

УДК 612.11: 616-052: 613.648.4:616-005.6:616.155.191

О. Ю. Мішенюк✉, С. В. Клименко

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

## ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЩОДО ВИНИКНЕННЯ ТРОМБОЗІВ У ХВОРИХ НА СПОНТАННІ ТА РАДІАЦІЙНО-АСОЦІЙОВАНІ Rh-НЕГАТИВНІ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНІ НОВОУТВОРЕННЯ

**Мета.** Встановити, які з гематологічних показників мають дискримінаційну здатність для прогнозування розвитку тромбозів при спонтанних та радіаційно-асоційованих Rh-негативних мієлопроліферативних новоутвореннях (МПН).

**Матеріали і методи дослідження.** Проаналізовано гематологічні показники 85 хворих на справжню поліцитемію (СП), 43 – есенціальну тромбоцитемію (ЕТ) та 40 – первинний мієлофіброз (ПМФ). Основну групу склали пацієнти (СП = 18, ЕТ = 6, ПМФ = 18), які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС, а контрольну – хворі (СП = 67, ЕТ = 37, ПМФ = 22) без впливу аварійного радіаційного опромінення в анамнезі.

**Результати.** Предиктивне щодо розвитку тромбозів при спонтанній СП значення гематокриту та лейкоцитів становить  $> 55\%$  та  $> 13,2 \cdot 10^9/\text{л}$  відповідно, а загального холестерину –  $> 5,7$  ммоль/л. Ефективність для прогнозування тромбозів фактора “гематокрит  $> 55\%$ ” (площа під кривою – ППК = 0,67;  $p = 0,023$ ) та “лейкоцити  $> 13,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ” (ППК = 0,66;  $p = 0,011$ ) є середньою, а “загальний холестерин  $> 5,7$  ммоль/л” (ППК = 0,92;  $p < 0,0001$ ) – відмінною. Прогностичною щодо виникнення тромбозів при радіаційно-асоційованій СП та спонтанній ЕТ виявилась кількість тромбоцитів  $\leq 440,0 \cdot 10^9/\text{л}$  та лейкоцитів  $> 10,0 \cdot 10^9/\text{л}$  відповідно, яка характеризується дуже доброю (ППК = 0,84;  $p = 0,0002$  та ППК = 0,72;  $p = 0,019$  відповідно) предиктивною потужністю. В основній та контрольній групі хворих на СП визначено однакові ППК застосування для прогнозування тромбозів показника “гематокрит  $> 55\%$ ” ( $p = 0,800$ ) та “лейкоцити  $> 13,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ” ( $p = 0,831$ ), проте різні ППК розраховано для маркера “тромбоцити  $\leq 440,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ” ( $p = 0,0004$ ). Тому показник “тромбоцити  $\leq 440,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ” доречно враховувати при оцінці ймовірності тромбозу за радіаційно-асоційованою СП, а “гематокрит  $> 55\%$ ” та “лейкоцити  $> 13,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ” – незалежно від радіаційного анамнезу хворих. В основній та контрольній групі пацієнтів з ЕТ відсутня різниця між ППК фактора “лейкоцити  $> 10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ” ( $p = 0,509$ ), отже він може застосовуватись при спонтанній та радіаційно-асоційованій ЕТ.

**Ключові слова:** Чорнобильська АЕС, мієлопроліферативні новоутворення, гематологічні показники.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. С. 376–398.*

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

O. Yu. Mishcheniuk✉, S. V. Klymenko

State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Melnikova str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

## Predictive value of laboratory-hematological parameters for thromboses development in patients with spontaneous and radiation-associated Ph-negative myeloproliferative neoplasms

**Objective.** To establish which of hematological parameters have discriminatory ability for forecast the development of thromboses in spontaneous and radiation-associated Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN).

**Materials and methods.** It was analyzed hematological parameters of 85 patients with polycythemia vera (PV), 43 – essential thrombocythemia (ET) and 40 – primary myelofibrosis (PMF). The main group consisted of patients (PV = 18, ET = 6, PMF = 18) which were exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl accident, and control – patients (PV = 67, ET = 37, PMF = 22) without affecting emergency radiation in history.

**Results.** It was determined, that in spontaneous PV predictive for the thromboses development value of the hematocrit and the leukocytes is  $> 55\%$  and  $> 13.2 \cdot 10^9/l$  respectively, and the total cholesterol is  $> 5.7$  mmol/l. The efficiency such factor as the "hematocrit  $> 55\%$ " (area under the curve – AUC = 0.67;  $p = 0.023$ ) and the "leukocytes  $> 13.2 \cdot 10^9/l$ " (AUC = 0.66;  $p = 0.011$ ) is average for the predicting of thromboses, and the "total cholesterol  $> 5.7$  mmol/l" (AUC = 0.92;  $p < 0.0001$ ) is excellent. In radiation-associated PV and spontaneous ET predictor of thromboses was the platelet count  $\leq 440.0 \cdot 10^9/l$  and the leukocytes  $> 10.0 \cdot 10^9/l$  respectively, and it characterized by very good (AUC = 0.84;  $p = 0.0002$  and AUC = 0.72,  $p = 0.019$ , respectively) predictive power. In the main and in the control group of PV patients was determined the same AUC for application the "hematocrit  $> 55\%$ " ( $p = 0.800$ ) and the "leukocytes  $> 13.2 \cdot 10^9/l$ " ( $p = 0.831$ ) in the thromboses prediction, but it was calculated different AUC for the "platelets  $\leq 440.0 \cdot 10^9/l$ " ( $p = 0.0004$ ). Therefore, the use such PB index as the "platelets  $\leq 440.0 \cdot 10^9/l$ " for the thromboses risk assessment is appropriate only in PV patients with a history of radiation, the "hematocrit  $\leq 55\%$ ", the "leukocytes  $\leq 13.2 \cdot 10^9/l$ " – in the patients who suffered from the Chernobyl accident and in the persons affected by IR exclusively within the natural background radiation. In the main and in the control group of patients with ET is no difference between the AUC of the factor "leukocytes  $> 10.0 \cdot 10^9/l$ " ( $p = 0.509$ ), so it can be used at spontaneous and radiation-related ET.

**Key words.** The Chernobyl nuclear power plant, ionizing radiation, myeloproliferative neoplasm, hematological laboratory characteristics.

*Problems of radiation medicine and radiobiology. 2015;20:376-398.*

### ВСТУП

Тромбози займають одну з провідних позицій у структурі ускладнень та летальності хворих на Ph-негативні мієлопроліферативні новоутворення (МПН) [1–6]. Крім того, навіть у випадку відсутності тромботичних подій в анамнезі, хворі зі справжньою поліцитемією (СП) та есенціальною тромбоцитемією (ЕТ) перебувають у стані гіперкоагуляції, що підтверджується наявністю в плазмі крові біомаркерів активації гемостатичної системи [7]. Отже, пріоритетною стратегією ведення хворих на СП та ЕТ є зниження ймовірності виникнення тромботичних ускладнень.

Незважаючи на низку клініко-гематологічних характеристик хворих на Ph-негативні МПН, на теперішній час, під час вибору тактики ведення пацієнтів зі СП та ЕТ використовують тільки два по-

### INTRODUCTION

Thromboses have a leading position in the structure of complications and mortality of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) patients [1–6]. In addition, polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET) patients are in the hypercoagulability state even in the absence of thrombotic events in the history, which is confirmed by the presence in plasma biomarkers of hemostatic activation system [7]. Under this, the reducing of the likelihood of the thrombotic events is a priority strategic of PV and ET patients management.

Despite on many of clinical and hematological characteristics of patients with Ph-negative MPN, at present, when choosing tactics of PV and ET management just only two indicators is used – the

казника – вік понад 60 років та наявність тромбозів у анамнезі. Проте з'являється все більше публікацій, що дозволяють припустити доцільність включення в алгоритм прогнозування тромботичних ускладнень деяких молекулярно-генетичних та лабораторно-гематологічних показників хворих на Ph-негативні МПН, які асоціюються з клональністю процесу [8–11].

Зокрема, відповідно до результатів досліджень ECLAP, що включало 1638 хворих на СП, рівень лейкоцитозу понад  $15 \cdot 10^9/\text{л}$  збільшував ризик розвитку “великих” судинних подій в 1,71 раза [12]. Хоча, відповідно до аналізу проведеного M. Elliott та співавторами, тенденція до зростання частоти судинних ускладнень зі збільшенням кількості лейкоцитів у хворих на Ph-негативні МПН не досягала рівня статистичної значущості [6]. Значення тромбоцитозу в патогенезі виникнення васкулярних подій у хворих на Ph-негативні МПН є досить неоднозначне та суперечливе. З одного боку спостерігається зменшення мікроциркулярних порушень та нормалізація функції тромбоцитів після корекції тромбоцитозу, однак, з іншого – у більшості масштабних епідеміологічних досліджень не доведено наявності кореляції між кількістю тромбоцитів та “великими” кардіоваскулярними подіями [10, 12, 13].

Отже, прогностична цінність щодо виникнення тромбозів гематологічних показників пацієнтів із Ph-негативними МПН залишається суперечливою та потребує уточнення.

За результатами досліджень медичних наслідків застосування ядерної зброї в Японії, а також аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), іонізуюча радіація збільшує частоту розвитку як гострих лейкемій (ГЛ), так і Ph-негативних МПН, а саме первинного мієлофіброзу (ПМФ) [14–16].

Виявлення прогностичних критеріїв розвитку тромбозів у хворих на Ph-негативні МПН, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, дозволить оптимізувати тактику ведення пацієнтів саме з радіаційно-асоційованою патологією та запобігти виникненню у них васкулярних подій.

## МЕТА

Встановити, які з гематологічних показників мають дискримінаційну здатність для прогнозування розвитку тромбозів при спонтанних та радіаційно-асоційованих Ph-негативних мієлопроліферативних новоутвореннях (МПН).

age over 60 years and the presence of thromboses in the natural history of disease. However, there are publications that have indicated advisability of including in the prediction algorithm of thromboses some molecular-genetic and laboratory-hematological parameters of patients with Ph-negative MPN which associated with clonal process [8–11].

In particular, according to the research ECLAP, which included 1638 patients with PV level leukocytosis over  $15 \cdot 10^9/\text{l}$  increased risk of major vascular events in 1.71 times [12]. Although, according to the analysis of M. Elliott et al., the trend of growing rate of vascular complications with the number of white blood cells in patients with Ph-negative MPN did not reach the level of statistical significance [6]. The value of thrombocytosis in the pathogenesis of occurrence of vascular events in patients with Ph-negative MPN is rather ambiguous and controversial. On the one hand, it was found the decrease of microvascular disturbance and normalization of platelet function after correction of the thrombocytosis, but on the other hand – the correlation between the number of platelets and “big” cardiovascular events has not been proven in most large-scale epidemiological studies [10, 12, 13].

So predictive value for occurrence of thromboses hematological-laboratory parameters of patients with Ph-negative MPN remains controversial and requires clarification.

According to the research results of health effects of nuclear weapon employment in Japan and of the Chernobyl nuclear power plant (CNPP), the ionizing radiation (IR) increases the incidence of both acute leukemia (AL) and Ph-negative MPN, namely primary myelofibrosis (PMF) [14–16].

The identification of significant prognostic hematological-laboratory criteria of thromboses in affected by the Chernobyl accident will help to find trigger points of vascular complications and thus improve their prediction and optimize tactics of management radiation-associated Ph-negative MPN patients.

## OBJECTIVE

To establish which of hematological parameters are of a discriminatory ability to forecast the development of thromboses in spontaneous and radiation-associated Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано результати гематологічного обстеження 168 хворих на Ph-негативні МПН. Когорта досліджуваних представлена 85 хворими на СП, 43 – ЕТ та 40 – ПМФ, включаючи пацієнтів із пост-СП та пост-ЕТ мієлофіброзом (МФ). Усі хворі на СП, ЕТ, ПМФ перевірені на відповідність їх діагнозу до переглянутих у 2008 р. ВООЗ критеріїв мієлоїдних неоплазм та ГЛ [17].

У дослідження включені хворі на СП, ЕТ, ПМФ, які лікувались, або були консультовані в Державній установі “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України” (ННЦРМ) у період із 1987 по 2013 рр. Матеріали для дослідження отримані шляхом проспективного обстеження та пошуку ретроспективних клініко-гематологічних даних пацієнтів, яким верифіковано Ph-негативне МПН. Результати гематологічного обстеження осіб, які включені в аналіз, отримано під час обробки медичної документації хворих. За порядком надходження до клініки хворих на СП, ЕТ, ПМФ було рандомізовано на пацієнтів із тромбозами в анамнезі та осіб без них. Наявність тромбозів у пацієнтів підтверджувалась відповідним записом у попередній медичній документації.

Основну групу склали пацієнти зі СП (n = 18), ЕТ (n = 6) та ПМФ (n = 18), які зазнали дії іонізуючої радіації (ІР) внаслідок аварії на ЧАЕС. Контрольна група хворих на СП (n = 67), ЕТ (n = 37) та ПМФ (n = 22) сформована з осіб, розвитку клонального мієлопроліферативного процесу в яких не передував вплив аварійного радіаційного опромінення.

Проведено аналіз гематологічних даних, зокрема цитоморфологічного дослідження крові з підрахунком лейкограми, біохімічного дослідження периферійної крові (ПК). Серед біохімічних показників крові для аналізу обрані наступні: загальний холестерин, загальний цукор, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) та еритропоетин. Цукор крові та загальний холестерин є маркерами порушення вуглеводного обміну та доведеними факторами розвитку судинних подій у загальній популяції. Концентрація ЛДГ у сироватці крові є одним з показників рівня пухлинного навантаження, а кількість еритропоетину в сироватці – проліферативної активності еритроїдного паростка. Зважаючи на те, що, згідно з даними літератури, інтенсивність мієлопроліферативного процесу асоціюється з розвитком тромбозів [7], у дослідженні визначення предикторів тромбозів при ПМФ та ЕТ включено показник ЛДГ, а при СП – ЛДГ та еритропоетин.

## MATERIALS AND METHODS

The results of hematological examination of 168 patients with Ph-negative MPN have been analyzed. In the cohort of the study was included 85 patients with PV, 43 – with ET and 40 – with PMF, including patients with post-PV and post-ET myelofibrosis (MF). All patients with PV, ET, PMF were checked to their compliance according to 2008 WHO diagnostic criteria of myeloid neoplasms and AL [17].

The study included patients with PV, ET, PMF who were managed in a hospital setting or consulted in NRCRM from 1987 to 2013 years. The obtaining of materials for study was conducted by a prospective examination and search retrospective clinical and hematological data, biological samples of patients whom were verified by Ph-negative MPN. The results of laboratory-hematology examination of persons, included in the analysis, obtained during the history taking and the processing of medical records of patients. The patients with PV, ET, PMF were randomized to persons with a history of thromboses and those without. The presence of thromboses in patients confirmed the record for previous medical records.

The main group was consisted of patients with PV (n = 18), ET (n = 6) and PMF (n = 18) who were exposed to IR by the Chernobyl accident. The control group of patients with PV (n = 67), ET (n = 37) and PMF (n = 22) was formed of persons with clonal myeloproliferative process which is not preceded by the impact of accidental radiation exposure.

We analyzed of hematological-laboratory data, including blood tests cytomorphological counting leukogram, biochemical study of peripheral blood (PB). Among the biochemical parameters of blood for analysis were selected following – total cholesterol, total sugar, lactate dehydrogenase (LDH) and erythropoietin. Blood sugar and total cholesterol are markers of carbohydrate metabolism and proven factors of cardiovascular events in the general population. The concentration of LDH in the serum is one of the indicator of tumor burden and the erythropoietin level – proliferative activity of erythroid stem. In according to the literature, the intensity of myeloproliferative process associated with the development of thromboses [7], so in the research on thrombotic predictors in ET and PMF was included the assessment of the role of LDH, while in PV – LDH and erythropoietin.

Параметричні показники порівнювали за допомогою t-тесту (Ст'юдента) в двобічному варіанті, а непараметричні – точного тесту Фішера у двобічному варіанті. Ступінь взаємозв'язку між категоріальними показниками виражали у вигляді відносного ризику (ВР). З метою формалізації процесу, для визначення найбільш оптимального рівня значення показників аналізу ПК щодо прогнозування тромбозів, проведено дискримінаційний аналіз, який здійснено за допомогою побудови ROC-кривих. Оптимальний дискримінаційний рівень показників аналізу ПК на ROC-кривій констатувався за умови обрахування найбільшого значення чутливості при найменшому значенні частки хибнопозитивних результатів. Дискримінаційний аналіз із застосуванням ROC-кривих також використано для визначення загального рівня практичної ефективності та підтвердження статистичної значущості для прогнозування виникнення тромбозів лабораторно-гематологічних показників. Загальна ефективність оцінювалася за допомогою аналізу площі під ROC-кривою (ППК). Площа під ROC-кривою яка дорівнювала 0,5–0,6 відповідала незадовільній моделі, 0,6–0,7 – середній, 0,7–0,8 – добрій, 0,8–0,9 – дуже добрій, а 0,9–1,0 – відмінній. Згідно з вимогами доказової медицини, для оцінки надійності маркерів для прогнозування виникнення тромботичних епізодів визначено та проаналізовано операційні характеристики, а саме чутливість, специфічність, предиктивна цінність позитивного результату (ПЦПР), предиктивна цінність негативного результату (ПЦПР).

Твердження про наявність істотних розбіжностей припускали за вірогідності помилки менше 0,05. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері. Цифрові дані аналізували за допомогою програмного забезпечення пакету Statistica 10,0 (StatSoft, США), MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba, Бельгія).

## РЕЗУЛЬТАТИ

Визначено, що один і більше тромбоз в анамнезі був у 33,3 % (6 з 18 осіб) та в 37,3 % (25 з 67 осіб) хворих на СП, які належали до основної та контрольної групи відповідно. Розповсюдженість тромбозів у пацієнтів з ЕТ та ПМФ, які зазнали дії іонізуючого випромінювання дорівнювала 50,0 % (3 з 6 осіб) і 22,2 % (4 з 18 осіб) відповідно, у хворих без радіаційного анамнезу – 29,7 % (11 з 37 осіб) та 22,7 % (5 з 22 осіб) відповідно.

За результатами дослідження виявлено, що в основній групі хворих на СП спостерігається менша середня кількість тромбоцитів у пацієнтів із тромбо-

Parametric indices were compared using t-test (Student) in a bidirectional version, and nonparametric – bidirectional Fisher's exact test. The degree of association between categorical indicators expressed as relative risk (RR). In order to formalize the process, for determining the optimal level values of the PB for the thrombotic prediction, it was conducted discriminant analysis that done by constructing ROC-curves. Optimal discriminatory level of parameters of PB analysis on the ROC-curve have ascertained by the highest specificity at the lowest proportion of false-positive results. Discriminant analysis by using of the ROC-curves is also used to determine the total level of practical efficiency and verification of statistical significance hematological laboratory parameters for thrombotic prediction. The overall effectiveness was assessed by analyzing the area under the ROC-curve (AUC). The area under the ROC-curve which equaled 0.5–0.6 corresponded to unsatisfactory model, 0.6–0.7 – average, 0.7–0.8 – well, 0.8–0.9 – very good, and 0.9–1.0 – excellent. According to with the requirements of evidence-based medicine, to assess the reliability of markers for predicting occurrence of thrombotic episodes, it was identified and analyzed operating characteristics, such as sensitivity, specificity, predictive value of a positive result (PVPR) predictive value of a negative result (PVNR).

The statement about the presence of significant differences assumed by the error probability less than 0.05. Statistical analysis of the results was performed on a PC. Numerical data were analyzed using the software package Statistica 10.0 (StatSoft, USA), MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba, Belgium).

## RESULTS

It was determined that one or more thromboses in the history was in 33.3 % (6 people) and in 37.3 % (25 people) PV patients the main and control group respectively. Prevalence of thromboses in ET and PMF patients, exposed to ionizing radiation, equals to 50.0 % (3 people) and 22.2 % (4 people) respectively, in patients without radiation anamnesis – 29.7 % (11 persons) and 22.7 % (5 people) respectively.

In the study found that in the main group of PV patients observed significantly lower average platelet count in patients with thromboses, than

зами в анамнезі, ніж без них. У контрольній групі хворих на СП із тромботичними судинними подіями визначено більше середнє значення гематокриту та, на межі статистичної значущості ( $p = 0,057$ ), холестерину в порівнянні з пацієнтами без тромбозів.

Порівняно середні значення показників ПК пацієнтів з СП контрольної та основної групи. У контрольній групі хворих на СП із тромбозами визначено вище значення тромбоцитів у порівнянні з основною групою пацієнтів з судинними подіями в анамнезі. Натомість в основній групі пацієнтів з СП без тромбозів спостерігається вище середнє значення гематокриту, ніж в осіб контрольної групи без васкулярних тромботичних подій (табл. 1).

У хворих на ЕТ без тромбозів, які належать до основної групи, виявлено вищий рівень гемоглобіну, ніж в осіб з тромботичними епізодами. У пацієнтів з ЕТ та тромбозами в анамнезі, які зазнали впливу радіаційного випромінювання виключно в межах природнього радіаційного фону, визначено значуще більше середнє значення тромбоцитів та паличкоядерних нейтрофілів, а також прослідковано тенденцію ( $p = 0,087$ ) щодо більшої кількості лейкоцитів, ніж у хворих без васкулярних подій. Різниця між середніми значеннями показників ПК пацієнтів без радіаційного анамнезу та з ним не спостерігалась (табл. 2).

У контрольній групі хворих на ПМФ з тромбозами виявлено більшу, ніж у пацієнтів без них, кількість тромбоцитів та лейкоцитів. Середні значення всіх показників ПК основної групи хворих на ПМФ не відрізнялись у осіб з тромбозами та без них.

Порівняно показники ПК пацієнтів із ПМФ контрольної та основної груп. Визначено, що у хворих на ПМФ, які зазнали впливу ІР виключно в межах природнього радіаційного фону, з васкулярними подіями та без них спостерігається більше середнє значення тромбоцитів, ніж у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. Також у контрольній групі хворих на ПМФ з тромбозами виявлено вищий рівень лейкоцитів у порівнянні з пацієнтами основної групи з тромботичними епізодами (табл. 3).

Для визначення оптимальних рівнів показників загальноклінічного та біохімічного аналізу ПК щодо прогнозування тромботичних ускладнень при Рн-негативних МПН у пацієнтів, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, та в осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання виключно в межах природнього радіаційного фону, проведено дискримінаційний аналіз, що здійснено за допомогою побудови ROC-кривих із розрахунком ППК.

without them. In the control group of PV patients with thrombotic events was observed above the mean hematocrit value and, on the border of statistical significance ( $p = 0.057$ ), cholesterol level, compared with patients without thromboses.

It was compared to the averages values of the PB test the control and main group patients. In the control group of patients with thromboses was defined higher platelet value in comparison with the main group of patients with a history of cardiovascular events. Instead, in the main group of PV patients without thromboses was observed above the average hematocrit values, than in the control group without thrombotic vascular events (Table 1).

In the main group of ET patients without thromboses was found higher mean value of hemoglobin, than those with thrombotic episodes. In ET patients with the history of thromboses, which were exposed within the natural background radiation, was revealed the significantly higher level of platelets, the band neutrophils and the trend ( $p = 0.087$ ) on higher average leukocytes level, than in patients without vascular events. The difference between the average values of PB indicators of patients without radiation history and with it was not found (Table 2).

Higher values of platelets and leukocytes were observed in the control group of PMF patients with thromboses vs. those without them. Average values of all PB parameters did not differ in the main group PMF patients with thromboses and without them.

PB parameters in main and control groups of PMF patients were compared. In PMF patients with and without cardiovascular events, who were exposed IR within the natural background radiation, was observed the higher average level of platelets in comparison with patients who suffered from the Chernobyl accident. Also in the control group of patients with PMF and thromboses was revealed the higher leukocytes level, than in the main group of patients with thrombotic events in anamnesis (Table 3).

To identify the optimal levels of parameters of the clinical and biochemical assay of PB for predicting of thrombotic complications in Ph-negative MPN patients the survivors i.e. subjects affected by the Chernobyl NPP accident and persons exposed to IR exclusively within the natural background radiation the discriminant analysis was conducted which was done using ROC-curves constructing.

**Таблиця 1**

Результати дослідження показників периферійної крові хворих на СП

**Table 1**

Results of the study of peripheral blood of patients with PV

Показник / parameters	Показники загальноклінічного аналізу крові хворих на СП / parameters of total blood test in PV patients		
	із радіаційним анамнезом, n = 18 with radiation anamnesis, n = 18		без радіаційного анамнезу, n = 67 without radiation anamnesis, n = 67
	без тромбозів, n = 12	із тромбозами, n = 6	без тромбозів, n = 42
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$ // erythrocytes, $\times 10^{12}/л$	6,21 $\pm$ 0,70	6,80 $\pm$ 1,11	6,62 $\pm$ 0,97
Гемоглобін, г/л // hemoglobin, g/l	179,09 $\pm$ 31,13	190,50 $\pm$ 19,31	184,76 $\pm$ 21,63
Гематокрит, % / hematocrit, %	62,79 $\pm$ 9,50 §	65,50 $\pm$ 5,09	54,53 $\pm$ 7,60
Ретикулоцити, % / reticulocytes, %	2,00 $\pm$ 2,71	14,00 $\pm$ 5,21	3,56 $\pm$ 3,18
MCV, фл / MCV, fl	82,50 $\pm$ 1,97	84,00 $\pm$ 3,62	83,16 $\pm$ 8,05
Тромбоцити, $\times 10^9/л$ // thrombocytes, $\times 10^9/л$	548,58 $\pm$ 179,07	312,66 $\pm$ 132,76 *	561,13 $\pm$ 226,96
Лейкоцити, $\times 10^9/л$ // leukocytes, $\times 10^9/л$	11,65 $\pm$ 5,38	14,91 $\pm$ 4,61	11,95 $\pm$ 5,18
Бласти, % // blast cell, %	0	0	0
Промієлоцити, % // promyelocyte, %	0	0,10 $\pm$ 0,12	0,10 $\pm$ 0,27
Мієлоцити, % // myelocyte, %	0	0	0
Метамієлоцити, % // metamyelocyte, %	0	0,11 $\pm$ 0,15	0,46 $\pm$ 1,39
Палички, % // bound neutrophils, %	6,90 $\pm$ 5,18	8,66 $\pm$ 9,66	5,51 $\pm$ 4,01
Сегментні, % // segmented neutrophils, %	69,43 $\pm$ 9,77	70,16 $\pm$ 11,37	68,09 $\pm$ 12,10
Еозинофіли, % // eosinophils, %	4,10 $\pm$ 2,96	3,50 $\pm$ 2,42	1,50 $\pm$ 1,28
Базофіли, % // basophils, %	2,14 $\pm$ 1,86	2,25 $\pm$ 1,43	1,71 $\pm$ 1,40
Лімфоцити, % // lymphocytes, %	17,39 $\pm$ 12,20	14,88 $\pm$ 7,74	17,68 $\pm$ 13,26
Моноцити, % // monocytes, %	5,73 $\pm$ 3,16	4,89 $\pm$ 3,45	5,86 $\pm$ 4,23
ШОЕ, мм/ч // ESR, mm/h	4,75 $\pm$ 4,43	4,74 $\pm$ 2,41	3,22 $\pm$ 2,36

Показники біохімічного аналізу крові хворих на СП / parameters of biochemical blood test in PV patients

Показник / parameters	Показники біохімічного аналізу крові хворих на СП / parameters of biochemical blood test in PV patients		
	із радіаційним анамнезом, n = 16 with radiation anamnesis, n = 16		без радіаційного анамнезу, n = 41 without radiation anamnesis, n = 41
	без тромбозів, n = 12	із тромбозами, n = 4	без тромбозів, n = 26
Цукор, ммоль/л // sugar, mmol/l	5,00 $\pm$ 0,83	5,03 $\pm$ 0,37	4,97 $\pm$ 2,01
Холестерин, ммоль/л // cholesterol, mmol/l	—	—	4,22 $\pm$ 1,13
ЛДГ, ОД/л // LDH, U/l	442,91 $\pm$ 147,97	437,50 $\pm$ 206,60	405,23 $\pm$ 205,57
Еритропоетин, мОд/мл // Erythropoietin, mU/ml	1,70 $\pm$ 2,29	2,99 $\pm$ 3,39	4,06 $\pm$ 7,03

Примітки \* –  $p < 0,05$  між середніми значеннями показника ПК пацієнтів із тромбозом та без нього в одній групі відповідно до радіаційного анамнезу;

§ –  $p < 0,05$  між середніми значеннями показника ПК пацієнтів із однаковим статусом відповідно до наявності або відсутності тромбозів в різних групах згідно до радіаційного анамнезу;

\*\* –  $p = 0,057$  між середніми значеннями показника ПК пацієнтів із тромбозом та без нього в одній групі відповідно до радіаційного анамнезу.

Notes. \* –  $p < 0,05$  between mean values of PV patients with and without thromboses in the same groups according to radiation history;

§ –  $p < 0,05$  between mean values of PV patients with the same status according to thrombotic anamnesis in the different groups according to radiation history;

\*\* –  $p = 0,057$  between mean values of PV patients with and without thromboses in the same groups according to radiation history.

**Таблиця 2**  
Результати дослідження периферійної крові хворих на ЕТ

**Table 2**  
Results of the study of peripheral blood of patients with ET

Показник / parameters	Показники загальноклінічного аналізу крові хворих на ЕТ / parameters of total blood test in ET patients		
	із радіаційним анамнезом, n = 6 with radiation anamnesis, n = 6		без радіаційного анамнезу, n = 37 without radiation anamnesis, n = 37
	без тромбозів, n = 3	із тромбозами, n = 3	без тромбозів, n = 26
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$ // erythrocytes, $\times 10^{12}/л$	4,67 $\pm$ 0,53	4,60 $\pm$ 0,30	4,72 $\pm$ 0,63
Гемоглобін, г/л // hemoglobin, g/l	146,50 $\pm$ 9,19 *	125,33 $\pm$ 4,16	139,00 $\pm$ 14,12
Гематокрит, % / hematocrit, %	44,00 $\pm$ 1,09	40,00 $\pm$ 1,50	43,72 $\pm$ 4,98
Ретикулоцити, % / reticulocytes, %	0	0	0
MCV, фл / MCV, fl	87,90 $\pm$ 0,48	85,50 $\pm$ 0,70	84,32 $\pm$ 10,53
Тромбоцити, $\times 10^9/л$ // thrombocytes, $\times 10^9/л$	849,50 $\pm$ 290,62	873,33 $\pm$ 298,87	833,70 $\pm$ 292,40
Лейкоцити, $\times 10^9/л$ // leukocytes, $\times 10^9/л$	11,29 $\pm$ 0,71	10,30 $\pm$ 2,13	9,62 $\pm$ 2,17
Бласти, % // blast cell, %	0	0	0
Промієлоцити, % // promyelocyte, %	0	0	0
Мієлоцити, % // myelocyte, %	0	0	0
Метамієлоцити, % // metamyelocyte, %	0	0	0
Палички, % // bound neutrophil, %	2,50 $\pm$ 3,53	2,00 $\pm$ 0,18	3,13 $\pm$ 2,41
Сегменти, % // segmented neutrophils, %	63,60 $\pm$ 2,26	74,55 $\pm$ 7,70	62,07 $\pm$ 14,23
Еозинофіли, % // eosinophils, %	3,05 $\pm$ 2,75	4,00 $\pm$ 0,21	3,17 $\pm$ 2,10
Базофіли, % // basophils, %	0,18 $\pm$ 0,11	2,25 $\pm$ 1,76	0,93 $\pm$ 1,18
Лімфоцити, % // lymphocytes, %	24,60 $\pm$ 0,84	8,50 $\pm$ 10,60	20,15 $\pm$ 9,37
Моноцити, % // monocytes, %	6,17 $\pm$ 3,06	12,00 $\pm$ 14,14	6,21 $\pm$ 2,74
ШОЕ, мм/ч // ESR, mm/h	5,00 $\pm$ 2,15	13,00 $\pm$ 2,82	7,50 $\pm$ 7,43

**Показники біохімічного аналізу крові хворих на ЕТ / parameters of biochemical blood test in ET patients**

Показник / parameters	Показники біохімічного аналізу крові хворих на ЕТ / parameters of biochemical blood test in ET patients		
	із радіаційним анамнезом, n = 6 with radiation anamnesis, n = 6		без радіаційного анамнезу, n = 10 without radiation anamnesis, n = 10
	без тромбозів, n = 3	із тромбозами, n = 3	без тромбозів, n = 7
Цукор, ммоль/л // sugar, mmol/l	5,40 $\pm$ 1,55	4,80 $\pm$ 1,11	6,05 $\pm$ 4,07
Холестерин, ммоль/л // cholesterol, mmol/l	6,10 $\pm$ 1,41	4,28 $\pm$ 1,16	5,66 $\pm$ 2,54
ЛДГ, ОД/л // LDH, U/l	475,00 $\pm$ 101,11	374,00 $\pm$ 172,53	280,55 $\pm$ 66,59

Примітки. \* –  $p < 0,05$  між середніми значеннями показника ПК пацієнтів із тромбозом та без нього в одній групі відповідно до радіаційного анамнезу.

§ –  $p < 0,05$  між середніми значеннями показника ПК пацієнтів із однаковим статусом відповідно до наявності або відсутності тромбозів в різних групах згідно до радіаційного анамнезу;

\*\* –  $p = 0,087$  між середніми значеннями показника ПК пацієнтів із тромбозом та без нього в одній групі відповідно до радіаційного анамнезу.

Notes. \* –  $p < 0,05$  between mean values of PB patients with and without thromboses in the same groups according to radiation history;

§ –  $p < 0,05$  between mean values of PB patients with the same status according to thrombotic anamnesis in the different groups according to radiation history;

\*\* –  $p = 0,087$  between mean values of PB patients with and without thromboses in the same groups according to radiation history.





**Таблиця 3**  
Результати дослідження показників периферійної крові хворих на ПМФ  
**Table 3**  
Results of the study of peripheral blood of patients with PMF

Показник / parameters	Показники загальноклінічного аналізу крові хворих на ПМФ / parameters of total blood test in PMF patients			
	із радіаційним анамнезом, n = 18 with radiation anamnesis, n = 18	із тромбозами, n = 4	без тромбозів, n = 17	із тромбозами, n = 5
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$ // erythrocytes, $\times 10^{12}/л$	3,91 $\pm$ 0,98	3,37 $\pm$ 0,71	3,88 $\pm$ 1,30	4,00 $\pm$ 0,79
Гемоглобін, г/л // hemoglobin, g/l	110,81 $\pm$ 33,59	89,00 $\pm$ 18,35	110,88 $\pm$ 35,61	117,00 $\pm$ 10,50
Гематокрит, % / hematocrit, %	42,63 $\pm$ 6,46	32,25 $\pm$ 10,96	39,10 $\pm$ 9,79	36,80 $\pm$ 7,15
Ретикулоцити, % / reticulocytes, %	0	0	0	0
MCV, фл / MCV, fl	87,60 $\pm$ 4,31	81,33 $\pm$ 6,11	85,57 $\pm$ 2,47	89,50 $\pm$ 5,84
Тромбоцити, $\times 10^9/л$ // thrombocytes, $\times 10^9/л$	325,45 $\pm$ 273,36	424,00 $\pm$ 279,67	638,75 $\pm$ 347,68 §	1243,00 $\pm$ 80,61 *§
Лейкоцити, $\times 10^9/л$ // leukocytes, $\times 10^9/л$	10,44 $\pm$ 7,67	7,35 $\pm$ 3,90	12,50 $\pm$ 4,49	26,10 $\pm$ 3,04 *§
Бласти, % // blast cell, %	1,0 $\pm$ 2,98	0	0,17 $\pm$ 0,72	0
Промієлоцити, % // promyelocyte, %	0,14 $\pm$ 0,53	0	0,29 $\pm$ 0,98	0,20 $\pm$ 0,44
Мієлоцити, % // myelocyte, %	2,14 $\pm$ 3,77	0	0,10 $\pm$ 0,26	0,20 $\pm$ 0,37
Метамієлоцити, % // metamyelocyte, %	2,42 $\pm$ 5,65	0	4,19 $\pm$ 6,43	1,00 $\pm$ 1,41
Палички, % // bound netrofile, %	8,16 $\pm$ 6,99	4,50 $\pm$ 6,45	66,81 $\pm$ 13,52	83,00 $\pm$ 10,13
Сегменти, % // segmented neutrophils, %	55,81 $\pm$ 14,42	64,42 $\pm$ 16,91	1,37 $\pm$ 0,74	5,00 $\pm$ 0,50
Еозинофіли, % // eosinophils, %	1,36 $\pm$ 1,12	3,33 $\pm$ 1,52	0,57 $\pm$ 0,53	2,00 $\pm$ 0,41
Базофіли, % // basophils, %	0,37 $\pm$ 0,51	0	17,37 $\pm$ 9,18	12,01 $\pm$ 10,12
Лімфоцити, % // lymphocytes, %	19,54 $\pm$ 12,93	26,45 $\pm$ 15,68	5,68 $\pm$ 3,51	10,00 $\pm$ 11,41
Моноцити, % // monocytes, %	5,63 $\pm$ 3,04	4,83 $\pm$ 4,07	15,00 $\pm$ 13,98	11,13 $\pm$ 12,95
ШОЕ, мм/ч // ESR, mm/h	17,63 $\pm$ 16,68	22,00 $\pm$ 18,81		

Показник / parameters	Показники біохімічного аналізу крові хворих на ПМФ / parameters of biochemical blood test in PMF patients	
	із радіаційним анамнезом, n = 6 with radiation anamnesis, n = 6	без радіаційного анамнезу, n = 10 without radiation anamnesis, n = 10
Цукор, ммоль/л // sugar, mmol/l	5,65 $\pm$ 1,56	4,68 $\pm$ 0,34
Холестерин, ммоль/л // cholesterol, mmol/l	4,20 $\pm$ 0,60	4,01 $\pm$ 1,40
ЛДГ, ОД/л // LDH, U/l	698,72 $\pm$ 322,96	1087,00 $\pm$ 574,49

Примітки \* – p<0,05 між середніми значеннями показника ПК пацієнтів із тромбозом та без нього в одній групі відповідно до радіаційного анамнезу;

§ – p<0,05 між середніми значеннями показника ПК пацієнтів із однаковим статусом відповідно до наявності або відсутності тромбозів в різних групах згідно до радіаційного анамнезу;

Notes. \* – p < 0.05 between mean values of PB patients with and without thromboses in the same groups according to radiation history;

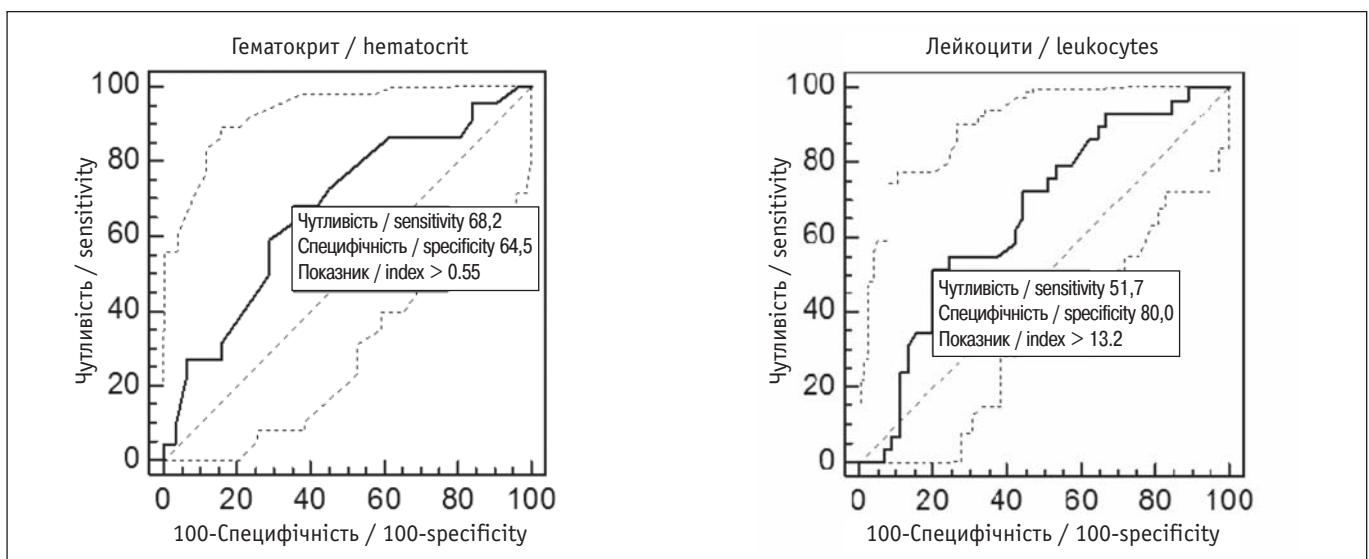
§ – p < 0.05 between mean values of PB patients with the same status according to thrombotic anamnesis in the different groups according to radiation history.

Встановлено, що серед показників загального та біохімічного аналізу ПК, виключно гематокрит, лейкоцити та загальний холестерин мають статистично значущу дискримінаційну цінність для прогнозування виникнення тромбозів у контрольній групі хворих на СП. Предиктивне значення щодо розвитку тромбозів при спонтанній СП для гематокриту становить  $> 55\%$  (ППК = 0,67; 95 % ДІ = 0,53–0,79,  $p = 0,023$ ), лейкоцитів –  $> 13,2 \cdot 10^9/\text{л}$  (ППК = 0,66; 95 % ДІ = 0,54–0,76,  $p = 0,011$ ), та характеризується середнім рівнем прогностичної ефективності (рис. 1). Загальний холестерин  $> 5,7$  ммоль/л у хворих на СП без радіаційного анамнезу є показником, що відповідає прогностичному маркеру з відмінною прогностичною потужністю (ППК = 0,92; 95 % ДІ = 0,72–0,99,  $p < 0,0001$ ) щодо виникнення судинних подій. Предиктивним щодо розвитку тромбозів у пацієнтів з СП, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, виявився такий показник, як кількість тромбоцитів  $\leq 440,0 \cdot 10^9/\text{л}$  (ППК = 0,84; 95 % ДІ = 0,60–0,97,  $p = 0,0002$ ), для якого є характерним дуже добрий рівень прогностичної ефективності (рис. 2). Операційні характеристики ефективності показників загальноклінічного аналізу крові для прогнозування розвитку тромбозів у хворих на СП без радіаційного анамнезу та з ним представлено в табл. 4 та 5, відповідно.

Порівняно площі під ROC-кривими дискримінаційних значень гематокриту, тромбоцитів, лейкоцитів, які розраховано для хворих на СП із радіаційним анамнезом та без нього. Площа під ROC-кривою застосування показника “гематокрит  $> 55\%$ ”

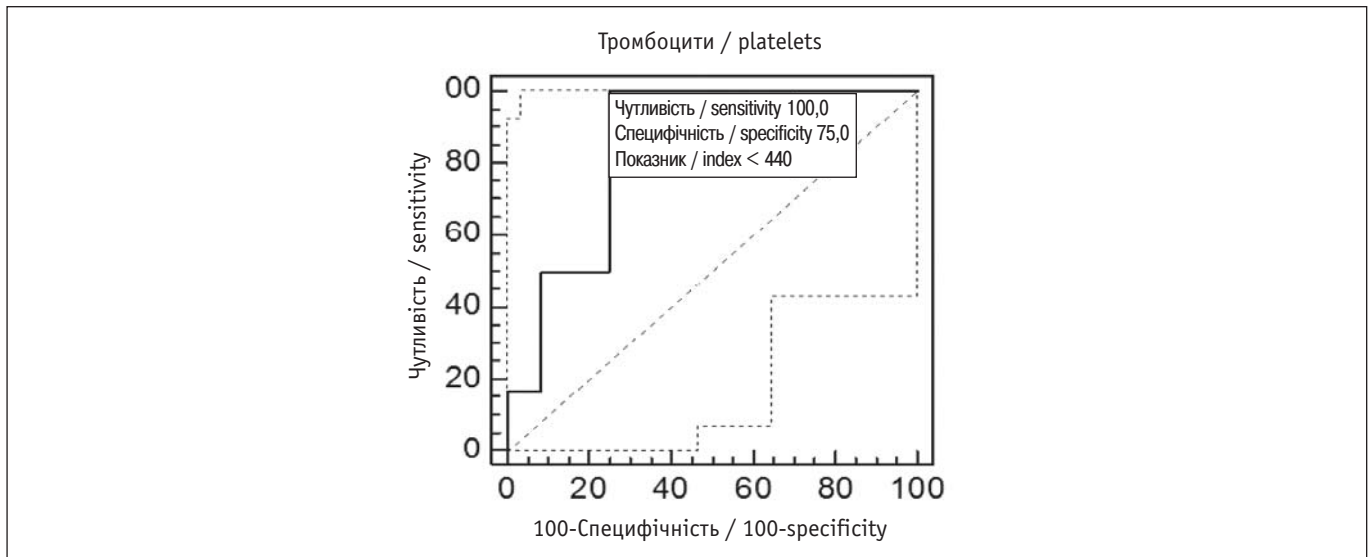
It was established that among parameters of total and biochemical analysis of PV only a hematocrit, white blood cell count and total cholesterol serum content do have a statistically significant discriminatory value for thrombotic prediction in the control group of patients with PV. The predictive value for the development of thromboses in PV for hematocrit is  $> 55\%$  (AUC = 0.67; 95 % CI = 0.53–0.79,  $p = 0.023$ ), leukocytes –  $> 13.2 \cdot 10^9/\text{l}$  (AUC = 0.66, 95 % CI = 0.54–0.76,  $p = 0.011$ ), and is characterized by an average level of predictive efficiency (Fig. 1). Total cholesterol  $> 5.7$  mmol/l in PV patients without radiation history is an indicator of vascular events, with excellent prognostic predictive capacity (AUC = 0.92; 95 % CI = 0.72–0.99,  $p < 0.0001$ ). The predictive for the development of thromboses in PV patients affected by the Chernobyl NPP accident indicator was thrombocytosis  $\leq 440.0 \cdot 10^9/\text{l}$  (AUC = 0.84; 95 % CI = 0.60–0.97,  $p = 0.0002$ ) which is featured by a very good value of prognostic efficiency (Fig. 2). The operating characteristics of efficiency indexes of blood tests to predict the development of thromboses in PV patients without radiation history and with it presented in Table 4 and 5 respectively.

It was compared to the area under the ROC-curves of discriminatory values of hematocrit, platelets, white blood cells, which are intended for patients with the radiation history and without it. The areas under the ROC-curve of target “hematocrit  $> 55\%$ ”



**Рисунок 1.** Характеристична крива показника гематокрит (зліва) та лейкоцити (справа) для прогнозу тромботичних ускладнень у контрольній групі хворих на СП

**Figure 1.** The characteristic curve of hematocrit (left) and leukocytes (right) parameter for prognosis of thrombotic complications in the control group of patients with PV



**Рисунок 2.** Характеристична крива показника тромбоцити для прогнозу тромботичних ускладнень в основній групі хворих на СП

**Figure 2.** The characteristic curve of platelets parameter for prognosis of thrombotic complications in the main group of patients with PV

( $p = 0,800$ ) та “лейкоцити  $> 13,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ” ( $p = 0,831$ ) для прогнозування тромбозів однакова в основній та контрольній групі хворих на СП. Проте виявлено різницю між ППК маркера “тромбоцити  $\leq 440,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ” в основній та контрольній групі хворих на СП ( $p = 0,0004$ ). Тому застосування такого показника ППК як “тромбоцити  $\leq 440,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ” для оцінки ризику тромбозу є доречним виключно у хворих на СП із радіаційним анамнезом, а “гематокрит  $> 55\%$ ” та “лейкоцити  $> 13,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ” – у пацієнтів, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС і в осіб, що зазнали впливу ІР виключно в межах природнього радіаційного фону.

У контрольній групі хворих на ЕТ серед показників ППК добрий рівень дискримінаційної цінності (ППК = 0,72; 95 % ДІ = 0,56–0,86,  $p = 0,019$ ) (табл. 6) для прогнозування виникнення тромбозів має лейкоцитоз  $> 10,0 \cdot 10^9/\text{л}$  (рис. 3). За радіаційно-асоційованою ЕТ дискримінаційне значення для прогнозування судинних ускладнень жодного з показників ППК не виявлено (табл. 7).

При порівнянні ППК дискримінаційного значення лейкоцитів між основною та контрольною групами хворих на ЕТ різниці не виявлено ( $p = 0,509$ ). Таким чином, фактор “лейкоцити  $> 10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ” може застосовуватись як у пацієнтів, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, так і у хворих, що зазнали впливу ІР виключно в межах природнього радіаційного фону.

У хворих на спонтанний та радіаційно-асоційований ПМФ жоден із показників загальноклінічного

( $p = 0,800$ ) and “leukocytes  $> 13.2 \cdot 10^9/\text{l}$ ” ( $p = 0.831$ ) for the prediction of thromboses in the main and control group of patients with PV are same. However, the differences found between the AUC of “platelets  $\leq 440.0 \cdot 10^9/\text{l}$ ” in the main and control group PV patients ( $p = 0.0004$ ). Therefore, the use such PB index as “ $\leq 440.0 \cdot 10^9$  platelets/l” for the thromboses risk assessment is appropriate only in PV patients with a history of radiation, “hematocrit  $> 55\%$ ”, “leukocytes  $> 13.2 \cdot 10^9/\text{l}$ ” – in patients who suffered from the Chernobyl accident and the persons affected by IR exclusively within the natural background radiation.

In the control group of patients with ET among the parameters of PB, the leukocytosis  $> 10.0 \cdot 10^9/\text{l}$  has good discrimination value (AUC=0.72; 95 % CI = 0.56–0.86,  $p = 0.019$ ) (Table 6) for prediction of thromboses (Fig. 3). The discriminatory predicting value for vascular complications of PB parameters in radiation-associated ET was not detected (Table 7).

When comparing the areas under ROC-curves of discriminatory leukocytes value ( $p = 0.509$ ) the main and the control group of patients with ET difference was not found. Thus the factor of “ $> 10.0 \cdot 10^9$  leukocytes/l” can be used in patients who suffered from the Chernobyl accident and in persons affected by IR exclusively within the natural background radiation.

In patients with spontaneous and radiation-associated PMF none of the total and biochemical

Таблиця 4

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

Table 4

Operating characteristics of the efficiency of parameters of the total blood test for the prediction of thromboses in patients with PV without radiation history

Показник / parameter	Значення (95% ДІ) / value (95 % CI)									
	гематокрит ≥ 55,0%	лейкоцити ≥ 13,2·10 <sup>9</sup> /л	еритроцити ≤ 4,8·10 <sup>12</sup> /л	гемоглобін ≤ 158,0 г/л	тромбоцити > 687,0·10 <sup>9</sup> /л	загальний холестерин ≥ 5,7 ммоль/л	цукор крові ≥ 4,4 ммоль/л	ЛДГ > 359 Од/л	еритропоетин ≤ 1,24 мОд/мл	LDH > 359 U/l
Площа під ROC-кривою Area under ROC-curve	0,67 (0,53–0,79)	0,66 (0,54–0,76)	0,51 (0,39–0,64)	0,50 (0,37–0,62)	0,50 (0,37–0,62)	0,92 (0,72–0,99)	0,57 (0,38–0,74)	0,50 (0,37–0,62)	0,68 (0,31–0,88)	
p	0,023	0,011	0,831	0,970	0,999	<0,0001	0,496	0,999	0,931	
Чутливість Sensitivity	68,2 (45,1–86,1)	51,7 (32,5–70,6)	8,0 (1,0–26,0)	11,1 (2,4–29,2)	34,6 (17,2–55,7)	100 (15,8–100)	66,7 (34,9–90,1)	80,0 (51,9–95,7)	83,3 (35,9–99,6)	
Специфічність Specificity	64,5 (45,4–80,8)	80,0 (65,4–90,4)	100 (91,6–100)	92,86 (80,5–98,5)	83,7 (69,3–93,2)	90,0 (68,3–98,8)	57,9 (33,5–79,7)	29,6 (13,8–50,2)	53,2 (26,6–78,7)	
ПЦПР / PVPR	57,7 (36,9–76,9)	62,5 (40,1–81,6)	100 (15,8–100)	50,0 (9,4–90,6)	56,3 (29,0–80,9)	50,0 (3,9–96,1)	50,0 (24,7–75,3)	38,7 (21,8–57,8)	41,7 (15,2–72,3)	
ПЦНР / PVNR	74,1 (53,7–88,9)	72,0 (57,3–83,9)	64,6 (51,8–76,1)	61,9 (48,8–73,9)	67,9 (53,7–80,1)	100 (81,5–100)	73,3 (44,9–92,2)	72,7 (37,3–94,6)	88,9 (48,9–99,8)	

Таблиця 5

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

Table 5

Operating characteristics of the efficiency of parameters of the total blood test for the prediction of thromboses in patients with PV with radiation history

Показник / parameter	Значення (95% ДІ) / value (95 % CI)							
	гематокрит > 55,0%	лейкоцити > 12,8·10 <sup>9</sup> /л	еритроцити > 7,3·10 <sup>12</sup> /л	гемоглобін > 195,0 г/л	тромбоцити <= 440,0·10 <sup>9</sup> /л	цукор крові > 4,4 ммоль/л	ЛДГ <= 301 Од/л	еритропоетин > 3,72 мОд/мл
hematocrit > 55.0 %	leukocytes > 12.8·10 <sup>9</sup> /l	erythrocytes > 7.3·10 <sup>12</sup> /l	hemoglobin > 195.0 g/l	thrombocytes <= 440.0·10 <sup>9</sup> /l	sugar > 4.4 mmol/l	LDH <= 301 U/l	erythropoietin > 3.72 mU/ml	
Площа під ROC-кривою Area under ROC-curve	0,62 (0,34–0,85)	0,69 (0,44–0,87)	0,61 (0,35–0,82)	0,61 (0,35–0,83)	0,84 (0,60–0,97)	0,53 (0,19–0,85)	0,77 (0,49–0,94)	0,53 (0,23–0,81)
p	0,400	0,129	0,497	0,493	0,0002	0,881	0,092	0,889
Чутливість Sensitivity	100 (54,1–100)	83,3 (35,9–99,6)	33,3 (4,3–77,7)	50,0 (11,8–88,2)	100 (54,1–100)	100 (15,8–100)	66,67 (9,4–99,2)	50,0 (6,8–93,2)
Специфічність Specificity	44,4 (13,7–78,8)	62,2 (38,6–90,9)	100 (73,5–100)	81,8 (48,2–97,7)	75,0 (42,8–94,5)	28,5 (3,7–71,0)	83,3 (51,6–97,9)	87,5 (47,3–99,7)
ПЦПР / PVPR	54,5 (23,4–83,3)	55,6 (21,2–86,3)	100 (15,8–100)	60,0 (11,0–96,5)	66,7 (29,9–92,5)	28,6 (3,7–71,0)	50,0 (3,9–96,1)	66,7 (9,4–99,2)
ПЦНР / PVNR	100 (39,8–100)	90,0 (53,0–99,8)	75,0 (47,6–92,7)	75,0 (42,8–94,5)	100 (66,4–100)	100 (15,8–100)	90,9 (58,7–99,8)	77,8 (40,0–97,2)

Таблиця 6

Операційні характеристики ефективності показників загальноклінічного аналізу крові для прогнозування розвитку тромбозів у хворих на ЕТ без радіаційного анамнезу

Table 6

Operating characteristics of the efficiency of parameters of the total blood test for the prediction of thromboses in patients with ET without radiation history

Показник / parameter	Значення (95% ДІ) / value (95 % CI)															
	гематокрит > 44,7 %	лейкоцити > 10,0·10 <sup>9</sup> /л	еритроцити > 4,73·10 <sup>12</sup> /л	гемоглобін ≤ 152,0 г/л	тромбоцити > 780,0·10 <sup>9</sup> /л	загальний холестерин ≥ 3,6 ммоль/л	цукор крові > 4,4 ммоль/л	ЛДГ ≤ 301 Од/л	гематокрит > 44,7 %	лейкоцити > 10,0·10 <sup>9</sup> /л	еритроцити > 4,73·10 <sup>12</sup> /л	гемоглобін ≤ 152,0 г/л	тромбоцити > 780,0·10 <sup>9</sup> /л	cholesterol ≥ 3.6 mmol/l	sugar > 4.4 mmol/l	LDH ≤ 301 U/l
Площа під ROC-кривою Area under ROC-curve	0,79 (0,56–0,93)	0,72 (0,56–0,86)	0,62 (0,44–0,77)	0,54 (0,37–0,70)	0,77 (0,60–0,89)	0,66 (0,22–0,95)	0,62 (0,29–0,88)	0,53 (0,20–0,83)	0,119	0,019	0,248	0,675	0,074	0,540	0,516	0,930
p	100 (47,8–100)	83,3 (51,6–97,9)	72,7 (39,0–94,0)	91,7 (61,5–99,8)	90,9 (58,7–99,8)	33,3 (0,8–90,6)	66,7 (9,4–99,2)	50,0 (1,3–98,7)								
Чутливість Sensitivity	62,5 (35,4–84,8)	69,2 (48,2–85,7)	56,0 (34,9–75,6)	23,1 (9,0–43,6)	62,7 (42,4–80,6)	100 (29,2–100)	75,0 (34,9–96,2)	87,5 (47,3–99,7)								
Специфічність Specificity	45,5 (16,7–76,6)	52,9 (27,8–77,0)	42,1 (19,7–67,2)	35,5 (19,0–55,0)	50,0 (27,2–72,8)	100 (2,5–100)	50,0 (3,9–96,1)	50,0 (1,3–98,7)								
ПЦПР / PVPR	100 (69,2–100)	85,7 (63,7–97,0)	82,4 (56,6–96,2)	85,7 (42,1–99,6)	94,4 (72,7–99,9)	60,0 (14,7–94,7)	85,7 (42,1–99,6)	87,5 (47,3–99,7)								



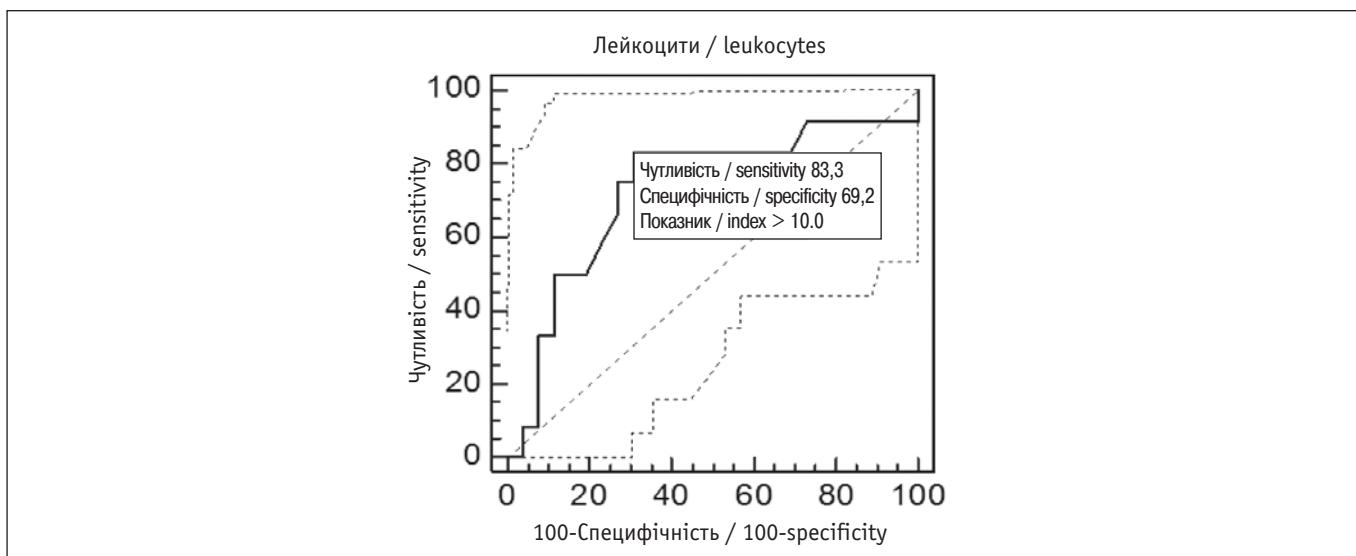
**Таблиця 7**

Операційні характеристики ефективності показників загальноклінічного аналізу крові для прогнозування розвитку тромбозів у хворих на ЕТ із радіаційним анамнезом

**Table 7**

Operating characteristics of the efficiency of parameters of the total blood test for the prediction of thromboses in patients with ET with radiation history

Показник / parameter	Значення (95% ДІ) / value (95 % CI)							
	гематокрит > 40,0 % hematocrit > 40.0 %	лейкоцити > 7,9·10 <sup>9</sup> /л leukocytes > 7.9·10 <sup>9</sup> /l	еритроцити ≤ 4,9·10 <sup>12</sup> /л erythrocytes ≤ 4.9·10 <sup>12</sup> /l	гемоглобін ≤ 130,0 г/л hemoglobin ≤ 130.0 g/l	тромбоцити > 620,0·10 <sup>9</sup> /л thrombocytes > 620.0·10 <sup>9</sup> /l	цукор крові ≥ 4,4 ммоль/л sugar ≥ 4.4 mmol/l	ЛДГ ≤ 301 Од/л LDH ≤ 301 U/l	холестерин ≤ 3,6 ммоль/л cholesterol ≤ 3.6 mmol/l
Площа під ROC-кривою Area under ROC-curve	0,50 (0,09–0,90)	0,50 (0,09–0,90)	0,58 (0,13–0,94)	0,99 (0,47–0,99)	0,50 (0,09–0,90)	0,53 (0,19–0,85)	0,77 (0,49–0,94)	0,66 (0,22–0,95)
p	1,000	1,000	0,844	0,093	1,000	0,881	0,092	0,540
Чутливість Sensitivity	50,0 (1,3–98,7)	66,7 (9,4–99,2)	100 (29,2–100)	100 (15,8–100)	100 (29,2–100)	100 (15,8–100)	66,67 (9,4–99,2)	33,3 (0,8–90,6)
Специфічність Specificity	33,3 (0,8–90,6)	0,0 (0,6–90,9)	50,0 (1,3–98,7)	100 (15,8–100)	0,0 (0,0–84,2)	28,5 (3,7–71,0)	83,3 (51,6–97,9)	100 (29,2–100)
ПЦПР / PVPR	33,3 (0,8–90,6)	50,0 (3,9–96,1)	66,7 (4,0–99,8)	100 (29,1–100)	60,0 (14,7–94,7)	28,6 (3,7–71,0)	50,0 (3,9–96,1)	100 (2,5–100)
ПЦНР / PVNR	50,0 (0,04–100)	0,0 (0,0–97,5)	50,0 (1,3–98,7)	100 (15,8–100)	0,0 (0,0–97,5)	100 (15,8–100)	90,9 (58,7–99,8)	60,0 (14,7–94,7)



**Рисунок 3.** Характеристична крива показника лейкоцити для прогнозу тромботичних ускладнень у контрольній групі хворих на ЕТ

**Figure 3.** The characteristic curve of leukocytes parameter for prognosis of thrombotic complications in the control group of patients with ET

та біохімічного аналізу ПК не підтвердив своєї дискримінаційної цінності для прогнозування тромботичних подій (табл. 8 та 9, відповідно).

Аналіз ROC-кривих дозволив визначити оптимальні для прогнозування виникнення судинних ускладнень рівні показників ПК, відповідно до яких проведено подальше дослідження їх ролі у формуванні набутого тромбофілічного стану при СП та ЕТ.

Порівняно розповсюдженість тромбозів у контрольній групі хворих на СП з гематокритом ( $n = 53$  осіб) понад та менше 55 %, а також рівнем лейкоцитів ( $n = 67$  осіб) вище та нижче  $13,2 \cdot 10^9/\text{л}$ . В основній групі пацієнтів з СП ( $n = 18$  осіб) порівняно частоту тромбозів у осіб з рівнем тромбоцитів понад та менше  $440 \cdot 10^9/\text{л}$ . Зв'язок між рівнем лейкоцитів понад  $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$  та частотою тромбозів визначено і в контрольній групі хворих на ЕТ ( $n = 37$ ).

Більша частота тромбозів спостерігається в контрольній групі хворих на СП, які мають рівень гематокриту понад 55 % (15 з 26 осіб проти 7 з 27 осіб;  $p = 0,026$ ), або лейкоцитів понад  $13,2 \cdot 10^9/\text{л}$  (16 з 29 осіб проти 9 з 38 осіб;  $p = 0,011$ ) у порівнянні з пацієнтами з нижчим їх рівнем. Ризик розвитку тромбозів, який асоціюється з рівнем гематокриту  $> 55$  % та кількістю лейкоцитів  $> 13,2 \cdot 10^9/\text{л}$  у контрольній групі хворих на СП становить 2,2 (95 % ДІ = 1,0–4,6) і 2,3 (95 % ДІ = 1,2–4,4) відповідно. Також підтверджено, що в основній групі пацієнтів з СП більша частота судинних подій (6 з 9 осіб проти 0 з 9 осіб;  $p = 0,009$ ) визначається в осіб із кількістю тромбо-

PB analysis confirmed its discriminatory value for predicting vascular events (Tables 8 and 9 respectively).

The analysis of ROC-curves allowed determining optimal for the prediction of vascular complications levels of PB parameters, in accordance with which was conducted a further investigation of their role in formation thrombophilic state at PV and ET.

Prevalence of thromboses was compared in the control group of PV patients with hematocrit ( $n = 53$ ) more and less than 55 %, with the level of leukocytes ( $n = 67$ ) above and below  $13.2 \cdot 10^9/\text{l}$ . In the main group of PV patients ( $n = 18$ ) frequency of thromboses was compared in persons with platelet count more and less than  $440 \cdot 10^9/\text{l}$ . The relationship between the level of leukocytes over  $10.0 \cdot 10^9/\text{l}$  and the thromboses was determined in the control group of patients with ET ( $n = 37$ ).

The predominance of thrombotic frequency was observed in the control group of PV patients with hematocrit levels of over 55 % (15 of 26 people against 7 of 27 people;  $p = 0.026$ ), or white blood cells more than  $13.2 \cdot 10^9/\text{l}$  (16 of 29 people against 9 of 38 people;  $p=0.011$ ) in comparison with patients with lower their level. The risk of thromboses, which is associated with the level of hematocrit  $> 55$  % and the number of leukocytes  $> 13.2 \cdot 10^9/\text{l}$  in the control group of PV patients is 2.2 (95 % CI = 1.0–4.6) and 2.3 (95 % CI = 1.2–4.4) respectively. Confirmed that the greater prevalence of vascular events (6 of 9 people against



**Таблиця 8**  
Операційні характеристики ефективності показників загальноклінічного аналізу крові для прогнозування розвитку тромбозів у хворих на ПМФ без радіаційного анамнезу

**Table 8**  
Operating characteristics of the efficiency of parameters of the total blood test for the prediction of thromboses in patients with PMF without radiation history

Показник / parameter	Значення (95% ДІ) / value (95 % CI)							
	гематокрит ≤ 38,0 % hematocrit ≤ 38.0 %	лейкоцити > 11,6·10 <sup>9</sup> /л leukocytes > 11.6·10 <sup>9</sup> /l	еритроцити > 3,4·10 <sup>12</sup> /л erythrocytes > 3.4·10 <sup>12</sup> /l	гемоглобін > 83,0 г/л hemoglobin > 83.0 g/l	тромбоцити > 1153,0·10 <sup>9</sup> /л thrombocytes > 1153.0·10 <sup>9</sup> /l	загальний холестерин ≥ 3,6 ммоль/л cholesterol ≥ 3.6 mmol/l	цукор крові ≥ 4,5 ммоль/л sugar ≥ 4.5 mmol/l	ЛДГ ≤ 1230 Од/л LDH ≤ 1230 U/l
Площа під ROC-кривою Area under ROC-curve	0,58 (0,24–0,86)	0,75 (0,39–0,95)	0,50 (0,19–0,80)	0,51 (0,23–0,78)	0,99 (0,69–0,99)	0,66 (0,22–0,95)	0,65 (0,23–0,93)	0,60 (0,20–0,83)
ρ	0,688	0,349	1,000	0,935	0,890	0,540	0,531	0,658
Чутливість Sensitivity	75,0 (19,4–99,0)	100 (15,8–100)	50,0 (1,3–98,7)	100 (39,8–100)	100 (15,8–100)	33,3 (0,8–90,6)	100 (15,8–100)	100 (29,2–99,2)
Специфічність Specificity	66,7 (22,3–95,7)	37,5 (8,5–75,5)	22,2 (2,8–60,0)	22,2 (2,8–60,0)	100 (63,1–100)	100 (29,2–100)	40,0 (5,3–85,3)	40,0 (5,3–85,3)
ПЦПР / PVPR	60,0 (14,7–94,7)	28,6 (3,7–71,0)	12,5 (0,3–52,7)	36,4 (10,9–69,2)	100 (15,8–100)	100 (2,5–100)	40,0 (5,3–85,3)	40,0 (5,3–85,3)
ПЦНР / PVNR	80,0 (22,8–99,8)	100 (29,2–100)	66,7 (4,0–99,8)	100 (2,5–100)	94,4 (63,1–100)	60,0 (14,7–94,7)	100 (15,8–100)	66,7 (9,4–99,2)

**Таблиця 9**  
Операційні характеристики ефективності показників загальноклінічного аналізу крові для прогнозування розвитку тромбозів у хворих на ПМФ із радіаційним анамнезом

**Table 9**  
Operating characteristics of the efficiency of parameters of the total blood test for the prediction of thromboses in patients with PMF without radiation history

Показник / parameter	Значення (95% ДІ) / value (95 % CI)							
	гематокрит ≤ 24,5 % hematocrit ≤ 24.5 %	лейкоцити ≤ 10,3·10 <sup>9</sup> /л leukocytes ≤ 10.3·10 <sup>9</sup> /l	еритроцити ≤ 4,9·10 <sup>12</sup> /л erythrocytes ≤ 4.9·10 <sup>12</sup> /l	гемоглобін ≤ 81,0 г/л hemoglobin ≤ 81.0 g/l	тромбоцити > 620,0·10 <sup>9</sup> /л thrombocytes > 620.0·10 <sup>9</sup> /l	цукор крові ≤ 4,5 ммоль/л sugar ≤ 4.5 mmol/l	ЛДГ > 518 Од/л LDH > 518 U/l	холестерин ≤ 4,0 ммоль/л cholesterol ≤ 4.0 mmol/l
Площа під ROC- кривою Area under ROC-curve	0,75 (0,24–0,98)	0,62 (0,34–0,85)	0,58 (0,13–0,94)	0,74 (0,44–0,93)	0,50 (0,09–0,90)	0,57 (0,31–0,80)	0,59 (0,29–0,84)	0,66 (0,25–0,94)
ρ	0,386	0,393	0,844	0,126	1,000	0,726	0,631	0,520
Чутливість Sensitivity	50,0 (1,3–98,7)	100 (39,8–100)	100 (29,2–100)	66,7 (9,4–99,2)	100 (29,2–100)	50,0 (6,8–93,2)	100 (15,8–100)	66,7 (9,4–99,6)
Специфічність Specificity	100 (29,2–100)	45,5 (16,7–76,6)	50,0 (1,3–98,7)	81,82 (48,2–97,7)	0,0 (0,0–84,2)	92,3 (64,0–99,8)	36,4 (10,9–69,2)	75,0 (19,4–99,4)
ПЦПР / PVPR	100 (2,5–100)	40,0 (11,1–75,5)	66,7 (4,0–99,8)	50,0 (3,9–96,1)	60,0 (14,7–94,7)	66,7 (4,0–99,8)	22,2 (2,8–60,0)	66,7 (9,4–99,2)
ПЦНР / PWNR	75,0 (19,4–99,4)	100 (39,8–100)	50,0 (1,3–98,7)	90,0 (55,5–99,7)	0,0 (0,0–97,5)	85,7 (57,2–98,2)	100 (47,8–100)	75,0 (19,4–99,4)

цитів менше  $440 \cdot 10^9/\text{л}$ , ніж у хворих із вищим їх рівнем.

При ЕТ превалювання частоти тромбозів спостерігається в контрольній групі пацієнтів, які мають рівень лейкоцитів понад  $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$  (9 з 18 осіб проти 2 з 19 осіб;  $p = 0,012$ ) у порівнянні з особами з нижчим їх рівнем. Тромбози у хворих на ЕТ без радіаційного анамнезу та кількістю лейкоцитів  $> 10,0 \cdot 10^9/\text{л}$  виникають у 4,7 рази (95 % ДІ = 1,2–19,1) частіше, ніж у пацієнтів із меншим їх значенням.

Результати, отримані нами, у цілому збігаються з даними інших авторів. Так, підтвердження зв'язку між збільшенням гематокриту та зростанням частоти тромбозів отримано в дослідженні СУТО-РV. Відповідно до нього, превалювання частоти тромбозів (10,9 проти 4,4 % випадків) та більший ризик їх виникнення, який дорівнює 2,69, спостерігаються у хворих на СП з гематокритом понад 45 %, ніж у пацієнтів з нижчим його рівнем [5].

Вплив лейкоцитозу на збільшення частоти тромбозів при СП та ЕТ підтверджено результатами численних досліджень. Зокрема, R. Landolfi та співавтори визначили, що при СП лейкоцитоз понад  $15 \cdot 10^9/\text{л}$  збільшував імовірність тромбозів протягом періоду клінічного спостереження пацієнтів в 2,84 рази [12]. При ЕТ лейкоцитоз у діапазоні від  $7,1 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$  сприяв зростанню ризику тромбозів у 2,21 рази, а рівень лейкоцитів понад  $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$  – в 3,27 рази [9].

Відповідно до результатів таких масштабних проспективних досліджень як ECLAP та рандомізованого клінічного аналізу РТ-1, асоціації між кількістю тромбоцитів та розвитком тромбозів у хворих з СП та ЕТ не підтверджено [9, 17], що дещо не узгоджується з отриманими нами даними. З іншого боку, роль тромбоцитів у патогенезі мікроvasкулярних оклюзій підтверджується поліпшенням циркуляції в артеріолах кінцівок, церебрального, коронарного русла та нормалізацією активації тромбоцитів у тих хворих на Рн-негативні МПН, яким проводилась профілактика кардіоваскулярних ускладнень ацетилсаліциловою кислотою, а не пероральними антикоагулянтами [7].

У дослідженні, яке проведено нами, дискримінаційною щодо розвитку тромбозів виявилась кількість тромбоцитів менше  $440 \cdot 10^9/\text{л}$  виключно у хворих на СП, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС. Ймовірне пояснення виявленому нами феномену полягає в тому, що переважно до основної групи хворих на СП включені особи, які перебували на стаціонарному лікуванні у клініці ННЦРМ, а конт-

0 of 9 people,  $p = 0.009$ ) determined in patients with platelet count less than  $440 \cdot 10^9/\text{л}$ .

The predominance of the frequency of thromboses in ET observed in the control group patients with WBC more than  $10.0 \cdot 10^9/\text{л}$  (9 of 18 vs. 2 of 19 persons;  $p = 0.012$ ) in comparison with those with lower their level. Thromboses in ET patients without radiation history and the level of WBC  $> 10.0 \cdot 10^9/\text{л}$  occur in 4.7 times (95 % CI = 1.2–19.1) more often than patients with less than their value.

The results obtained by us in general match those of other authors. Thus, the correlation between the increase in hematocrit and increasing frequency of thromboses in the study received СУТО-РV. According to it, the prevalence rate of thromboses (10.9 vs 4.4 % cases) and a greater risk of their occurrence, equal to 2.69 observed in patients with hematocrit more than 45 % than patients with lower levels of it [5].

Impact of the WBC in the increasing the frequency of thromboses in РV and ЕТ is confirmed by numerous studies. In particular, R. Landolfi and colleagues found that leukocytosis more than  $15 \cdot 10^9/\text{л}$  increased a likelihood of thromboses during a period of clinical observation of РV patients in 2.84 times [12]. In ЕТ leukocytosis in the range of  $7.1 \cdot 10^9/\text{л}$  to  $10.0 \cdot 10^9/\text{л}$  contributed to the growth risk of thromboses in 2.21 times, and the level of white blood cells over  $10.0 \cdot 10^9/\text{л}$  – in 3.27 times [9].

According to the results of large-scale prospective studies such as randomized clinical ECLAP and analysis of РТ-1, the association between the number of platelets and the development of thromboses in patients with РV and ЕТ is not confirmed [9, 17] that something is not consistent with the data obtained us. On the other hand, the role of platelets in the pathogenesis microvascular occlusions confirmed by improved circulation in arterioles of extremities, cerebral, coronary and normalization of platelet activation in Рн-negative МРN patients who underwent prophylaxis of cardiovascular complications by acetylsalicylic acid, but not oral anticoagulants [7].

In the our study has been found that discriminates for the development of thromboses exclusively in patients with РV, that suffered from the Chernobyl accident, was platelet count less than  $440 \cdot 10^9/\text{л}$ . Probable explanation of the phenomenon, which we found is that mostly of the main group РV patients were in-hospital patients from clinic of NRCRM and control group was

рольна група сформована, в першу чергу, з амбулаторних пацієнтів. Зазвичай внутрішньогоспітальні хворі підлягають більш інтенсивній терапії, ніж позагоспітальні. Тому, ймовірно, пацієнти основної групи, хворі на СП з тромбозами, на момент включення в дослідження отримували більш агресивну циторедуктивну та дезагрегантну терапію, що асоціюється зі зниженням кількості тромбоцитів.

Дискримінаційне значення показників ПК щодо розвитку тромбозів у хворих на ПМФ не підтверджено в нашому дослідженні. Це свідчить, про нецільність використання показників ПК для прогнозування виникнення тромботичних ускладнень при ПМФ. Отримані нами результати збігаються з даними M. Elliott та співавторів, відповідно до яких, тромбози не корелювали зі змінами показників ПК у хворих на ПМФ [19].

Отже, при спонтанних та радіаційно-асоційованих Ph-негативних МПН для оцінки ймовірності розвитку тромбозів варто враховувати певні показники загального та біохімічного аналізу крові хворих. Нами була доведена доцільність застосування показника “загальний холестерин  $> 5,7$  ммоль/л”, що характеризується відмінною прогностичною щодо розвитку тромботичних епізодів потужністю, у хворих на СП без радіаційного анамнезу. Під час оцінки ризику розвитку тромботичних ускладнень виключно у хворих на СП із радіаційним анамнезом доречно враховувати показник “тромбоцити  $\leq 440,0 \cdot 10^9$ /л”. Потужність моделі прогнозу виникнення тромбозів, що ґрунтується на використанні фактору “тромбоцити  $\leq 440,0 \cdot 10^9$ /л”, є доброю. Незалежно від радіаційного анамнезу хворих, для прогнозування виникнення тромбозів при СП варто враховувати такий фактор, як “гематокрит  $> 55\%$ ” та “лейкоцити  $> 13,2 \cdot 10^9$ /л”, а при ЕТ – “лейкоцити  $> 10,0 \cdot 10^9$ /л”.

## ВИСНОВКИ

1. У контрольній групі хворих на СП з тромбозами спостерігалось вище середнє значення гематокриту, а в основній групі пацієнтів з СП та васкулярними епізодами – нижчий середній показник тромбоцитів, ніж в осіб без таких. У пацієнтів з ЕТ та тромботичними подіями в анамнезі, які зазнали впливу радіаційного опромінення виключно в межах природнього радіаційного фону, виявлено більшу кількість тромбоцитів та паличкоядерних нейтрофілів, ніж у хворих без тромбозів. У хворих на ЕТ без тромбозів, які відносяться до основної групи, виявлено вищий рівень гемоглобіну, ніж в осіб із судинними епізодами. У контрольній групі хворих на

formed primarily from outpatients. Usually the indoor patients are subject to more intensive therapy than outpatients. So probably the main group of patients, sick with PV and thrombosis at the time of inclusion to the study were receiving more aggressive cytoreductive and antiplatelet therapy associated with reduction of platelet count.

A discriminatory value of the PB on the development of thromboses in PMF patients is not confirmed in our study. This is evidence of the unreasonableness of the use of PB performance for forecasting occurrence of the thrombotic complications of PMF. Our results match those of M. Elliott et al, according to which, the thromboses did not correlate with changes in PB performance in patients with PMF [19].

Consequently, in spontaneous and radiation-associated Ph-negative MPN to assess the likelihood of thrombosis certain indicators of general and biochemical blood assay should be considered. We have demonstrated the feasibility of indicator “total cholesterol  $> 5.7$  mmol / L”, which is characterized by excellent prognostic value for the development of thrombotic episodes in patients with PV without radiation history. When assessing the risk of thrombotic complications solely in patients with PV with radiation history it is appropriate to consider the indicator “platelets  $\leq 440.0 \cdot 10^9$  / l”. Power of a forecast model of thrombosis, which is based on the use of factor “platelets  $\leq 440.0 \cdot 10^9$  / l” is good. To predict the thrombosis in the PV regardless of radiation anamnesis of patients such factors should be considered as “ematocrit  $> 55\%$ ” and “white blood cells  $> 13.2 \cdot 10^9$  / L”, while in ET – “leukocytes  $> 10.0 \cdot 10^9$  / L”.

## CONCLUSIONS

1. In the control group of PV patients with thromboses was observed above average value of the hematocrit, and in the main group of PV patients with vascular episodes – lower average level of the platelets, than in those without thromboses. In patients with ET and thrombotic events, which exposed to radiation exclusively within the natural background radiation, was found a greater number of the band neutrophils and the platelets than patients without thromboses. In the main group of ET patients without thromboses revealed higher the hemoglobin levels than in those with vascular episodes. In the control group of PMF patients

ПМФ із тромбозами спостерігалось більше, ніж у пацієнтів без таких, середнє значення тромбоцитів та лейкоцитів.

2. При спонтанній СП гематокрит  $> 55\%$  (ППК = 0,67) та лейкоцити  $> 13,2 \cdot 10^9/\text{л}$  (ППК = 0,66) має середній рівень прогностичної ефективності щодо розвитку тромбозів. Загальний холестерин  $> 5,7$  ммоль/л у хворих на СП без радіаційного анамнезу є показником з відмінною потужністю (ППК = 0,92) щодо предикції виникнення судинних подій. У пацієнтів з СП, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, тромбоцитоз  $\leq 440,0 \cdot 10^9/\text{л}$  є предиктором тромботичних ускладнень з дуже добрим рівнем його ефективності (ППК = 0,84).

3. Найбільш ефективний для прогнозування тромботичних епізодів у хворих на ЕТ без радіаційного анамнезу рівень лейкоцитів складає  $> 10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Ефективність використання показника “лейкоцити  $> 10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ”, як маркера для предикції тромбозів, відповідає дуже добрій прогностичній моделі (ППК = 0,72).

4. Площа під ROC-кривою застосування показника “гематокрит  $> 55\%$ ” ( $p = 0,800$ ) та “лейкоцити  $> 13,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ” ( $p = 0,831$ ) для прогнозування тромбозів однакова в основній та контрольній групі хворих на СП. Проте виявлено різницю між ППК використання маркера “тромбоцити  $\leq 440,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ” під час оцінки ризику розвитку судинних епізодів у хворих на СП ( $p = 0,0004$ ) основної та контрольної групи. Тому застосування фактора “тромбоцити  $\leq 440,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ” для оцінки ризику тромбозу є доречним виключно у хворих на СП із радіаційним анамнезом, а “гематокрит  $> 55\%$ ”, “лейкоцити  $> 13,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ” – у пацієнтів, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС та в осіб, що зазнали впливу ІР виключно в межах природнього радіаційного фону.

5. Не виявлено різниці при порівнянні ППК дискримінаційного значення лейкоцитів  $> 10,0 \cdot 10^9/\text{л}$  між основною та контрольною групою хворих на ЕТ ( $p = 0,509$ ). Таким чином, фактор “лейкоцити  $> 10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ” може застосовуватись як у пацієнтів, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, так і у хворих, що зазнали впливу ІР виключно в межах природнього радіаційного фону.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera / R. Landolfi, R. Marchioli, J. Kutti [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 114–124.
2. Elliott M. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia / M. Elliott, A. Tefferi // Br. J. Haematol. – 2005. – Vol. 128. – P. 275–290.

with thromboses was observed the higher average level of the platelets and the leukocytes than in patients without thromboses.

2. The predictive value for development of thromboses in PV for the hematocrit is  $> 55\%$  (AUC = 0.67), the leukocytes  $> 13.2 \cdot 10^9/\text{l}$  (AUC = 0.66), and is characterized by an the average level of predictive efficiency. The total cholesterol  $> 5.7$  mmol/l in PV patients without radiation history is the indicator of vascular events, with excellent prognostic predictive capacity (AUC = 0.92). The predictive for the development of thromboses in PV patients affected by the Chernobyl accident indicator was the thrombocytosis  $\leq 440.0 \cdot 10^9/\text{l}$  (AUC = 0.84).

3. The most effective for the prediction thrombotic episodes in ET patients without radiation history is the leukocytes  $> 10.0 \cdot 10^9/\text{l}$ . Efficiency the indicator “leukocytes  $> 10.0 \cdot 10^9/\text{l}$ ”, as the marker of thromboses corresponds to the very good prognostic model (AUC = 0.72).

4. The areas under the ROC-curve of target “hematocrit  $> 55\%$ ” ( $p = 0.800$ ) and “leukocytes  $> 13.2 \cdot 10^9/\text{l}$ ” ( $p = 0.831$ ) for the prediction of thromboses in the main and in the control group of patients with PV are same. However, the differences found between the AUC of “platelets  $\leq 440.0 \cdot 10^9/\text{l}$ ” in the main and control group PV patients ( $p = 0.0004$ ). Therefore, the use such PB index as the “platelets  $\leq 440.0 \cdot 10^9/\text{l}$ ” for the thromboses risk assessment is appropriate only in PV patients with a history of radiation, the “hematocrit  $> 55\%$ ”, the “leukocytes  $> 13.2 \cdot 10^9/\text{l}$ ” – in the patients who suffered from the Chernobyl accident and in the persons affected by IR exclusively within the natural background radiation.

5. It was not found the difference of the areas under ROC-curves of discriminatory leukocytes value ( $p = 0.509$ ) in the main and in the control group of ET patients. Thus the factor of “leukocytes  $> 10.0 \cdot 10^9/\text{l}$ ” can be used in the patients who suffered from the Chernobyl accident and in persons affected by IR exclusively within the natural background radiation.

## REFERENCES

1. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med. 2004 Jan 8;350(2):114-24.
2. Elliott M, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Br J Haematol. 2005 Feb;128(3):275-90.

3. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia / F. Passamonti, E. Rumi, E. Pungolino [et al.] // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 117. – P. 755–761.
4. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients / C. Besses, F. Cervantes, A. Pereira [et al.] // *Leukemia.* – 1999. – Vol. 13. – P. 150–154.
5. The CYTO-PV: a large-scale trial testing the intensity of CYTOreductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with polycythemia vera [Electronic resource] / R. Marchioli, G. Finazzi, G. Specchia [et al.]. – Available from : <http://www.hindawi.com/journals/thromb/2011/794240/>.
6. 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. – P. 1788–1791.
7. Barbui T. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis / T. Barbui, G. Finazzi, A. Falanga // *Blood.* – 2013. – Vol. 122. – P. 2176–2184.
8. Bone marrow JAK2V617F allele burden and clinical correlates in polycythemia vera / A. Tefferi, J. Strand, T. Lasho [et al.] // *Leukemia.* – 2007. – Vol. 21. – P. 2074–2075.
9. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status / A. Carobbio, G. Finazzi, V. Guerini [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 109. – P. 2310–2313.
10. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet / T. Barbui, G. Barosi, G. Birgegard [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 761–770.
11. 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. – P. 5857–5859.
12. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera / R. Landolfi, L. Di Gennaro, T. Barbui [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 109. – P. 2446–2452.
13. Storen E. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia / E. Storen, A. Tefferi // *Blood.* – 2001. – Vol. 97. – P. 863–866.
14. Biological estimates of dose inhabitants of Belarus and Ukraine following the Chernobyl accident / A. Edwards, P. Voisin, I. Sorokine-Durm [et al.] // *Radiat. Prot. Dosimetry.* – 2004. – Vol. 11, No. 2. – P. 211–219.
15. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987 / D. Preston, S. Kusumi, M. Tomonaga [et al.] // *Radiat. Res.* – 1994. – Vol. 137. – P. 68–97.
16. Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995) / V. K. Ivanov, A. F. Tsyb, A. I. Gorsky // *Rad. Envir. Biophys.* – 1997. – Vol. 36, no. 1. – P. 9–16.
17. Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms / A. Tefferi, J. Vardiman // *Leukemia.* – 2008. – Vol. 22. – P. 14–22.
3. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med.* 2004 Nov 15;117(10):755-61.
4. Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Sol? F, Hernandez-Boluda JC, et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia.* 1999 Feb;13(2):150-4.
5. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Masciulli A, Mennitto MR, Barbui T. The CYTO-PV: a large-scale trial testing the intensity of CYTOreductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with polycythemia vera. *Thrombosis* [Internet]. 2011;2011:794240. doi: 10.1155/2011/794240. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/thromb/2011/794240/>.
6. 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. doi: 10.3324/haematol.2010.025064.
7. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thromboses. *Blood.* 2013 Sep 26;122(13):2176-84. doi: 10.1182/blood-2013-03-460154.
8. Tefferi A, Strand J, Lasho T, Knudson RA, Finke CM, Gangat N, et al. Bone marrow JAK2V617F allele burden and clinical correlates in polycythemia vera. *Leukemia.* 2007 Sep;21(9):2074-5.
9. Carobbio A, Finazzi G, Guerini V, Spinelli O, Delaini F, Marchioli R, et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood.* 2007 Mar 15;109(6):2310-3.
10. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Grieshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 20;29(6):761-70. doi: 10.1200/JCO.2010.31.8436.
11. 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. doi: 10.1182/blood-2011-02-339002.
12. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007 Mar 15;109(6):2446-52.
13. Storen E, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood.* 2001 Feb 15;97(4):863-6.
14. Edwards A, Voisin P, Sorokine-Durm I, Maznik N, Vinnikov V, Mikhalevich L, et al. Biological estimates of dose inhabitants of Belarus and Ukraine following the Chernobyl accident. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2004;111(2):211-9.
15. Preston D, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III.

18. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia / C. Harrison, P. Campbell, G. Buck [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 33–45.
19. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors / T. Barbui, A. Carobbio, F. Cervantes [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 115. – P. 778–782.
- Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. Radiat. Res. 1994 Feb;137(2 Suppl):S68-97.
16. Ivanov VK, Tsyb AF, Gorsky AI, Maksyutov MA, Rastopchin EM, Konogorov AP, et al. Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995). Radiat Environ Biophys. 1997 Feb;36(1):9-16.
17. Tefferi A, Vardiman J. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia. 2008 Jan;22(1):14-22.
18. Harrison C, Campbell P, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med. 2005 Jul 7;353(1):33-45.
19. 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. doi: 10.1182/blood-2009-08-238956.

*Стаття надійшла до редакції 12.06.2015*

*Received: 12.06.2015*