



**Н. В. Дробінська¹, О. О. Абрагамович¹,
М. О. Абрагамович¹, О. Г. Ходосевич²,
Р. З. Стах²**

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня»

Показники еритрограми та їх констеляції у хворих на цироз печінки різної етіології з остеопенією й остеопорозом: їх зміни і діагностична цінність

Вступ. Будь-які порушення функцій органів та систем і їх ураження, серед яких особливо часто й передовсім цироз печінки (ЦП), можуть бути причиною порушення мінеральної щільності кісткової тканини (ПМЩКТ) [1, 3] і, як наслідок, виникнення переломів [13, 22].

Як відомо, кісткова тканина бере участь у кровотворенні, на користь чого вказує наявність червоного кісткового мозку в порожнинах, утворених трабекулами у губчастій кістці [6].

Еритроцити (Red Blood Cells – RBC) утворюються у червоному кістковому мозку та є одними з найважливіших клітин крові, що містять гемоглобін (Hemoglobin – HGB). Він не тільки є пігментом, що зафарбовує еритроцити в червоний колір, але й відповідає за транспорт кисню до клітин організму.

Згідно з сучасними протоколами доказової медицини (Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодefіцитна анемія. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.11.2015 р. № 709), комплексна оцінка показників еритрограми передбачає окрім звичного дослідження HGB, гематокриту (Hematocrit – HCT) і RBC також і визначення таких еритроцитних індексів: середній вміст гемоглобіну в еритроциті (Mean Cell Hemoglobin – MCH), що є точнішим за колірний показник, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration – MCHC), середній об'єм еритроцита (Mean Corpuscular Volume – MCV) та ширина розподілу еритроцитів (Red Cell Distribution Width – RDW).

Сьогодні існує багато методів дослідження стану кісткової тканини, однак «золотим стандартом» є двофотонна рентгенівська абсорбціометрія (Dual-energy X-ray Absorptiometry – DXA, DEXA) [21]. Проте висока вартість, наявність рентгенівського опромінення і

недостатня доступність методу спонукає до пошуку нових загальнодоступних, простих у використанні та дешевших методів скринінгу й діагностики уражень кісток, чому може відповідати виявлення змін показників еритрограми та їх констеляцій у рутинному загальному аналізі крові, який можна виконати вже на етапі надання допомоги хворому на первинній ланці системи охорони здоров'я.

Мета дослідження. Охарактеризувати показники еритрограми та їх констеляції у хворих на цироз печінки різної етіології з остеопенією й остеопорозом, з'ясувати їх діагностичну цінність.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю цирозу печінки (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія») різної етіології (токсико-аліментарної, гепатит В-, С- і D-вірусної, М. Е. Епштейна – І. Барр і цитомегаловірусної, аутоімунної, біліарної, медикаментозної, порталний тромбоз, хвороба С. А. К. Вільсона – Н. В. Коновалова та Г. Рандю – В. Ослера) з ПМЩКТ (ВООЗ, 1994) і без ПМЩКТ у дослідження включено 79 хворих (22 жінки (27,85 %); 57 чоловіків (72,15 %) віком від 18 до 66 років), що лікувалися у Львівському обласному гепатологічному центрі на базі гастроентерологічного відділу Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» у 2017–2020 рр.

Показники еритрограми (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, ширина розподілу еритроцитів (у

відсотках) і їх стандартне відхилення (у фемтолітрах) (RDWC та RDWS)) досліджували на автоматичному гематологічному аналізаторі Mythic 18.

Згідно з референтними значеннями, зменшення кількості RBC діагностували у випадку, якщо значення RBC було менше $4,00 \times 10^{12}/л$, а зменшення вмісту HGB, якщо значення HGB було менше 135,0 г/л для чоловіків і менше 125,0 г/л для жінок. Зменшення НСТ фіксували у випадку, якщо його показник був менше 0,400 л/л для чоловіків і менше 0,370 л/л для жінок.

Зменшення MCV (мікроцитоз) констатували, коли значення було менше 82,0 фл, а його збільшення (макроцитоз), якщо значення було більше 98,0 фл. Також фіксували відхилення від норми показників MCH (норма 27,0–33,0 пг) і MCHC (норма 320,0–390,0 г/л). Про анізоцитоз свідчило збільшення показників RDWC і RDWS (більше 12,0 % і більше 46,0 фл відповідно).

Ураження кісток діагностували за допомогою ультразвукової денситометрії п'яткової кістки (УЗДМПК) (прилад Sonost-2000) – високочутливого й специфічного методу дослідження кісток [2, 8]. Відсутність ПМЩКТ діагностували за Т-критерієм (T-score) $\geq -1,0$ стандартного відхилення (standard deviation – SD), ПМЩКТ фіксували у випадку відхилення значення T-score $< -1,0$ SD (остеопенія від $-1,0$ SD до $-2,5$ SD, остеопороз – $\leq -2,5$ SD).

Хворих поділено на дві групи залежно від наявності у них ураження кісток: дослідна група (ДГ) – хворі на ЦП з ПМЩКТ (62 (78,48 %)), яку поділено на дві підгрупи: ДГ А – хворі на ЦП з остеопенією (38 (48,10 %)) і ДГ Б – хворі на ЦП з остеопорозом (24 (30,38 %)), та група порівняння (ГП) – хворі на ЦП без ураження кісток (17 (21,52 %)). Контрольну групу (КГ) сформували із 25 практично здорових осіб аналогічних статі й віку.

Досягнення мети зреалізоване виконанням дослідження у три послідовних етапи. *Перший етап* присвячений пошуку окремих показників еритрограми для діагностики остеопенії та остеопорозу. *Перший крок першого етапу* дослідження передбачав визначення чутливості (Sensitivity – Se, %) (ймовірність позитивного результату тесту у хворого з ураженням кісток), специфічності (Specificity – Sp, %) (ймовірність негативного результату тесту у хворого без ураження кісток) і діагностичної ефективності (точності) (Assurasy – Ac, %) змін показників еритрограми як маркерів остеопенії та остеопорозу, а також визначення коефіцієнта асоціації Дж. Юла (Yule's Coefficient of Association – YCA) і коефіцієнта контингенції (Coefficient Contingency – CC) для виявлення зв'язку між показниками еритрограми та остеопенією або остеопорозом.

Для виконання *другого кроку першого етапу* обрано зміни окремих показників еритрограми, прямий стохастичний зв'язок між якими та ураженням кісток був статистично підтвердженим ($YCA \geq 0,5$ або $CC \geq 0,3$). Зусилля сконцентровано на пошуку показників, які володіють не тільки високою чутливістю, специфіч-

ністю і точністю, але й більш цінними (апостеріорними) показниками: позитивним передбачуваним значенням (Positive Predictive Value – PPV, %), що вказує на ймовірність наявності ураження кісток, якщо результат тесту позитивний, і негативним передбачуваним значенням (Negative Predictive Value – NPV, %), що свідчить про ймовірність відсутності ураження кісток, якщо результат тесту негативний. Вивчали також результати відношення правдоподібності (Likelihood Ratio – LR), які, на відміну від передбачуваних значень, не залежать від поширеності хвороби та є важливими для прийняття рішення клініцистом, оскільки відображають відношення ймовірності отримання позитивного чи негативного результату тесту у хворого до ймовірності цього результату у здорового [4, 10, 17, 20]. Визначали відношення правдоподібності позитивного результату (Positive Likelihood Ratio, LR+), яке дає інформацію про відношення ймовірності наявності змін окремих показників еритрограми у хворого на ЦП з ураженням кісток до такої ймовірності у хворого на ЦП без ураження кісток, та відношення правдоподібності негативного результату тесту (Negative Likelihood Ratio, LR-), що вказує на відношення ймовірності відсутності змін показників еритрограми у хворого з ПМЩКТ до ймовірності відсутності їх у хворого без ПМЩКТ.

Зазвичай зміни в показниках еритрограми виявляються не тільки у відхиленні від норми одного показника, а тягнуть за собою низку змін і дозволяють поставити діагноз лише в разі комплексної оцінки змінних. Окрім цього, оцінка констеляцій може зменшити ймовірність помилки під час підтвердження чи заперечення діагнозу. Тому на *другому етапі* дослідження ми обрали тактику, яка полягала у визначенні констеляцій, які могли б виступити як клінічні маркери уражень кісток (остеопенії та остеопорозу) у хворих на ЦП. З цією метою за принципом бінома І. Ньютона [18] визначено всі можливі констеляції показників еритрограми з урахуванням кількості випадків відхилень від норми та випадків, коли значення досліджуваного показника було в межах норми. На цьому етапі статистичний пошук також передбачав два кроки. *Перший* полягав у аналізі чутливості, специфічності й точності констеляцій показників еритрограми, які статистично достовірно відрізнялися за частотою випадків або мали підтверджений стохастичний зв'язок із ураженням кісток, а *другий* – у визначенні передбачуваного значення та відношення правдоподібності констеляцій, які мали підтверджений прямий стохастичний зв'язок із ПМЩКТ.

Оскільки результат, отриманий після проведення тесту, не дає змоги поставити точний діагноз, а тільки вказує на ймовірність наявності чи відсутності ураження кісткової тканини і може змінюватись залежно від поширеності, на *третьому етапі* дослідження за допомогою відношення правдоподібності й передтестової ймовірності, згідно з теоремою Е. Байєса (E. Bayes) [20], обчислено посттестову ймовірність наявності ПМЩКТ у хворого на ЦП після проведення тесту. Для визначення посттестової ймовірності ураження кісток обрали окремий показник еритрограми та

констеляцію, які володіли найбільшою діагностичною цінністю та передбачуваним значенням, виявленими на першому й другому етапах дослідження.

Перехід передтестової ймовірності ураження кісток у хворих на ЦП, отриманої в нашому дослідженні за допомогою УЗДМПК (30,38 %), до посттестової ймовірності графічно відображено за допомогою номограми теорема Т. Байєса (Т. Bayes), запропонованої групою дослідників у 2011 р. як удосконалений варіант номограми Т. Фагана (Т. Fagan) [12, 19, 20], яка дозволяє швидко оцінити результат, маючи тільки поширеність хвороби, а також чутливість і специфічність тесту або обчислене на їх основі відношення правдоподібності.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми Microsoft Excel. Різницю між частотою випадків оцінювали за допомогою точного критерію Р. Е. Фішера, а статистичну значущість фіксували, коли його значення (p) було менше 0,05. Стохастичний зв'язок між ознакою і хворобою підтверджували коефіцієнтами асоціації Дж. Юла та контингенції [9, 11, 24], а статистично достовірним вважали значення $|YCA| \geq 0,5$ та/або $|CC| \geq 0,3$. У випадку, якщо $|YCA| = 1,00$, орієнтувались на значення CC .

Результати дослідження та їх обговорення. Перший етап. Результати обчислень відносної частоти випадків змін окремих показників еритрограми відображені на рис. 1, а їх діагностична цінність, отримана на першому кроці першого етапу, – в табл. 1.

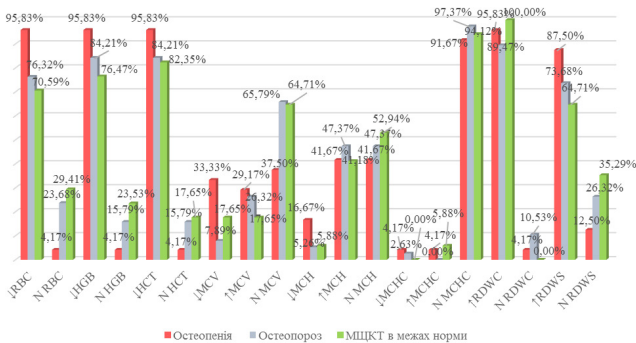


Рис. 1. Відносна частота випадків змін окремих показників еритрограми (%) у хворих на ЦП з і без ПМЩКТ.

Між частотою випадків змін окремих показників еритрограми хворих на ЦП з остеопенією і нормальною щільністю кісткової тканини статистично достовірної різниці не зафіксовано ($p > 0,05$). Серед змін показників еритрограми хворих із остеопенією виокремимо зменшення вмісту HGB, зменшення HCT, норму MCHC та збільшення RDWC, чутливість яких була в межах від 84,21 до 97,37%, а також норму HCT, зменшення і збільшення MCV, зменшення MCH, зменшення і збільшення MCHC та норму RDWC, специфічність яких становила 82,35–100,00 %. Попри найбільші у цій вибірці хворих значення чутливості (97,37 %) й точності (69,09 %), між показником норми MCHC і остеопенією прямий стохастичний зв'язок не підтвердився ($YCA = 0,40$; $CC = 0,08$). Між іншими показниками еритрограми та остеопенією статистично підтвердженого стохастичного зв'язку також не зафіксовано.

Частота випадків змін окремих показників еритрограми у хворих на ЦП з остеопорозом і у хворих із мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) в межах норми ($p > 0,05$) статистично достовірно не відрізнялася, проте заслуговують на увагу зменшення і норма кількості RBC, різниця між частотою випадків яких у хворих ДГ Б та ГП, а також ДГ А та ДГ Б близька до статистично достовірної ($p = 0,066$ і $p = 0,073$ відповідно). Також зменшення кількості RBC володіє високою чутливістю (95,83 %), специфічністю – 29,41 % й точністю – 68,29 %, а прямий стохастичний зв'язок між зменшенням кількості RBC та остеопорозом підтверджений за допомогою YCA ($YCA = 0,81$) і CC ($CC = 0,35$). Для зменшення вмісту HGB, зменшення HCT, норми MCHC, збільшення RDWC та збільшення RDWS характерна висока чутливість до остеопорозу (87,50–95,83 %), а для норми HCT, зменшення і збільшення MCV, зменшення MCH, зменшення MCHC та норми RDWC – висока специфічність (82,35–100,00 %). Точність цих показників становить 34,15–65,85 %. Наявний підтверджений прямий стохастичний зв'язок між зменшенням вмісту HGB, зменшенням HCT, зменшенням MCH, збільшенням RDWS та остеопорозом, а також обернений стохастичний зв'язок між нормальною кількістю RBC, нормальним вмістом HGB, нормою HCT, нормою MCV, нормою RDWS та остеопорозом ($|YCA| > 0,5$).

Таблиця 1

Діагностична цінність змін окремих показників еритрограми хворих на цироз печінки з остеопенією та остеопорозом для визначення ймовірності позитивного й негативного результату тесту (n ; Se ; Sp ; Ac ; YCA ; CC ; p)

Показники еритрограми	ДГ А (остеопенія) n = 38							ДГ Б (остеопороз) n = 24							ГП (норма МЩКТ) n = 17	
	n	Se	Sp	Ac	p_1	YCA	CC	p_2	n	Se	Sp	Ac	p_3	YCA	CC	n
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
↓RBC	29	76,32	29,41	61,82	0,742	0,15	0,06	0,073	23	95,83	29,41	68,29	0,066	0,81*	0,35*	12
N RBC	9	23,68	70,59	38,18	0,742	-0,15	-0,06	0,073	1	4,17	70,59	31,71	0,066	-0,81*	-0,35*	5
↓HGB	32	84,21	23,53	65,45	0,479	0,24	0,09	0,232	23	95,83	23,53	65,85	0,141	0,75*	0,29	13
N HGB	6	15,79	76,47	34,55	0,479	-0,24	-0,09	0,232	1	4,17	76,47	34,15	0,141	-0,75*	-0,29	4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
↓HCT	32	84,21	17,65	63,64	1,000	0,07	0,02	0,232	23	95,83	17,65	63,41	0,290	0,66*	0,22	14
N HCT	6	15,79	82,35	36,36	1,000	-0,07	-0,02	0,232	1	4,17	82,35	36,59	0,290	-0,66*	-0,22	3
↓MCV	3	7,89	82,35	30,91	0,359	-0,43	-0,14	0,017	8	33,33	82,35	53,66	0,309	0,40	0,17	3
↑MCV	10	26,32	82,35	43,64	0,733	0,25	0,09	1,000	7	29,17	82,35	51,22	0,480	0,32	0,13	3
N MCV	25	65,79	35,29	56,36	1,000	0,02	0,01	0,038	9	37,50	35,29	36,59	0,118	-0,51*	-0,27	11
↓MCH	2	5,26	94,12	32,73	1,000	-0,06	-0,01	0,195	4	16,67	94,12	48,78	0,382	0,52*	0,16	1
↑MCH	18	47,37	58,82	50,91	0,773	0,13	0,06	0,795	10	41,67	58,82	48,78	1,000	0,01	0,00	7
N MCH	18	47,37	47,06	47,27	0,775	-0,11	-0,05	0,795	10	41,67	47,06	43,90	0,537	-0,22	-0,11	9
↓MCHC	1	2,63	100,0	32,73	1,000	1,00	0,09	1,000	1	4,17	100,0	43,90	1,000	1,00	0,13	0
↑MCHC	0	0,00	94,12	29,09	0,309	-1,00	-0,20	0,387	1	4,17	94,12	41,46	1,000	-0,18	-0,04	1
N MCHC	37	97,37	5,88	69,09	0,527	0,40	0,08	0,554	22	91,67	5,88	56,10	1,000	-0,19	-0,05	16
↑RDWC	34	89,47	0,00	61,82	0,299	-1,00	-0,19	0,640	23	95,83	0,00	56,10	1,000	-1,00	-0,13	17
N RDWC	4	10,53	100,0	38,18	0,299	1,00	0,19	0,640	1	4,17	100,0	43,90	1,000	1,00	0,13	0
↑RDWS	28	73,68	35,29	61,82	0,533	0,21	0,09	0,337	21	87,50	35,29	65,85	0,128	0,58*	0,27	11
N RDWS	10	26,32	64,71	38,18	0,533	-0,21	-0,09	0,337	3	12,50	64,71	34,15	0,128	-0,58*	-0,27	6

Примітки: ↓ – зменшення показника еритрограми менше норми; ↑ – збільшення показника еритрограми більше норми; N – значення показника еритрограми в межах норми; p_1 – значення точного критерію Р. Е. Фішера (ДГ А і ГП); p_2 – значення точного критерію Р. Е. Фішера (ДГ А і ДГ Б); p_3 – значення точного критерію Р. Е. Фішера (ДГ Б і ГП); * – статистично достовірний стохастичний зв'язок між ураженням кісток і окремим показником еритрограми.

Попри виявлену статистично достовірну різницю між частотою випадків зменшення MCV у ДГ А і ДГ Б ($p = 0,017$), а також норми MCV у цих групах ($p = 0,038$), не зафіксовано прямого стохастичного зв'язку між ними та ураженням кісток, що б дало змогу на цьому етапі використати їх як маркери ПМЩКТ.

Отримані результати дозволили нам перейти до *другого кроку першого етапу* дослідження, що полягав у виявленні передбачуваного значення і відношення правдоподібності змін окремих показників еритрограми, прямий стохастичний зв'язок між якими та ураженням кісток був статистично підтвердженим ($YCA \geq 0,5$ або $CC \geq 0,3$). Позаяк ми не виявили показників еритрограми для діагностики остеопенії, оцінювали зміни, характерні для остеопорозу, а саме – зменшення кількості RBC, зменшення вмісту HGB, зменшення HCT, зменшення MCH та збільшення RDWS (табл. 2).

Позитивне передбачуване значення зменшення кількості RBC становить 65,71 %, а негативне передбачуване значення – 83,33 %. Імовірність виявлення зменшення кількості RBC у хворого з остеопорозом у 1,36 рази вища, ніж у хворого з МЩКТ в межах норми ($LR+ = 1,36$), а ймовірність відсутності зменшення кількості RBC у хворого без ПМЩКТ у 7,14 рази вища, ніж у хворого з остеопорозом ($LR- = 0,14$).

Наявність зменшення вмісту HGB дозволяє з імовірністю 63,89 % підтвердити остеопороз, а відсутність – з імовірністю 80,00 % заперечити цей діагноз. Відношення правдоподібності позитивного результату (1,25) демонструє у 1,25 рази більшу ймовірність виявлення зменшення вмісту HGB у хворого з остеопорозом, ніж у хворого без ураження кісток, а

відношення правдоподібності негативного результату (0,18) – у 5,56 рази більшу ймовірність відсутності зменшення вмісту HGB у хворого без ураження кісток, ніж у хворого з остеопорозом.

Таблиця 2

Передбачуване значення і відношення правдоподібності окремих показників еритрограми хворих на цироз печінки з остеопорозом (PPV, %; NPV, %; LR+; LR-)

Показники	↓RBC	↓HGB	↓HCT	↓MCH	↑RDWS
Істинно позитивні результати тесту	23	23	23	4	21
Хибнонегативні результати тесту	1	1	1	20	3
Хибнопозитивні результати тесту	12	13	14	1	11
Істинно негативні результати тесту	5	4	3	16	6
Позитивне передбачуване значення (PPV, %)	65,71	63,89	62,16	80	65,63
Негативне передбачуване значення (NPV, %)	83,33	80,00	75,00	44,44	66,67
Відношення правдоподібності позитивного результату тесту (LR+)	1,36	1,25	1,16	2,83	1,35
Відношення правдоподібності негативного результату тесту (LR-)	0,14	0,17	0,24	0,89	0,35

Примітки: ↓ – зменшення показника еритрограми менше норми; ↑ – збільшення показника еритрограми більше норми.

Зменшення НСТ з імовірністю 62,16 % підтвердить остеопороз, а відсутність зменшення НСТ – з імовірністю 75,00 % вказуватиме на його відсутність (PPV = 62,16 %; NPV = 75,00 %). Імовірність виявити зменшення НСТ у хворого з остеопорозом у 1,16 разу більша, ніж у хворого без ПМЩКТ, а ймовірність відсутності зменшення НСТ у хворого без ураження кісток у 4,17 разу більша, ніж у хворого з остеопорозом (LR+ = 1,16; LR- = 0,24).

Позитивне передбачуване значення зменшення МСН становить 80,00 %, а негативне передбачуване значення зменшення МСН – 44,44 %. Відношення правдоподібності позитивного результату становить 2,83, а негативного результату – 0,89 (імовірність виявлення зменшення МСН у 2,83 разу більша у хворого з остеопорозом, ніж у хворого без ураження кісток, а ймовірність відсутності МСН у хворого без ураження кісток у 1,12 разу більша, ніж у хворого з остеопорозом).

Позитивне передбачуване значення збільшення RDWS вказує на ймовірність 65,63 % підтвердити діагноз остеопорозу, а негативне передбачуване значення – на ймовірність 66,67 % спростувати цей діагноз. Імовірність наявності збільшення RDWS у хворого з остеопорозом у 1,35 разу більша, ніж у хворого без остеопорозу, а ймовірність відсутності збільшення RDWS у хворого без ПМЩКТ у 2,86 разу більша, ніж у хворого з остеопорозом.

Отже, серед усіх вивчених окремих показників еритрограми характерних для остеопенії ми не виявили.

Для остеопорозу характерне високочутливе зменшення кількості RBC, вмісту HGB, НСТ (Se = 95,83 %), середньочутливе збільшення RDWS (Se = 87,50 %) та високоспецифічне зменшення МСН (Sp = 94,12 %). Проте найціннішим виявилось зменшення кількості RBC, що може бути корисним скринінговим маркером остеопорозу. Висока чутливість і негативне передбачуване значення вказує на те, що, за відсутності зменшення кількості RBC у хворого найімовірніше не буде остеопорозу.

Другий етап. Результати виконання першого кроку другого етапу дослідження, який полягав у виявленні констеляцій, які б дозволили з найбільшою імовірністю вказувати на наявність кожного з проявів ураження кісток, а саме – остеопенії та остеопорозу, наведені в табл. 3. Відносна частота випадків виявлення констеляцій у досліджуваних групах зображена на рис. 2.

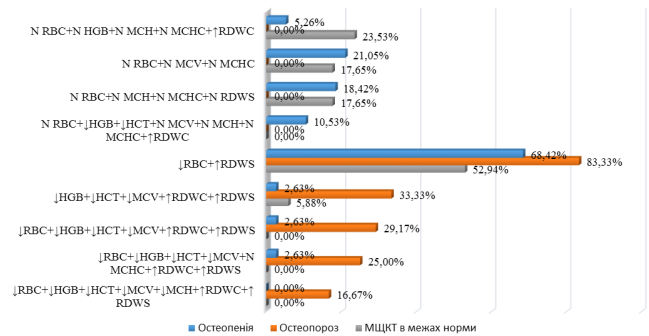


Рис. 2. Відносна частота випадків констеляцій показників еритрограми (%) у хворих на ЦП з і без ураження кісток.

Таблиця 3

Діагностична цінність констеляцій змін показників еритрограми хворих на цироз печінки з остеопенією та остеопорозом для визначення ймовірності позитивного й негативного результату тесту (n; Se; Sp; Ac; YCA; CC; p)

Констеляції	ДГ А (остеопенія) n = 38								ДГ Б (остеопороз) n = 24								ГП (норма МЩКТ) n = 17
	n	Se	Sp	Ac	p ₁	YCA	CC	p ₂	n	Se	Sp	Ac	p ₃	YCA	CC	n	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
N RBC+N HGB+N MCH+N MCHC+↑RDWC	2	5,26	76,47	27,27	0,066	-0,69*	-0,27	0,518	0	0,00	76,47	31,71	0,024	-1,00*	-0,39*	4	
N RBC+N MCV+N MCHC	8	21,05	82,35	40,00	1,000	0,11	0,04	0,019	0	0,00	82,35	34,15	0,064	-1,00*	-0,33*	3	
N RBC+N MCH+N MCHC+N RDWS	7	18,42	82,35	38,18	1,000	0,03	0,01	0,037	0	0,00	82,35	34,15	0,064	-1,00*	-0,33*	3	
N RBC+↓HGB+↓HCT+N MCV+N MCH+N MCHC+↑RDWC	4	10,53	100,0	38,18	0,299	1,00	0,19	0,151	0	0	0	0	0	0	0	0	
↓RBC+↑RDWS	26	68,42	47,06	61,82	0,365	0,32	0,15	0,242	20	83,33	47,06	68,29	0,045	0,63*	0,33*	9	
↓HGB+↓HCT+↓MCV+↑RDWC+↑RDWS	1	2,63	94,12	30,91	0,527	-0,40	-0,08	0,001	8	33,33	94,12	58,54	0,056	0,78*	0,33*	1	
↓RBC+↓HGB+↓HCT+↓MCV+↑RDWC+↑RDWS	1	2,63	100,0	32,73	1,000	1,00	0,09	0,004	7	29,17	100,0	58,54	0,029	1,00*	0,38*	0	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
↓RBC+↓HGB+ ↓HCT+↓MCV+ N MCHC+↑RDWC +↑RDWS	1	2,63	100,0	32,73	1,000	1,00	0,09	0,011	6	25,00	100,0	56,10	0,033	1,00*	0,35*	0
↓RBC+↓HGB+ ↓HCT+↓MCV+ ↓MCH+↑RDWC+ ↑RDWS	0	0	0	0	0	0	0	0,019	4	16,67	100,0	51,22	0,128	1,00	0,28	0

Примітки: ↓ – зменшення показника еритрограми менше норми; ↑ – збільшення показника еритрограми більше норми; N – значення показника еритрограми в межах норми; p_1 – значення точного критерію Р. Е. Фішера (ДГ А і ГП); p_2 – значення точного критерію Р. Е. Фішера (ДГ А і ДГ Б); p_3 – значення точного критерію Р. Е. Фішера (ДГ Б і ГП); * – статистично достовірний зв'язок між ураженням кісток і констеляцією.

Під час пошуку констеляцій показників еритрограми для діагностики ПМЩКТ виявлено декілька констеляцій, які статистично достовірно відрізнялися і/або мали підтверджений зв'язок з остеопенією чи остеопорозом за допомогою YCA або CC. Так, констеляція «нормальний вміст HGB + норма MCH + збільшення RDWC», що поєднувалася з нормальною кількістю RBC та нормою MCHC, утворюючи повну констеляцію «нормальна кількість RBC + нормальний вміст HGB + норма MCH + норма MCHC + збільшення RDWC», виявлена у двох (5,26 %) хворих із остеопенією, не зафіксована у жодного хворого з остеопорозом (0,00 %) та є у чотирьох (23,53 %) хворих із МЩКТ в межах норми. Різниця між частотою випадків цієї констеляції у хворих ДГ А та ГП близька до статистичної достовірності ($p = 0,066$), а ДГ Б і ГП – статистично достовірна ($p = 0,024$). Для остеопенії чутливість констеляції 5,26 %, специфічність – 76,47 %, точність – 27,27 %, а для остеопорозу – 0,00 %, 76,47 % і 31,71 % відповідно. Ці операційні характеристики не є достатніми для можливості застосування констеляції як маркера будь-якого ПМЩКТ, однак виявлений підтверджений обернений стохастичний зв'язок між ураженням кісток (як остеопенією, так і остеопорозом) і констеляцією свідчить про те, що наявність констеляції у хворого на ЦП найімовірніше вказуватиме на МЩКТ в межах норми.

Констеляція «нормальна кількість RBC + норма MCV + норма MCHC» виявлена у восьми (21,05 %), а констеляція «нормальна кількість RBC + норма MCH + норма MCHC + норма RDWS» – у семи (18,42 %) хворих із остеопенією. Обидві ці констеляції не зафіксовані у жодного хворого з остеопорозом (0,00 %) та були у трьох (17,65 %) хворих із МЩКТ в межах норми. Статистично достовірна різниця між частотою їх виявлення зафіксована між ДГ А і ДГ Б ($p < 0,05$), а між ДГ Б і ГП різниця близька до статистичної достовірності ($p = 0,064$). Констеляції «нормальна кількість RBC + норма MCV + норма MCHC» і «нормальна кількість RBC + норма MCH + норма MCHC + норма RDWS», попри специфічність 82,35 % як у хворих із остеопенією, так і у хворих із остеопорозом, володіють низькою чутливістю (ДГ А – 21,05 і 18,42 %; ДГ Б – по 0,00 %) і точністю (ДГ А – 40,00 і 38,18 %; ДГ Б – по 34,15 % відповідно).

Підтверджений обернений стохастичний зв'язок є між констеляціями та остеопорозом (YCA = -1,00; CC = -0,33) і його немає між констеляціями та остеопенією (YCA < 0,5; CC < 0,3).

Констеляцію «нормальна кількість RBC + зменшення вмісту HGB + норма MCV», а також її поєднання зі зменшенням HCT, нормою MCH, MCHC і збільшенням RDWC виявлено тільки у хворих із остеопенією (4 хворі (10,53 %)) та не виявлено серед хворих ДГ Б і ГП. Попри це, статистично достовірної різниці між частотою випадків констеляції «нормальна кількість RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + норма MCV + норма MCH + норма MCHC + збільшення RDWC» у досліджуваних групах не зафіксовано ($p > 0,05$). Чуливість констеляції для остеопенії становить 10,53 %, специфічність – 100,00 %, точність – 38,18 %. Наявний прямий стохастичний зв'язок між остеопенією і констеляцією підтверджений тільки за допомогою YCA (YCA = 1,00). Отримані результати вказують на можливість використання констеляції «нормальна кількість RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + норма MCV + норма MCH + норма MCHC + збільшення RDWC» для діагностики остеопенії тільки після проведення додаткових досліджень.

Констеляція «зменшення кількості RBC + збільшення RDWS» траплялася досить часто у всіх досліджуваних групах, а саме: у 26 (68,42 %) хворих ДГ А, у 20 (83,33 %) хворих ДГ Б та у 9 (52,94 %) хворих ГП. Статистично достовірна різниця спостерігалася тільки між частотою випадків констеляції у ДГ Б і ГП ($p = 0,045$). Чуливість констеляції «зменшення кількості RBC + збільшення RDWS» для остеопенії становить 68,42 %, специфічність – 47,06 %, точність – 61,82 %. Чуливість «зменшення кількості RBC + збільшення RDWS» для остеопорозу становить 83,33 %, специфічність – 47,06 %, точність – 68,29 %. Підтверджений прямий стохастичний зв'язок зафіксовано між цією констеляцією та остеопорозом ((YCA = 0,63; CC = 0,33), але не підтверджено у хворих із остеопенією (YCA = 0,32; CC = 0,15).

Констеляція «зменшення MCV + збільшення RDWS», яка також поєднувалася зі зменшенням вмісту HGB, HCT і збільшенням RDWC, найчастіше траплялася у хворих ДГ Б (вісім хворих (33,36 %)), та у одного хворого ДГ А (2,63 %) й у одного хворого (5,88 %) ГП, а статистично достовірною була тільки різниця

між ДГ А і ДГ Б ($p = 0,001$). Для діагностики остеопенії чутливість констеляції «зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + зменшення MCV + збільшення RDWC + збільшення RDWS» є дуже низькою і становить 2,63 %, специфічність – 94,12 %, точність – 30,91 %, а між констеляцією та остеопенією існує непідтверджений обернений зв'язок ($YCA = -0,40$; $CC = -0,08$). Для остеопорозу чутливість констеляції становить 33,33 %, специфічність – 94,12 %, точність – 58,54 %, а прямий стохастичний зв'язок між констеляцією і остеопорозом підтверджується за допомогою YCA і CC ($YCA = 0,78$; $CC = 0,33$).

Якщо до констеляції «зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + зменшення MCV + збільшення RDWC + збільшення RDWS» приєднувалось зменшення кількості RBC, фіксували статистично достовірну різницю між ДГ Б і ГП ($p = 0,029$) та ДГ А і ДГ Б ($p = 0,004$) (ДГ А – один хворий (2,63 %), ДГ Б – сім хворих (29,17 %), ГП – жодного випадку (0,00 %)). У хворих із остеопенією для констеляції «зменшення кількості RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + зменшення MCV + збільшення RDWC + збільшення RDWS», попри високу специфічність (100,00 %), характерні дуже низькі чутливість (2,63 %) і точність (32,73 %), а стохастичний зв'язок підтверджений тільки за допомогою YCA ($YCA = 1,00$; $CC = 0,09$). У хворих із остеопорозом чутливість констеляції «зменшення кількості RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + зменшення MCV + збільшення RDWC + збільшення RDWS» становить 29,17 %, специфічність – 100,00 %, точність – 58,54 %, а між констеляцією та остеопорозом існує підтверджений прямий стохастичний зв'язок ($YCA = 1,00$; $CC = 0,38$).

Констеляція «зменшення кількості RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + зменшення MCV + збільшення RDWC + збільшення RDWS», що поєднується з нормою MCHC, трапляється у одного хворого з остеопенією (2,63 %), шести хворих із остеопорозом (25,00 %) та не зафіксована у жодного хворого без ПМЩКТ (0,00 %). Статистично достовірні різниця зафіксована між частотою випадків констеляції «зменшення кількості RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + зменшення MCV + норма MCHC + збільшення RDWC + збільшення RDWS» у хворих ДГ Б і ГП ($p = 0,033$) та ДГ А і ДГ Б ($p = 0,011$). Операційні характеристики цієї констеляції як маркера остеопенії такі ж, як і попередньої констеляції, а в разі застосування остеопорозу як маркера чутливість становить 25,00 %, специфічність – 100,00 %, точність – 56,10 %; між констеляцією та остеопорозом виявлено підтверджений прямий стохастичний зв'язок ($YCA = 1,00$; $CC = 0,35$).

Також виявлено констеляцію, яка окрім «зменшення кількості RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + зменшення MCV + збільшення RDWC + збільшення RDWS» містила зменшення MCH і траплялася тільки у хворих із остеопорозом (чотири хворі (16,67 %)), а частота випадків статистично достовірно відрізнялася між ДГ А і ДГ Б ($p = 0,019$). Чутливість констеляції

«зменшення кількості RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + зменшення MCV + зменшення MCH + збільшення RDWC + збільшення RDWS» для остеопорозу становила 16,67 %, специфічність – 100 %, точність – 51,22 %. Прямий стохастичний зв'язок між констеляцією та остеопорозом підтверджений лише за допомогою YCA ($YCA = 1,00$; $CC = 0,28$).

Другий крок другого етапу передбачав визначення показників позитивного та негативного передбачуваного значення, відношення правдоподібності позитивного й негативного результату констеляцій змін показників еритрограми для підтвердження чи заперечення діагнозу ураження кісток, що мали підтверджений прямий стохастичний зв'язок із ПМЩКТ (табл. 4).

Таблиця 4

Передбачуване значення і відношення правдоподібності констеляцій показників еритрограми хворих на цироз печінки з остеопорозом (PPV, %; NPV, %; LR+; LR-)

Показники	↓RBC+ ↑RDWS	↓HGB+ ↓HCT+ ↓MCV+ ↑RDWC+ ↑RDWS	↓RBC+ ↓HGB+ ↓HCT+ ↓MCV+ ↑RDWC+ ↑RDWS	↓RBC+ ↓HGB+ ↓HCT+ ↓MCV+ N MCHC+ ↑RDWC+ ↑RDWS
Істинно позитивні результати тесту	20	8	7	6
Хибнонегативні результати тесту	4	16	17	18
Хибнопозитивні результати тесту	9	1	0	0
Істинно негативні результати тесту	8	16	17	17
Позитивне передбачуване значення (PPV, %)	68,97	88,89	100	100
Негативне передбачуване значення (NPV, %)	66,67	50	50	48,57
Відношення правдоподібності позитивного результату тесту (LR+)	1,57	5,67	Прагне до нескінченності	Прагне до нескінченності
Відношення правдоподібності негативного результату тесту (LR-)	0,35	0,71	0,71	0,75

Примітки: ↓ – зменшення показника еритрограми менше норми; ↑ – збільшення показника еритрограми більше норми; N – значення показника еритрограми в межах норми.

Відповідно наявність у хворого констеляції «зменшення кількості RBC + збільшення RDWS», яка володіє найвищою чутливістю і точністю, дозволяє підтвердити остеопороз із імовірністю 68,97% (PPV) та з імовірністю 66,67% заперечити цей діагноз (NPV). Відношення правдоподібності позитивного результату (1,57) свідчить про те, що вірогідність наявності констеляції у хворого з остеопорозом у 1,57 рази вища, ніж у хворого, у якого немає остеопорозу. Відношення правдоподібності негативного результату (0,35) вказує на те, що вірогідність відсутності констеляції у хворого без остеопорозу у 2,86 рази вища, ніж у хворого на ЦП з остеопорозом.

Імовірність поставити правильний діагноз хворому з остеопорозом за наявності констеляції «зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + зменшення MCV + збільшення RDWC + збільшення RDWS» становить 88,89%, а заперечити цей діагноз – 50,00%. Відношення правдоподібності виявлення констеляції у хворого з остеопорозом становить 5,67, що свідчить про більшу в 5,67 рази ймовірність виявлення констеляції у хворого з остеопорозом, ніж у хворого без остеопорозу. Відношення правдоподібності відсутності констеляції становить 0,71 і вказує на більшу в 1,41 рази ймовірність відсутності констеляції у хворого без остеопорозу, порівняно з хворим на ЦП з остеопорозом.

Констеляція «зменшення кількості RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + зменшення MCV + збільшення RDWC + збільшення RDWS» дозволяє з максимальною ймовірністю підтвердити діагноз остеопорозу, а її відсутність на 50,00% заперечить остеопороз (PPV – 100,00%, NPV – 50,00%). Відношення правдоподібності виявлення констеляції у хворого з остеопорозом прагне до нескінченності, тобто ймовірність виявити констеляцію у хворого без остеопорозу наближається до нуля. Відношення правдоподібності відсутності констеляції становить 0,71 і вказує на те, що ймовірність відсутності констеляції у хворого без остеопорозу у 1,41 рази більша, порівняно з хворим на ЦП з остеопорозом.

Ймовірність правильно діагностувати остеопороз за допомогою констеляції «зменшення кількості RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + зменшення MCV + норма MCHC + збільшення RDWC + збільшення RDWS» становить 100,00%, а ймовірність заперечити остеопороз у разі її відсутності – 48,57% (PPV – 100,00%, NPV – 48,57%). Відношення правдоподібності позитивного результату як і у попередньої констеляції є максимальним, а відношення правдоподібності негативного результату становить 0,75 і вказує на більшу в 1,33 рази ймовірність відсутності констеляції у хворого без остеопорозу, порівняно з хворим, який має остеопороз.

Отже, констеляція «нормальний вміст HGB + норма MCH + збільшення RDWC», яка може поєднуватися з нормальною кількістю RBC та/або нормою MCHC, між якою та кожним із уражень кісток існує підтверджений обернений стохастичний зв'язок (із остеопенією: $YCA = -0,69$; $CC = -0,33$; із остеопорозом: $YCA = -1,00$; $CC = -0,39$), найімовірніше вказує на МЩКТ в межах норми.

Виявлена констеляція «нормальна кількість RBC + зменшення вмісту HGB + норма MCV», а також її поєднання зі зменшенням HCT, нормою MCH, MCHC і збільшенням RDWC, яка трапляється лише у хворих із остеопенією, не досягає статистичної достовірності для можливості використання її як маркера остеопенії, тому потребує додаткових досліджень.

Констеляції «нормальна кількість RBC + норма MCV + норма MCHC» або «нормальна кількість RBC + норма MCH + норма MCHC + норма RDWS» найімовірніше вказують на відсутність остеопорозу, що підтверджується наявністю оберненого стохастичного зв'язку між констеляціями та остеопорозом ($YCA = -1,00$; $CC = -0,33$). Середньочутлива констеляція «зменшення RBC + збільшення RDWS» ($Se = 83,33\%$), яка має відношення правдоподібності 1,35 і між якою та остеопорозом наявний підтверджений прямий зв'язок ($YCA = 0,63$; $CC = 0,33$), також може бути корисна для виключення остеопорозу за її відсутності.

Для діагностики остеопорозу можна застосовувати високоспецифічні констеляції «зменшення MCV + збільшення RDWS» або «зменшення кількості RBC + зменшення MCV + збільшення RDWS», що можуть поєднуватися зі зменшенням вмісту HGB, і/або зменшенням HCT, і/або збільшенням RDWC, і/або нормою MCHC. Серед них найліпшою, на нашу думку, є констеляція «зменшення кількості RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + зменшення MCV + збільшення RDWC + збільшення RDWS», яка володіє найвищими специфічністю і позитивним передбачуваним значенням, максимальним відношенням правдоподібності позитивного результату і найліпшими показниками статистичної достовірності.

Отримані результати дозволили перейти до *третього етапу* дослідження, який полягав у визначенні посттестової імовірності ураження кісток за наявності чи відсутності обраних нами на першому етапі окремого показника еритрограми й на другому етапі – констеляції, з урахуванням поширеності уражень кісток серед хворих на ЦП. Оскільки ми не виявили окремих показників еритрограми чи їх констеляцій, характерних для остеопенії, а лише ті, що характерні для остеопорозу, а саме – зменшення кількості RBC і констеляція «зменшення кількості RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення HCT + зменшення MCV + збільшення RDWC + збільшення RDWS», тому й посттестову імовірність вивчали тільки для них.

Передтестова ймовірність (поширеність) остеопорозу у хворих на ЦП різної етіології, згідно з інформацією з літературних джерел, коливається в межах від 19,3 до 39,5% [1, 5, 7, 13, 14, 16, 23, 25]. Для визначення посттестової ймовірності виявлення остеопорозу за допомогою показника еритрограми та констеляції ми обрали поширеність остеопорозу серед хворих на ЦП різної етіології, що визначена методом УЗДМПК і становить 30,38%. Отримані результати представили за допомогою номограми теореми Т. Байєса [19] (рис. 3, 4), де графічно продемонстрували посттестову ймовірність наявності чи відсутності остеопорозу,

якщо чутливість, специфічність і відношення правдоподібності, отримані нами під час проведення обчислень, не змінювались, а поширеність становила 30,38 %.

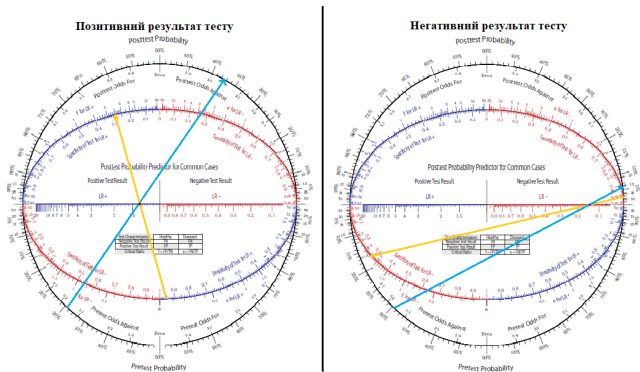


Рис. 3. Посттестова ймовірність остеопорозу в разі виявлення та за відсутності зменшення кількості RBC.

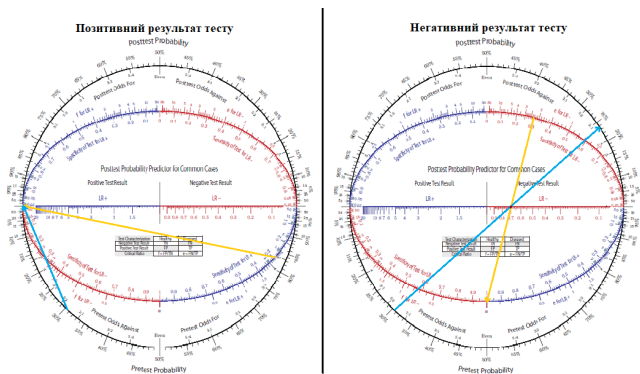


Рис. 4. Посттестова ймовірність остеопорозу в разі виявлення та за відсутності констеляції «зменшення кількості RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення НСТ + зменшення MCV + збільшення RDWC + збільшення RDWS».

Примітки: — чутливість і специфічність тесту; — посттестова ймовірність остеопорозу у випадку поширеності остеопорозу 30,4 %; значення LR+ і LR- (відношення правдоподібності), яке у випадку різної поширеності остеопорозу, але за сталого значення чутливості та специфічності залишається незмінним, міститься на горизонтальній прямій у точці перетину ліній.

У випадку якщо відносна частота остеопорозу становить 30,38 %, а відношення правдоподібності позитивного результату 1,36 і негативного результату 0,14, ймовірність остеопорозу у хворого зі зменшенням кількості RBC становить 37,20 %, а у хворого з відсутнім зменшенням RBC – 5,82 %.

Якщо ж у випадку поширеності остеопорозу 30,38 % відношення правдоподібності позитивного результату матиме максимальне значення, а негативного результату – 0,71, то шанси підтвердити остеопороз у хворого з наявною констеляцією «зменшення кількості RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення НСТ + зменшення MCV + збільшення RDWC + збільшення RDWS» прагнуть до нескінченності, а за відсутності цієї констеляції ймовірність остеопорозу становить 23,61 %.

Отже, низька посттестова ймовірність остеопорозу за відсутності зменшення кількості RBC (5,82 %) вказує на можливість використання його для виключення у хворого на ЦП остеопорозу, а максимальна посттестова ймовірність остеопорозу за наявності у хворого констеляції «зменшення кількості RBC + зменшення вмісту HGB + зменшення НСТ + зменшення MCV + збільшення RDWC + збільшення RDWS» дозволяє застосовувати її як ефективний маркер підтвердження діагнозу.

Висновки. Наявність констеляції «нормальний вміст HGB + норма MCH + збільшення RDWC», яка може поєднуватися з нормальною кількістю RBC та/або нормою MCHC, вказує на відсутність порушення МЩКТ у хворого на ЦП.

Характерних для остеопенії окремих показників еритрограми чи їх констеляцій не виявлено.

Відсутність у еритрограмі таких високочутливих змін показників, як зменшення кількості RBC, що має найбільшу діагностичну цінність, або зменшення вмісту HGB, або зменшення НСТ, або середньочутливих – збільшення RDWS або констеляції «зменшення кількості RBC + збільшення RDWS», найімовірніше, а наявність констеляцій «нормальна кількість RBC + норма MCV + норма MCHC» або «нормальна кількість RBC + норма MCH + норма MCHC + норма RDWS» достовірно свідчить про те, що остеопорозного ураження кісток у хворих на ЦП немає.

Наявність такого високоспецифічного показника еритрограми, як зменшення MCH і/або констеляцій – високоспецифічної «зменшення MCV + збільшення RDWS» або максимально специфічної і найціннішої «зменшення кількості RBC + зменшення MCV + збільшення RDWS», які можуть поєднуватися зі зменшенням вмісту HGB і/або зменшенням НСТ, і/або збільшенням RDWC, і/або нормою MCHC, свідчить про те, що у хворих на ЦП є остеопорозне ураження кісток.

Список літератури

- Абрагамович МО, Фармага МЛ. Лікування цирозу печінки: сучасні засади з урахуванням наявності синтропічних ко- і поліморбідних уражень інших органів та систем. Львівський клінічний вісник. 2013;2(2):37–45 (Abrahamovych M, Farmaha M. Treatment of the Liver Cirrhosis: Modern Principles, Considering Syntropic Co- and Multimorbid Lesions of Other Organs and Systems of Organs. Lviv Clin Bull. 2013;2(2):37-45). <https://doi.org/10.25040/lkv2013.02.037>
- Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Гута СІ. Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеностеоденситометрії та двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак. Львівський клінічний вісник. 2017;1(17):32–37 (Abrahamovych U, Abrahamovych O, Tsyhanyk L, Synenkyi O, Guta S. Comparative Evaluation of Bone Mineral Density Based upon the Results of Ultrasound Osteodensitometry, X-ray Osteodensitometry, and Dual-Energy X-ray Absorptiometry Tests in Premenopausal Women with Systemic Lupus Erythematosus. Lviv Clin Bull. 2017;1(17):32-37). <https://doi.org/10.25040/lkv2017.01.032>

3. Борсуков АВ, Моисеев ДО. Возможности ультразвуковой денситометрии в клинической оценке течения цирроза печени. Медицинский алфавит. 2010;1(6):36–40 (Borsukov AV, Moiseev DO. Possibilities of ultrasound densitometry in the clinical assessment of the course of liver cirrhosis. Medical alphabet. 2010;1(6):36–40).
4. Гадецька СВ, Дубницький ВЮ, Ходирев ОІ. Спеціалізований програмний калькулятор для оцінки клінічної інформативності лабораторних тестів. Сучасні інформаційні системи. 2020;4(2):80–84 (Gadetska S, Dubnitskiy V, Khodyrev A. Specialized programmable calculator for laboratory test clinical informativeness estimate. Adv Inf Syst. 2020;4(2):80–84).
5. Головач ІЮ. Нарушения минеральной плотности костной ткани и вторичный остеопороз при патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта: на перекрестке проблем. Боль. Суставы. Позвоночник. 2012;3(7):49–60 (Golovach I. Disorders of bone mineral density and secondary osteoporosis in pathology of the hepatobiliary system and gastrointestinal tract: at the crossing of problems. Pain. Joints. Spine. 2012; 3 (7): 49-60).
6. Гриньків М, Куцериб Т, Крась С, Маєвська С, Музика Ф. Медико-біологічні основи фізичної терапії, ерготерапії («Нормальна анатомія» та «Нормальна фізіологія»): навч. посіб. Львів: ЛДУФК; 2019. 146 с. (Hrynkiw M, Kutseryb T, Kras S, Maevska S, Muzyka F. Medico-biological bases of physical therapy, occupational therapy («Normal anatomy» and «Normal physiology»): tutorial. Lviv: LDUFK; 2019. 146 p.).
7. Митник ЗМ; Головач ІЮ. Остеопороз і остеопенія, асоційовані з хронічними захворюваннями печінки. К.: Моріон; 2009. 128 с. (Mytnyk Z, Golovach I. Osteoporosis and osteopenia associated with chronic liver disease. Kyiv: Morion; 2009. 128 p.).
8. Поворознюк ВВ, Григор'єва НВ, Поворознюк В. Ультразвукова денситометрія в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини. Боль. Суставы. Позвоночник. 2013;4 (12): 5–12 (Povoroznyuk VV, Grygoryeva NV, Povoroznyuk VV. Ultrasound Densitometry in the Assessment of Structural and Functional Bone Status. Pain. Joints. Spine. 2013;4(12):5-12). <https://doi.org/10.22141/2224-1507.4.12.2013.82415>
9. Чекотовський ЕВ, Потапова МЮ. Джордж Одні Юл: життя та внесок у розвиток статистичної науки. Історія статистики. 2011;3(3):78–82 (Chekotovskiy EV, Potapova M.Yu. George Odni Yule: life and contribution to the development of statistical science. History of statistics. 2011;(3):78-82).
10. Швець УС. Методичні вказівки до практичної роботи «Визначення показників ефективності використання діагностичних досліджень при певному захворюванні» з дисципліни «Медична інформатика». Суми: Сумський державний університет; 2019. 27 с. (Shvets US. Methodical instructions for practical work "Determination of indicators of efficiency of use of diagnostic researches at a certain disease" from discipline "Medical informatics". Sumy: Sumy State University; 2019. 27 p.).
11. Яровий АТ, Страхов ЄМ. Багатовимірний статистичний аналіз: навч.-метод. посіб. для студентів математичних та економічних фахів. Одеса: Астропринт; 2015. 132 с. (Yarovy AT, Strakhov EM. Multidimensional statistical analysis: a basic guide for students of mathematics and economics. Odessa: Astroprint; 2015. 132 p.).
12. Abushouk AI. Evolution of Fagan's Nomogram; a Commentary. Emerg (Tehran). 2016;4(3):114-115.
13. Gokcan H, Kayhan MA, Demir SO, Kacar S, Cam P, Kaplan M et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients. 2020;2:48-52. <https://doi.org/10.14744/hf.2020.2020.0007>
14. Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. Liver Int. 2018;38(5):776-785. <https://doi.org/10.1111/liv.13730>
15. Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(17):4270. <https://doi.org/10.3390/ijms20174270>
16. Khadim M, Mubashir W, Irshad A, Hospital S, Khan RY. Prevalence of Osteoporosis in Liver Cirrhosis. Asian Journal of Multidisciplinary Studies. 2019;7(9):36-37.
17. Korneenkova AA, Ryazantsev SV, Vyazemskaya EE. Symptom dynamics assessment of the disease by methods of survival analysis. Med Counc. 2019;(20):45-51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-45-51>
18. Kurgalin S, Borzunov S. The Discrete Math Workbook. Springer International Publishing. 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-42221-9>
19. Marasco J, Beach P, Doerfler R, Roschier L. Doc, What Are My Chances? UMAP Journal. 2011;32:279-98.
20. McGee DL. Understanding Medical Tests and Test Results. Merck Manual Professional Version. 2018.
21. Narayanan V. Screening for Osteoporosis – Making an Informed Choice of DXA or Calcaneal QUS. ARC Journal of Orthopedics. 2019;4(1):9-13. <https://doi.org/10.20431/2456-0588.0401003>
22. Otete H, Deleuran T, Fleming KM, Card T, Aithal GP, Jepsen P et al. Hip fracture risk in patients with alcoholic cirrhosis: A population-based study using English and Danish data. Journal of Hepatology. 2018;69(3):697-704. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.002>
23. Saeki C, Takano K, Oikawa T, Aoki Y, Kanai T, Takakura K et al. Comparative assessment of sarcopenia using the JSH, AWGS, and EWGSOP2 criteria and the relationship between sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia in patients with liver cirrhosis. BMC Musculoskelet Disord. 2019;20(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2983-4>
24. Yule GU. On the Methods of Measuring Association Between Two Attributes. J R Stat Soc. 1912;75(6):579. <https://doi.org/10.2307/2340126>
25. Zheng JP, Miao HX, Zheng SW, Liu W Le, Chen CQ, Zhong HB et al. Risk factors for osteoporosis in liver cirrhosis patients measured by transient elastography. Med (United States). 2018;97(20):e10645. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010645>

Стаття надійшла до редакції журналу 14.07.2020 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Показники еритрограми та їх констеляції у хворих на цироз печінки різної етіології з остеопенією й остеопорозом: їх зміни і діагностична цінність

Н. В. Дробінська, О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, О. Г. Ходосевич, Р. З. Стах

Вступ. Існує потреба пошуку нових загальнодоступних методів скринінгу й діагностики уражень кісток у хворих на цироз печінки (ЦП), чому може відповідати виявлення змін окремих показників еритрограми та їх констеляцій у рутинному загальному аналізі крові.

Мета. Охарактеризувати показники еритрограми та їх констеляції у хворих на цироз печінки різної етіології з остеопенією й остеопорозом, з'ясувати їх діагностичну цінність.

Матеріали й методи. У дослідження залучено 79 хворих на ЦП (22 жінки, 57 чоловіків віком від 18 до 66 років) із порушеною мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) (дослідна група (62 (78,48 %), що поділена на дві підгрупи: хворі на ЦП з остеопенією (38 (48,10 %) і остеопорозом (24 (30,38 %)) та без ураження кісток (група порівняння (17 (21,52 %)). Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб аналогічних статі й віку. Для досягнення мети вивчали характеристики змін окремих показників еритрограми та їх констеляцій, а саме – чутливість (Se), специфічність (Sp), точність (Ac), позитивне і негативне передбачуване значення (PPV і NPV), відношення правдоподібності позитивного і негативного результату (LR + і LR-), посттестову ймовірність ураження кісток, різницю між частотою випадків. Зв'язок між окремим показником або констеляцією і ураженням кісток вважали статистично підтвердженим, якщо значення за модулем коефіцієнта асоціації (YCA) $\geq 0,5$ або коефіцієнта контингенції (CC) $\geq 0,3$.

Результати. Виявлено констеляцію «нормальний вміст HGB + норма MCH + збільшення RDWC», що може поєднуватися з нормальною кількістю RBC та/або нормою MCHC, між якою та кожним із уражень кісток існує підтверджений обернений стохастичний зв'язок (із остеопенією: YCA = -0,69; CC = -0,33; з остеопорозом: YCA = -1,00; CC = -0,39), що вказує на МЩКТ в межах норми. Діагностично цінних для остеопенії окремих показників еритрограми та їх констеляцій не виявлено. Для діагностики остеопорозу серед окремих показників еритрограми виявлено високочутливе зменшення кількості RBC, що найбільш цінне (Se = 95,83 %; NPV = 83,33 %; LR- = 0,14; посттестова ймовірність остеопорозу його відсутності – 5,82 %), зменшення вмісту HGB, зменшення HCT, середньочутливе збільшення RDWS (Se = 87,50–95,83 %; NPV = 66,67–80,00 %; LR- = 0,17–0,35) та високоспецифічне зменшення MCH (Sp = 94,12 %; PPV = 80,00 %; LR+ = 2,83), між якими та остеопорозом існує підтверджений прямий стохастичний зв'язок (YCA = 0,52–0,81). Виявлено констеляції «нормальна кількість RBC + норма MCV + норма MCHC» і «нормальна кількість RBC + норма MCH + норма MCHC + норма RDWS», які вказують на відсутність остеопорозу, що підтверджується наявністю оберненого стохастичного зв'язку між констеляціями та остеопорозом (YCA = -1,00; CC = -0,33). Також виявлено середньочутливу констеляцію «зменшення RBC + збільшення RDWS» (Se = 83,33 %; LR- = 0,35) та високоспецифічну «зменшення MCV + збільшення RDWS» і максимально специфічну (найбільш цінна) «зменшення кількості RBC + зменшення MCV + збільшення RDWS» констеляцію, що можуть поєднуватися зі зменшенням вмісту HGB, і/або зменшенням HCT, і/або збільшенням RDWC, і/або нормою MCHC (Sp = 94,12–100,00 %; PPV = 88,89–100,00 %; LR+ = 5,67 – прагне до нескінченності), між якими й остеопорозом наявний підтверджений прямий стохастичний зв'язок (YCA = 0,63–1,00; CC = 0,33–0,38).

Висновки. Наявність констеляції «нормальний вміст HGB + норма MCH + збільшення RDWC», яка може поєднуватися з нормальною кількістю RBC і/або нормою MCHC, вказує на відсутність ураження кісток у хворого на цироз печінки. Характерних для остеопенії окремих показників еритрограми чи їх констеляцій не зафіксовано. Відсутність у еритрограмі таких високочутливих змін показників, як зменшення кількості RBC, що має найбільшу діагностичну цінність, або зменшення вмісту HGB, або зменшення HCT, або середньочутливих – збільшення RDWS або констеляції «зменшення кількості RBC + збільшення RDWS», або наявність констеляцій «нормальна кількість RBC + норма MCV + норма MCHC» або «нормальна кількість RBC + норма MCH + норма MCHC + норма RDWS» найімовірніше свідчить про те, що остеопорозу у хворих на цироз печінки немає. Наявність високоспецифічного зменшення MCH та/або констеляцій – високоспецифічної «зменшення MCV + збільшення RDWS», або максимально специфічної і найціннішої «зменшення кількості RBC + зменшення MCV + збільшення RDWS», які можуть поєднуватися зі зменшенням вмісту HGB і/або зменшенням HCT, і/або збільшенням RDWC, і/або нормою MCHC, свідчить про те, що у хворих на цироз печінки є остеопороз.

Ключові слова: остеопенія, остеопороз, еритрограма, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDWC, RDWS.

Erythrogram Parameters and Their Constellations in Patients with Liver Cirrhosis of Various Etiologies with Osteopenia and Osteoporosis: Their Changes and Diagnostic Value

N. Drobinska, O. Abrahamovych, M. Abrahamovych, O. Khodosevych, R. Stakh

Introduction. There is a need to search for new publicly available methods for screening and diagnosing bone lesions in patients with liver cirrhosis (LC), one of which the detection of changes in individual parameters of the erythrogram and their combination in a routine general blood test could be.

The aim of the study. To characterize the parameters of erythrogram and their constellation in patients with liver cirrhosis of various etiologies with osteopenia and osteoporosis, to find out their diagnostic value.

Materials and methods. The study involved 79 patients with LC (women - 22; men - 57 aged 18 to 66 years) with bone mineral density (BMD) disorders (experimental group) (62 (78.48 %), which is divided into 2 subgroups: patients with LC with osteopenia (38 (48.10 %) and osteoporosis (24 (30.38%)) and without it (comparison group (17 (21.52 %)). The control group consisted of 25 healthy individuals of the same gender and age. We studied the characteristics of changes in individual erythrogram parameters and their constellations: sensitivity (Se), specificity (Sp), accuracy (Ac), positive and negative predicted values (PPV and NPV), the likelihood ratios of positive and negative result (LR + and LR-), post-test probability of bone damage, the difference between the frequency of cases. The relationship between individual erythrogram parameter or constellation and bone damage was considered statistically confirmed at the modulus of G. U. Yule's coefficient of association (YCA) ≥ 0.5 or contingency coefficient (CC) ≥ 0.3 .

Results. We found the confirmed inverse stochastic relationship between the constellation «normal hemoglobin (HGB) + normal mean cell hemoglobin (MCH) + increase in *red cell distribution width in percent* (RDWC)», which may be combined with normal red blood cells (RBC) and/or normal mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), and each of the bone lesions (with osteopenia: YCA = -0.69; CC = -0.33, with osteoporosis: YCA = -1.00, CC = -0.39), which most likely indicates BMD within normal limits. The individual erythrogram parameters and their constellations diagnostically valuable for osteopenia were not identified. We found such changes of the individual erythrogram parameters: revealed highly sensitive decrease in RBC, as the the most valuable (Se = 95.83 %; NPV = 83.33 %; LR- = 0.14; post-test probability of osteoporosis in its absence – 5.82%), decrease in HGB, decrease in hematocrit (HCT), moderately sensitive increase in red cell distribution width standard deviation in femtoliters (RDWS) (Se = 87.50–95.83%; NPV = 66.67–80.00 %; LR- = 0.17–0.35) and highly specific decrease in MCH (Sp = 94.12 %; PPV = 80.00 %; LR + = 2.83), between which and osteoporosis the direct stochastic relationship was confirmed (YCA = 0.52–0.81), being characteristic for the diagnosis of osteoporosis. Among the constellations, "normal RBC + normal mean corpuscular volume (MCV) + normal MCHC" and "normal RBC + normal MCH + normal MCHC + normal RDWS" were found indicating the absence of osteoporosis, as evidenced by the presence of an inverse stochastic relationship between constellations and osteoporosis (YCA = -1.00; CC = -0.33). Also the moderately sensitive constellation "decrease in RBC + increase in RDWS" (Se = 83.33 %; LR- = 0.35) and constellations – highly specific "decrease in MCV + increase in RDWS" and the most specific (most valuable) "decrease in RBC + decrease in MCV + increase in RDWS" were found which can be combined with a decrease in HGB, and/or a decrease in HCT, and/or an increase in RDWC, and/or normal MCHC (Sp = 94.12–100.00 %; PPV = 88.89– 100,00 %; LR + = 5.67 – tends to infinity), between which there and osteoporosis there is a confirmed direct stochastic relationship (YCA = 0.63–1.00; SS = 0.33–0.38).

Conclusions. The presence of the constellation "normal HGB + normal MCH + increase in RDWC", which may be combined with normal RBC and/or normal MCHC, indicates the absence of bone damage in a patient with liver cirrhosis.

The individual erythrogram parameters or their constellations diagnostically valuable for osteopenia were not identified. The absence of such highly sensitive changes of erythrogram parameters as decrease in RBC being of the greatest diagnostic value, or decrease in HGB content, HCT, or moderately sensitive increase in RDWS, or constellation "decrease in RBC + increase in RDWS", or presence of constellations "normal RBC + normal MCV + normal MCHC" or "normal RBC + normal MCH + normal MCHC + normal RDWS" most likely indicates the absence of osteoporosis in patients with liver cirrhosis. The presence of highly specific decrease in MCH and/or constellations - highly specific "decrease in MCV + increase in RDWS", or the most specific and most valuable "decrease in RBC + decrease in MCV + increase in RDWS" which can be combined with decrease in HGB and/or decrease in HCT, and/or increase in RDWC, and/or normal MCHC, indicates that patients with liver cirrhosis have osteoporosis.

Keywords: osteopenia, osteoporosis, erythrogram, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDWC, RDWS.

Відомості про авторів

1. Дробінська Наталія Вікторівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини №1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38 (032) 276-97-63); асистентка кафедри, аспірантка; 79005, м. Львів, вул. Шота Руставелі, 30, кв. 5; +38 093 112 59 91; doktornatalia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4714-3688>
2. Абрагамович Орест Остапович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини №1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38 (032) 276-97-63); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; + 38 050 665 29 95, +38 (032) 270-44-20, docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>
3. Абрагамович Мар'яна Орестівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38 (032) 236-84-19); докторка медичних наук, професорка; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38 050 500 74 77, +38 (032) 270-44-20; marjana2003@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2827-7170>
4. Ходосевич Олена Георгіївна; Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», гастроентерологічний відділ (81555, Львівська область, Городоцький район, смт Великий Любінь, вулиця Львівська, 64; +38 (032) 275-50-20); кандидатка медичних наук, лікарка-гастроентерологиня вищої категорії; 79017, м. Львів, вул. Погулянка, 4, кв. 23, +38 097-580-39-88, khodosevych@gmail.com
5. Стах Ростислав Зеновійович; Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», гастроентерологічний відділ (81555, Львівська область, Городоцький район, смт Великий Любінь, вулиця Львівська, 64; +38 (032) 275-50-20); лікар-гастроентеролог вищої категорії; м. Винники, вул. Дружби Народів, 6а, +38 093 470 20 91; stakhrost@gmail.com