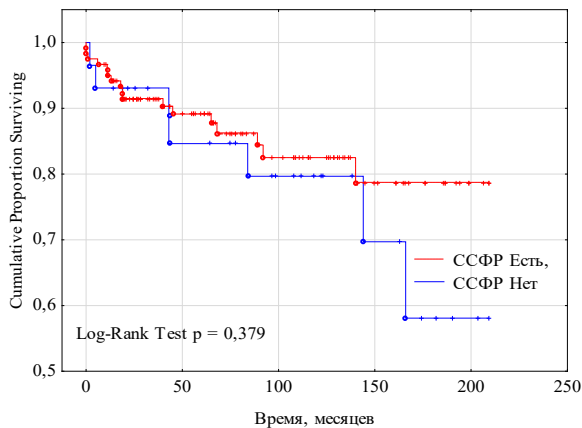


Рисунок 5 — Выживаемость без тромбозов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска (ССФР) при ИП

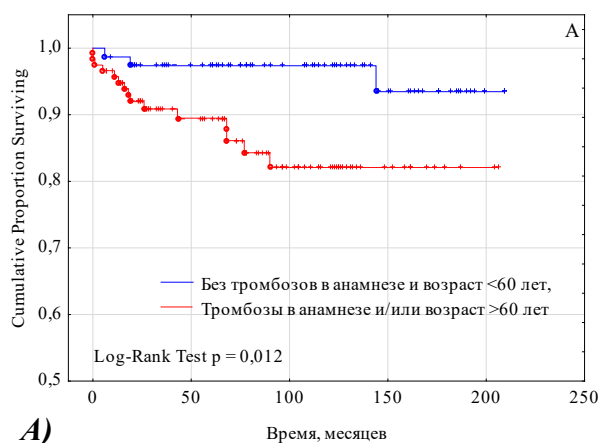
не выявлено значимых различий между группами и не определено значимой связи с риском тромбозов для уровня аллельной нагрузки, показателей ОАК и их соотношений. Исключение составил показатель PLR ($p=0,046$ для критерия Манна — Уитни), медиана которого была больше в группе с последующими тромбозами 268 (133 и 789) в сравнении с группой без тромбозов — 208 (152 и 300), но значимого повышения риска с увеличением этого показателя не выявлено — $OR=0,99$, $p=0,694$.

По данным ряда публикаций, некоторые из показателей могут использоваться в качестве факторов риска для прогнозирования

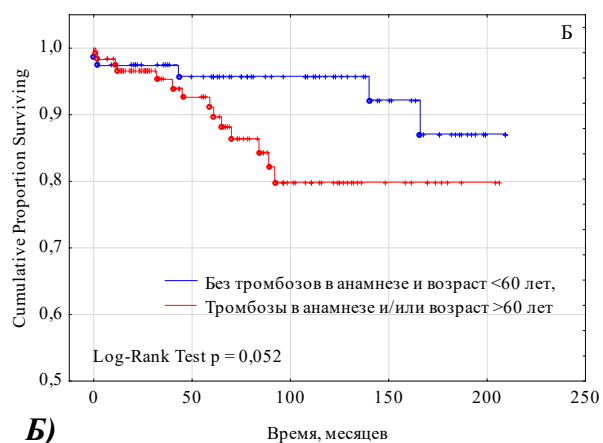
развития преимущественно артериальных тромбозов, другие показатели — преимущественно для венозных тромбозов [8, 13, 16].

Была проведена оценка различий в выживаемости без артериальных и без венозных тромбозов по отдельности в зависимости от присутствия у пациентов тромботических событий в анамнезе и/или возраста старше 60 лет. По результатам оценки функций выживания по методу Каплана — Майера указанная система стратификации риска позволяет выделять группы риска развития артериальных тромбозов ($p=0,012$ для лог-рангового критерия) и венозных тромбозов ($p=0,052$, на уровне тенденции рисунок 6).

При анализе потенциальных факторов риска, связанных со временем до развития артериальных тромбозов при использовании регрессионного анализа Кокса, определен повышенный риск для пациентов с наличием ишемической болезни сердца (ИБС) на момент постановки диагноза ($OR=5,2$ [95%ДИ (1,8–14,8)], $p=0,02$). Риск оставался значимым в многофакторном анализе с учетом уже рассмотренных факторов высокого риска — тромбозов в анамнезе и/или возраста старше 60 лет ($OR=3,8$ [95%ДИ (1,2–11,6)], $p=0,02$), что свидетельствует о возможности его использования для дополнительной оценки риска артериальных тромботических событий при ИП. Кроме того, значи-



А)



Б)

Рисунок 6 — Выживаемость без артериальных тромбозов (А) и без венозных тромбозов (Б) в зависимости от наличия тромботических событий в анамнезе и/или возраста старше 60 лет

мым был повышенный риск последующих артериальных тромбозов у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) в анамнезе на момент постановки диагноза ИП (ОР=3,0 [95%ДИ (1,1–8,5)], $p=0,036$), но в многофакторном анализе риск был не значим — ОР=2,2 [95%ДИ (0,8–6,4)], $p=0,135$. Взаимосвязь аллельной нагрузки JAK2 V617F > 50% с риском тромботических событий была незначимой, как для артериальных (ОР=0,3 [95%ДИ (0,1–1,5)], $p=0,14$), так и для венозных тромбозов (ОР=0,7 [95%ДИ (0,2–2,2)], $p=0,55$).

При анализе потенциальных факторов риска, связанных с риском развития венозных тромбозов, определено значимое повышение риска у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей (ВРВ) в анамнезе (ОР=3,3 [95%ДИ (1,3–8,3)]), а также у пациентов с количеством тромбоцитов более $600 \times 10^9/\text{л}$ на момент постановки диагноза ИП (ОР=3,2 [95%ДИ (1,1–9,7)]) при использовании регрессионного анализа Кокса. Указанные показатели статистически значимо были связаны с повышенным риском в многофакторном анализе совместно с факторами высокого риска (ОР=3,0 [95%ДИ (1,2–7,5)] и ОР=3,2 [95%ДИ (1,1–9,6)]), что доказывает преимущество от их использования для дополнительной оценки риска венозных тромбозов при ИП.

В соответствии с полученными результатами для уточнения риска развития артериальных тромбозов может быть использован метод, в соответствии с которым у пациентов с ИП, помимо основных факторов риска тромбозов — возраста старше 60 лет и наличия тромбозов в анамнезе, определяют присутствие дополнительного фактора — ИБС в анамнезе. При наличии дополнительного фактора совместно с основным фактором риска для пациента определяют высокий риск артериальных тромбозов. При наличии только основных факторов риска, либо только дополнительного фактора, пациента относят к группе повышенного риска артериальных тромбозов. К группе низкого риска артериальных тром-

бозов относят пациентов, не имеющих ни одного из указанных факторов риска.

Для дополнительной оценки риска венозных тромбозов может применяться метод, в соответствии с которым у пациентов с ИП, помимо основных факторов риска (возраста старше 60 лет и наличия тромбозов в анамнезе), определяют присутствие дополнительных факторов — ВРВ в анамнезе и количества тромбоцитов более $600 \times 10^9/\text{л}$ при постановке диагноза. При наличии хотя бы одного из дополнительных факторов совместно с основным фактором риска для пациента определяют высокий риск венозных тромбозов. Наличие либо основных факторов риска, либо дополнительных факторов соответствует повышенному риску венозных тромбозов. К группе низкого риска венозных тромбозов относят пациентов, не имеющих ни основных ни дополнительных факторов риска (рисунок 7).

При анализе частоты артериальных тромбозов в зависимости от спрогнозированной группы риска установлено, что в группе низкого риска частота тромбозов составила 3,0% (2/67), в группе повышенного риска — 6,8% (4/59), в группе высокого риска — 17,7% (12/68). Качество прогностической системы на основе ROC-анализа определено как хорошее ($AUC=0,70$ [95%ДИ (0,63–0,76)], $p=0,001$). На основе регрессионного анализа Кокса отношение рисков для метода составило ОР=3,1 [95%ДИ (1,5–6,4)], $p=0,002$.

Венозные тромбозы в группе низкого риска определены в 3,1% случаев (1/33), в группе повышенного риска — в 7,8% случаев (6/83), в группе высокого риска — в 17,2% случаев (11/64). Качество прогностической системы на основе ROC-анализа определено как приемлемое ($AUC=0,66$ [95%ДИ (0,59–0,73)], $p<0,012$). Отношение рисков для метода ОР=3,2 [95%ДИ (1,5–7,2)], $p=0,004$.

Заключение

В группе из 194 пациентов с диагнозом ИП выполнен анализ ряда показателей, определённых на момент постановки диагноза, с целью выявления среди них

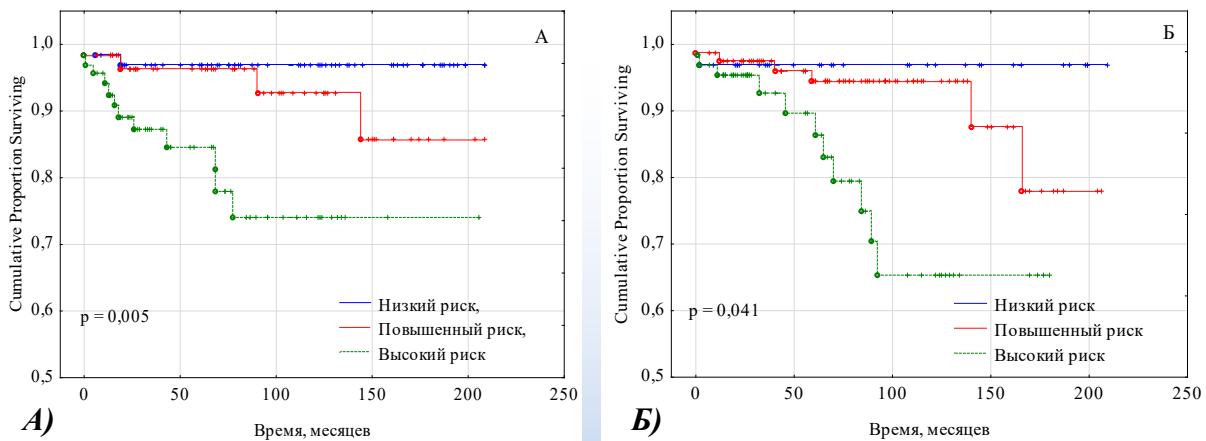


Рисунок 7 — Стратификация риска артериальных тромбозов (А) и венозных тромбозов (Б) с учетом основных и дополнительных факторов риска

факторов, связанных с развитием тромботических осложнений. В результате подтверждена значимость тромботических событий в анамнезе и возраста старше 60 лет в качестве важных факторов риска развития тромбозов после постановки диагноза. Подтверждено также преимущество совместного использования указанных факторов для стратификации риска, так как отношение рисков при совместном использовании двух факторов было больше ($OR=3,6$ [95%ДИ (1,6–8,0)], $p=0,0008$), чем для данных факторов по отдельности. Не определено значимого повышения риска тромбозов у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска ($p=0,379$), что требует дополнительного изучения.

Установлено, что для дополнительной оценки риска артериальных и венозных тромбозов могут быть использованы разные факторы. С риском развития артериальных тромбозов было связано наличие ишемической болезни сердца на момент постановки диагноза ($OR=5,2$ [95%ДИ (1,8–14,8)]). С риском венозных тромбозов было связано наличие варикозного расширения вен конечностей в анамнезе ($OR=3,3$ [95%ДИ (1,3–8,3)]) и количество тромбоцитов более $600 \times 10^9/\text{л}$ на момент постановки диагноза ($OR=3,2$ [95%ДИ (1,1–9,7)]).

Разработаны методы уточнения риска развития артериальных и венозных тромботических осложнений, позволяющие выделить группы пациентов, имеющих значимо

больший риск, в сопоставлении с системой стратификации на основе возрастной группы и наличия тромбозов в анамнезе.

Полученные данные подчёркивают необходимость продолжения исследований для определения механизмов, приводящих к повышению риска у пациентов со специфическими клинико-лабораторными признаками и сопутствующей патологией, что перспективно для определения эффективных терапевтических воздействий для улучшения общих результатов лечения пациентов с ИП.

Библиографический список

1. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г.) / А.Л. Меликян [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2024. – Т. 17, №3. – С. 291–334.
2. Griesshammer, M. Thromboembolic events in polycythemia vera / M. Griesshammer, J.-J. Kiladjian, C. Besses // Annals of Hematology. – 2019. – Vol. 98, №5. – P. 1071–1082.
3. Tefferi, A. Thrombosis in Myeloproliferative Disorders: Prevalence, Prognostic Factors, and the Role of Leukocytes and JAK2V617F / A. Tefferi, M. Elliott // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2007. – Vol. 33, №4. – P. 313–320.
4. Шуваев, В.А. Как мы лечим истинную полицитемию / В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич // Онкогематология. – 2024. – Т. 19, №1. – С. 21–39.
5. Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera / R. Marchioli [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23, №10. – P. 2224–2232.

6. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миело-пролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) / А.Л. Меликян [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т. 14, №2. – С. 262–298.
7. Prediction of thrombosis in polycythemia vera: Development and validation of a multiple factor-based prognostic score system / W. Gu [et al.] // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2023. – Vol. 7, №3. – P. 100132.
8. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology / T. Barbui [et al.] // Blood. – 2014. – Vol. 124, №19. – P. 3021–3023.
9. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study / A. Tefferi [et al.] // Leukemia. – 2013. – Vol. 27, №9. – P. 1874–1881.
10. Tefferi, A. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management / A. Tefferi, T. Barbui // American Journal of Hematology. – 2023. – Vol. 98, №9. – P. 1465–1487.
11. Tefferi, A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management / A. Tefferi, T. Barbui // American Journal of Hematology. – 2020. – Vol. 95, №12. – P. 1599–1613.
12. European LeukemiaNet Response Predicts Disease Progression but Not Thrombosis in Polycythemia Vera / D. Tremblay [et al.] // HemaSphere. – 2022. – Vol. 6, №6. – P. e721.
13. JAK2 V617F variant allele frequency > 50% identifies patients with polycythemia vera at high risk for venous thrombosis / P. Guglielmelli [et al.] // Blood cancer journal. – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. 199.
14. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms: a viewpoint on its impact on myelofibrosis, mortality, and solid tumors / T. Barbui [et al.] // Blood Cancer Journal. – 2024. – Vol. 14, №1. – P. 1–8.
15. Association of inflammation and abnormal lipid metabolism with risk of thrombosis and thrombosis progression in patients with polycythemia vera: a retrospective study / H. Lai [et al.] // Annals of Hematology. – 2023. – Vol. 102, №12. – P. 3413–3426.
16. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients / S. Cerquozzi [et al.] // Blood cancer journal. – 2017. – Vol. 7, №12. – P. 662.

**V.N. Martinkov, D.K. Novik, A.E. Silin, O.V. Murychava,
D.A. Blizin, Yu.I. Yarets, Y.B. Tropashko, K.V. Bronskaya**

RISK FACTORS FOR THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA

Analysis of the relationship between clinical and laboratory parameters and the development of thrombotic complications during the period after diagnosis in a group of 194 patients with Polycythemia Vera (PV) confirmed the effectiveness of using a risk stratification system based on the presence of thrombotic events in the anamnesis and age over 60 years for predicting the risk of thrombosis (OR=3,6 [95% CI (1,6 and 8,0)], p=0,0008). Methods for additionally assessing the risk of arterial and venous thrombosis were proposed. Clarification of the risk of arterial thrombosis is based on determining such factor as the presence of coronary heart disease in the anamnesis (OR=5,2 [95% CI (1,8–14,8)]). An additional assessment of the risk of venous thrombosis is based on determining the presence of varicose veins of the lower extremities in the anamnesis (OR = 3,3 [95% CI (1,3–8,3)]) and a platelet count of more than $600 \times 10^9/l$ when diagnosing PV (OR = 3,2 [95% CI (1,1–9,7)]).

Key words: *Polycythemia Vera, risk factors, thrombosis, arterial thrombosis, venous thrombosis*

Поступила 10.11.2025