

УДК 616.155.191-079.4

О.М. Костюкевич**ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ЕНДОГЕННОГО
ЕРИТРОПОЕТИНУ СИРОВАТКИ ДЛЯ
ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ
СПРАВЖНЬОЇ ПОЛІЦИТЕМІЇ ТА
СИМПТОМАТИЧНИХ ЕРИТРОЦИТОЗІВ**

ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами
науковий відділ внутрішньої медицини
(зав. – д. мед. н. А.М. Кравченко)

Київ, 01133, Україна

SRI "Scientific and practical center of preventive and clinical medicine" the State Administration
research department of internal medicine

Kyiv, 01133, Ukraine

e-mail: oksakost@gmail.com

Ключові слова: еритропоетин, справжня поліцитемія, симптоматичний еритроцитоз**Key words:** erythropoietin, polycythemia vera, secondary erythrocytosis

Реферат. Определение уровня эндогенного эритропоэтина сыворотки для дифференциальной диагностики истинной полицитемии и симптоматических эритроцитозов. Костюкевич О.М. В представленной работе оценена возможность использования теста по определению уровня эндогенного эритропоэтина сыворотки (ЭПО) для дифференциальной диагностики истинной полицитемии (ИП) и вторичных симптоматических эритроцитозов (СЭ), определена чувствительность и специфичность определения субнормального уровня данного цитокина в качестве маркера истинной полицитемии ИП. Также проанализирована связь уровня эндогенного эритропоэтина ЭПО и показателей обмена железа. Обследовано 88 больных с истинной полицитемией ИП и 119 пациентов с симптоматическими эритроцитозами СЭ. Выявлено достоверное снижение концентрации ЭПО в группе больных с ИП, средний уровень которого составлял: $6,38 \pm 0,84$ мМО/мл, против $17,98 \pm 2,48$ мМО/мл у пациентов с СЭ ($p < 0,01$) и $9,81 \pm 0,58$ мМО/мл у лиц контрольной группы ($p < 0,01$). Повышение уровня ЭПО выше нормы зафиксировано у 28 (23,53%) пациентов с СЭ (23,53%), в группе больных с ИП и среди лиц контрольной группы – не наблюдалось ($\varphi^*_{эм} = 4,355$, $p < 0,01$). Снижение уровня ЭПО достоверно чаще наблюдалось при ИП (у 84,09% больных) нежели при СЭ (11,76% пациентов) при СЭ ($\varphi^*_{эм} = 5,218$, $p < 0,01$). В контрольной группе уменьшение концентрации ЭПО ниже референтных значений не наблюдалось зафиксировано. Нормальный уровень ЭПО выявлен только у 14 (15,91%) пациентов с ИП (15,91%) против 77 (64,71%) с СЭ ($\varphi^*_{эм} = 4,578$, $p < 0,01$). У больных с ИП средний уровень ферритина соответствовал $57,41 \pm 9,74$ нг/мл, в группе пациентов при ИП против СЭ – $199,77 \pm 14,32$ нг/мл при СЭ ($p < 0,01$). У больных с ИП достоверно чаще у большего числа больных с ИП, чем у пациентов с СЭ, отмечено снижение уровня ферритина сыворотки (31,81% против 7,56%, $\varphi^*_{эм} = 4,438$, $p < 0,01$). Повышение уровня ферритина чаще наблюдалось у пациентов с СЭ (15,12%) нежели у больных с ИП (4,54%) (при ИП $\varphi^*_{эм} = 2,453$, $p < 0,01$). Чувствительность теста с определением сниженного уровня ЭПО для диагностики ИП составила 84,1%, специфичность – 87,4%, прогностическая ценность положительного результата – 83,1%, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,1%. У больных с ИП нормальный уровень ЭПО статистически значимо ($r_s = 0,5494$) коррелировал со сниженным уровнем ферритина сыворотки, что обусловлено дефицитом железа у определенного количества пациентов с полицитемией.

Abstract. Determining level of endogenous serum erythropoietin for differential diagnosis of polycythemia vera and symptomatic polycythemia. Kostyukeyvych O.M. The article deals with determining possibility of the assessment of the level of endogenous serum erythropoietin (EPO) for differential diagnosis of polycythemia vera (PV) and secondary erythrocytosis (SE). The determination of subnormal level of this cytokine for the diagnosis of PV has been detected. The relation between the level of endogenous erythropoietin and iron metabolism also has been analyzed. The study involved 88 patients with PV and 119 patients with SE. Statistically significant decrease in EPO concentration level has been detected in PV patients. The mean EPO level was equal to 6.38 ± 0.84 mIU/mL and 17.98 ± 2.48 mIU/mL in PV and SE patients respectively. In control group of individuals EPO concentration was equal to 9.81 ± 0.58 mIU/mL, the significant difference was found between all studied groups ($p < 0.01$). According to our data, EPO was increased in 28 SE patients (23.53%), it was not observed in control group and in group of PV patients ($\varphi^*_{emp} = 4.355$, $p < 0.01$). The decrease of EPO level in PV patients has been detected more often than in SE patients (84.09% versus 11.76% , $\varphi^*_{emp} = 5.218$, $p < 0.01$), it has not been observed in control group. Only 14 (15.91%) PV

patients had normal EPO level, in contrast 77 (64.71%) SE patients demonstrated normal EPO level ($\phi^*emp = 4.578$, $p < 0.01$). The average level of ferritin was equal to 57.41 ± 9.74 ng/mL in PV patients and 199.77 ± 14.32 ng/mL in SE patients ($p < 0.01$). Significantly more patients with PV demonstrated decrease of ferritin level (31.81% versus 7.56%, $\phi^*emp = 4.438$, $p < 0.01$). Patients with SE more often had raised level of EPO than PV patients (15.12% versus 4.54%, $\phi^*emp = 2.453$, $p < 0.01$). The sensitivity of test with detecting of the reduced level of EPO for the diagnosis of PV was 84.1%, specificity - 87.4%, positive predictive value - 83.1%, negative predictive value - 88.1%. Normal range of EPO significantly ($r_s = 0,5494$) correlated with decreased levels of serum ferritin in patients with polycythemia vera, which was caused by iron deficiency in a certain number of patients with PV.

Еритропоетин (ЕПО) відіграє вирішальну роль у регуляції еритропоезу, саме від його рівня в крові залежить інтенсивність проліферації клітин еритроїдного паростка та їх диференціювання. Еритропоетин – це глікопротеїдглюкопротеїд, що складається з 193 амінокислотних залишків. Ген цього білка розташований на хромосомі 7. Еритропоетин належить до групи цитокінів (гемопоетичних факторів росту), виробляється переважно кортикальними інтерстиціальними клітинами нирок (90%) та в значно меншому обсязі клітинами печінки (10%). Інтерстиціальні клітини продукують еритропоетин за принципом «все або нічого», тобто підвищення продукції досягається збільшенням числа клітин, що продукують цитокін. Виробка еритропоетину регулюється на рівні транскрипції його гена. Єдиним фізіологічним стимулом, який збільшує кількість клітин, що синтезують ЕПО, є гіпоксія (загальна або локальна ниркова). Вміст еритропоетину в крові людини може збільшуватися при гіпоксії в 10-100 разів. Таким чином, продукція та метаболізм еритропоетину від його концентрації в сироватці не залежать. Збільшення маси циркулюючих еритроцитів може бути наслідком підвищення продукції еритропоетину при хронічній гіпоксії або наслідком неадекватної, без наявності гіпоксії, продукції цього цитокіну, що має місце, зокрема, при еритропоетинпродукуючих пухлинах.

Окрім впливу на проліферацію еритрокаріоцитів, еритропоетин також стимулює включення заліза до клітин кісткового мозку. Підвищений вміст заліза в еритроїдних клітинах-попередниках є необхідним для їх подальшого дозрівання та, в першу чергу, як субстрату для синтезу гемоглобіну [1]. Таким чином, має місце певний зв'язок між ефектами еритропоетину та ферокінезиєю.

Концентрація еритропоетину в крові коливається в широких межах при різних видах еритроцитозів. Вміст еритропоетину при справжній поліцитемії знижений, у більшості випадків значно, тоді як при симптоматичному еритроцитозі підвищений, незалежно від його патогенезу. Однак при гіпоксичних еритроцитозах

може спостерігатися як підвищений, так і нормальний рівень цього цитокіну.

Еритропоетин – надзвичайно активний гормон, навіть невеликі коливання його концентрації призводять до значних змін активності еритропоезу. Нормальний діапазон концентрації цього цитокіну достатньо широкий (4-29 мМО/мл). Тому в деяких випадках зафіксувати підвищення концентрації ЕПО неможливо, якщо не знати її вихідні значення. Крім того, підвищення маси циркулюючих еритроцитів при покращанні тканинної оксигінації чи підвищенні в'язкості крові може призводити до зниження продукції еритропоетину. Таким чином, підвищений рівень еритропоетину сироватки передбачає наявність тканинної гіпоксії як причини еритроцитозу, тоді як нормальний рівень еритропоетину не виключає цього [10].

У той же час нормальний рівень ЕПО не виключає також і наявності справжньої поліцитемії.

Зустрічаються також еритроцитози із субнормальним рівнем ЕПО, що можливо при наявності мутації у гені рецептора до еритропоетину.

Дослідження концентрації еритропоетину сироватки крові є одним з діагностичних критеріїв диференціації симптоматичних еритроцитозів (СЕ) та еритроцитозів при справжній поліцитемії (СП) [6,8]. Однак результати досліджень різних авторів засвідчують те, що діагностична значущість показника є суперечливою. Так, M. Mes-sinezy et al. виявили помірну чутливість (тільки 64%) низького рівня ЕПО при діагностиці СП [9]. Протилежної думки дотримуються P. Mossur et al. [4], M. McMullin et al. [5], A. Teffery et al. [7,12], які вважають визначення рівня сироваткового еритропоетину першим та важливим діагностичним тестом при проведенні диференційної діагностики СП, що демонструє чутливість на рівні 85-87%. Відповідно до класифікації хронічних мієлопроліферативних захворювань ВООЗ 2008 р. запропоновані оновлені діагностичні критерії для справжньої поліцитемії, одним з яких є наявність субпорогового рівня еритропоетину сироватки [11,13].

Нами у доступній літературі не знайдено аналізу причин виявлення нормального рівня еритропоетину при верифікованому діагнозі СП, його імовірного зв'язку з обміном заліза та рівнем феритину.

Мета роботи – визначити чутливість та специфічність визначення зниженого рівня ендogenous еритропоетину як маркеру справжньої поліцитемії, оцінити можливість використання тесту для диференційної діагностики справжньої поліцитемії та вторинних симптоматичних еритроцитозів, проаналізувати зв'язок рівня ендogenous еритропоетину та показників обміну заліза.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено обстеження 88 пацієнтів зі справжньою поліцитемією – 49 чоловіків (55,7%) та 39 жінок (44,3%). Вік обстежених був від 22 до 80 років, у середньому – $56,69 \pm 1,48$ року. Всім пацієнтам зі СП діагноз було встановлено згідно з критеріями ВООЗ 2001 року. Тривалість захворювання на момент обстеження становила від 1 до 264 місяців, у середньому – $37,79 \pm 6,07$ міс. На момент проведення обстеження у 45 пацієнтів (51,1%) діагностовано I стадію захворювання. Поліцитемія справжня на стадії ПА визначена у 30 (34,1%) хворих, на стадії II В - у 10 (11,4%) хворих. У 3 пацієнтів (3,4%) на момент обстеження була III стадія захворювання.

Обстежено 119 пацієнтів із симптоматичними еритроцитозами. Серед обстежених було 107 чоловіків (89,9%) та 12 жінок (10,1%). Вік обстежених коливався від 21 до 82 років, у середньому – $48,82 \pm 1,38$ року. Тривалість захворювання на момент обстеження становила від 3 до 120 місяців, у середньому – $13,57 \pm 2,08$ міс.

Контрольну групу склали 30 осіб, що були порівнюваними з пацієнтами досліджуваних груп за віком, статтю та супутньою патологією.

Дослідження периферичної крові виконували на гематологічному аналізаторі «Micros» (Франція).

Кількісну оцінку рівня еритропоетину та феритину в сироватці крові проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу на апараті «Humagreader» (Human, Німеччина) з використанням тест-систем та контрольних сироваток фірми «Вектор БЕСТ» (Новосибірськ, Росія) та «Алкор Био» (Санкт-Петербург, Росія).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми статистичної обробки даних STATISTICA 6.0. Достовірність міжгрупових відмінностей кількісних показників визначали за допомогою критерію Стьюдента (t-тесту в двобічному варіанті). Достовірність міжгрупових відмінностей якісних показників визначали за

допомогою точного критерію Фішера. Для виявлення зв'язків між окремими показниками використовували кореляційний аналіз з вираховуванням коефіцієнту кореляції Спірмена.

Згідно з сучасними вимогами доказової медицини аналіз ефективності діагностичних критеріїв повинен враховувати їх операційні характеристики – чутливість та специфічність, а також їх інтегральні критерії – прогностичну цінність позитивного (ПЦПР) та негативного результатів (ПЦНР) [2,3].

Чутливість визначається як частка спостережень з наявністю досліджуваного критерію (позитивний результат тесту) у групі, для якої стверджується його характерність, а специфічність – як частка спостережень з відсутністю досліджуваного критерію (негативний результат тесту) в групі, для якої декларується його нетиповість. У разі діагностики справжньої поліцитемії позитивним результатом вважається наявність зниженого рівня еритропоетину, негативними – нормальний або підвищений рівень еритропоетину. У разі діагностики вторинного симптоматичного еритроцитозу, навпаки, позитивними результатами будуть нормальний або підвищений рівень еритропоетину, негативним – зниження рівня еритропоетину.

При проведенні будь-якого діагностичного тесту необхідно відповісти на основне питання – чи є відповідна патологія (хвороба) у досліджуваного. У цьому нам допомагає поняття про прогностичну цінність тесту. Прогностична цінність позитивного результату – вірогідність наявності захворювання при позитивному результаті тесту. Прогностична цінність негативного результату – вірогідність відсутності захворювання при негативному результаті тесту. Прогностична цінність залежить від чутливості, специфічності тесту та розповсюженості досліджуваного критерію в групі, що досліджується. Чим більш чутливим є тест, тим вище прогностична цінність його негативного результату, тобто вище вірогідність того, що негативний результат тесту спростовує наявність захворювання. Чим більш специфічним є тест, тим вище прогностична цінність його позитивного результату, тобто вище вірогідність того, що позитивний результат тесту підтверджує передбачуваний діагноз.

Операційні характеристики тесту визначення рівня еритропоетину сироватки для діагностики справжньої поліцитемії та симптоматичного еритроцитозу розраховували за методом латинського квадрату (чотириохпільної таблиці) [2,3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі показників периферичної крові достовірної різниці між середнім числом еритроцитів та середнім рівнем гемоглобіну в обох досліджуваних групах виявлено не було. Всі вищезазначені показники статистично достовірно перевищували значення в осіб контрольної групи.

Середнє число тромбоцитів було достовірно вищим у групі хворих на СП ($522,67 \pm 27,38$)

порівняно з групою пацієнтів з СЕ ($235,68 \pm 7,67$, $p < 0,01$) та контрольною групою ($217,29 \pm 7,97$, $p < 0,01$). Достовірно вищим в групі хворих на СП було також середнє число лейкоцитів ($11,74 \pm 0,55$ проти $7,48 \pm 0,22$ у групі СЕ та $6,29 \pm 0,30$ у групі контролю, $p < 0,01$).

Основні показники периферичної крові представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники периферичної крові в обстежених осіб (M±m)

Показники	СП (n=88)	СЕ (n=119)	Контроль (n=30)
Еритроцити, Т/л	$6,64 \pm 0,10^{**}$	$6,13 \pm 0,38^{**}$	$4,97 \pm 0,08$
Гемоглобін, г/л	$184,74 \pm 2,42^{**}$	$182,07 \pm 1,44^{**}$	$153,14 \pm 1,94$
Середній об'єм еритроцитів, MCV	$81,11 \pm 0,78^{***}$	$87,05 \pm 0,64^*$	$88,96 \pm 0,65$
Гематокрит, %	$57,97 \pm 0,01^{***}$	$52,89 \pm 0,01^{***}$	$44,25 \pm 0,005$
Тромбоцити, Г/л	$522,67 \pm 27,38^{***}$	$235,68 \pm 7,67^*$	$217,29 \pm 7,97$
Лейкоцити, Г/л	$11,74 \pm 0,55^{***}$	$7,48 \pm 0,22^*$	$6,29 \pm 0,30$
ШОЕ, мм/год	$1,41 \pm 0,17^{**}$	$1,84 \pm 0,08^{**}$	$7,25 \pm 0,96$

Примітки: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) між показниками обох досліджуваних груп, ** - достовірна різниця ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи

При дослідженні рівня еритропоєтину сироватки крові виявлено достовірне зниження його концентрації у групі хворих на СП: $6,38 \pm 0,84$ мМО/мл проти $17,98 \pm 2,48$ мМО/мл у пацієнтів з СЕ ($p < 0,01$) та $9,81 \pm 0,58$ в осіб контрольної групи ($p < 0,01$). Підвищення рівня еритропоєтину ЕРО вище норми зафіксоване у 28 (23,53%) пацієнтів з СЕ (23,53%), у групі хворих на СП та серед осіб контрольної групи - не спостерігалось у жодного. Різниця статистично достовірна, $\phi^*_{емп} = 4,355$, $p < 0,01$. Зниження рівня еритропоєтину ЕРО достовірно частіше спостерігалось при СП (у 84,09% хво-

рих), ніж при СЕ (проти 11,76% при СЕ пацієнтів), ($\phi^*_{емп} = 5,218$, $p < 0,01$). У контрольній групі зниження концентрації ЕРО нижче референтних значень не спостерігалось. Нормальний рівень еритропоєтину ЕРО виявлений лише у 14 (15,91%) пацієнтів зі СП (15,91%), проти у 77 (64,71%) з еритроцитозами СЕ (різниця статистично достовірна, $\phi^*_{емп} = 4,578$, $p < 0,01$). У всіх осіб контрольної групи рівень еритропоєтину ЕРО був у нормі.

Результати дослідження рівня еритропоєтину сироватки представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Показники рівня еритропоєтину в обстежених осіб

Показники	СП (n=88)	СЕ (n=119)	Контроль (n=30)
Рівень еритропоєтину сироватки, мМО/мл, (M±m)	$6,38 \pm 0,84^{***}$	$17,98 \pm 2,48^*$	$9,81 \pm 0,58$
Підвищення рівня еритропоєтину, n, %	-	28 (23,53%)	-
Нормальний рівень еритропоєтину, n, %	14 (15,91%) ^{***}	77 (64,71%) ^{***}	30(100%)
Зниження рівня еритропоєтину, n, %	74 (84,09%) [*]	14 (11,76%) [*]	-

Примітки: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) між показниками обох досліджуваних груп, ** - достовірна різниця ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи

Дослідження рівня феритину сироватки показало, що при справжній поліцитемії, порівняно з групою осіб із СЕ, середній рівень феритину становить $57,41 \pm 9,74$ нг/мл проти $199,77 \pm 14,32$ нг/мл ($p < 0,01$). Також достовірно більшою є кількість хворих на СП зі зниженим рівнем феритину сироватки (31,81% проти

7,56%, $\varphi^*_{\text{емп}} = 4,438$, $p < 0,01$). Підвищення рівня феритину частіше спостерігалось у пацієнтів із СЕ (15,12%), ніж у хворих на СП (проти 4,54%) при СП ($\varphi^*_{\text{емп}} = 2,453$, $p < 0,01$). У контрольній групі виявлено тільки в одній особі (3,33%).

Результати дослідження рівня феритину сироватки відображені в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники рівня феритину в обстежених осіб

Показники	СП (n=88)	СЕ (n=119) (n=119)	Контроль (n=30)
Рівень феритину сироватки, нг/мл	$57,41 \pm 9,74^{***}$	$199,77 \pm 14,32$	$158,99 \pm 17,25$
Підвищення рівня феритину, п, %	4 (4,54%)*	18 (15,12%)	1(3,33%)
Нормальний рівень феритину, п, %	56 (63,65%)**	92(77,32%)**	29(96,67%)
Зниження рівня феритину, п, %	28 (31,81%)***	9 (7,56%)	—

Примітки: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) між показниками обох досліджуваних груп, ** - достовірна різниця ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи

Нами проаналізована група з 14 хворих на СП, що демонструвала нормальний рівень еритропоєтину сироватки. У 11 з них (78,57%) мав місце дефіцит заліза, що підтверджувалось зниженим рівнем феритину сироватки. Крім того, середній рівень гемоглобіну в цій групі був нижчим ($150,28 \pm 3,18$), ніж у групі хворих на СП в цілому ($184,74 \pm 2,42$), при цьому середнє число

еритроцитів практично не відрізнялось від середнього по групі ($6,12 \pm 0,21$ та $6,64 \pm 0,10$ відповідно).

Проведений кореляційний аналіз між концентрацією еритропоєтину сироватки крові хворих на справжню поліцитемію та рівнем гемоглобіну (рис. 1), та концентрацією феритину (рис. 2).

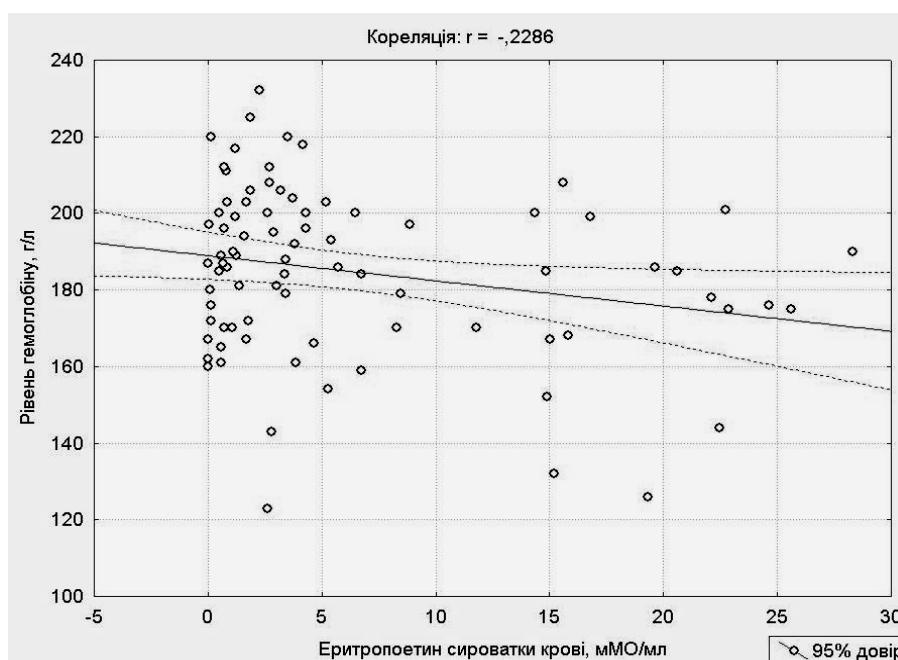


Рис.1. Залежність між рівнем гемоглобіну та концентрацією еритропоєтину сироватки крові у хворих на справжню поліцитемію

Виявлено, що між рівнем гемоглобіну та концентрацією еритропоєтину сироватки існує зворотна кореляційна залежність ($r_s = -0,2286$). Також зворотна кореляційна залежність визначена між концентрацією еритропоєтину сироватки крові хворих на СП та концентрацією феритину ($r_s = -0,2298$).

Встановлено, що існує пряма кореляційна залежність між кількістю пацієнтів з нормальним

рівнем еритропоєтину та зниженим рівнем заліза та феритину сироватки ($r_s = 0,5041$ та $0,5494$ відповідно).

Таким чином, нормальна концентрація еритропоєтину найчастіше спостерігалась у випадках так званих «залізодефіцитних» СП, коли рівень гемоглобіну та феритину значно нижче, ніж при цій патології без дефіциту заліза.

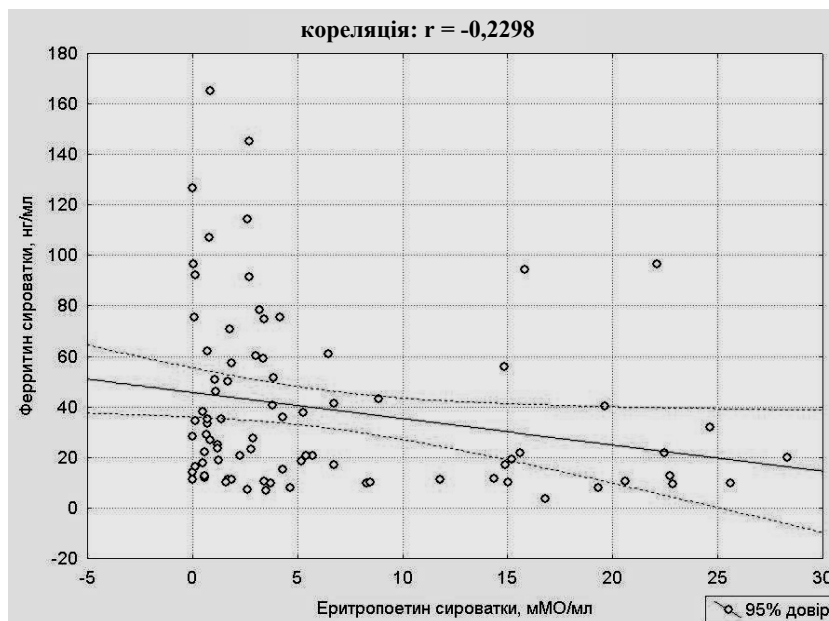


Рис. 2. Залежність між рівнем феритину сироватки крові та концентрацією еритропоєтину у хворих на справжню поліцитемію

Чутливість тесту зниження рівня еритропоєтину при діагностиці справжньої поліцитемії становила 84,1%, специфічність – 88,2%. Прогностична цінність позитивного результату (вірогідність наявності справжньої поліцитемії при виявленні зниженого рівня еритропоєтину) становить 84,1%. Прогностична цінність негативного результату (вірогідність відсутності справжньої поліцитемії, якщо рівень еритропоєтину в нормі або підвищений) – 88,2%.

ВИСНОВКИ

1. Хворі на СП частіше характеризуються зниженим рівнем еритропоєтину порів-

няно з пацієнтами з СЕ (84,09% проти 11,76% відповідно).

2. У хворих на СП нормальний рівень еритропоєтину статистично значуще корелював зі зниженим рівнем феритину сироватки, зумовленим дефіцитом заліза у певній кількості хворих на СП.

3. Чутливість тесту з визначення зниженого рівня еритропоєтину для діагностики СП становила 84,1%, специфічність – 87,4%, ПЦПР – 83,1%, ПЦНР – 88,1%.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Румянцев А.Г. Эритропоэтин. Биологические свойства. Возрастная регуляция эритропоэза. Клиническое применение / А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов. - М.: Гэотар-мед, 2002. – 399 с.

2. Танасійчук І.С. Алгоритм оцінки ефективності діагностических критерієв / І.С. Танасійчук // Укр. журнал гематології та трансфузіології. – 2010. - № 4. – С. 35-39.

3. Alman, D.G. Diagnostic test.1: sensitivity and specificity / D.G. Alman, J.M. Bland // BMJ. – 1994. – Vol.308. – P. 1552.

4. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patient with absolute erythrocytosis / P. Mossuz, F. Girodon, M. Donnard [et al.] // Haematologica. – 2004. - Vol. 89, N 10. – P. 1194-1198.

5. McMullin M.F. The classification and diagnosis of erythrocytosis / M.F.McMullin // *Int. Jnl. Lab. Hem.* – 2008. – Vol. 30, N 6. – P. 447-459.

6. Mesa R. A. Navigating the evolving paradigms in the diagnosis and treatment of myeloproliferative disorders / R. A. Mesa // *Hematol.* – 2007. – Vol. 93. – P. 355–362.

7. Patnaik M.M. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired / M.M. Patnaik, A. Teffery // *Leukemia.* – 2009. – Vol. 23, N 5. – P. 834-844.

8. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net / T. Barbui, G. Barosi, G. Birgegard [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, N 6. – P. 761 - 770.

9. Serum erythropoetin values in erythrocytosis and primary thrombocytaemia / M. Messinezy [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 117, N 1. – P. 47-53.

10. Spivak J.L. Polycythemia vera: myths, mechanisms and management / J.L. Spivak // *Blood.* – 2002. – Vol. 100, N 13. – P. 4272-4290.

11. Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms / A. Tefferi, J. W. Vardiman // *Leukemia.* – 2008. – Vol. 22. – P. 14–22.

12. Tefferi A. Myeloproliferative Neoplasms: Molecular Pathophysiology, Essential Clinical Understanding, and Treatment Strategies / A.Teffery, W.Vainchenker // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, N 2. – P. 573-582.

13. Thiele J. The 2008 WHO Diagnostic Criteria for Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis / J.Thiele, H.M. Kvasnicka // *Current Hematologic Malignancy Reports.* – 2009. – Vol. 4. – P. 33-40.

REFERENCES

1. Rumjancev AG, Morshhakova EF, Pavlov AD. Jeritropojetin. Biologicheskie svoystva. Vozrastnaja reguljacija jeritropojeza. Klinicheskoe primenenie. M: Gjeotar–med. 2002;399.

2. Tanasijchuk IS. Algoritm ocenki jeffektivnosti diagnosticheskikh kriteriev. Ukr zhurnal gematologii ta transfuziologii.2010;4:35-39.

3. Alman DG, Bland JM. Diagnostic test.1: sensitivity and specificity. *BMJ.* 1994;308;1552.

4. Mossuz P, Girodon F, Donnard M. Diagnostic value of serum erythropoetin level in patient with absolute erythrocytosis. *Haematologica.*2004;89(10):1194-8.

5. McMullin MF. The classification and diagnosis of erythrocytosis. *Int Jnl Lab Hem.* 2008;30(6):447-59.

6. Mesa RA. Navigating the evolving paradigms in the diagnosis and treatment of myeloproliferative disorders. *Hematol.* 2007;93:355–62.

7. Patnaik MM, Teffery A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia.* 2009;23(5):834-44.

8. Barbui T, Barosi G, Birgegard G. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical

concepts and management recommendations from European Leukemia Net. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):761-70.

9. Messinezy M. Serum erythropoetin values in erythrocytosis and primary thrombocytaemia. *Br J Haematol.* 2002;117(1):47-53.

10. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms and management. *Blood.* 2002;100(13):4272-90.

11. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia.* 2008;22:14–22.

12. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative Neoplasms: Molecular Pathophysiology, Essential Clinical Understanding, and Treatment Strategies. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):573-82.

13. Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO Diagnostic Criteria for Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis. *Current Hematologic Malignancy Reports.* 2009;4:33-40.

