

**О.М. Костюкевич¹,
О.Ю. Мищенко²,
С.В. Клименко²**

ОЦІНКА ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ СПРАВЖНЬОЇ ПОЛІЦИТЕМІЇ І ВТОРИННИХ ЕРИТРОЦИТОЗІВ

Державна наукова установа "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" Державного управління справами¹

Київ, 01014, Україна

Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини" Національної академії медичних наук України²

Київ, 04050, Україна

State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine", the State Administration¹

Kyiv, 01014, Ukraine

State Institution "National Research Center for Radiation Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine²

Kyiv, 04005, Ukraine

e-mail: omische@gmail.com

Ключові слова: *справжня поліцитемія, вторинний еритроцитоз, діагностична цінність, показники периферичної крові, тромботичні ускладнення*

Key words: *polycythemia vera, secondary erythrocytosis, diagnostic value, peripheral blood parameters, thrombotic complications*

Реферат. Оценка значения показателей периферической крови для дифференциальной диагностики и прогнозирования тромботических осложнений истинной полицитемии и вторичных эритроцитозов. Костюкевич О.М., Мищенко О.Ю., Клименко С.В. Цель исследования: определение особенностей показателей периферической крови (ПК) у пациентов с вторичными эритроцитозами (ВЭ) и истинной полицитемией (ИП). Выявление дискриминационных уровней показателей ПК и анализ их операционных характеристик для дифференциальной диагностики эритроцитозов и прогноза тромбозов у больных ИП. Материалы и методы. Материалом для исследования послужили результаты клинических исследований 210 пациентов с эритроцитозом, которым проводилась дифференциальная диагностика между ИП и ВЭ. Результаты и их обсуждение. Оптимальное пороговое значение числа эритроцитов, с хорошим уровнем мощности для дифференциации между ИП и ВЭ ($AUC=0,82$, 95% ДИ=0,77-0,87, $p<0,0001$), составляло $>6,08 \cdot 10^{12}/л$. Дискриминационный уровень гематокрита для отнесения больных в группу ИП равнялся $>57,5\%$, со средней диагностической ценностью маркера ($AUC=0,72$, 95% ДИ=0,66-0,78, $p<0,0001$). Наиболее патогномичным для дифференциации эритроцитозов оказался срез лейкоцитов $>8,9 \cdot 10^9/л$, указанная граница маркера соответствует хорошему уровню его эффективности ($AUC=0,79$, 95 % ДИ=0,72-0,84, $p<0,0001$). Наибольшую ценность для дифференциации ИП и ВЭ продемонстрировал критерий «тромбоциты $>287 \cdot 10^9/л$ », эффективность которого составляла 0,90 (0,86-0,94, $p<0,0001$). Оптимальный предиктивный уровень гематокрита для предикции развития тромбозов соответствует $>55\%$, а лейкоцитов $->12,3 \cdot 10^9/л$. Эффективность по прогнозированию возникновения кардиоваскулярных событий критерия «гематокрит $>55\%$ » ($AUC=0,65$, 95% ДИ=0,52-0,79, $p=0,021$) и «лейкоциты $>12,3 \cdot 10^9/л$ » ($AUC=0,66$, 95% ДИ=0,55-0,77, $p=0,003$) соответствует среднему уровню мощности. Заключение. Гемоглобин не подтвердил своей ценности для проведения дифференциальной диагностики между ИП и ВЭ. Использование других показателей ПК с целью дифференциации ИП и ВЭ является рациональным. Получены следующие наиболее оптимальные критерии отнесения пациентов к группе больных ИП: «лейкоциты $>8,9 \cdot 10^9/л$ », «эритроциты $>6,08 \cdot 10^{12}/л$ » и «гематокрит $>57,5\%$ ». Наиболее значимым маркером общеклинического анализа крови для дифференциации между ИП и ВЭ является «тромбоциты $>287 \cdot 10^9/л$ ». Уровень гематокрита более 55% и число лейкоцитов более $12,3 \cdot 10^9/л$ являются прогностически ценными маркерами развития тромбозов, но их применение целесообразно только в когорте больных ИП без классических факторов кардиоваскулярных событий.

Abstract. Assessing significance of peripheral blood indicators for differential diagnosis and prognosis of thrombotic complications in polycythemia vera and secondary erythrocytosis. Kostiukevych O.M., Mishcheniuk O.Y., Klymenko S.V. The aim of the study – determining of changes in peripheral blood (PB) in patients with secondary erythrocytosis (SE) and polycythemia vera (PV), detection of discriminatory parameters levels of PB

indicators and analyzing of their operating characteristics for differentiation of erythrocytosis and predicting of thrombotic events in patients with PV. Materials and methods. The material for the study was the results of clinical trials of 210 patients with erythrocytosis who underwent differential diagnosis between PV and SE. Results and discussion. The optimal threshold for differential diagnosis of red blood cells content between PV and SE is $>6.08 \cdot 10^{12}/L$, the diagnostic value of the marker equals to the level of a good diagnostic marker ($AUC=0.82$; 95% $CI=0.77-0.87$, $p < 0.0001$). Hematocrit threshold is $>57.5\%$ with its capacity – 0.72 (0.66-0.78, $p < 0.0001$), that corresponds to the level of a middle diagnostic marker. The most pathognomonic section of white blood cells (WBC) to differentiate erythrocytosis is $>8.9 \cdot 10^9/L$, and the boundary of marker is consistent with a good level of efficiency ($AUC=0.79$, 95% $CI=0.72-0.84$, $p < 0.0001$). The efficiency criterion "platelets $>287 \cdot 10^9/L$ " to differentiate erythrocytosis is 0.90 (0.86-0.94, $p < 0.0001$). The predicting effectiveness of cardiovascular events with help of criterion "hematocrit $>55\%$ " and "WBC $>12.3 \cdot 10^9/L$ ", according to the AUC ($AUC=0.65$; 95% $CI=0.52-0.79$, $p=0.021$ and $AUC=0.66$; 95% $CI=0.55-0.77$, $p=0.003$, respectively), corresponds to the average power level. Conclusion. Hemoglobin has not confirmed its value for the differential diagnosis between PV and SE. Using other parameters of PB with the aim of differentiating PV and SE is rational, but their discriminatory power levels greatly depend on the group erythrocytosis. In our cohort were obtained the following most appropriate criteria for inclusion of patients in the group of patients with PV: "WBC $>8.9 \cdot 10^9/L$ ", "red blood cells $>6.08 \cdot 10^{12}/L$ " and "hematocrit $>57.5\%$ ". The most significant marker of general clinical blood test to differentiate between PV and SE is "platelets $>287 \cdot 10^9/L$ ". Hematocrit over 55% and WBC over $12.3 \cdot 10^9/L$ are valuable prognostic markers of thrombosis in PV patients, but their use is appropriate only in a cohort of patients with PV without classical factors of cardiovascular events.

Еритроцитози зазвичай визначаються як збільшення, що перевищує два стандартні відхилення, числа еритроцитів, рівня гемоглобіну та гематокриту з урахуванням віку, статі та раси [4]. Вони поділяються на абсолютні, які супроводжуються збільшенням маси циркулюючих еритроцитів, та відносні, зумовлені зменшенням обсягу циркулюючої плазми. Абсолютні еритроцитози, у свою чергу, поділяються на первинні, зумовлені власне дефектами в еритроїдних клітинах-попередниках, та вторинні, коли підвищена проліферація клітин еритроциту зумовлена зовнішніми факторами, що впливають на цей паросток кровотворення. Як первинні, так і вторинні еритроцитози (ВЕ) можуть бути вродженими або набутими [6, 7].

Справжня поліцитемія (СП) є класичним набутих первинним еритроцитозом [9]. Це клональне Rh-негативне мієлопроліферативне новоутворення (МПН), в основі якого лежить ураження поліпотентної клітини-попередниці гемопоєзу, що призводить до проліферації трьох паростків кровотворення [8, 11]. Незважаючи на трьохпаросткову гіперплазію, еритроцитоз є найбільш домінуючим клінічним проявом цього захворювання. Так, близько 30% хворих на СП на момент встановлення діагнозу не мають лейкоцитозу, тромбоцитозу та спленомегалії, які є одними з критеріїв діагностики, визначеними ВООЗ у 2001 році [1, 3]. З іншого боку, такі важливі діагностичні ознаки СП, як тромбоцитоз та лейкоцитоз, можуть бути присутні і в певній кількості пацієнтів з ВЕ, що значно ускладнює диференційну діагностику між різними типами еритроцитозів [2].

Клінічний перебіг СП відзначений високою частотою тромботичних ускладнень. Дове-

деними клінічними факторами ризику виникнення тромбозів у хворих на Rh-негативні МПН є вік понад 60 років та наявність тромбозів в анамнезі [8, 9]. Хоча останнім часом з'являються дані щодо ролі в розвитку тромботичних ускладнень при СП таких змін показників периферичної крові (ПК), як лейкоцитоз та високий рівень гематокриту [5, 6].

На поточний час чітко не визначені операційні характеристики моделі для диференційної діагностики еритроцитозів, які побудовані на значеннях показників ПК, а також не виявлені їх найбільш патогномонічні рівні щодо віднесення хворих до групи СП або ВЕ. Не розраховано прогностичну цінність змін ПК, а також їх дискримінаційних рівнів, для прогнозу розвитку тромботичних подій у хворих на СП.

Тому метою нашого дослідження було визначення особливостей показників ПК у пацієнтів з ВЕ та СП, виявлення дискримінаційних рівнів показників аналізу ПК та аналіз їх операційних характеристик для диференціації еритроцитозів між собою та для прогнозу тромботичних подій у хворих на СП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалом для аналізу слугували результати клінічних досліджень 210 пацієнтів з еритроцитозами, яким проводилась диференційна діагностика між СП та ВЕ у ДНУ "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" ДУС та ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» з 2009 по 2013 рік. Хворим на СП діагноз було встановлено на підставі критеріїв ВООЗ 2008 р [8]. Основну групу склали пацієнти зі СП ($n=90$), 35 (38,8%) з яких мали тромботичні епізоди в

анамнезі, у 55 (61,2%) хворих вони були відсутні. Контрольна група сформована зі 120 осіб із ВЕ.

Статистичні розрахунки проводились за допомогою програмного пакету MedCalc 12.7.8, який перебуває у відкритому доступі для завантаження на офіційному сайті розробника програми <http://www.medcalc.org/download.php>. Відмінності між кількісними змінними оцінювались за параметричним критерієм Стюдента (t). Для номінальних змінних наявність взаємозв'язку підтверджувалася за таблицями спряженості за допомогою критерію χ^2 - Пірсона з поправкою Йейтса, а рівень взаємозв'язку виражався у вигляді відносного ризику (ВР) з відповідними 95% довірчими інтервалами (ДІ). Твердження про наявність статистично значущих розбіжностей припускали за вірогідності помилки менше 0,05. Дискримінаційний аналіз здійснювався за допомогою ROC-кривих із визначенням площі під ROC-кривою (AUC), за якою визначали діагностичну та прогностичну ефективність моделей. Визначались операційні характеристики маркерів: предиктивна цінність позитивного результату (ПЦПР) – вірогідність наявності захворювання при позитивному результаті тесту, предиктивна цінність негативного результату (ПЦНР) – вірогідність відсутності захворювання при негативному результаті тесту, чутливість – частка позитивних результатів тесту в групі хворих на СП, специфічність – частка негативних результатів тесту в групі пацієнтів з ВЕ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі показників ПК не виявлено різниці між середнім рівнем гемоглобіну у хворих на СП та пацієнтів з ВЕ, натомість у цих групах зафіксовано відмінність у середній кількості еритроцитів ($6,75 \pm 0,09 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $6,14 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$). У групі хворих на СП були вищими відсоток гематокриту ($58,30 \pm 0,86\%$ проти $52,91 \pm 0,45\%$, $p < 0,001$) та рівень тромбоцитів ($513,29 \pm 25,54 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $234,80 \pm 7,66 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$) порівняно з когортою з ВЕ. Більшим у хворих на СП виявилось середнє число лейкоцитів, яке дорівнювало $11,58 \pm 0,51 \cdot 10^9/\text{л}$, порівняно з пацієнтами з ВЕ ($7,46 \pm 0,22 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$). Статистично значущі відмінності спостерігались також під час диференційованого підрахунку лейкоцитів. Так, серед хворих на СП визначено вищий відсоток паличкоядерних ($p < 0,001$) та сегментоядерних нейтрофілів ($p < 0,001$), а також базофілів ($p < 0,001$).

З метою оцінки значення для диференційної діагностики еритроцитозів наявності категоріального збільшення показників ПК вище ре-

ферентних значень, проведено порівняльний аналіз між частотою зазначених змін у загальному аналізі крові у групі хворих на СП та в когорті осіб з ВЕ. Кількість пацієнтів зі збільшенням числа еритроцитів вище референтних значень та рівнем гемоглобіну >185 г/л для чоловіків та >165 г/л для жінок, що згідно з діагностичними критеріями ВООЗ 2008 року визначений як «діагностичний» [8], не мала значущої різниці в обох досліджуваних групах. Натомість рівень гематокриту вище референтної межі спостерігався частіше у хворих на СП, ніж у пацієнтів з ВЕ: 90% (81 із загальної групи 90 осіб) проти 75% (90 із загальної групи 120 осіб) ($\chi^2=6,69$, $p=0,009$). Наявність рівня гематокриту понад 50% збільшує вірогідність того, що у пацієнта буде діагностовано саме СП, у 2 рази (ВР=2,08; 95% ДІ=1,13-3,72, $p=0,009$). У хворих на СП частіше виявлявся тромбоцитоз, який мав місце в 58,89% випадків (в 53 із 90), порівняно з пацієнтами з ВЕ, серед яких визначено тільки 5,0% (у 6 з 120) епізодів тромбоцитозу ($\chi^2=71,29$, $p < 0,001$). Це збільшує вірогідність того, що у пацієнта саме СП, а не ВЕ, у 3,6 рази (ВР=3,67; 95% ДІ=2,74-4,91, $p < 0,001$). Привертає увагу, що у 25 (20,83%) з 120 пацієнтів із ВЕ мала місце тромбоцитопенія (зниження числа тромбоцитів менше $150 \cdot 10^9/\text{л}$), натомість вона не спостерігалась у жодного з 90 хворих на СП ($\chi^2=19,34$, $p < 0,001$). Наявність тромбоцитопенії збільшує вірогідність віднесення пацієнта саме до групи ВЕ при проведенні диференційної діагностики в 1,9 рази (ВР=1,91; 95% ДІ=1,64-2,20, $p < 0,001$). Лейкоцитоз спостерігався частіше серед хворих на СП, у яких він становив 60,0% випадків (у 54 з 90), ніж у осіб із ВЕ - 20,0% (у 24 із 120) осіб ($\chi^2=33,55$, $p < 0,001$), а його наявність збільшує вірогідність того, що у пацієнта СП, в 2,5 рази (ВР=2,54; 95% ДІ=1,85-3,48, $p < 0,001$). Нейтрофілоз мав місце у 72,22% (у 65 з 90) хворих на СП, що перевищувало ($\chi^2=94,59$, $p < 0,001$) аналогічний показник у групі пацієнтів з ВЕ - 6,67% (у 8 з 120). Наявність нейтрофілозу збільшує вірогідність віднесення пацієнта до групи хворих на СП при проведенні диференційної діагностики еритроцитозів у 4,8 рази (ВР=4,88; 95% ДІ=3,93-7,02).

Зважаючи на те, що не підтверджено цінності збільшення рівня еритроцитів та гемоглобіну вище референтного значення для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ, зроблено припущення про існування більш оптимальних дискримінаційних рівнів показників ПК для диференціації еритроцитозів, які відрізняються від референтних значень. Це спонукало

до проведення дискримінаційного аналізу, який здійснено за допомогою побудови ROC кривих із визначенням AUC. Побудовані у ході дослідження ROC-криві графічно відображали коливання співвідношення чутливості та специфічності маркеру диференційного діагностування між СП та ВЕ при зміні рівня його дискримінаційного значення.

Виявлено, що порогове значення еритроцитів з оптимальною комбінацією чутливості та специфічності для верифікації СП становить $>6,08 \cdot 10^{12}/л$. Визначено, що AUC показника «еритроцити $>6,08 \cdot 10^{12}/л$ », яка дорівнює 0,82 (0,77–0,87), відповідає рівню дуже доброго класифікатора та статистично більша порівняно з площею нейтрального діагностичного маркеру ($p < 0,0001$) (рис. 1).

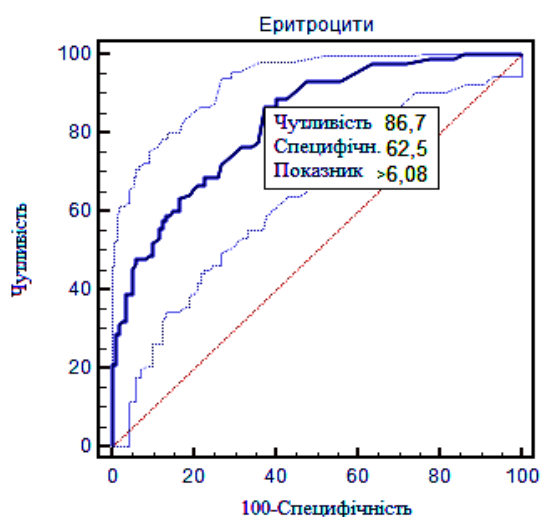


Рис. 1. Характеристична крива кількості еритроцитів для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ

Відповідно до нашої когорти досліджених найбільш патогномонічний рівень гемоглобіну для віднесення пацієнтів до групи СП або ВЕ становив >192 г/л. Площа, яка визначена під час дискримінаційного аналізу, є характерною для незадовільного класифікатора (0,56, 95% ДІ=0,49 – 0,62) та не відрізняється від нейтральної ($p=0,162$), тому можливо стверджувати, що використання такого показника ПК, як гемоглобін, під час проведення диференційної діагностики еритроцитозів є нераціональним. Інші операційні характеристики наведені в таблиці 1.

Проведений ROC-аналіз для визначення ефективності використання рівня гематокриту для диференціації еритроцитозів визначив, що за рівнем гематокриту $>57,5\%$ діагностична модель є найбільш потужною. Площа під характерис-

тичною кривою значуще відрізнялась від нейтральної ($p < 0,0001$) та дорівнює 0,72 (0,66 – 0,78), що відповідає рівню доброго діагностичного маркеру (рис. 2).

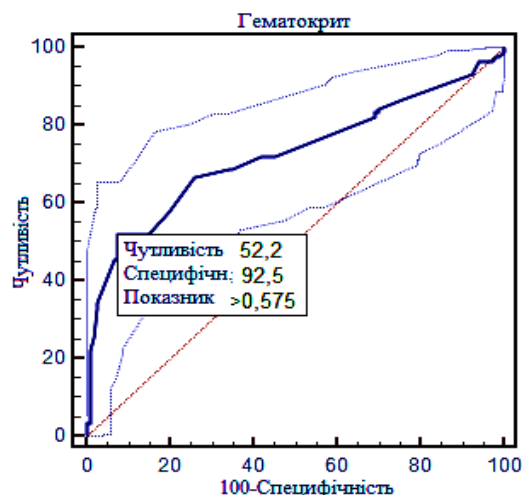


Рис. 2. Характеристична крива відсотка гематокриту для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ

Дискримінаційний аналіз дозволив виявити, що найбільш оптимальний рівень тромбоцитів для проведення диференційної діагностики СП та ВЕ становить $>287 \cdot 10^9/л$. Ефективність критерію «тромбоцити $>287 \cdot 10^9/л$ » для диференціації еритроцитозів становить 0,90 (0,86 – 0,94, $p < 0,0001$) (рис. 3), що є ознакою відмінного маркеру, а досить високий рівень операційних характеристик тесту (табл.1) є ще одним підтвердженням доцільності його використання.

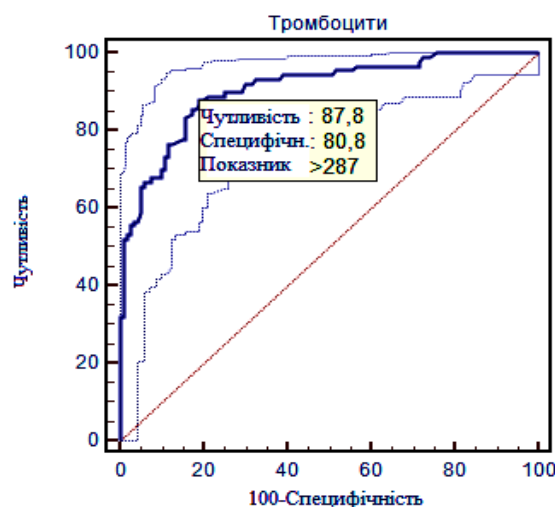


Рис. 3. Характеристична крива кількості тромбоцитів для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ

Проведення ROC-аналізу дозволило визначити, що порогове значення лейкоцитів для диференціації еритроцитозів становило $>8,9 \cdot 10^9/\text{л}$, а зазначений рівень маркеру відповідав гарному рівню ефективності ($AUC=0,79$, 95% ДІ= $0,72-0,84$, $p<0,0001$), хоча його використання дещо обмежене субоптимальними показниками операційних характеристик. Характеристична крива кількості лейкоцитів для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ пердставлена на рисунку 4, а її операційні характеристики наведені в таблиці 1.

Проаналізовано результати дослідження ПК у 90 хворих на СП із тромбозами та без них. Виявлено, що у групі хворих на СП із тромбозами в анамнезі спостерігався вищий середній рівень гематокриту ($60,91 \pm 7,97\%$ проти $56,42 \pm 8,78\%$, $p=0,035$) та лейкоцитів ($13,92 \pm 3,61 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $11,86 \pm 5,20 \cdot 10^9/\text{л}$, $p=0,042$) порівняно з пацієнтами без тромботичних ускладнень в анамнезі. Середні значення інших показників ПК не відрізнялись між хворими на СП, як з тромбозами, так і без них.

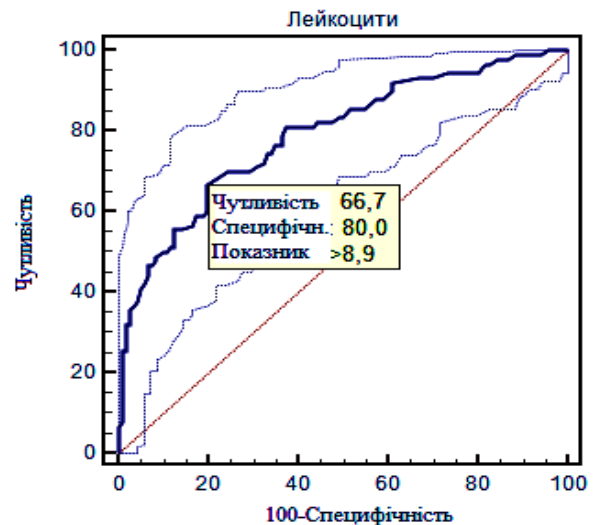


Рис. 4. Характеристична крива кількості лейкоцитів для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ

Таблиця 1

Операційні характеристики ефективності показників загальноклінічного аналізу крові для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ

Показник	Значення (95% ДІ)				
	еритроцити $>6,08 \cdot 10^{12}/\text{л}$	гемоглобін $>192,0 \text{ г/л}$	гематокрит $>57,5\%$	тромбоцити $>287 \cdot 10^9/\text{л}$	лейкоцити $>8,9 \cdot 10^9/\text{л}$
Чутливість	86,7 (77,9 – 92,9)	41,1 (30,8 – 52,0)	52,2 (41,4 – 62,9)	87,8 (79,2 – 93,7)	66,7 (55,9 – 76,)
Специфічність	62,5 (53,2 – 71,2)	79,2 (70,8 – 86,0)	92,5 (86,2 – 96,5)	80,8 (72,6 – 87,4)	80,0 (71,7 – 86,7)
ПЦПР	63,4 (54,3 – 71,9)	59,7 (46,4 – 71,9)	83,9 (71,5 – 92,4)	77,5 (68,1 – 85,1)	71,4 (60,5 – 80,8)
ПЦНР	86,2 (77,1 – 92,7)	64,2 (55,9 – 71,9)	72,1 (64,3 – 79,0)	89,8 (82,5 – 94,8)	76,2 (67,8 – 83,3)
Площа під ROC-кривою	0,82 (0,77 – 0,87)	0,56 (0,49 – 0,62)	0,72 (0,66 – 0,78)	0,90 (0,86 – 0,94)	0,79 (0,72 – 0,84)
<i>p</i>	$<0,0001$	0,162	$<0,0001$	$<0,0001$	$<0,0001$

Для оцінки значущості впливу такого фактору, як категоріальне збільшення показників ПК вище референтних значень на дисперсію змінної, якою є статус пацієнта відповідно до наявності чи відсутності тромбозів в анамнезі, застосовано однофакторний дисперсійний аналіз. Визначено, що тільки підвищення кількості лейкоцитів вище референтної межі має цінність для прогнозу розвитку кардіоваскулярних подій у хворих на СП ($F=6,61$, $p=0,011$). Зважаючи на це, зроблено припущення про наявність предиктивних рівнів показників ПК, які відрізняються від референтних, що й спонукало до

проведення дискримінаційного аналізу, який здійснено за допомогою побудови ROC-кривих. Виявлено, що серед проаналізованих показників ПК тільки гематокрит та лейкоцити мають статистично значущу дискримінаційну цінність для прогнозу тромботичних ускладнень у хворих на СП. Оптимальний предиктивний рівень гематокриту становить $>55\%$, а лейкоцитів – $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$. Ефективність критеріїв «гематокрит $>55\%$ » ($AUC=0,65$; 95% ДІ= $0,52-0,79$, $p=0,021$) та «лейкоцити $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ » ($AUC=0,66$; 95% ДІ= $0,55-0,77$, $p=0,003$) для прогнозування виникнення кардіоваскулярних подій відповідає

середньому рівню. Однак операційні характеристики предиктивних моделей, які побудовані на основі маркерів «гематокрит >55%» та «лейкоцити >12,3·10⁹/л», є субоптимальними, що обмежує їх використання в системі стратифікації хворих на СП відповідно до ризику виникнення тромботичних ускладнень.

Характеристичні криві відсотка гематокриту та кількості лейкоцитів для прогнозу тромботичних ускладнень у хворих на СП представлені на рис. 5 та рис. 6 відповідно.

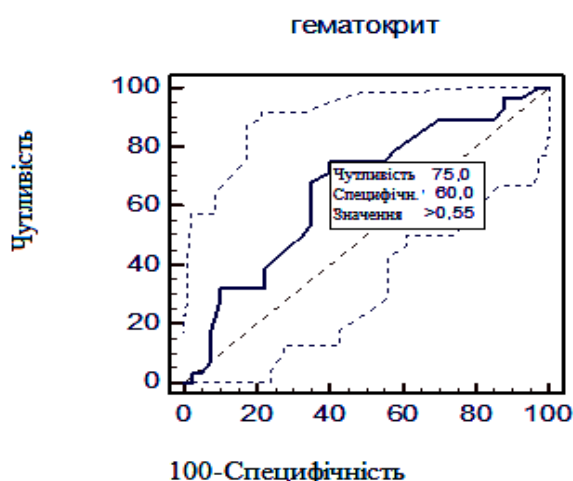


Рис. 5. Характеристична крива відсотка гематокриту для прогнозу тромботичних ускладнень у хворих на СП

Операційні характеристики ефективності показників загальноклінічного аналізу крові для прогнозування розвитку тромбозів у хворих на СП представлені в таблиці 2.

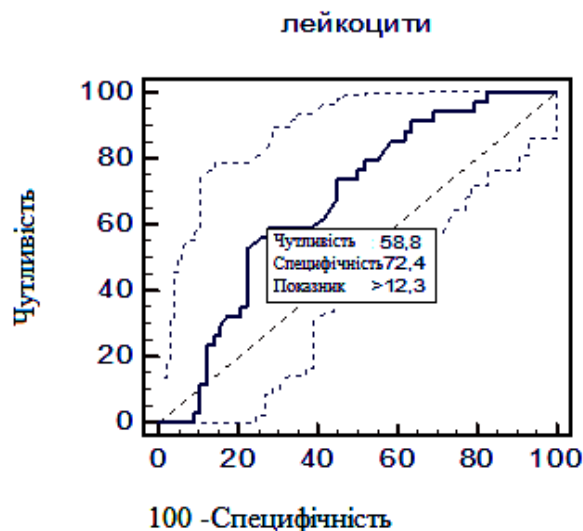


Рис. 6. Характеристична крива кількості лейкоцитів для прогнозу тромботичних ускладнень у хворих на СП

Побудова ROC-кривих дозволила визначити оптимальні межі, відповідно до яких проведено подальше дослідження місця показників аналізу ПК у формуванні тромбофілічного стану при СП.

Таблиця 2

Операційні характеристики ефективності показників загальноклінічного аналізу крові для прогнозування розвитку тромбозів у хворих на СП

Показник	Значення, (95% ДІ)				
	гематокрит >55,0%	лейкоцити >12,3 · 10 ⁹ /л	еритроцити >7,3 · 10 ¹² /л	гемоглобін >181,0 т/л	тромбоцити ≤503,0 · 10 ⁹ /л
Чутливість	75,00 (55,1 - 89,3)	58,82 (40,7 - 75,4)	62,50 (43,7 - 78,9)	36,67 (19,9 - 56,1)	64,52 (45,4 - 80,8)
Специфічність	60,00 (43,3 - 75,1)	72,41 (59,1 - 83,3)	53,70 (39,6 - 67,4)	83,33 (70,7 - 92,1)	58,18 (44,1 - 71,3)
ПЦПР	55,6 (38,1 - 72,1)	55,6 (38,1 - 72,1)	44,4 (29,5 - 60,2)	55,0 (30,9 - 77,5)	46,5 (31,2 - 62,3)
ПЦНР	75,0 (56,3 - 88,7)	75,0 (61,5 - 85,7)	70,7 (54,5 - 83,9)	70,3 (57,6 - 81,1)	74,4 (58,8 - 86,5)
Площа під ROC кривою	0,65 (0,52 - 0,79)	0,66 (0,55 - 0,77)	0,52 (0,39 - 0,65)	0,52 (0,38 - 0,66)	0,58 (0,44 - 0,71)
<i>p</i>	0,021	0,003	0,688	0,730	0,230

З метою визначення частоти, з якою виникають тромбози у хворих на СП із гематокритом

понад та менше 55% (68 осіб), а також рівнем лейкоцитів вище та нижче 12,3·10⁹/л (90 осіб),

проаналізовано різницю кардіоваскулярних епізодів у пацієнтів із наявністю та відсутністю зазначених факторів. Виявлено, що спостерігається превалювання частоти тромбозів в осіб, які мають рівень гематокриту $>55\%$ (у 21 з 40 осіб проти 7 з 27 осіб; $\chi^2=4,30$, $p=0,038$) та лейкоцитів $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ (у 20 з 35 осіб проти 15 з 57 осіб; $\chi^2=8,74$, $p=0,003$) порівняно з хворими, які мають менший їх рівень. Після розподілу пацієнтів відповідно до віку понад та менше 60 років, а також до наявності або відсутності тромбозів в анамнезі домінування частоти кардіоваскулярних подій у хворих з гематокритом $>55\%$ спостерігалось тільки в молодшій віковій групі (у 10 з 21 особи проти 1 з 16 осіб; $\chi^2=7,24$, $p=0,007$) та в когорті без тромбозів в анамнезі (у 16 з 36 осіб проти 4 із 24 осіб; $\chi^2=4,92$, $p=0,026$). У хворих на СП віком понад 60 років (у 11 із 20 осіб проти 6 з 11 осіб; $\chi^2=0,001$, $p=0,980$) та в пацієнтів з тромбозом в анамнезі (у 5 з 41 осіб проти 3 із 27 осіб; $\chi^2=0,02$, $p=0,892$) асоціації між рівнем гематокриту $>55\%$ та розвитком кардіоваскулярних епізодів не виявлено. У групі пацієнтів зі СП віком молодше 60 років частота тромбозів вища серед осіб з рівнем лейкоцитів $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$, ніж у пацієнтів з меншою їх кількістю (у 11 з 21 особи проти 6 з 30 осіб; $\chi^2=5,83$, $p=0,015$). Натомість у пацієнтів старшої вікової групи (у 9 з 14 осіб проти 9 з 27 осіб; $\chi^2=3,50$, $p=0,061$) та в когорті хворих із тромбозами в анамнезі (у 4 із 35 осіб проти 6 з 57 осіб; $\chi^2=0,02$, $p=0,893$) кореляції між виникненням кардіоваскулярних ускладнень та лейкоцитозом понад $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ не спостерігалось. Серед хворих без тромботичних подій в анамнезі виявлено кореляційний зв'язок між рівнем лейкоцитів $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ та виникненням кардіоваскулярних епізодів (у 16 з 31 особи проти 9 з 51 особи; $\chi^2=10,50$, $p=0,001$). Визначено, що тромбози, які асоціюються з рівнем гематокриту $>55\%$, частіше спостерігаються у хворих із КФР, ніж у пацієнтів без них (у 19 з 34 осіб проти 3 з 14 осіб; $\chi^2=4,64$, $p=0,031$), та їх розповсюдженість не відрізняється в когорті, в якій відсутні «класичні» предиктори тромботичних ускладнень (у 2 зі 7 осіб проти 4 із 13 осіб; $\chi^2=0,01$, $p=0,920$). Натомість серед пацієнтів без КФР виявлена кореляція між тромбозом та рівнем лейкоцитів $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ (у 8 з 13 осіб проти 4 із 27 осіб; $\chi^2=9,12$, $p=0,002$), хоча вона не спостерігається в когорті з КФР (у 12 з 22 осіб проти 11 з 30 осіб; $\chi^2=1,64$, $p=0,199$).

Ризик розвитку тромбозів, який асоціюється з рівнем гематокриту $>55\%$, становить 1,96 (95% ДІ=1,00-3,87, $p=0,033$), а у хворих без тромбозів

в анамнезі та пацієнтів віком менше 60 років він сягає 2,67 (95% ДІ=1,01-7,01, $p=0,023$) та 7,61 (95% ДІ=1,09-52,98, $p=0,007$) відповідно.

Тромботичні епізоди у хворих на СП із рівнем лейкоцитів $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ виникають в 1,80 (95% ДІ=1,07-3,01, $p=0,003$) разу частіше порівняно з пацієнтами з нижчим їх рівнем. У групі пацієнтів віком менше 60 років ВР розвитку тромбозів, який асоціюється з лейкоцитозом понад $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$, дорівнює 2,62 (95% ДІ=1,15-5,95, $p=0,017$), а в осіб без тромбозів в анамнезі та у хворих без КФР він становить 2,93 (95% ДІ=1,47-5,80, $p=0,001$) та 4,11 (95% ДІ=1,50-11,13, $p=0,004$) відповідно.

ПІДСУМОК

Таким чином, отримані нами дані доводять, що при проведенні диференційної діагностики навіть таких двох доволі подібних клінічних станів, якими є первинний еритроцитоз при СП та вторинний еритроцитоз, не пов'язаний з клональною проліферацією, низка клініко-гематологічних показників дозволяє віддиференціювати їх між собою. Проте у ході дослідження показник «гемоглобін», у випадку використання як його референтного рівню, так і «оптимальної» межі маркеру, визначеної для нашої когорти обстежених, не підтвердив своєї дискримінаційної цінності щодо віднесення осіб до групи СП або ВЕ. Використання інших показників ПК під час визначення типу еритроцитозу є раціональним. Найбільш значущим маркером загальноклінічного аналізу крові для диференціації між СП та ВЕ є «тромбоцити $>287 \cdot 10^9/\text{л}$ », потужність якого становить 0,90 ($p<0,0001$). Наступними за диференційною ефективністю є «еритроцити $>6,08 \cdot 10^{12}/\text{л}$ » (0,82, $p<0,0001$), «лейкоцити $>8,9 \cdot 10^9/\text{л}$ » (0,79, $p<0,0001$) та «гематокрит $>57,5\%$ » (0,72, $p<0,0001$). Хоча ефективність використання для диференційної діагностики еритроцитозів двох останніх показників ПК дещо нівелюється їх субоптимальним рівнем чутливості. Можливо стверджувати, що є доцільним використання для прогнозу тромботичних ускладнень у хворих на СП таких показників, як гематокрит з рівнем понад 55% та лейкоцити з кількістю понад $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$, прогностична цінність яких становить 0,65 ($p=0,021$) та 0,66 ($p=0,003$) відповідно. Зважаючи на те, що критерії «гематокрит $>55\%$ » та «лейкоцити $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ » не є універсальними, а впливають на розвиток тромбофілічного стану виключно в групах без «класичних» факторів тромбозу, вони не можуть бути використані під час стратифікації в загальній когорті хворих на СП.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Демидова А.В. Истинная полицитемия / А.В. Демидова // Клиническая онкогематология : руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – С. 586–605.
2. Демидова А.В. Эритремия и вторичные эритроцитозы / А.В. Демидова, Н.Н. Коцюбинский, В.И. Мазуров. – СПб.: Гиппократ, 2001. – 328 с.
3. Истинная полицитемия / С.А. Гусева, С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров, Я.П. Гончаров. – К.: Логос, 2009. – 398 с.
4. Hematological and iron-related analytes-reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–1994 / J.G. Hollowell, O.W. van Assendelft, E.W. Gunter [et al.] // Vital Health Stat. 11. – 2005. – Vol. 247. – P. 1–156.
5. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera / R. Landolfi, L. Gennaro, T. Barbui [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 2446–2452.
6. McMullin M.F. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity / M. F. McMullin // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2009. – P. 629–635.
7. Patnaik M.M. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired / M.M. Patnaik, A. Teffery // Leukemia. – 2009. – Vol. 23. – P. 834–844.
8. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management / A. Tefferi // Am. J. Hematol. – 2012. – Vol. 87. – P. 285–293.
9. Thomas M.A clinical approach to polycythemia / M. Thomas, K. Pavithran // Medicine Update. – 2010. – Vol. 20. – P. 577–582.
10. 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. – P. 2224–2232.
11. Williams Hematology / K. Kaushansky, M. Lichtman, E. Beutler [et al.]. – 8th edn. – New York: McGraw-Hill Professional, 2010. – 2304 p.

REFERENCES

1. Demidova AV. [Polycythemia vera]. Clinical oncohaematology. Guidance for doctors. Ed. M.A. Volkovoy. M. Meditsina; 2007;586–605. Russian.
2. Demidova AV, Kotsyubinskiy AN, Mazurov VI. [Erythremia and secondary erythrocytosis]. SPb. Gip-pokrat; 2001:328. Russian.
3. Guseva SA, Bessmel'tsev SS, Abdulkadyrov KM, Goncharov YaP. [Polycythemia vera]. K. Logos; 2009:398. Russian.
4. Hollowell JG, van Assendelft OW, Gunter EW. Hematological and iron-related analytes-reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–1994. Vital Health Stat. 11. 2005;247:1–156.
5. Landolfi R, Gennaro L, Barbui T. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. Blood. 2007;109:2446–52.
6. McMullin MF, McMullin F. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:629–35.
7. Patnaik MM, Teffery A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. Leukemia. 2009;23:834–44.
8. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2012;87:285–93.
9. Thomas M, Pavithran K. A clinical approach to polycythemia. Medicine Update. 2010;20:577–82.
10. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R. Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera. J Clin Oncol. 2005;23:2224–32.
11. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E. Williams Hematology 8th edn. New York. McGraw-Hill Professional. 2010:2304.

Стаття надійшла до редакції
02.01.2014

