

О.Ю. Міщенко

Державна установа  
«Національний науковий  
центр радіаційної медицини  
Національної академії  
медичних наук України», Київ,  
Україна

**Ключові слова:** Rh-негативні  
мієлопроліферативні  
новоутворення, атиповий  
тромбоз, синдром  
Бадда — Кіарі, прогностична  
цінність.

## ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ АТИПОВИХ ТРОМБОТИЧНИХ ЕПІЗОДІВ ДЛЯ ЙМОВІРНОСТІ ПОДАЛЬШОЇ ВЕРИФІКАЦІЇ Rh-НЕГАТИВНИХ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

**Мета дослідження:** визначити операційні характеристики атипового тромбозу для прогнозу ймовірності верифікації Rh-негативних мієлопроліферативних новоутворень (МПН). **Об'єкт і методи:** об'єктом аналізу служували результати клінічних досліджень 368 осіб, у яких проводили диференційну діагностику між Rh-негативними МПН та мієлопроліферативними реакціями (МР). **Результати:** в усіх випадках із тромбозом атипової локалізації в подальшому було верифіковано Rh-негативне МПН (17 із 216 проти 0 з 152;  $p = 0,0001$ ). У дослідженій групі ймовірність того, що в осіб з атиповим тромбозом буде діагностовано Rh-негативне МПН, відповідно до показника предиктивної цінності позитивного результату з доведеною значущістю моделі ( $p < 0,0001$ ), становила 100% (95% довірчий інтервал (ДІ) 80,5–100,0%). Найвища прогностична цінність негативного результату (ПЦНР) атипового венозного тромбозу спостерігається для випадків первинного мієлофіброзу (ПМФ) — 82,60% (95% ДІ 76,3–87,8%). Тромбоз вісцеральних вен є маркером зі статистично вищим рівнем їх прогностичної моделі порівняно з нейтральною ( $p = 0,0001$ ) та досить високим показником балансової точності діагнозу (БТД), яка становить 71,4% (95% ДІ 57,2–74,1%). Під час оцінки площі під ROC-кривою для окремих нозологічних одиниць було виявлено, що найбільша статистично значуща площа ( $p = 0,036$ ) та БТД (91,3%; 95% ДІ 58,1–93,9%) маркера атипового венозного тромбозу спостерігається за ПМФ. Наявність венозних атипових подій в когорті осіб, яким проводиться диференційна діагностика між справжньою поліцитемією (СП) та МР, забезпечує 79,0% (95% ДІ 57,4–82,0%) ймовірність верифікації СП зі значущою предиктивною цінністю моделі ( $p = 0,003$ ). Прогностичний сумарний індекс, який дозволяє вирахувати ймовірний відсоток пацієнтів із Rh-негативними МПН у загальній когорті осіб з атиповими тромбозами різної етіології, дає можливість припустити, що Rh-негативні МПН у ній представлені у 43,3% випадків, а ПМФ, есенціальна тромбоцитемія та СП — 82,6; 72,3 та 58,2% епізодів відповідно. **Висновки:** результати дослідження підтверджують, що тромбоз вісцеральних вен є потужним тригером для подальшої верифікації Rh-негативних МПН. У групі осіб із синдромом Бадда — Кіарі, порталним тромбозом та тромбозом вен селезінки скринінг на наявність Rh-негативних МПН є раціональним та обґрунтованим. Найвищий рівень прогностичної цінності атипового тромбозу визначено для подальшої верифікації ПМФ.

### ВСТУП

Тромбози займають провідну позицію в структурі ускладнень Rh-негативних мієлопроліферативних новоутворень (МПН). Більше того, домінуюча їх частина маніфестує саме тромботичним епізодом із залученням як дрібних, так і великих судин обох кіл кровообігу [2, 5, 11]. Тромбоз вісцеральних судин, зокрема внутрішньопечінкових, вен портал-

ної системи та селезінкових вен асоціюється як із латентною, так із клінічно розгорнутою формами Rh-негативного МПН. У цілому, близько 40% випадків синдрому Бадда — Кіарі та 15% епізодів порталного тромбозу зумовлені саме мієлопроліферативним неопластичним процесом, який є наступним за розповсюдженістю, після цирозу печінки та солідної неоплазії, чинником тромбозу вісцеральних

вен [3, 6, 14]. Іншою поширеною судинною формою маніфестації таких Rh-негативних МПН, як справжня поліцитемія (СП) та есенціальна тромбоцитемія (ЕТ), яка є характерною для молодих пацієнток, із частотою до 80% в I триместр вагітності, є спонтанний аборт, зумовлений мікроінфарктами плаценти [4, 8, 16].

Наразі в Україні не визначено частоту маніфестації атипovими тромботичними епізодами Rh-негативних МПН, а саме СП, ЕТ та первинного мієлофіброзу (ПМФ). Також не розраховано ймовірну розповсюдженість Rh-негативних МПН в когорті осіб з атипovими тромбозами та не проаналізовано прогностичну цінність як атипovих, так і типових тромботичних ускладнень для ймовірності подальшої верифікації СП, ЕТ та ПМФ. Тому метою нашого дослідження є визначення частоти тромбозів на момент діагностування Rh-негативних МПН та особливостей залучення у тромботичний процес того чи іншого судинного русла за різних типів новоутворень. Ще одна мета проведеного аналізу полягає в оцінці операційних характеристик різних за локалізацією та типом тромбозів для ймовірності подальшої верифікації Rh-негативних МПН.

Отже, мета дослідження — визначити частоту маніфестації атипovими тромботичними епізодами Rh-негативних МПН, а саме СП, ЕТ та ПМФ; проаналізувати прогностичну цінність такого маркера, як атипovий тромбоз для подальшої верифікації Rh-негативних МПН.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження слугували результати клінічного обстеження 368 осіб, у яких проводили диференційну діагностику між Rh-негативними МПН та мієлопроліферативною реакцією (МР) в Державній установі «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» з 2009 по 2013 р. Діагноз Rh-негативного МПН встановлено на підставі критеріїв ВООЗ 2008 р. Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації. Серед хворих із Rh-негативними МПН у 118 діагностовано СП, у 62 — ЕТ, у 36 — ПМФ. У 152 осіб встановлено симптоматичну МР. Розповсюдженість атипovих тромбозів визначали шляхом обробки медичної документації. Як атипovі венозні тромботичні епізоди розглядалися тромбози вісцеральних вен, а саме порталної системи, тромбоз вен селезінки та печінки. Атипovими артеріальними тромбозами вважали мікроінфаркти плаценти, верифіковані після внутрішньоутробної загибелі плода з його подальшим викиднем. До типових артеріальних тромбозів належали випадки інфаркту міокарда, інсульту та транзиторної ішемічної атаки, до типових венозних подій — тромбози вен нижніх кінцівок та тромбоемболія легеневої артерії, яка є не самостійним захворюванням органів грудної клітки, а являє собою ускладнення венозного тромбозу. Таким чином, тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії є складовими єдиного патологічного процесу — венозного тромбоемболізму.

Статистичні розрахунки проводили за допомогою програмного пакета Statistica 10 (StatSoft, США). Двобічний точний критерій Фішера для таблиці 2×2 використаний для порівняння категоріальних змінних між групами. Цінність атипovих тромбозів для подальшої верифікації Rh-негативних МПН визначено за допомогою оцінки площі під ROC-кривою (ППК), аналізу таких операційних характеристик маркера, як предиктивний сумарний індекс (ПСІ) — сумарний відсоток вірогідності захворювання у когорті, яка сформована з осіб як із позитивним, так і негативним результатом тесту; предиктивна цінність позитивного результату (ПЦПР) — вірогідність верифікації захворювання при позитивному результаті тесту; предиктивна цінність негативного результату (ПЦНР) — вірогідність відсутності захворювання при негативному результаті тесту. Визначено також балансову точність діагнозу (БТД) — частку результатів ймовірності захворювання, правильно визначених за допомогою тесту.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У загальній когорті обстежених, у яких проводили диференційну діагностику між Rh-негативними МПН та МР, відзначали превалювання осіб із типовими тромбозами у порівнянні з пацієнтами з атипovою локалізацією тромбу. Так, тромбоз вісцеральних вен та викидні в анамнезі констатовані у 17 (4,62%) пацієнтів, а типові тромботичні епізоди спостерігалися у 68 (18,48%) випадках ( $p < 0,00001$ ).

У 25 (46,0%) хворих Rh-негативні МПН маніфестували тромботичним ускладненням, а під час верифікації СП, ЕТ та ПМФ з'ясувалося, що 26,27; 24,19 та 25,00% осіб відповідно мали 1 і більше епізодів тромбозу в анамнезі. Розповсюдженість типових та атипovих тромботичних епізодів у пацієнтів, у яких проводили диференційну діагностику між Rh-негативними МПН та МР, представлена в табл. 1.

У всіх випадках тромбозу атипovої локалізації в подальшому було верифіковано Rh-негативне МПН (17 із 216 хворих проти 0 зі 152;  $p < 0,0001$ ). Також виявлено, що на межі статистичної доведеності ( $p = 0,050$ ) середня тривалість періоду від виникнення тромботичного епізоду до діагностування Rh-негативного МПН була меншою при атипovій локалізації тромбу ( $15,52 \pm 28,24$  міс) порівняно з типовою ( $47,60 \pm 61,03$  міс). Ймовірне пояснення визначеної тенденції полягає в тому, що атипovий тромбоз, по-перше, є потужним тригером для пошуку етіологічного чинника даного епізоду, а по-друге, для випадків Rh-негативних МПН із тромбозом вісцеральних вен є характерним вищий рівень мієлопроліферативного потенціалу клону [2, 6], що, можливо, спрощує верифікацію діагнозу у разі відсутності масивної спленомегалії [3]. Аналіз частоти маніфестації усіх Rh-негативних МПН тромботичними епізодами визначив, що на момент ве-

рифікації діагнозу випадки типових тромбозів реєструють частіше у порівнянні з епізодами атипової локалізації тромбу ( $p = 0,001$ ). Тенденція зберігається в когорті осіб із надалі діагностованою СП ( $p = 0,009$ ) та ЕТ ( $p = 0,048$ ). Натомість у хворих на ПМФ ( $p = 0,500$ ) не виявлено превалювання розповсюдженості типових тромботичних подій над атиповими на момент діагностування клонального мієлопроліферативного процесу. У загальній когорті з Rh-негативними МПН ( $p = 0,031$ ), а також у хворих на ЕТ ( $p = 0,026$ ) відзначали домінування типових артеріальних подій над типовими венозними тромботичними епізодами.

На відміну від отриманих результатів щодо розповсюдженості залучення артеріального або венозного судинного русла з типовою локалізацією тромбу або тромбоемболу, на момент маніфестації Rh-негативних МПН атиповими тромбозами, в їх структурі домінували тромбози вісцеральних вен над мікроінфарктами плаценти ( $p = 0,005$ ). Виявлена тенденція зберігається і в когорті осіб, у яких верифіковано СП ( $p = 0,017$ ). Отримані результати відповідають більшості масштабних досліджень щодо частоти та превалювання тих чи інших типів тромботичних ускладнень у хворих із Rh-негативними МПН [1, 10, 11].

Структура клінічних варіантів Rh-негативних МПН із атиповими тромбозами представлена таким чином: особи, у яких діагностовано ЕТ та ПМФ, становлять по 23,53% (по 4 пацієнти), СП встановлено у 52,94% (9 пацієнтів). Превалювання СП над Rh-негативними МПН з атиповим тромбозом не доведено ( $p = 0,078$ ). У пацієнтів із синдромом Бадда — Кіарі та порталним тромбозом визначена така частота верифікації нозологічних одиниць Rh-негативних МПН: СП — у 7 осіб (57,14%), ЕТ та ПМФ — у 2 (14,28%) та 4 осіб (28,57%) відповідно. На межі статистичної значущості визначена тенденція вищого рівня маніфестації тромбозом вісцеральних вен при СП у порівнянні з ЕТ ( $p = 0,058$ ). Натомість частота маніфестацій СП атиповим венозним тромбозом не відрізнялася від такої при ПМФ ( $p = 0,078$ ). Отримані результати щодо структури нозологічних варіантів Rh-негативних МПН дещо відрізняються від даних більшості метааналізів, згідно з якими хворі на ПМФ в когорті осіб із Rh-негативними МПН, які маніфестували атиповим тромбозом, становлять 1,5% [1]. Найбільш раціональне пояснення чималою відсотку пацієнтів із ПМФ у структурі атипових тромбозів полягає в тому, що в нашій когорті значна частка осіб із пост-СП або пост-ЕТ мієлофіброзом, який неможливо віддиференціювати від ПМФ без такого критерію, як наявність попередньо діагностованих СП або ЕТ. Різниця між розповсюдженістю атипових артеріальних тромбозів на час верифікації СП та ЕТ не виявлено (1 із 3 проти 2 із 3;  $p = 0,500$ ).

Хоча у дослідженій когорті вірогідність того, що в осіб з атиповим тромбозом буде діагностова-

но Rh-негативне МПН, становила 100% (95% ДІ 80,5–100,0%), потужність маркера щодо ймовірності верифікації даного мієлопроліферативного клонального процесу дещо обмежена субоптимальною ПЦНР. Найвищий рівень ПЦНР атипового венозного тромбозу спостерігається для випадків ПМФ — 82,6% (95% ДІ 76,3–87,8%). Підтвердження цінності атипових епізодів як триггеру для проведення діагностичного пошуку щодо Rh-негативних МПН виявлено під час аналізу ППК, який дозволив визначити статистичну значущість змін комбінацій операційних характеристик тесту, та оцінки БТД. Так, тромбоз вісцеральних вен, а саме синдром Бадда — Кіарі та тромбоз порталної системи, є маркером зі статистично значущим підвищенням рівня прогностичної моделі порівняно з нейтральною ( $p < 0,0001$ ) та досить високим показником БТД, який становить 71,4% (95% ДІ 57,2–74,1%). Однак збільшення ППК зазначеного маркера при зіставленні з площею нейтральної моделі та, відповідно, зміни показників операційних характеристик тесту за досить високої БТД (70,8%; 95% ДІ 35,4–73,4%) для подальшої верифікації Rh-негативних МПН (мікротромбоз судин плаценти) не досягло межі статистичної значущості ( $p = 0,081$ ). Під час оцінки ППК для окремих нозологічних одиниць виявлено, що найбільша статистично значуща ППК ( $p = 0,036$ ) та БТД маркера атипового венозного тромбозу спостерігається при ПМФ (БТД — 91,3%; 95% ДІ 58,1–93,9%), ймовірно, за рахунок значного превалювання пост-СП мієлофіброзу, який не віддиференційований від ПМФ. Не визначено роль (у подальшій верифікації ПМФ) такого критерію, як викидень в анамнезі. Атиповий артеріальний тромбоз як маркер маніфестації СП та ЕТ має високу БТД, яка становила 78,2% (95% ДІ 26,4–81,2%) та 85,8% (95% ДІ 33,8–88,5%) відповідно. Хоча наявність статистичної значущості маркера «атиповий артеріальний тромбоз» для подальшої верифікації СП та ЕТ не була доведена ( $p = 0,317$  та  $p = 0,153$  відповідно). Натомість за наявності венозних атипових подій в когорті осіб, у яких проводять диференційну діагностику між СП та МР, існує 79,0% (95% ДІ 57,4–82,0%) ймовірність верифікації саме СП зі значущою предиктивною цінністю моделі ( $p = 0,003$ ). Щодо ефективності маркера «тромбоз вісцеральних вен» для подальшої верифікації ЕТ, то показник має високі операційні характеристики тесту з БТД 85,8% (95% ДІ 33,8–88,5%), хоча цінність моделі для використання не підтверджена ( $p = 0,153$ ).

Вірогідність верифікації СП, ЕТ та ПМФ під час скринінгу пацієнтів із будь-якими типовими тромботичними епізодами, зважаючи на БТД, близьку до 50%, від'ємний показник ПСІ, досить низькі показники ПЦПР (табл. 2), є малоімовірною, а проведення діагностичного пошуку на предмет Rh-негативних МПН серед осіб із зазначеними ускладненнями є нераціональним. Для предикції будь-якого Rh-негативного МПН фактор «наявність

типового тромбозу в будь-якому судинному руслі» володіє низьким рівнем операційних прогностичних характеристик, підтвердженням чому є нейтральний рівень БТД, який дорівнює 48,2% (95% ДІ 58,6–57,6%). БТД за наявності типових артеріальних та венозних подій становить 52,8% (95% ДІ 42,4–62,6%) та 49,6% (95% ДІ 44,8–55,1%) відповідно.

Прогностичний сумарний індекс, який дозволяє вирахувати ймовірний відсоток пацієнтів із Rh-негативними МПН у загальній когорті з атипovими тромбозами різної етіології, дає можливість припустити, що Rh-негативні МПН в ній представлені у 43,3% випадків, а вірогідність верифікації ПМФ, ЕТ та СП становить 82,6; 72,3 та 58,2% відповідно. Встановлена тенденція в когорті з тромбозами вісцеральних вен зберігається для усіх типів Rh-негативних МПН, а в групі з атипovими артеріальними тромбозами визначено велику частку тільки хворих на СП та ЕТ (див. табл. 2). Натомість розповсюдженість Rh-негативних МПН в когорті з типовими артеріальними тромбозами сягає тільки 5,7%, а СП та ПМФ — 11,8 та 5,7% відповідно. У групі осіб із типовими венозними подіями частка пацієнтів із СП та ЕТ дорівнює 2,3 та 2,8% відповідно (див. табл. 2). Визначений відсоток пацієнтів із Rh-негативними МПН серед хворих із артеріальними та венозними тромбозами дещо відрізняється від даних, отриманих в інших дослідженнях. Причина вищого рівня частоти Rh-негативних МПН у групах із типовими тромбозами полягає в тому, що досліджувана когорта апіорі сформована з осіб із підозрою на наявність мієлопроліферативної неоплазії, що й зумовило вищий відсоток їх ймовірної верифікації серед пацієнтів із типовими тромбозами.

Таким чином, у ході дослідження виявлено, що Rh-негативні МПН у 28,6% хворих маніфестували тромбозом, а серед осіб, у яких діагностовано СП або ЕТ, цей показник становив 17,3%, що відрізняється від результатів іншого, масштабнішого дослідження, згідно з яким 56,8% осіб, у яких у подальшому діагностують СП або ЕТ, мають в анамнезі тромботичне ускладнення [8]. Отримані результати дають можливість припустити, що у значної частки пацієнтів із СП або ЕТ із тромбозом, який є першою маніфестацією мієлопроліферативного процесу, не встановлено остаточного діагнозу. Хоча згідно з результатами дослідження ECLAP та CYTO-PV відповідно 28,0 і 31,2% хворих на СП на момент включення в дослідження мали тромбози в анамнезі, а за іншим аналізом — 25,0% пацієнтів з ЕТ на початок дослідження мали тромботичні ускладнення, треба зауважити, що тільки у половині випадків Rh-негативні МПН у цих дослідженнях були на етапі маніфестації [10–12]. Частота залучення того чи іншого судинного русла та типів тромботичних ускладнень в осіб, у яких верифікована СП та ЕТ, не відрізнялася від такої в більшості досліджень [10, 11]. Однак виявлено значний відсоток випадків тромботичних ускладнень в осіб, у яких діагностовано ПМФ

(25,0% випадків), хоча згідно з аналізом, опублікованим М. Elliott та співавторами, тромбоз в анамнезі на момент верифікації діагнозу мали тільки 13,2% хворих. У когорті пацієнтів із ПМФ виявлено вищий рівень венозних подій та, зважаючи на те що усі вони були представлені випадками тромбозу вісцеральних вен, більший відсоток атипovих тромбозів (11% пацієнтів), у порівнянні з результатами більш масштабного дослідження. Так, відповідно до аналізу, який включав 205 хворих на ПМФ, 10,2% осіб до моменту верифікації діагнозу мали артеріальні тромботичні події, 3,4% — венозні й тільки 1,4% хворих мали тромбоз вісцеральних вен в анамнезі [7]. Також нами встановлено, що у когорті досліджених із ПМФ не відзначали статистичне превалювання типових тромбозів над атипovими ( $p = 0,500$ ). Значна частота тромбозів, а також атипovих венозних епізодів у представленій когорті хворих, ймовірно, пояснюється високою часткою пост-СП або пост-ЕТ МФ. Це припущення ґрунтується на тому, що за СП та ЕТ визначається вища розповсюдженість тромбозів й атипovих венозних тромботичних подій як до верифікації діагнозу Rh-негативної МПН, так і після [1, 13, 15].

Проведене обчислення ймовірної розповсюдженості Rh-негативних МПН у когорті осіб із венозними тромбозами різної локалізації підтверджує їх низьку частоту, що збігається з даними більшості досліджень. У когорті осіб із типовими венозними тромбозами СП та ЕТ траплялися у 2,3 та 2,8% випадків, що узгоджується з результатами більшості досліджень, відповідно до яких їх розповсюдженість коливається у межах 0,1–3,0% [14]. Розрахований ПСІ, який демонструє очікуваний відсоток Rh-негативних МПН у осіб з артеріальними тромботичними епізодами, становить 5,7%, що відрізняється від результату метааналізу, проведеного F. Dentali та співавторами, який включав 505 осіб із тромбозом артеріального судинного русла та демонстрував набагато нижчий відсоток неоплазій (1,1%; 95% ДІ 0,4–2,3%) [6]. Ймовірне пояснення значної очікуваної розповсюдженості Rh-негативних МПН в нашій когорті пацієнтів з артеріальними епізодами полягає в тому, що, на відміну від венозних подій, вони є потужнішими тригерами для пошуку етіологічних чинників набутого тромбофілічного стану. Інша причина виявленої тенденції — особливості досліджуваної вибірки, яка включала осіб, у яких апіорі проводили пошук Rh-негативних МПН, серед яких зазвичай спостерігається превалювання артеріальних епізодів над венозними [1, 10, 11].

Очікувана частка Rh-негативних МПН серед осіб з атипovими венозними епізодами, яка розрахована у нашій когорті (42,9%), відповідає даним масштабного аналізу (40,9%; 95% ДІ 32,9–49,5%) [6]. З іншого боку, виявлено значне ймовірне превалювання в когорті з тромбозами вісцеральних вен випадків верифікації ПМФ (ПСІ = 82,6%). Це пояснюється високою розповсюдженістю в загальній

Розповсюдженість тромбозів на момент верифікації Rh-негативних МПН

Групи осіб	Обстежена когорта				
	СП	ЕТ	ПМФ	Rh-негативні МПН	МР
Нозологічні одиниці					
Загальна кількість осіб (n)	118	62	36	216	152
Кількість осіб із типовими тромбозами, n (%)	22 (18,64)	11 (17,74)	5 (13,88)	38 (17,59)	30 (1,97)
Кількість осіб з атипovими тромбозами, n (%)	9 (7,62)	4 (6,45)	4 (11,11)	17 (7,87)	0
<i>p</i>	0,009	0,048	0,500	0,001	0,0001
Кількість осіб із типовими артеріальними тромбозами, n (%)	20 (16,94)	5 (8,06)	5 (13,88)	30 (13,88)	17 (11,18)
Кількість осіб із типовими венозними тромбозами, n (%)	11 (9,32)	6 (9,67)	0	17 (7,87)	13 (8,55)
<i>p</i>	0,061	0,500	0,026	0,031	0,282
Кількість осіб з атипovими венозними тромбозами, n (%)	8 (5,26)	2 (3,22)	4 (11,11)	14 (6,48)	0
Кількість осіб з атипovими артеріальними тромбозами, n (%)	1 (0,84)	2 (3,22)	0	3 (1,38)	0
<i>p</i>	0,017	0,690	0,057	0,005	НЗ

Примітка: НЗ – не застосовується.

Таблиця 2

Операційна характеристика предикативної цінності тромбозів для подальшої верифікації Rh-негативних МПН

Операційні характеристики	Обстежена когорта			
	СП	ЕТ	ПМФ	Rh-негативні МПН
Загальна кількість осіб із типовими тромбозами в анамнезі				
ПЦПР, % (ДІ)	42,3 (37,3–50,9)	26,8 (2,8–36,9)	14,2 (4,3–29,0)	55,8 (53,5–63,8)
ПЦНР, % (ДІ)	55,9 (54,9–67,4)	70,5 (57,1–85,8)	85,7 (69,4–95,3)	40,6 (40,5–51,5)
БТД, % (ДІ)	49,1 (46,1–59,1)	48,6 (29,9–61,3)	49,95 (36,8–62,1)	48,2 (58,6–57,6)
ППК, % (ДІ)	50,0 (44,4–56,6)	50,9 (44,1–57,8)	52,9 (45,5–60,2)	51,3 (46,6–56,5)
<i>p</i>	0,821	0,733	0,381	0,528
ПСІ, %	-1,8	-2,7	-0,1	-3,46
Типовий артеріальний тромбоз				
ПЦПР, % (ДІ)	53,9 (36,6–70,6)	22,7 (7,7–45,2)	22,7 (13,5–26,0)	63,7 (48,3–77,4)
ПЦНР, % (ДІ)	57,9 (51,3–64,3)	70,3 (63,3–76,7)	81,0 (58,1–94,6)	42,0 (36,59–47,6)
БТД, % (ДІ)	55,9 (43,9–67,4)	45,0 (35,5–60,9)	51,8 (35,8–60,3)	52,8 (42,4–62,6)
ППК, % (ДІ)	52,8 (46,7–58,9)	51,5 (44,6–58,4)	50,0 (42,6–57,3)	55,2 (50,0–60,4)
<i>p</i>	0,1814	0,471	0,990	0,005
ПСІ (%)	11,8	-7	3,7	5,7
Типовий венозний тромбоз				
ПЦПР, % (ДІ)	45,8 (25,1–67,6)	31,5 (12,2–57,3)	0	56,6 (53,5–63,8)
ПЦНР, % (ДІ)	56,5 (50,1–62,8)	71,3 (64,4–77,5)	80,9 (74,5–86,2)	42,7 (36,2–46,5)
БТД, % (ДІ)	51,15 (37,6–65,2)	51,4 (38,3–67,4)	40,4 (37,2–43,1)	49,6 (44,8–55,1)
ППК, % (ДІ)	50,3 (44,2–56,5)	50,5 (43,6–57,4)	50,0 (42,6–57,3)	50,3 (45,1–55,5)
<i>p</i>	0,827	0,799	1,000	0,815
ПСІ, %	2,3	2,8	-19,1	-0,7
Кількість осіб із атипovими тромбозами				
ПЦПР, % (ДІ)	100,0 (66,4–100,0)	100,0 (29,2–100,0)	100,0 (39,8–100,0)	100,0 (80,5–100,0)
ПЦНР, % (ДІ)	58,2 (52,0–64,3)	72,3 (65,8–78,3)	82,6 (76,3–87,8)	43,3 (38,0–48,7)
БТД, % (ДІ)	79,1 (59,2–82,1)	86,15 (47,5–89,1)	91,3 (58,1–93,9)	71,6 (59,2–74,3)
ППК, % (ДІ)	53,8 (47,6–59,8)	53,2 (46,3–60,0)	55,5 (48,1–62,7)	53,9 (48,7–59,1)
<i>p</i>	0,001	0,040	0,036	<0,0001
ПСІ, %	58,2	72,3	82,6	43,3
Атипovий венозний тромбоз				
ПЦПР, % (ДІ)	100,0 (63,1–100,0)	100,0 (2,5–100,0)	100,0 (39,8–100,0)	100,0 (76,8–100,0)
ПЦНР, % (ДІ)	58,0 (51,8–64,1)	71,7 (65,1–77,7)	82,6 (76,3–87,8)	42,9 (37,7–48,3)
БТД, % (ДІ)	79,0 (57,4–82,0)	85,8 (33,8–88,8)	91,3 (58,1–93,9)	71,4 (57,2–74,1)
ППК, % (ДІ)	53,3 (47,2–59,4)	51,6 (44,7–58,4)	55,5 (48,1–62,7)	53,2 (47,9–58,4)
<i>p</i>	0,003	0,153	0,036	0,0001
ПСІ, %	58,0	71,7	82,6	42,9
Атипovий артеріальний тромбоз				
ПЦПР, % (ДІ)	100,0 (2,5–100,0)	100,0 (2,5–100,0)	НЗ	100 (29,2–100,0)
ПЦНР, % (ДІ)	56,50 (50,3–62,5)	71,7 (65,1–77,7)	НЗ	41,6 (36,5–46,9)
БТД, % (ДІ)	78,2 (26,4–81,2)	85,8 (33,8–88,5)	НЗ	70,8 (35,4–73,45)
ППК, % (ДІ)	50,42 (44,3–56,5)	51,6 (44,7–58,4)	НЗ	50,7 (45,4–55,9)
<i>p</i>	0,317	0,153	НЗ	0,081
ПСІ, %	56,5	71,7	НЗ	41,6

Примітка: НЗ – не застосовується.

когорти з Rh-негативними МПН та групи з атипovими тромбозами пацієнтів із ПМФ, які становили 28,5% випадків, що й призвело до високого рівня ПЦПР, ПЦНР та їх похідного — ПСІ. За J. Smalberg та співавторами, частота ПМФ серед осіб з атипovими венозними подіями становить тільки 6,5%

(95% ДІ 2,4–16,3%) випадків. Ймовірна розповсюдженість СП та ЕТ (див. табл. 2) відповідає реальній частоті зазначених варіантів Rh-негативних МПН у когорти з атипovими тромботичними подіями (52,9%; 95% ДІ 42,2–63,4% та 17,0%; 95% ДІ 9,8–27,9% відповідно) [14].

Очікувана частка Ph-негативних МПН, СП та ЕТ серед пацієнок із мікроінфарктами плаценти згідно з проведеним розрахунком має становити 41,6; 56,5 та 71,7% випадків відповідно, що узгоджується з реальним рівнем, визначеним в інших дослідженнях. Так, згідно з результатами аналізу, проведеного М. Griesshammer та співавторами, частота спонтанних абортів у пацієнтів із ЕТ становила 31% [9], а їх розповсюдженість у дослідженні, проведеному А. Candony та співавторами, — 59%. У когорті пацієнтів із СП рівень спонтанних абортів сягав 22% випадків [4].

## ВИСНОВКИ

1. Проаналізувавши результати дослідження пацієнтів, у яких проводили диференційну діагностику між Ph-негативними МПН та МР, можна стверджувати, що тромбози є потужним тригером для подальшої верифікації Ph-негативних МПН.

2. Хоча типові тромботичні епізоди на момент діагностування СП та ЕТ превалювали над атиповими, предикативна цінність останніх для верифікації Ph-негативних МПН є набагато потужнішою.

3. Обчислений ПСІ підтверджує, що в осіб із синдромом Бадда — Кіарі, портальним тромбозом і тромбозом вен селезінки скринінг на наявність Ph-негативних МПН є раціональним та обґрунтованим.

4. Найвищий рівень прогностичної цінності атипового тромбозу визначено для подальшої верифікації ПМФ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood* 2010; **115**: 778–82.
2. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012; **120**: 5128–33.
3. Brière J. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis associated with myeloproliferative disorders: diagnosis and management. *Semin Thromb Hemost* 2006; **32**: 208–18.
4. Candoni A, Fanin R, Michelutti T, et al. Pregnancy and abortion in women with essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2002; **69**: 233–34.
5. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica* 2008; **93**: 372–80.
6. Dentali F, Squizzato A, Brivio L, et al. JAK2V617F mutation for the early diagnosis of Ph-negative myeloproliferative neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood* 2009; **113**: 5617–23.
7. Elliott MA, Pardanani A, Lasho TL, et al. Thrombosis in myelofibrosis: prior thrombosis is the only predictive factor and most venous events are provoked. *Haematologica* 2010; **95** (10): 1788–91.
8. Falconer J, Pineo G, Blahey W, et al. Essential thrombocythemia associated with recurrent abortions and fetal growth retardation. *Am J Hematol* 1987; **25**: 345–7.
9. Griesshammer M, Struve S, Harrison C, et al. Essential thrombocythemia/polycythemia vera and pregnancy: the need for an observational study in Europe. *Semin Thromb Hemost* 2006; **32**: 422–9.

10. Harrison C, Path C, Peter J, et al. Campbell hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; **353**: 33–45.

11. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 2224–32.

12. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. The CYTO-PV: A large-scale trial testing the intensity of CYTOreductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with polycythemia vera. *Thrombosis* 2011 (doi:10.1155/2011/794240).

13. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica* 2008; **93**: 1645–51.

14. Smalberg J, Arends L, Valla D, et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012; **120** (25): 4921–8.

15. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; **87**: 285–93.

16. Wright C, Tefferi A. Single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2001; **66**: 152–59.

## PREDICTIVE VALUE OF ATYPICAL THROMBOTIC EPISODES FOR THE SUBSEQUENT VERIFICATION Ph-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM

O. Y. Mishcheniuk

**Summary. Aim:** the aim of this study was to determine the occurrence of manifestation of atypical thrombosis and its prognostic value at verification of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN). **Object and methods:** as material for study have been taken results of clinical studies of 368 individuals, who underwent differential diagnostics between Ph-negative MPN and myeloproliferative reaction (MR). **Results:** in all cases of thrombosis with atypical localization, later on has been verified Ph-negative MPN (17 out of 216 compared to 0 out of 152,  $p < 0.0001$ ). In the studied group the probability of diagnosis of Ph-negative MPN in patients with atypical thromboses has constituted 100% (95% CI 80.5–100.0%) according to the positive predictive value of test result with proven models significance ( $p < 0.0001$ ). The highest the negative predictive value (NPV) of presence of atypical venous thrombosis is observed at detection of primary myelofibrosis (PMF) cases (82.60%, 95% CI 76.3–87.8%). Visceral vein thrombosis is a marker with statistically higher level of predictive models in comparison with the neutral ( $p < 0.0001$ ) and with high rate of the balance accuracy of diagnostic (BAD) (71.4%; 95% CI 57.2–74.1%). At evaluation of area under ROC-curve (AUC) for particular nosologic units has been detected that most «prognostic» area of marker of atypical venous thrombosis ( $p = 0.036$ ) and BAD — 91.3%; 95% CI 58.1–93.9%) was observed in PMF. Atypical venous thromboses in patients who carried the differential diagnosis between PV and MR provide 79.0% (95% CI 57.4–82.0%) the probability of verification PV with significant predictive value of

the model ( $p = 0.003$ ). Prognostic total index, which allows to calculate probable percentage of patients with Ph-negative MPN in total group with atypical thromboses of different etiology, gives reason to assume that Ph-negative MPN in it is represented in 43.30% of cases, and probability of verification of PMF, ET and PV constitutes 82.60; 72.38 and 58.23%, correspondently. **Conclusions:** our findings confirm that thromboses are powerful triggers for the further verification by Ph-negative MPN. Though typical thrombotic episodes on the moment of PV and ET diagnosing prevailed over atypical episodes, the predictive value of the latter for verification of Ph-negative MPN is much more powerful. In patents with Budd — Chiari syndrome the portal thrombosis and thrombosis of splenic veins, screening and presence of Ph-negative

MPN is advisable and valid. The highest level of predictive value of atypical thrombosis identified for further verification PMF.

---

**Key Words:** Ph-negative myeloproliferative neoplasms, atypical thrombosis, Budd — Chiari syndrome, prognostic value.

**Адреса для листування:**

Мищенко О.Ю.

04050, Київ, вул. Мельникова, 53

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»

E-mail: omische@gmail.com

Одержано: 23.12.2013