

О.Ю. Міщенко¹, О.М. Костюкевич², С.В. Клименко¹

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ

²Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ

Застосування загальноклінічних, клініко-лабораторних та молекулярно-генетичних даних в алгоритмі прогнозування розвитку тромбозу при справжній поліцитемії та есенціальній тромбоцитемії

Визначена прогностична ефективність використання клінічних, лабораторно-гематологічних та молекулярно-генетичних показників під час оцінки ймовірності виникнення тромбозу у 118 хворих на справжню поліцитемію та 62 на есенціальну тромбоцитемію.

Ключові слова: справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія, тромбоз, прогностична цінність, лабораторно-гематологічні показники, JAK2 V617F-мутація.

Вступ

Провідне місце у структурі смертності та втрати працездатності пацієнтів із такими Ph-негативними мієлопроліферативними неоплазіями (МПН), як справжня поліцитемія (СП) та есенціальна тромбоцитемія (ЕТ), займають тромботичні ускладнення. Тому зниження ризику їх розвитку є пріоритетною стратегією ведення пацієнтів із зазначеними патологіями (Marchioli R. et al., 2005; Tefferi A., Vardiman J.W., 2008; Barbui T. et al., 2014).

У хворих на СП та ЕТ визначають різний ступінь ймовірності виникнення тромбозу, що враховується під час стратифікації лікувальної тактики. Сьогодні доведеними інтегральними клінічними предикторами розвитку судинних ускладнень у пацієнтів із СП та ЕТ є вік >60 років та наявність тромбозу в анамнезі (Barbui T. et al., 2011; Tefferi A., 2013). Проте їх застосування не дозволяє достатньо ефективно оцінити ризик васкулярних подій, а отже, запобігти їх виникненню.

Результати ряду досліджень свідчать, що фактори ризику кардіоваскулярних ускладнень і венозної тромбоемболії, молекулярно-генетичні маркери спадкової тромбофілії та клональної мієлопроліферації, а також лабораторно-гематологічні показники у пацієнтів із СП та ЕТ потенційно здатні модифікувати ризик виникнення судинних ускладнень (Carobbio A. et al., 2011; Landolfi R., Di Gennaro L., 2011). Однак ці результати неоднозначні щодо ролі ряду чинників у підвищенні вірогідності тромбоутворення. Найбільш обґрунтовано для включення в алгоритм прогнозування тромботичних ускладнень при ЕТ виглядає мутація V617F гена JAK2 (JAK2 V617F-мутація) (Moreno M.J. et al., 2008; Arellano-Rodrigo E. et al., 2009). JAK2 V617F-мутація виникає в субстратних клітинах на етапі розвитку патологічного

процесу, ймовірно, зумовлює протромботичні властивості пухлинного клону Moreno M.J. et al., 2008). Наразі існують поодинокі повідомлення про те, що спадкова тромбофілія, яка є доведеним предиктором тромбозу в загальній популяції, спроможна модифікувати ризик виникнення судинних подій при Ph-негативних МПН (Ruggeri M. et al., 2002; Foy P., Moll S., 2009; Baglin T. et al., 2010). Проте результати небагатьох досліджень, присвячених визначенню впливу маркерів спадкової тромбофілії (G20210A алеля гена фактора коагуляції II та G1691A гена фактора коагуляції V) на ризик виникнення васкулярних ускладнень у хворих на Ph-негативні МПН, суперечливі (Ruggeri M. et al., 2002; Gisslinger H. et al., 2005; Moreno M.J. et al., 2008).

Досі відсутній інтегральний алгоритм оцінки ризику тромбозу та його прогнозування при Ph-негативних МПН з урахуванням молекулярно-генетичних детермінант клонального процесу, клініко-гематологічних параметрів, що асоціюються з мієлопроліферацією, та маркерів спадкової тромбофілії. Тому мета нашого дослідження — визначення прогностичної цінності використання клінічних, лабораторно-гематологічних та молекулярно-генетичних показників під час оцінки ймовірності виникнення тромбозу в пацієнтів із СП та ЕТ. Це дозволить переглянути існуючу систему стратифікації хворих на СП та ЕТ, сприятиме підвищенню ефективності прогнозування розвитку тромбозів та оптимізації ведення таких хворих.

Об'єкт і методи дослідження

Проаналізовано результати загальноклінічного, лабораторно-гематологічного та молекулярно-генетичних досліджень хво-

рих на СП та ЕТ із тромбозами в анамнезі і без них, яких включали в дослідження за госпітально-орієнтованим принципом. В аналіз включено хворих на СП та ЕТ, які лікувалися або консультовалися в ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» в період 2009–2014 рр. Отримання матеріалів для дослідження проводили шляхом проспективного обстеження та пошуку ретроспективних даних та біологічних зразків пацієнтів, яким верифіковано Ph-негативне МПН. Діагноз СП та ЕТ встановлювали відповідно до критеріїв визначення мієлоїдних неоплазм та гострих лейкоїдів Всесвітньої організації охорони здоров'я 2008 р. (Tefferi A., Vardiman J.W., 2008).

Загалом у дослідження включили 118 пацієнтів (65 (55,1%) чоловіків та 53 (44,9%) жінки) зі СП (середній вік становив 57,87±14,93 року) та 62 пацієнти (28 (45,2%) чоловіків, 34 (54,8%) жінки) з ЕТ (середній вік — 52,30±14,21 року). З усіх пацієнтів викремлювали осіб віком >60 років. Окремо реєстрували наявність тромбозу в анамнезі, а також кардіоваскулярних факторів ризику (КВФР): тютюнопаління, надмірна маса тіла, цукровий діабет і артеріальна гіпертензія (Marchioli R. et al., 2005; Persell S.D. et al., 2010; Daviglus M.L. et al., 2012). Проведено аналіз лабораторно-гематологічних даних: визначено загальний холестерин, глюкозу плазми крові натще, рівень загальної лактат-дегідрогенази та еритропоєтину.

Під час аналізу показників 62 хворих на ЕТ враховували їх JAK2 V617F-мутаційний статус. Дослідження розповсюдженості носійства G1691A алеля гена фактора коагуляції V та G20210A алеля гена протромбіну зі застосуванням аналізу довжин рестрикційних фрагментів продуктів алель-специфічної полімеразної ланцюгової

реакції проведено у 118 пацієнтів із СП та 62 з ЕТ (Gandrille S. et al., 1995; Poort S.R. et al., 1996; Gupta N. et al., 2003).

Непараметричні показники порівнювали за допомогою точного тесту Фішера у двобічному варіанті. Із метою формалізації процесу визначення найбільш оптимального рівня показників периферичної крові (ПК), а також виділення значимих загальноклінічних та молекулярно-генетичних факторів для прогнозування тромбозу застосовано метод дискримінаційного аналізу, що проведено з використанням ROC-кривих (Боровиков В.П., 2003). Оптиміальний дискримінаційний рівень показників аналізу ПК на ROC-кривій констатували за умови найбільшого значення чутливості при найменшому значенні частки хибнопозитивних результатів. Загальну ефективність алгоритму оцінювали за допомогою аналізу площі під ROC-кривою (Area Under Curve — AUC). Величина AUC 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. Для оцінки надійності маркерів для прогнозування виникнення тромботичних епізодів визначено та проаналізовано чутливість, специфічність, предиктивну цінність позитивного результату (ПЦПР), предиктивну цінність негативного результату (ПЦНР) (Танасійчук І.С., 2010). Твердження про наявність істотних розбіжностей припускали за $p < 0,05$. Статистичні розрахунки проводили за допомогою програмного пакета MedCalc 12.7.8.

Результати та їх обговорення

Наявність одного і більше випадків тромбозу в анамнезі визначено у 35 (29,7%) пацієнтів зі СП та 15 (24,2%) осіб з ЕТ. Типові тромбози у хворих на СП представлені 26 (74,3%) епізодами, а в пацієнтів з ЕТ — 11 (73,3%) випадками. Ретромбоз реєстрували у 10 (8,5%) та 6 (9,7%) пацієнтів зі СП та ЕТ відповідно. Когорту осіб віком >60 років становили 45 (38,1%) осіб зі СП та 20 (32,2%) з ЕТ. Визначено наявність тенденції до вищої частоти виявлення тромбозу серед осіб зазначеної вікової категорії по-

рівняно з пацієнтами віком ≤ 60 років: 18 випадків із 45 хворих на СП віком >60 років проти 17 епізодів із 73 осіб віком ≤ 60 років та 8 випадків у 20 пацієнтів з ЕТ віком >60 років проти 7 епізодів із 42 осіб віком ≤ 60 років. Визначено, що вік >60 років є предиктором розвитку виключно типових тромбозів у хворих на СП (16 із 45 осіб проти 10 із 73 осіб; $p=0,010$) та ЕТ (8 із 20 осіб проти 3 із 42 осіб; $p=0,003$).

Встановлено наявність КВФР у 58 (49,2%) пацієнтів зі СП та 15 (24,2%) з ЕТ. Кількість осіб із тромбозами в анамнезі була більшою серед пацієнтів, у яких визначали КВФР як у групі хворих на СП (24 із 58 осіб проти 11 із 60 осіб; $p=0,008$), так і в пацієнтів з ЕТ (7 із 15 осіб проти 8 із 47 осіб; $p=0,034$) порівняно з хворими без КВФР.

Згідно з аналізом AUC, критерій наявності тромбозів в анамнезі має середній рівень ефективності для предикції судинних подій при СП та добрий — при ЕТ. ПЦПР є максимальною, а ПЦНР — високою як для СП, так і для ЕТ. Критерій наявності КВФР є прогностичним маркером середньої потужності для СП і ЕТ. Ефективність застосування фактора віку під час прогнозування типових судинних подій відповідає середньомурівню при СП та доброму — при ЕТ. Операційні характеристики критерію віку >60 років та наявності КВФР є субоптимальними для СП та ЕТ (табл. 1).

У загальній когорті пацієнтів з ЕТ *JAK2* V617F-мутація представлена у 38 (61,3%) пацієнтів. У хворих на ЕТ з наявністю *JAK2* V617F-мутації виявлено вищу частоту наявності тромбозів, ніж у *JAK2* V617F-негативних пацієнтів (13 із 38 осіб проти 2 із 24 осіб; $p=0,031$).

Визначено, що при ЕТ критерій *JAK2* V617F-мутації має високе значення ПЦПР (91,7%) та низьке — ПЦНР. За результатами дискримінаційного аналізу можна констатувати, що при стратифікації хворих на ЕТ відповідно до ризику виникнення в них тромбозу варто використовувати їх *JAK2* V617F-мутаційний статус. Ефективність показника є середньою.

Наявність одного з двох молекулярно-генетичних маркерів спадкової тромбофілії,

а саме носійства *G1691A* алеля гена фактора коагуляції V або *G20210A* алеля гена фактора коагуляції II, виявлено у 5 пацієнтів із СП. У 2 із 5 носіїв маркерів спадкової тромбофілії наявні судинні ускладнення в анамнезі.

Із двох молекулярно-генетичних маркерів спадкової тромбофілії, які досліджували, у хворих на ЕТ виявлено носійство лише *G20210A* алеля гена протромбіну, що реєстрували у 2 пацієнтів з ЕТ, а в 1 з них відзначено наявність кардіоваскулярної події в анамнезі (типового артеріального тромбозу).

При СП не виявлено більшої частоти тромботичних подій серед носіїв будь-якого з двох генетичних маркерів спадкової тромбофілії (2 із 5 осіб проти 33 із 113 осіб; $p=0,632$), а при ЕТ — у носіїв *G20210A* алеля гена протромбіну (1 із 2 осіб проти 14 із 60; $p=0,428$), ніж в осіб з алелем дикого типу. Загальна ефективність використання критеріїв наявності зазначених генетичних маркерів спадкової тромбофілії для прогнозування розвитку тромбозу при СП та ЕТ не відрізняється від нейтральної предиктивної моделі (табл. 2).

Серед показників загального та біохімічного аналізу ПК, виключно гематокрит (Ht), лейкоцити та загальний холестерин мають статистично значущу дискримінаційну цінність для прогнозування розвитку тромбозу у хворих на СП. Оптиміальний предиктивний Ht та лейкоцитів у контексті виникнення тромбозу при СП становить $\geq 55\%$ та $\geq 12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ відповідно, а загальному холестерину — $\geq 5,7$ ммоль/л. У хворих на ЕТ серед проаналізованих показників ПК тільки лейкоцити та загальний холестерин мали дискримінаційну цінність для прогнозування розвитку тромбозу. Найбільш патогномонічний для предикції виникнення судинних подій при ЕТ рівень лейкоцитів становив $\geq 10,8 \cdot 10^9/\text{л}$, а загального холестерину — $\geq 4,0$ ммоль/л (табл. 3).

Стратифікація осіб згідно з віком дозволила визначити, що асоціативний зв'язок між ризиком тромбозу та наявністю КВФР при СП зберігався в осіб віком >60 років та не спостерігався у пацієнтів віком ≤ 60 ро-

Таблиця 1

Операційні характеристики ефективності та надійності загальноклінічних показників для прогнозування розвитку тромбозу у хворих на СП та ЕТ

Показник	Типові тромбози				Тромбози загалом			
	Вік >60 років		Вік >60 років		КВФР		Тромбози в анамнезі	
	СП	ЕТ	СП	ЕТ	СП	ЕТ	СП	ЕТ
AUC, n (95% ДІ)	0,69 (0,55–0,73)	0,74 (0,61–0,84)	0,59 (0,49–0,68)	0,63 (0,50–0,75)	0,64 (0,54–0,72)	0,64 (0,51–0,76)	0,64 (0,54–0,73)	0,70 (0,57–0,80)
p	0,005	0,001	0,066	0,060	0,003	0,040	0,0002	0,002
Чутливість, n (95% ДІ)	61,54 (40,6–79,8)	72,73 (39,0–94,0)	51,43 (23,0–68,6)	53,33 (26,6–78,7)	68,57 (50,7–83,1)	46,67 (21,3–73,4)	28,57 (14,6–46,3)	40,00 (16,3–67,7)
Специфічність, n (95% ДІ)	68,48 (58,0–77,8)	76,47 (62,5–87,2)	67,09 (55,6–77,3)	74,47 (59,7–86,1)	59,49 (47,9–70,4)	82,98 (69,2–92,4)	100 (95,4–100)	100 (92,5–100)
ПЦПР, n (95% ДІ)	35,6 (21,7–51,4)	40,6 (19,1–63,9)	40,9 (26,3–56,8)	40,0 (19,1–63,9)	42,9 (29,9–56,8)	46,7 (21,3–73,4)	100 (69,2–100)	100 (54,1–100)
ПЦНР, n (95% ДІ)	86,3 (76,2–93,2)	92,9 (80,5–98,5)	75,7 (64,0–85,2)	83,3 (68,6–93,0)	81,0 (68,5–90,2)	83,0 (69,2–92,4)	76,0 (66,5–83,8)	83,9 (71,7–92,4)

Тут і далі: ДІ – довірчий інтервал.

Таблиця 2

Операційні характеристики ефективності та надійності критерію *JAK2* V617F-мутації, носійства *G1691A* алеля гена фактора коагуляції V або *G20210A* алеля гена фактора коагуляції II для прогнозування розвитку тромбозу в пацієнтів з ЕТ та СП

Показник	<i>JAK2</i> V617F-мутація		<i>G20210A</i> алель гена фактора коагуляції II		<i>G1691A</i> алель гена фактора коагуляції V або <i>G20210A</i> алель гена протромбіну	
	ЕТ	СП	ЕТ	СП	СП	ЕТ
AUC, n (95% ДІ)	0,67 (0,54–0,78)	0,74 (0,61–0,84)	0,74 (0,61–0,84)	0,50 (0,41–0,60)	0,671	0,671
p	0,001	0,091	0,091	0,671	0,671	0,671
Чутливість, n (95% ДІ)	87,50 (61,7–98,4)	72,73 (39,0–94,0)	72,73 (39,0–94,0)	5,7 (0,7–19,2)	96,2 (89,3–99,2)	96,2 (89,3–99,2)
Специфічність, n (95% ДІ)	47,83 (32,9–63,1)	76,47 (62,5–87,2)	76,47 (62,5–87,2)	40,0 (3,5–89,0)	69,7 (60,2–78,2)	69,7 (60,2–78,2)
ПЦПР, n (95% ДІ)	36,8 (21,8–54,0)	40,6 (19,1–63,9)	40,6 (19,1–63,9)	69,7 (60,2–78,2)	69,7 (60,2–78,2)	69,7 (60,2–78,2)
ПЦНР, n (95% ДІ)	91,7 (73,0–99,0)	92,9 (80,5–98,5)	92,9 (80,5–98,5)	69,7 (60,2–78,2)	69,7 (60,2–78,2)	69,7 (60,2–78,2)

Таблиця 3

Операційні характеристики ефективності показників загальноклінічного аналізу крові для прогнозування розвитку тромбозу у пацієнтів з СП та ЕТ

Показник	Ht	Лейкоцити		Еритроцити	Гемоглобін	Тромбоцити
		СП				
Дискримінаційний рівень	≥55,0%	≥12,3·10 ⁹ /л	≥7,3·10 ¹² /л	≥181,0 г/л	≤503,0·10 ⁹ /л	
AUC, n (95% ДІ)	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)	
p	0,021	0,003	0,688	0,730	0,230	
Чутливість, n (95% ДІ)	75,0 (55,1–89,3)	58,8 (40,7–75,4)	62,5 (43,7–78,9)	36,6 (19,9–56,1)	64,5 (45,4–80,8)	
Специфічність, n (95% ДІ)	60,0 (43,3–75,1)	72,4 (59,1–83,3)	53,7 (39,6–67,4)	83,33 (70,7–92,1)	58,1 (44,1–71,3)	
ПЦПР, n (95% ДІ)	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, n (95% ДІ)	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)	
		ЕТ				
Дискримінаційний рівень	≥44,7%	≥10,8·10 ⁹ /л	≥4,7·10 ¹² /л	≤136 г/л	≥780,0·10 ⁹ /л	
AUC, n (95% ДІ)	0,69 (0,43–0,96)	0,69 (0,51–0,87)	0,58 (0,39–0,76)	0,60 (0,43–0,78)	0,72 (0,57–0,85)	
p	0,147	0,030	0,390	0,228	0,058	
Чутливість, n (95% ДІ)	83,3 (35,9–99,6)	73,3 (44,9–92,2)	64,3 (35,1–87,2)	60,0 (32,3–83,7)	85,7 (57,2–98,2)	
Специфічність, n (95% ДІ)	64,7 (38,3–85,8)	71,4 (51,3–86,8)	55,5 (35,3–74,5)	64,3 (44,1–81,4)	65,0 (42,3–79,3)	
ПЦПР, n (95% ДІ)	45,5 (16,7–76,6)	57,9 (33,5–79,7)	42,9 (21,8–66,0)	47,4 (23,9–71,8)	52,2 (30,1–73,6)	

ків, хоча при ЕТ зазначений зв'язок не досягає рівня статистичної значущості як у старшій, так і в молодшій віковій підгрупі.

Проаналізовано, в яких саме підгрупах хворих Ht ≥55% та кількість лейкоцитів ≥12,3·10⁹/л при СП, а також кількість лейкоцитів ≥10,8·10⁹/л при ЕТ спричиняють зростання ризику васкулярних ускладнень.

Превалювання частоти васкулярних епізодів у хворих на СП із Ht ≥55% визначено у пацієнтів віком ≤60 років (10 із 21 особи проти 1 з 16 осіб; p=0,010), без попереднього тромбозу в анамнезі (16 із 36 осіб проти 4 з 24 осіб; p=0,029), та не спостерігалось у когорті віком ≥60 років (11 з 20 осіб проти 6 з 11 осіб; p=1,000), із наявністю ретромбозів в анамнезі (5 із 41 особи проти 3 з 27 осіб; p=0,605), із КВФР (19 із 45 осіб проти 3 з 14 осіб; p=0,054) і без них (2 із 7 осіб проти 4 з 13 осіб; p=1,000).

Підвищення частоти васкулярних епізодів у хворих на СП із рівнем лейкоцитів ≥12,3·10⁹/л визначено в підгрупі осіб віком ≤60 років (11 із 21 особи проти 6 із 30 осіб; p=0,033), у когорті пацієнтів без тромбозу в анамнезі (16 із 31 особи проти 9 із 51 особи; p=0,003) та серед пацієнтів без КВФР (8 із 13 осіб проти 4 із 27 осіб; p=0,008). Натомість, частота судинних ускладнень у хворих на СП із рівнем лейкоцитів ≥12,3·10⁹/л та нижчим їх значенням, які належали до осіб віком старше 60 років (9 із 14 осіб проти 9 із 27 осіб; p=0,096), із ретромбозами (4 із 35 осіб проти 6 із 57 осіб; p=1,000) та з КВФР (12 із 22 осіб проти 11 із 30 осіб; p=0,262) не відрізнялась.

Також стратифікували хворих на ЕТ із рівнем лейкоцитів ≥10,8·10⁹/л та нижчим їх значенням, згідно з віком, наявністю ретромбозів та КВФР. Різниця частоти васкулярних епізодів у хворих на ЕТ, які належать до підгрупи осіб із КВФР (2 з 4 осіб проти 3 з 7 осіб; p=1,000), віком >60 років (6 із 8 осіб проти 2 з 9 осіб; p=0,056) та ≤60 років (5 із 13 осіб проти 2 із 13 осіб; p=0,378), а також із наявністю ретромбозів (3 з 21 особи проти 1 з 22 осіб; p=0,344) і без них (8 із 18 осіб проти 3 з 21 особи; p=0,072), не залежала від рівня лейкоцитів.

Із метою встановлення особливостей комплексного впливу JAK2 V617F-мутації та загальноклінічних показників на вірогідність розвитку тромбозу у пацієнтів з ЕТ, порівнювали частоту судинних епізодів у JAK2 V617F-позитивних і JAK2 V617F-негативних пацієнтів різних підгруп, сфор-

мованих відповідно до віку, а також наявності КВФР. Стратифікація хворих на ЕТ дозволила виявити, що кореляцію між наявністю JAK2 V617F-мутації та наявністю судинних епізодів в анамнезі реєструють лише у пацієнтів без КВФР (табл. 4).

На підставі проведеного дискримінаційного аналізу та з урахуванням, в яких саме підгрупах хворих чи інші предиктори тромбозу підвищують ризик розвитку судинних подій, розроблено алгоритми прогнозування їх виникнення. Основним тригером виникнення тромбозу у пацієнтів із СП віком >60 років є наявність КВФР. Натомість, рівень Ht ≥55% та лейкоцитів ≥12,3·10⁹/л значуще підвищує імовірність судинних епізодів у хворих на СП без тромбозів в анамнезі, віком ≤60 років та без КВФР (рис. 1).

Під час розроблення алгоритму предикції тромбозу у хворих на ЕТ враховано, що наявність КВФР підвищує ризик васкулярних подій у пацієнтів віком ≤60 років, і на межі статистичної значущості — старших за цей віковий ліміт. Лейкоцитоз ≥10,8·10⁹/л є предиктором судинних подій у хворих на ЕТ без КВФР та на межі статистичної значущості — без тромбозів в анамнезі. JAK2 V617F-позитивний мутаційний

статус при ЕТ є тригером васкулярних ускладнень за відсутності КВФР (рис. 2).

За формулою сумісних імовірностей, визначено сукупну ефективність і надійність застосування алгоритмів для прогнозування розвитку тромбозу при СП та ЕТ, які розроблені на підставі проведеного дослідження (табл. 5) (Біяльов Р.Ф., 2004).

Висновки

1. Вік >60 років, наявність тромбозів в анамнезі, КВФР, Ht ≥55%, лейкоцити ≥12,3·10⁹/л у хворих на СП ізолювано одне від одного є факторами із середнім рівнем предиктивної здатності щодо розвитку судинних подій. Вік >60 років та наявність тромбозів в анамнезі при ЕТ характеризуються доброю прогностичною ефективністю васкулярних ускладнень, а лейкоцитоз ≥10,8·10⁹/л та JAK2 V617F-мутація — середньою. Максимальну прогностичну цінність у зазначеному контексті виявляє критерій наявності тромбозів в анамнезі.

2. У пацієнтів із СП віком >60 років для предикції тромбозу рекомендовано враховувати наявність КВФР, а у пацієнтів без тромбозів в анамнезі, віком ≤60 років та без КВФР — Ht ≥55% і лейкоцити

Таблиця 4

Загальна кількість носіїв JAK2 V617F-мутації в різних групах хворих на ЕТ та частота виникнення тромбозу у пацієнтів із наявністю та відсутністю JAK2 V617F-мутації, n (%)

Вік пацієнтів із ЕТ, років	3 JAK2 V617F-мутацією	JAK2 V617F-статус пацієнтів із тромбозами		p
		позитивні	негативні	
>60	12 (60,0)	7 (58,3)	1 (12,5)	0,069
≤60	26 (61,9)	6 (23,1)	1 (6,3)	0,221
		Із КВФР		
Загальна група	13 (86,7)	5 (38,5)	2 (100)	0,200
>60	4 (80,0)	3 (75,0)	1 (100)	1,000
≤60	9 (90,0)	2 (22,2)	1 (100)	0,300
		Без КВФР		
Загальна група	25 (53,2)	8 (32,0)	0	0,004
>60	8 (53,3)	4 (50,0)	0	0,076
≤60	17 (53,1)	4 (23,5)	0	0,104

Таблиця 5

Операційні характеристики надійності та ефективності алгоритму для прогнозування розвитку тромбозу у хворих на СП та ЕТ

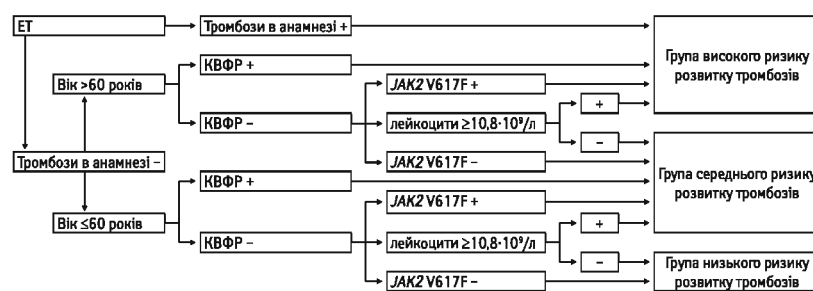
Показник	Стратифікація пацієнтів з СП за критерієм віку та наявністю тромбозів в анамнезі		Стратифікація пацієнтів з ЕП за критерієм віку та наявністю тромбозів в анамнезі	
	запропонованим алгоритмом	запропонованим алгоритмом	запропонованим алгоритмом	запропонованим алгоритмом
AUC	0,85	0,99	0,88	0,99
Чутливість	65,3	97,9	72,0	99,5
Специфічність	100	100	100	100
ПЦПР	100	100	100	100
ПЦНР	94,2	99,9	97,3	99,9

Рис. 1



Алгоритм оцінки ризику розвитку тромбозу у хворих на СП

Рис. 2



Алгоритм оцінки ризику розвитку тромбозу у хворих на ЕТ

≥12,3·10⁹/л. Використання під час прогнозування розвитку судинних подій наявності КВФР при ЕТ доцільно в обох вікових категоріях, а лейкоцитозу ≥10,8·10⁹/л — в осіб без КВФР і тромбозів в анамнезі.

3. Загальна ефективність алгоритмів, розроблених для оцінки ризику розвитку тромботичних ускладнень при СП (0,99) та ЕТ (0,99), є відмінною. Позитивна і негативна прогностична цінність застосування розроблених моделей оцінки ймовірності виникнення тромбозу у хворих на СП (100 і 99% відповідно) та ЕТ (100 і 99% відповідно) характеризується максимально високими значеннями.

Список використаної літератури

- Биялов Р.Ф.** (2004) Теория вероятностей и математическая статистика. Лекционный курс и практические занятия. 2-е изд., испр. и доп. Казан. гос. ун-т, Казань, 138 с.
- Боровиков В.П.** (2003) СТАТИСТИКА: искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. Питер, Санкт-Петербург, 688 с.
- Танасійчук І.С.** (2010) Алгоритм оцінки ефективності діагностичних критеріїв. Укр. журн. гематол., 4: 35–39.
- Arellano-Rodrigo E., Alvarez-Larrán A., Reverter J.C. et al.** (2009) Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: relationship with thrombosis occurrence and JAK2 V617F allele burden. *Am. J. Hematol.*, 84(2): 102–108.
- Baglin T., Gray E., Greaves M. et al.; British Committee for Standards in Haematology** (2010) Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br. J. Haematol.*, 149(2): 209–220.
- Barbui T., Barosi G., Birgegard G. et al.; European LeukemiaNet** (2011) Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.*, 29(6): 761–770.
- Barbui T., Carobbio A., Rumi E. et al.** (2014) In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. *Blood*, 124(19): 3021–3023.

- Carobbio A., Thiele J., Passamonti F. et al.** (2011) Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*, 117(22): 5857–5859.
- Daviglus M.L., Talavera G.A., Avilés-Santa M.L. et al.** (2012) Prevalence of major cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases among Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds in the United States. *JAMA*, 308(17): 1775–1784.
- Foy P., Moll S.** (2009) Thrombophilia: 2009 update. *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.*, 11(2): 114–128.
- Gandrielle S., Alhenc-Gelas M., Aiach M.** (1995) A rapid screening method for the factor V Arg506Gln mutation. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 6(3): 245–248.
- Gisslinger H., Müllner M., Pabinger I. et al.** (2005) Mutation of the prothrombin gene and thrombotic events in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia: a cohort study. *Haematologica*, 90(3): 408–410.
- Gupta N., Khan F., Tripathi M. et al.** (2003) Absence of factor V Leiden (G1691A) mutation, FII G20210A allele in coronary artery disease in North India. *Indian J. Med. Sci.*, 57(12): 535–542.
- Landolfi R., Di Gennaro L.** (2011) Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*, 96(2): 183–186.
- Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. et al.** (2005) Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J. Clin. Oncol.*, 23(10): 2224–2232.
- Moreno M.J., Lozano M.L., Roldán V. et al.** (2008) JAK2 V617F, hemostatic polymorphisms, and clinical features as risk factors for arterial thrombotic events in essential thrombocythemia. *Ann. Hematol.*, 87(9): 763–765.
- Persell S.D., Zei C., Cameron K.A. et al.** (2010) Potential use of 10-year and lifetime coronary risk information for preventive cardiology prescribing decisions: a primary care physician survey. *Arch. Intern. Med.*, 170(5): 470–477.
- Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M.** (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 88(10): 3698–3703.
- Ruggeri M., Gisslinger H., Tosi A. et al.** (2002) Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am. J. Hematol.*, 71(1): 1–6.

Tefferi A. (2013) Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.*, 88(6): 507–516.

Tefferi A., Vardiman J.W. (2008) Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*, 22(1): 14–22.

Применение общеклинических, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических данных в алгоритме прогнозирования развития тромбоза при истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии

О.Ю. Мищенко, О.М. Костюкевич, С.В. Клименко

Резюме. Определена прогностическая эффективность использования клинических, лабораторно-гематологических и молекулярно-генетических показателей при оценке вероятности возникновения тромбоза у 118 больных истинной полицитемией и 62 эссенциальной тромбоцитемией.

Ключевые слова: истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, тромбоз, прогностическая ценность, лабораторно-гематологические показатели, JAK2 V617F-мутация.

An application clinical, laboratory and molecular genetic parameters of polycythemia vera and essential thrombocythemia patients in algorithm for thrombosis prediction

O.Y. Mishcheniuk, O.M. Kostukevich, S.V. Klymenko

Summary. Prognostic efficiency of clinical, laboratory hematology and molecular genetic parameters in 118 patients with polycythemia vera and 62 with essential thrombocythemia in assessing the likelihood of thrombosis was determined.

Key words: polycythemia vera, essential thrombocythemia, thrombosis, predictive value, laboratory-haematological parameters, JAK2 V617F mutation.

Адреса для листування:

Костюкевич Оксана Михайлівна
01014, Київ, вул. Верхня, 5
Державна наукова установа
«Науково-практичний центр
профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами
E-mail: oksakost@gmail.com

Одержано 09.09.2015