

**О.І. Дорош^{1,2}, О.І. Козлова^{1,2}, Т.В. Бурак¹, Ю.С. Масинник³, М.Р. Заглинська⁴,
Н.О. Феш⁴**

Поліцитемія в дитячому віці: виклики діагностування

¹КНП Львівської обласної ради «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований центр», Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна

⁴ТЗОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 1(145): 107-118; doi 10.15574/SP.2025.1(145).107118

For citation: Dorosh OI, Kozlova OI, Burak TV, Masynnyk YuS, Zahlynska MR, Fesh NO. (2025). Polycythemia in childhood: diagnostic challenges. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(145): 107-118. doi: 10.15574/SP.2025.1(145).107118.

Термін «поліцитемія» означає абсолютне або відносне підвищення гемоглобіну/гематокриту щодо референтних значень, характерне для кількох захворювань, пов'язаних із продукуванням організмом підвищеної кількості еритроцитів у крові. Важливо вчасно розпізнати справжню поліцитемію (polycythemia vera, PV), яка є серйозним станом і потребує спеціального лікування для контролювання надмірної продукції клітин крові та запобігання тромбозам чи іншим ускладненням. Вторинна поліцитемія (secondary polycythemia, SP) потребує з'ясування основної причини хвороби, її усунення для нормалізації показників гемограми. Кожний вид поліцитемії має специфічні причини та механізми розвитку, що визначає підхід до лікування та профілактики ускладнень. Тому встановлення правильного діагнозу має велике значення.

Мета – проаналізувати клінічні особливості поліцитемії та підходи до її діагностування в дітей на прикладі клінічних випадків.

Проаналізовано клінічні випадки в дітей із поліцитемією. Наведено тематичний огляд літератури. Застосовано такі методи діагностування: аналіз крові загальний і біохімічний, цитологічне, патогістологічне, молекулярно-генетичне (у двох незалежних генетичних лабораторіях), ультразвукове дослідження, електрокардіографію, ехокардіографію, рентгенографію, комп'ютерну томографію, фіброгастродуоденоскопію, фіброколоноскопію.

Описано чотири клінічні випадки поліцитемії (SP у 14-річної дівчини з пізно діагностованою вродженою вадою серця і легеневою гіпертензією, ознаками хронічної гіпоксії та гіпоксемії; ідіопатичну поліцитемію (idiopathic polycythemia, IP) у 16-річного хлопця зі шкідливою звичкою (тютюнокуріння); PV у 2 дітей із мутацією JAK2 V617F: дівчинка 16 років зі змінами в коагулограмі, гіперемією обличчя та кистей; хлопець 17 років зі спленомегалією. Виявлено високий еритропоетин за SP, а низький – за PV та IP. Акцентовано на схожості та відмінностях клінічної і лабораторної презентації різних видів поліцитемії в дітей, важливості додаткових обстежень, зокрема молекулярно-генетичного дослідження, для верифікації діагнозу.

Висновки. Відмінності в клінічній і лабораторній презентації різних видів поліцитемії підкреслюють необхідність комплексного підходу до діагностування для своєчасного виявлення захворювання, призначення ефективного лікування і запобігання ускладненням.

Дослідження виконано за принципами Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: поліцитемія, мутація JAK2 V617F, діагностика, діти.

Polycythemia in childhood: diagnostic challenges

O.I. Dorosh^{1,2}, O.I. Kozlova^{1,2}, T.V. Burak¹, Yu.S. Masynnyk³, M.R. Zahlynska⁴, N.O. Fesh⁴

¹CNE of Lviv Regional Council "Clinical Center of Children's Healthcare", SD "Western Ukrainian Specialized Centre", Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

⁴PLC «Western Histology Laboratory», Lviv, Ukraine

Polycythemia is an increase in hemoglobin/hematocrit levels, indicating several conditions that lead to elevated red blood cell production. It's crucial to identify true polycythemia vera (PV), which needs targeted treatment to manage blood cell production and prevent complications like thrombosis. Secondary polycythemia (SP) requires identifying and addressing the underlying cause to normalize blood counts. Each type has distinct causes and mechanisms that guide treatment and complication prevention.

Aim – to analyse the clinical features of polycythemia and approaches to its diagnosis in children on the basis of clinical cases.

Clinical cases of children with polycythemia were analyzed alongside a literature review. Diagnostic methods included blood count, cytological and pathological examinations, molecular genetic testing (in two labs), as well as imaging techniques like ultrasound, electrocardiography, echocardiography, radiography, computed tomography, and fibrogastroduodenoscopy, colonoscopy.

Four clinical cases of polycythemia are described: SP in a 14-year-old girl with a congenital heart defect and pulmonary hypertension, showing chronic hypoxia and hypoxemia; idiopathic polycythemia (IP) in a 16-year-old boy who smokes; PV in two children with the JAK2 V617F mutation: a 16-year-old girl with coagulogram changes, facial and hand hyperemia, and a 17-year-old boy with splenomegaly. The focus is on the similarities and differences in clinical and laboratory features of these polycythemia types in children, highlighting the need for additional studies, including genetic testing, for accurate diagnosis.

Conclusions. Discrepancies in the clinical and laboratory presentation of different types of polycythemia emphasize the need for an integrated approach to diagnosis for disease's timely detection, prescription of effective treatment and prevention of complications.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: polycythemia, JAK2 V617F mutation, diagnosis, children.

Вступ

Поліцитемія є поширеною причиною звернення пацієнтів до гематолога. Насамперед слід виключити справжню поліцитемію (polycythemia vera, PV), яка є мієлопроліферативним захворюванням (МПЗ), що характеризується збільшенням маси еритроцитів (Ер), тромбозом і вазомоторними симптомами. PV – серйозне захворювання з тяжкими ускладненнями, що можуть завершитися смертю [14,43]. У понад 90% підтверджених випадків PV виявляються мутації JAK2 V617F в екзоні 14 і екзоні 12 та є основними діагностичними критеріями для встановлення діагнозу [43,52,53]. Важливо розуміти відмінності в клінічній і лабораторній презентації різних форм захворювання (PV і SP) для правильного діагностування, що часто базується на ретельному обстеженні та генетичних тестах, обранні правильної терапевтичної тактики. У статті особливу увагу приділено питанню високої підозри щодо поліцитемії та необхідного обсягу обстежень для її діагностування. Нижче наведено різні клінічні випадки поліцитемії з висвітленням механізмів розвитку патології та підходів до диференційного діагностування з огляду на різні види захворювань, що має важливе практичне значення для лікарів різних спеціальностей і сприятиме поліпшенню діагностування й лікування пацієнтів із підвищеним рівнем гемоглобіну (Гб) / гематокриту (Гмк).

Мета дослідження – проаналізувати клінічні особливості поліцитемії та підходи до її діагностування в дітей на прикладі клінічних випадків.

Дослідження виконано за принципами Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Клінічний випадок 1

16-річний підліток скерований на консультацію до гематолога через підвищення показників Гб та еритроцитів (Ер) упродовж останнього року. У загальному аналізі крові (ЗАК): Ер – $6,47 \times 10^{12}/\text{л}$ (коливання – $5,26\text{--}6,8 \times 10^{12}/\text{л}$), Гб – $176,0 \text{ г/л}$ (коливання – $171,0\text{--}181,0 \text{ г/л}$), Гмк – $53,5\%$ (коливання – $50,0\text{--}53,5\%$), тромбоцити (Тр) – $253,0 \times 10^9/\text{л}$ (коливання – $245,0\text{--}320,0 \times 10^9/\text{л}$), інші показники гемограми – без особливостей. За словами батьків, дитина практично здорова. Ріс і розвивався добре. У сімейно-му анамнезі: у рідного 14-річного брата середнє значення Гб становить $150,0 \text{ г/л}$, Ер – $5,62 \times 10^{12}/\text{л}$,

Гмк – $47,7\%$, Тр – $116,0 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарна формула та об'єктивний стан – без відхилень. У матері та батька показники ЗАК відповідають віковим нормам, батьки вважають себе здоровими. Стало відомо, що в хлопця шкідлива звичка – тютюнокуріння. Об'єктивно стан хлопця не порушений. Шкіра і видимі слизові оболонки блідо-рожеві, чисті. На обличчі – *acne vulgaris*. Лімфопроліферативний синдром відсутній. Над легеньми – везикулярне дихання, частота дихання (ЧД) – 16/хв, сатурація киснем крові (oxygen saturation, SpO_2) – $99\text{--}100\%$. Тони серця звучні, ритмічні, частота серцевих скорочень (ЧСС) – 76 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) – 120/80 мм рт.ст. Печінка і селезінка не збільшені. Випорожнення сформовані, без патологічних домішок. Сечовиділення вільне, безболісне. Маса тіла – 58,9 кг, зріст – 169,7 см, індекс маси тіла (ІМТ) – $20,45 \text{ кг/м}^2$ (норма (н)). Біохімічний аналіз крові (БАК): сироваткове залізо (Fe) – $28,21 \text{ мкмоль/л}$ (н: $9,0\text{--}31,1 \text{ мкмоль/л}$), феритин – $54,6 \text{ нг/мл}$ (н: $14,0\text{--}92,0 \text{ нг/мл}$), еритропоєтин (erythropoietin, ЕРО) – $1,0 \text{ МО/мл}$ (н: $4,3\text{--}29,0 \text{ МО/мл}$), метгемоглобін (MetHb) – $0,2\%$ (н: $0,25\text{--}2,1\%$ загального Гб), печінкові ферменти, загальний білірубін, креатинін, сечовина, лактатдегідрогеназа (ЛДГ), лужна фосфатаза (ЛФ), С-реактивний білок, глюкоза та інші показники – у нормі. Ультразвукове дослідження (УЗД) внутрішніх органів, сечовивідних шляхів, наднирників, щитоподібної залози (ЩЗ), електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКГ), рентгенографія органів грудної клітки (РТГ ОГК), фіброгастроуденоскопія (ФГДС), фіброколоноскопія (ФКС) – без змін. Проведено молекулярно-генетичне дослідження (МГД) периферичної крові (панель МПЗ) у відділі онкогенетичних досліджень лабораторії медичної генетики Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «ОХМАТДИТ»: *t(9;22)* (онкоген BCR-ABL транскрипти p190, p210, p230), мутацій генів MPLex10 (W515A, W515L, W515K, W515R), CALRex9 calreticulin (19p13.13), JAK2 exon14 c.1849G>T (p. V617F), exon12 (мутації H538-K539delinsL, F537-K539delinsL, N542-E543 del, E543-D544del, K539L, R541-E543delinsK, I540-E543 delinsMK, H538QK539L, V536-1546dup11, F537-I540delinsLV), за результатами якого вищезгаданих патологічних мутацій не виявлено. У медико-генетичному лабораторному центрі (МГЛЦ) «ЛЕОГЕН» контрольним незалежним дослі-

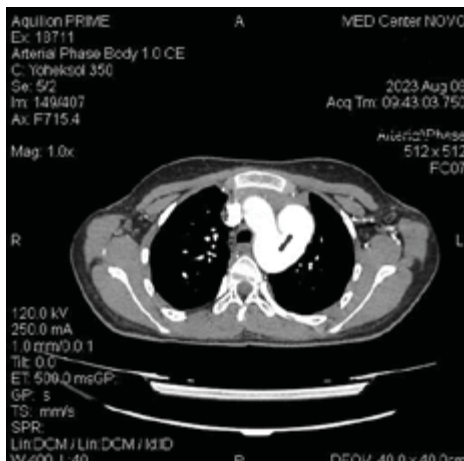


Рис. 1. Комп'ютерна томографія: дефект аорто-легеневої перегородки (aorto-pulmonary septal defect, APSD)

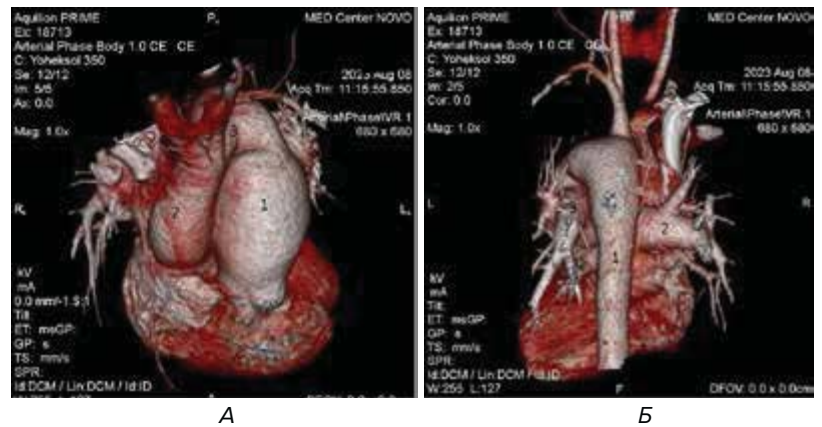


Рис. 2. 3D-реконструкція. Дефект аорто-легеневої перегородки (aorto-pulmonary septal defect, APSD): А – розширений легеневий стовбур (1); висхідна аорта (2); аорто-легеневе вікно (3); Б – низхідна аорта (1); права легенева артерія (2); ліва легенева артерія (3)

дженням не виявлено мутації JAK2 (p.V617F). Від проведення пункційної і трепанаційної біопсії кісткового мозку (КМ) пацієнт і батьки відмовилися. Розглядаються конкурентні діагнози SP, враховуючи тютюнокуріння та сімейну поліцитемію (familial polycythemia, FP), з огляду на наявність низького значення ЕРО в сироватці крові за відсутності мутації JAK2 є висока ймовірність наявності мутації EPOR [39]. На цей час як робочий діагноз розглядається ІР. Дитина перебуває під пильним спостереженням гематолога. У разі можливості розширення панелі генетичних тестів буде додатково проведено МГД.

Клінічний випадок 2

14-річна дівчина звернулася на консультацію до гематолога дитячого через зміни в ЗАК. Дитину турбували кашель, задишка за фізичного навантаження, ціаноз слизових оболонок. В анамнезі – часті респіраторні захворювання, бронхіти. Сімейний анамнез не обтяжений. За результатами огляду: шкіра бліда, виражена сухість шкірних покривів, акроціаноз, ціаноз слизових оболонок. Толерантність до фізичних навантажень знижена. Деформація дистальних фаланг пальців рук у вигляді «барабанних паличок». ЧД – 28/хв, SpO₂ – 91–95% (за форсованого дихання – 95–96%). Над легеньми – жорстке дихання, ослаблене паравертебрально, прослуховуються провідні хрипи. Лімфопроліферативний синдром відсутній. АТ – 85/50 мм рт. ст., ЧСС – 78 уд./хв, серцеві тони достатньої звучності. У ЗАК: Гб – 193,0 г/л (діапазон – 165,0–198,0 г/л), Ер – $6,73 \times 10^{12}$ /л (коливання – $5,69$ – $6,59 \times 10^{12}$ /л), Гмк – 59,4% (коливання – 51,8–59,8%), лейкоцити (Ле) – $17,6 \times 10^9$ /л

(коливання – $15,8$ – $17,9 \times 10^9$ /л), Тр – $258,0 \times 10^9$ /л (коливання – $258,0$ – $342,0 \times 10^9$ /л), підвищення Fe – 33,81 мкмоль/л (н: 9,0–31,1 мкмоль/л) за нормального значення феритину – 34,2 нг/мл (н: 14,0–92,0 нг/мл) і високого ЕРО – 79,6 МО/мл (н: 4,3–29,0 МО/мл). Показники ЛДГ, ЛФ, УЗД внутрішніх органів, ЩЗ – у нормі. ЕКГ – різке відхилення електричної осі вправо, ознаки гіпертрофії правого шлуночка. На ЕхоКГ – фракція викиду міокарда добра, дилатація і гіпертрофія правого шлуночка, дилатація стовбура і гілок легеневої артерії (ЛА), ознаки легеневої гіпертензії, незначна аортальна і трикуспідальна недостатність. На основі клінічних даних (ознаки хронічної гіпоксії, гіпоксемії) та додаткових обстежень у дитини запідозрено SP на тлі ймовірної вродженої вади серця (ВВС) та артеріовенозних анастомозів. Рекомендовано комп'ютерну томографію (КТ), за результатами якої підтверджено дефект аорто-легеневої перегородки (aorto-pulmonary septal defect, APSD; велике аорто-легеневе вікно) (рис. 1, 2 А, Б), легенеvu гіпертензію, зміни в паренхімі легень (множинні ділянки зниженої пневматизації на зразок «матового скла»). Отже, встановлено діагноз SP на підставі ВВС і легеневої гіпертензії. МГД, пункційну і трепанаційну біопсію КМ не проведено. Пацієнтку скеровано для подальшого лікування до дитячого кардіохірурга.

Клінічний випадок 3

16-річна дівчина скерована на консультацію до гематолога з огляду на зміни в коагулограмі: збільшення активованого часткового тромбопластинового часу до 43,0–46,3 с. Звернулася зі скарга-

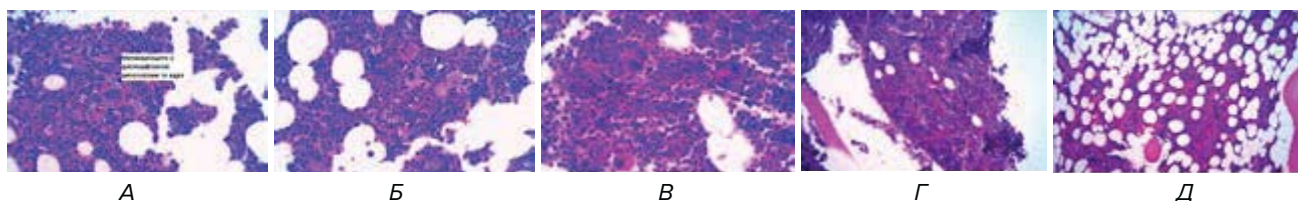


Рис. 3. Класична поліцитемія (polycythemia vera): проліферативна (поліцитемічна) фаза. Трипаросткова гіперплазія. Мегакаріоцити з поліморфними ядрами, формують незначні скупчення: А–В – збільшення $\times 40$; Г, Д – збільшення $\times 10$

ми на гіперемію обличчя, після переохолодження та на тлі емоційного навантаження кисті рук стають холодними та багряно-червоними, час від часу виникає раптове почервоніння і потепління кистей рук, що супроводжується сильним пекучим болем, у епігастральній ділянці – періодична тяжкість. Ці симптоми утримуються впродовж 2 років. У гемограмі виявлено підвищення Гб – 180,0 г/л (діапазон – 170,0–186,0 г/л), Ер – $6,59 \times 10^{12}$ /л (коливання – $6,19$ – $7,12 \times 10^{12}$ /л), Гмк – 54,4% (коливання – 52,0–56,9%), Ле – $11,37 \times 10^9$ /л (коливання – $10,7$ – $11,4 \times 10^9$ /л), лейкоформула: еозинофілії (е) – 1%, паличкоядерні (п) – 2%, сегментоядерні (с) – 74%, лімфоцити (л) – 20%, моноцити (м) – 3%, Тр – $666,0 \times 10^9$ /л (коливання – $665,0$ – $811,0 \times 10^9$ /л), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 2–3 мм/год. Дитина народилася від І доношеної вагітності, яка перебігала без ускладнень. До моменту звернення до гематолога часто не хворіла. Профілактичні щеплення проведено відповідно до календарного плану. Сімейний анамнез обтяжений: у матері та молодшого брата виявлено хворобу Шарко–Марі–Тута (спадкова сенсорно-моторна невропатія, є рідкісною генетичною патологією, що уражає периферичні нерви, відповідальні за рух і чутливість). Стан на час огляду мало порушений, дівчина нормостенічної тілобудови, шкіра блідо-рожева, суха, на обличчі та спині присутні аспе vulgaris, гіперемія щік і крил носа. Периферичні лімфатичні вузли, печінка і селезінка не збільшені. Дитині проведено комплекс обстежень: УЗД внутрішніх органів, ЩЗ, ЕКГ, ЕхоКГ, РТГ ОГК, ФГДС та ФКС із біопсією слизової кишки, які не виявили патології. Консультації ревматолога та дослідження крові на скринінг системних захворювань сполучної тканини не підтвердили аутоімунних захворювань. У БАК виявлено підвищення ЛФ – 285,0 МО/л (н: 0–270,0 МО/л), зниження Fe – 7,7 мкмоль/л (н: 9,0–31,3 мкмоль/л), феритину – 13,4 нг/мл (н: 14,0–92,0 нг/мл), ЕРО – 1,0 МО/мл (н: 4,0–21,6 МО/мл), інші показники – без відхилень. За

даними МГД периферичної крові (панель МПЗ) у НДСЛ «ОХМАТДИТ» (вищезгадана) виявлено позитивну JAK2 exon14 c.1849G>T (р. V617F), наявність якої підтверджено у МГЛЦ «ЛЕОГЕН». У пунктаті та біоптаті КМ виявлено гіперплазію всіх трьох паростків кровотворення. Мегакаріоцити з дисморфізмом цитоплазми та ядра (рис. 3 А–Д). Отже, за сукупністю критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [2,4,58] діагноз PV у пацієнтки встановлено на підставі трьох основних критеріїв: підвищення Гб ($>160,0$ г/л) або Гмк ($>48,0\%$), гіперцелюлярності КМ із панмієлозом (гіперплазія всіх трьох паростків), мутації JAK2 V617F, а також одного додаткового критерію – знижений рівень ЕРО в сироватці крові.

Клінічний випадок 4

До гематолога дитячого звернувся 17-річний хлопець зі скаргою на збільшення селезінки, яке виявлено під час скринінгового УЗД близько 2 років. Дитина пройшла ряд обстежень, у результаті яких верифіковано хворобу Жільбера на підставі МГД методом полімеразно-ланцюгової реакції. Гематологом дитячим запропоновано комплекс обстежень для заперечення хвороби накопичення та МПЗ. Перенесені захворювання: вітряна віспа, кір. Профілактичні щеплення проведено з порушенням календаря. Спадковий анамнез: цукровий діабет II типу в бабусі по материнській лінії. Алергологічний анамнез не обтяжений. Об'єктивно: загальний стан задовільний, маса тіла – 98 кг, ріст – 179 см, надлишкова маса тіла – ІМТ=30,59 кг/м². Шкіра та видимі слизові блідо-рожеві, вологі. Тургор тканин нормальний. Периферичні лімфовузли не збільшені. Дихання через ніс вільне. У легенях – везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються, ЧД – 17/хв. Серцеві тони звучні, ритмічні, ЧСС – 73 уд./хв. АТ – 125/70 мм рт. ст. Язик вологий, чистий. Живіт м'який, доступний до пальпації у всіх відділах. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги, селезінка – +1,5 см. Патологічної неврологічної симптоматики не виявлено. Діурез самостійний, достатній.

Випорожнення часті (2–4 рази на добу), сформовані. ЗАК: Ер – $5,58 \times 10^{12}/\text{л}$ (морфологія еритроцитів не змінена), Гб – 171,0 г/л, Гмк – 51,6%, ретикулоцити – 18,7%, Ле – $5,42 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарна формула: е – 1%, п – 1%, с – 66%, л – 30%, м – 2%, Тр – $326,0 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 3 мм/год. У БАК виявлено незначну непряму гіпербілірубінемію (загальний білок – 29,4 мкмоль/л, прямий – 7,9 мкмоль/л), підвищення тригліцеридів – 2,31 ммоль/л (н: 0,5–1,71 ммоль/л), Fe – 47,3 мкмоль/л (н: 9,0–31,1 мкмоль/л) за нормального значення феритину – 33,4 нг/мл (н: 14,0–92,0 нг/мл) і низького ЕРО – 2,29 (н: 4,3–29,0 МО/мл). За результатами МГД периферичної крові на МПЗ у НДСЛ «ОХМАТДИТ» (вищезгадана) виявлено позитивну *ЈАК2 exon14 c.1849G>T (p. V617F)*, яку підтверджено у МГЛЦ «ЛЕОГЕН». У мієлограмі за нормальної кількості клітинних елементів у препаратах КМ відзначено збереження усіх паростків кровотворення, ознаки дисгрануло- і дисмегакаріоцитопоезу. Відносна кількість бластних клітин – 0,2%. Патологогістологічне дослідження КМ: нормоцелюлярний (85%), гранулоцитарний паросток дещо гіперплазований, представлений усіма перехідними та зрілими формами, еритроїдні острівці добре виражені, збережений нормобластний тип дозрівання, мегакаріоцити – 4–6 у полі зору. Переконливих морфологічних ознак МПЗ у межах досліджуваного матеріалу не виявлено.

Відповідно до критеріїв ВООЗ [2,4,58], а також оновлених і запропонованих діагностичних педіатричних критеріїв N. Kusine та співавт. (2019) [36], діагноз PV у хлопчика встановлено на основі таких показників: двох основних критеріїв – підвищення рівня Гб ($>165,0$ г/л) або Гмк ($>49,0\%$), мутації *ЈАК2 V617F*, а також одного додаткового критерію – зниження рівня ЕРО в сироватці крові. Крім того, виявлено спленомегалію, яка, хоча і не є офіційним діагностичним критерієм, на нашу думку, має додаткову діагностичну цінність. Юнак отримує аспірин 75 мг 1 раз на добу.

У рідного 11-річного брата за результатами обстеження в ЗАК показник Гб становив 150 г/л, Ер – $5,2 \times 10^9/\text{л}$, Гмк – 39,6%. Інші показники гемограми – без змін. Проведено обстеження для заперечення МПЗ. УЗД, ЕхоКГ, ЕКГ, РТГ ОГК – у нормі. Виявлено зниження ЕРО до 3,38 МОд/мл (н: 4,3–29,0 МОд/мл). Патологічної мутації *ЈАК2 V617F* у сибса не знайдено. Обидва хлопці перебувають під спостереженням гематолога.

Обговорення

Термін «поліцитемія» позначає збільшення загального об'єму Ер понад 125% від референтного значення для віку та маси тіла пацієнта, що зазвичай проявляється підвищенням рівнів Гб і/або Гмк. Хоча цей термін часто вживають як синонім еритроцитозу для опису подібних лабораторних змін [30], однак деякі науковці рекомендують застосовувати його тільки в контексті МПЗ [32]. Поліцитемія може бути первинною і вторинною, вродженою і набутою. За наявності поліцитемії слід проводити диференційну діагностику між PV і вторинними еритроцитозами, що спостерігаються за ВВС, легеневої, ниркової, ендокринної патології, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, гематом, пухлин нирок, залоз внутрішньої секреції або інших органів [1,5,6,24,47,48]. Також важливо розпізнати замаскований еритроцитоз, за якого збільшення маси Ер супроводжується супутнім збільшенням об'єму плазми і, отже, маскуються нормальні значення Гб/Гмк. У ситуаціях із нормальним Гб/Гмк і супутнім дефіцитом Fe можливість PV часто недооцінюють. І навпаки, очевидний еритроцитоз може бути наслідком або зменшення об'єму плазми (відносний еритроцитоз), або надзвичайно високих нормальних значень, які перевищують 95-й перцентиль нормальних значень із поправкою на стать, расу і ріст [20,21]. Усі перелічені стани мають свою симптоматику, але гематологічні зміни проявляються почасти саме гіперплазією показників червоної крові. Як первинний, так і вторинний еритроцитоз може бути набутих станом або виникати внаслідок спадкових змін.

Збільшення кількості Ер у периферичній крові за первинного еритроцитозу виникає через внутрішній дефект еритроїдного паростка в популяції стовбурових клітин, який пов'язаний із низьким рівнем ЕРО, а вторинний – через зовнішній і пов'язаний із нормальним або високим рівнем ЕРО. ЕРО – це гуморальний цитокін, який синтезується переважно в нирках і секретується у кровотік, де він націлюється на еритроїдні клітини-попередники в КМ. Основна функція ЕРО полягає в регулюванні доставлення кисню до периферичних тканин, і цьому сприяє гіпоксична індукція транскрипції гена ЕРО [62].

Первинні еритроцитози включають первинну сімейну та вроджену поліцитемію (primary familial and congenital polycythemia, PFCP) через мутації гена рецептора ЕРО та мієлопроліферативний роз-

CLINICAL CASE

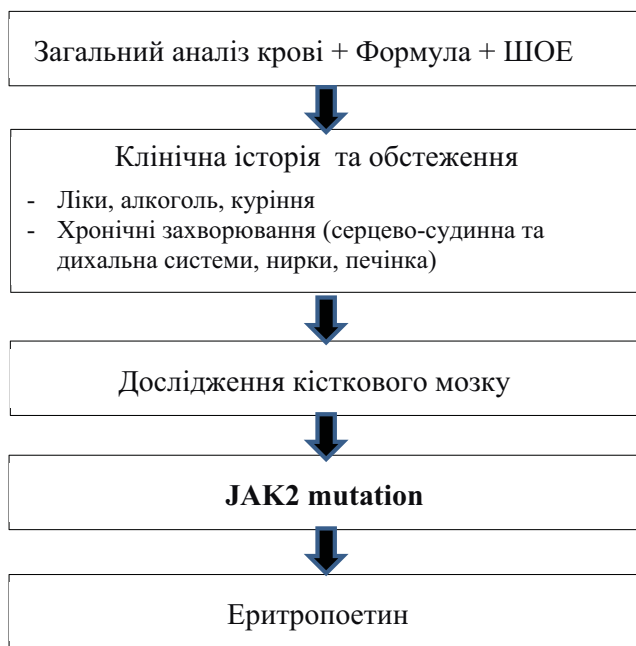


Рис. 4. Діагностичний пошук для верифікації справжньої поліцитемії, згідно з рекомендаціями M.F. McMullin та співавт. (2019) [43]

лад – PV. Це – клональне мієлопроліферативне новоутворення КМ. Відрізнити його від інших причин еритроцитозу є вкрай важливо, оскільки раннє розпізнавання і лікування PV можуть запобігти багатьом його вазомоторним, тромботичним та іншим ускладненням. Справжня поліцитемія є рідкісним захворюванням із частотою 10–20/1 000 000 із середнім віком 60 років [2,13,25,41,59]. Лише 1% пацієнтів звертаються у віці до 25 років і 0,1% – молодші 20 років [13]. Частота PV у дітей становить менше 0,1%, вона трапляється рідше за PFCSP [12] із середнім віком на момент встановлення діагнозу PV 11–12 років [13,27]. Ряд вчених повідомляють, що половина педіатричних пацієнтів із PV мають безсимптомний перебіг на час встановлення діагнозу, проте біль голови є найчастішим симптомом у 30,5–100% дітей [13,27,36]. У 15% молодих пацієнтів із PV найпоширенішою ознакою є спленомегалія [27].

Поширеність SP є вищою, ніж при PV. SP розвивається у 6–8% пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень і 2–8% осіб з обструктивним апное сну [47]. Між цими двома патологічними станами спостерігаються відмінності морфології КМ: за PV відзначають трілінійну проліферацію, тоді як за вродженого еритроцитозу – збільшення лише еритроїдних попередників [53]. PV у 98% виникає внаслідок мутації гена Janus kinase (JAK) 2 (JAK2)

[4,9,20,21,46,53]. У 95% пацієнтів із PV присутня точкова мутація V617F в екзоні 14 – JAK2 V617F, яка викликає заміну фенілаланіну на валін у положенні 617 гена JAK2 [4,9,20,21,53,54]. L.M. Scott та співавт. (2007) зазначають у восьми з дев'яти JAK2 V617F-негативних хворих на PV мутації в екзоні 12 JAK2 [53]. Поширеність мутацій JAK2 V617F значно нижча в педіатричній PV порівняно з дорослими [23,29], що свідчить про залежне від віку збільшення набутих соматичних мутацій у JAK2. Цікавим є повідомлення про випадки пренатального походження мутацій JAK2 V617F у молодих пацієнтів із PV [31]. JAK2 V617F може успадковуватися в сім'ях із мієлопроліферативними розладами [52]. У педіатричних хворих із PV мутації JAK2 V617F або JAK2 в екзоні 12 виявляють у 37,0% і 2,5%, відповідно [27]. Мутація JAK2 V617F не є специфічною лише для PV; її також виявляють за інших МПЗ, зокрема, за приєсенціальній тромбоцитемії та первинного мієлофіброзу [2,54]. Рекомендований діагностичний пошук для верифікації PV включає виконання ЗАК, ретельне збирання анамнезу життя, хвороби, чітке знання про застосування медикаментів хворим, заперечення в них шкідливих звичок, дослідження КМ, визначення мутації JAK2 та рівня ЕРО в крові (рис. 4) [43].

Деякі випадки PV із дефіцитом Fe можуть нагадувати есенціальну тромбоцитемію. У таких хворих Ер мікроцитарні, рівень Гб низький або в межах норми, виражений тромбоцитоз. Як відомо, PV характеризується надмірним продукуванням червоних кров'яних клітин, що може призводити до збільшення рівня Гмк і Гб. Рівень феритину в таких пацієнтів може бути зниженим або нормальним. Почасти в пацієнтів із PV знижуються запаси Fe в організмі, що призводить до зниження рівня феритину. Це може бути результатом підвищеного Fe через надмірне продукування Ер. Саме рівень феритину може допомогти в диференційному діагностуванні між PV та іншими станами, які супроводжуються підвищенням рівня Гб і Гмк, такими як SP. Відповідно з твердженням Y.Z. Ginzburg та співавт. (2018), саме низький рівень феритину за високого показника Гб і Гмк може свідчити на користь PV [22]. В описаному нами третьому клінічному випадку в 16-річній дівчини з верифікованою PV із позитивною мутацією JAK2 V617F виявлено в БАК зниження значень Fe і феритину, ЕРО та у КМ відзначено трілінійну клітинну проліферацію (рис. 3 А-Д).

У дослідженні D. Liu та співавт. (2021) зниження вмісту Fe за PV спостерігають у 52% хворих. Сироваткове Fe, трансферин і феритин значно нижчі в пацієнтів із мутацією JAK2 екзона 12, ніж у пацієнтів із мутацією JAK2 V617F. Зниження MCV, MCH, MCHC частіше відзначається в осіб із мутацією JAK2 екзона 12 порівняно з тими, які мають мутацію JAK2 V617F [38]. Незалежно від отриманих даних, механізм(и), за допомогою яких мутації JAK2 впливають на метаболізм Fe, не з'ясовані та потребують подальшого вивчення. Рівень ЕРО різко знижений за PV і значно підвищений за вторинних абсолютних еритроцитозів незалежно від причини. У наведеному нами дослідженні ЕРО є високим за SP, а низьким – за PV та IP. Визначення вмісту ЕРО до та після кровопускання має діагностичне значення. За PV, паранеопластичних і ниркових еритроцитозів практично не змінюється рівень ЕРО в крові після кровопускання порівняно з вихідним, тоді як за гіпоксичних еритроцитозів вміст ЕРО в крові після кровопускання значно збільшується [47].

Пацієнти з PV можуть клінічно проявляти симптоми спленомегалії, загальні або вазомоторні ознаки, такі як головний біль, порушення зору, запаморочення, а також зміну психічного стану внаслідок гіпоперфузії та локальної гіпоксії [7,57]. Збільшення селезінки виявлено в однієї особи, 17-річного підлітка з позитивною мутацією JAK2 V617F (четвертий клінічний випадок). Специфічними симптомами мієлопроліферативних новоутворень є свербіж, що часто є аквагенним і може бути виснажливим, еритромелалгія (вазомоторне порушення, яке проявляється пароксизмальним почервонінням кінцівок, особливо пальців, кистей рук, стоп, що супроводжується сильним пекучим болем). Ураження зазвичай симетричні, іноді з'являються також на вушних раковинах і на обличчі [57]. До речі, у дослідженні A. Tefferi та співавт. (2013) визначено свербіж у хворих на PV як сприятливий фактор ризику щодо виживання, а факторами ризику лейкоемічної трансформації – літній вік, аномальний каріотип і лейкоцити $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ [57]. Пацієнтів також можуть турбувати парестезії, біль в епігастрії, надмірне потовиділення [25]. Лише в приблизно половини педіатричних випадків PV проявляються вищезгадані симптоми, пов'язані з поліцитемією [23]. Подібну симптоматику – еритромелалгію, тяжкість у епігастрії – має 16-річна дівчина з PV у наведеному нами третьому клінічному випадку.

Тромбоз і кровотеча є вагомими причинами ускладнень і смерті дорослих пацієнтів із PV, які трапляються у близько 30% і 8% хворих, відповідно [42]. PV може трансформуватися в мієлофіброз і гостру лейкемію [37]. У дослідженні F. Giona та співавт. (2012) жодна дитина з PV не зазнала таких ускладнень після середнього періоду спостереження, що перевищував 9 років [23]. Проте K. Stoops та співавт. (2023) описують 9-річну дитину з PV, викликаною мутацією JAK2 в екзоні 12, дитина перенесла венозний тромбоз дурального синуса, незважаючи на терапію флеботомією, аспірином і гідроксисечовиною. Поліпшення настало після переходу на лікування руксолітинібом [55]. Тромботичні ускладнення спостерігаються у 15–25% дітей, здебільшого у вигляді синдрому Бадда–Кіарі [13,27]. Лейкоцитоз ($>15 \times 10^9/\text{л}$) асоціюється як із тромботичними, так і з геморагічними ускладненнями [13]. Дуже рідко трапляються випадки вторинної PV у дітей, які раніше перенесли гематологічні злоякісні захворювання [13].

Набутий еритроцитоз слід заперечити, застосовуючи комплексне медичне обстеження, чітко збираючи анамнез хвороби та життя хворого з огляду на місце проживання (високогірні райони), можливості токсичних впливів отруєння чадним газом або наслідків шкідливої звички тютюнокуріння, застосування харчових добавок або ліків, зокрема тестостерону, андрогенів, препаратів ЕРО, діуретиків, гліфлосинів (класу інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2)). Слід пам'ятати, що у 8,0–28,4% пацієнтів у перші 2 роки після трансплантації нирки розвивається поліцитемія [3,26,33].

Фізичне обстеження осіб із поліцитемією слід сфокусувати на виявленні гіпоксії та серцево-легеневих захворювань, телеангіоектазій, кушингоїдних ознак або вірилізації. Необхідно обстежити черевну порожнину на наявність органомегалії або інтраабдомінальних утворень – можливі пухлини нирок або печінки, кісти нирок (полікістоз), гідронефроз, гемангіоми, гематоми в животі, аномалії ниркових судин (стенозу ниркової артерії) тощо. Встановлено, що частота еритроцитозу за хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) коливається від 5,9% до 18,1% і знижується після проведення тривалої кисневої терапії [34]. ВВС є найпоширенішими вродженими вадами в людини з приблизною частотою 9–14 випадків на 1000 живонароджених дітей [1]. Серед численних можли-

вих ускладнень, які найчастіше трапляються в пацієнтів із ціанотичними ВВС і можуть загрожувати життю, є гематологічні розлади: вторинна поліцитемія та підвищена в'язкість крові, порушення кровотоку і деформація еритроцитів, залізодефіцитна анемія, тромбоцитопенія та коагулопатії, спричинені поліцитемією [1,48,51]. ЕхоКГ допомагає виявити ряд кардіологічних знахідок, що підтверджено в наведеному нами другому клінічному випадку, де SP була наслідком хронічної гіпоксії, гіпоксемії, викликаних ВВС (дефект аорто-легеневої перегородки). У разі неврологічних симптомів у пацієнтів з еритроцитозом доцільно виключати пухлини центральної нервової системи [5]. У жінок еритроцитоз часто маскується менорагією за лейоміоми матки. Також поліцитемія разом із тромбоцитозом може бути складовою полінейропатії, органомегалії, ендокринопатії, мієломної хвороби, синдрому шкірних змін [21].

Спадкову поліцитемію лікар може запідозрити в дітей і молодих людей із тривалим еритроцитозом, особливо з позитивним сімейним анамнезом [21]. Якщо виявляють низький рівень ЕРО в сироватці крові таких осіб за відсутності мутації JAK2, є висока ймовірність щодо наявності мутації EPOR. З іншого боку, якщо сироватковий ЕРО нормальний або підвищений, насамперед у таких випадках слід розглядати ймовірність вродженого вторинного еритроцитозу, викликаного Гб із підвищеною спорідненістю до кисню. Спадкові варіанти поліцитемії, описані у 12–15% випадків, характеризуються генетичною гетерогенністю патогенних варіантів у гені EPOR унаслідок дефектів рецептора ЕРО, наприклад, у генах VHL, EGLN1 (PHD2) або EPAS1, та визначають первинну сімейну та вроджену поліцитемію (primary familial and congenital polycythemia (PFCP) [35,39,44,45].

За вторинного еритроцитозу/поліцитемії продукція ЕРО стимулює надмірну проліферацію Ер. Вторинний набутий еритроцитоз має багато можливих причин. Підвищена секреція ЕРО може відбуватися як фізіологічна відповідь на тканинну гіпоксію, аномальне автономне виробництво ЕРО або внаслідок дисрегуляції залежного від кисню синтезу ЕРО [45]. Генетичні ураження за вродженого та сімейного еритроцитозу кодуються як еритроцитоз ЕСУТ). ЕСУТ1 – це первинні генетичні порушення в гені рецептора еритропоєтину (EPOR), а ЕСУТ 2–8 є вторинними порушеннями з генетичними ураженнями, що призводять до вторинного еритроцитозу. Вроджені вторинні

еритроцитози викликані, наприклад, Гб із посиленою здатністю зв'язувати кисень, дефіцитом 2,3-бісфосфогліцерату або мутаціями в гені фон Гіппеля–Ліндау, пов'язаними з порушенням киснево залежної регуляції синтезу ЕРО [21]. Мутація в генах, відповідальних за сприйняття кисню, може призводити до аномального виробництва білка, який за нормальних умов кисневого постачання не функціонуватиме як зазвичай, а натомість діятиме так, наче організм перебуває в стані гіпоксії. Описано понад 100 варіантів Гб із високою спорідненістю до кисню. Вони успадковуються за аутосомно-домінантним типом і часто пов'язані з обтяженим сімейним анамнезом щодо еритроцитозу. Оксигенація та деоксигенація відбуваються у місці зв'язування гемового Fe, а спорідненість до кисню залежить від конкретного Гб. За таких станів, унаслідок міцного зв'язування кисню з таким Гб, він не виділяється у тканини. Це може призводити до гіпоксії навіть за нормального рівня кисню в крові. Міцний зв'язок кисню з гемоглобіном призводить до гіпоксії тканин, що, своєю чергою, стимулює продукцію ЕРО та викликає еритроцитоз. Як α -, так і β -варіанти гемоглобіну з високою афінністю до кисню сприяють цьому процесу. Ці варіанти, що мають підвищену спорідненість до кисню, кодуються геном ЕСУТ7 [45,50]. Мутації в генах, що беруть участь у регуляції сприйняття кисню, можуть спричиняти різні форми порушення кровотворення. За первинного еритроцитозу задіяні мутації в гені LNK/SH2B3, який контролює рецептор ЕРО.

За вторинного еритроцитозу мутації можуть виникати в генах, пов'язаних із кисневим обміном: VHL, PHD2/EGLN1, HIF2A/EPAS1, а також у генах глобіну (α та β), які відповідають за гемоглобіни з високою спорідненістю до кисню. Через аномальний метгемоглобін (МГб) або дефіцит ферменту цитохромредуктази виникає метгемоглобінемія. МГб утворюється, коли гемове Fe окислюється до тривалентної форми, що порушує здатність Гб зв'язувати і транспортувати кисень. Це може спричиняти компенсаторне збільшення продукції Ер. Метгемоглобінемія може бути спадковим розладом і виникати через аномальні варіанти МГб або наслідком спадкового дефіциту цитохромредуктази. Існують кілька різних типів метгемоглобінемії. Випадки, пов'язані з аномальними варіантами МГб, передаються за аутосомно-домінантним типом і можуть бути варіантами α , β або γ . Дефіцит цитохромредуктази І типу об-

межується еритроцитами і викликає доброякісний ціаноз. Дефіцит цитохромредуктази II типу, який уражає всі клітини організму, призводить до серйозних неврологічних розладів і ціанозу [50]. Вторинний еритроцитоз спричиняють мутації в гені VHL, які успадковуються за аутосомно-рецесивним типом (ЕСУТ2). Перша мутація цього гена виявлена в Чуваському регіоні Росії, де зафіксовано численні випадки еритроцитозу. У всіх пацієнтів відзначено гомозиготну мутацію С598Т, яка призводить до заміни амінокислоти аргініну на триптофан (Arg200Trp). У таких осіб часто спостерігаються варикозне розширення вен, знижений кров'яний тиск, вертебральні гемангіоми та підвищений ризик передчасної смерті через цереброваскулярні захворювання. На відміну від класичного синдрому фон Гіппеля–Ліндау, не виявлено асоціації з гемангіобластомами, карциномами нирок або феохромоцитомами. Мутація в гені PHD2 (EGLN1), яка спричиняє еритроцитоз (ЕСУТ3), успадковується за аутосомно-домінантним типом. Вона призводить до помірного підвищення Ер, при цьому рівень ЕРО залишається в межах норми. Мутації в гені HIF2A (EPAS1) пов'язані з важкими тромботичними подіями [49], легеневою гіпертензією [19], феохромоцитомами та парагангліомами [40]. У пацієнтів із дефіцитом бісфосфогліцератмутази мутації в гені BPMG призводять до дефектного вироблення білка, і ці мутації пояснюють еритроцитоз у таких пацієнтів і позначаються як ЕСУТ8.

Ген PIEZO1 кодує білок, який впливає на надходження кальцію до клітин. Мутації в цьому гені призводять до підвищення рівня марганцю, токсичність якого викликає різні клінічні прояви. Вважається, що марганець стимулює експресію гена ЕРО, що збільшує рівень ЕРО і спричиняє еритроцитоз. За мутації в гені SLC30A10, що кодує транспортер марганцю, може розвиватися синдром, що поєднує цироз печінки, дистонію, поліцитемію і гіпермарганцемію [60]. У деяких випадках вроджена поліцитемія може перебігати без симптомів і виявлятися випадково під час регулярних медичних оглядів. Але, незважаючи на те, що в більшості осіб із вродженою поліцитемією спостерігаються лише легкі прояви підвищеної в'язкості, такі як запаморочення або головний біль, у деяких хворих відзначаються серйозні та навіть летальні ускладнення, зокрема, артеріальна гіпертензія, внутрішньомозковий крововилив, тромбоз глибоких вен, коронарна хвороба та інфаркт міокарда [7].

У значної частки (70,0%) пацієнтів з еритроцитозом конкретна причина не відома, незважаючи на численні дослідження. Такі випадки класифікуються як «ідіопатичні» або «не визначені», що стосується ідіопатичної поліцитемії (idiopathic polycythemia, IP) [20]. Пацієнти з IP є кандидатами на секвенування геному з метою верифікації діагнозу – для заперечення вродженого еритроцитозу або інших хвороб, які супроводжуються вторинним підвищенням показників червоної крові. Однак є група пацієнтів, яким не встановлено генетичного діагнозу, незважаючи на застосування такого комплексного генетичного аналізу [12].

Лікування хворих на SP має бути спрямоване на основну причину недуги. Немає остаточних доказів того, що ризик тромбоемболії підвищується в пацієнтів із вторинним еритроцитозом, тому флеботомія не рекомендується рутинно [11]. В осіб із гіпоксичним захворюванням легень розглядається доцільність тривалої оксигенотерапії. Хворим з еритроцитозом, викликаним застосуванням тестостерону, слід припинити його використання. Лише після нормалізації рівня гемоглобіну медикамент можна відновити, але в нижчих дозах [10]. За поліцитемії після трансплантації нирки вдається поступово досягнути регресії її проявів завдяки широкому застосуванню інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і блокаторів рецепторів ангіотензину [3,26,33]. Пацієнти з ціанотичними вродженими вадами серця або гемоглобінами, що мають високу спорідненість до кисню, мають фізіологічний еритроцитоз і вимагають постійного нагляду фахівців. У них існує ризик розвитку тромбозу, хоча оптимальні цільові значення рівня Гб не відомі. Ідіопатичний еритроцитоз є діагнозом виключення, який супроводжується низьким ризиком тромбозу та кровотечі [8].

Справжня поліцитемія – повільно прогресуюче захворювання, тривалість якого вимірюється десятиріччями. При цьому пацієнти зберігають клінічну компенсацію та працездатність. Повного одужання від цього захворювання не досягається. Показник виживання хворих у віці >65 років подібний до показника загальної популяції для такого ж віку, тоді як у молодших хворих він нижчий (трансформація PV у мієлофіброз або МДС/ГМЛ і тромбоз). Терапія PV залежить від клінічного перебігу. Цілями лікування PV є зниження ризику артеріальної і венозної тромбоемболії та мінімізація симптомів [43]. На жаль, існуючі методи лікування не дають змоги цілком знизити

ризик трансформації в мієлофіброз або гострий лейкоз. Основні підходи до лікування PV передбачають: для зменшення ризику тромбозу внаслідок його антитромбоцитарного ефекту щоденне застосування в низьких дозах ацетилсаліцилової кислоти, флеботомія – основний метод, спрямований на зниження кількості Ер і Гмк на початкових стадіях хвороби. Саме кровопускання, що зазвичай проводиться регулярно, допомагає знизити ризик тромбоутворення для досягнення цільового значення Гмк нижче 45% у чоловіків і 42% у жінок [43]. Пацієнти мають проходити систематично контрольні обстеження (кожні 3–6 місяців) для виявлення симптомів, можливих ускладнень лікування, серцево-судинних подій і прогресування захворювання. Але в окремих випадках флеботомія може бути шкідливою. Це стосується більшості пацієнтів із вторинним еритроцитозом, зокрема, осіб із ХОЗЛ, ціанотичною хворобою серця або спадковим еритроцитозом [17]. У зазначених випадках еритроцитоз є фізіологічно прийнятним компенсаторним механізмом, спрямованим на підтримання оксигенації тканин. Отже, флеботомію слід проводити лише після ретельного оцінювання ризиків і переваг та використовувати винятково для полегшення симптомів із підтвердженою ефективністю лікування. Тимчасове полегшення після кровопускання часто ускладнюється виснаженням запасів Fe, що стимулює еритропоез. У нормі Ер мають здатність змінювати форму, що дає змогу їм легко проходити через дрібні судини. Однак за певних патологічних станів, зокрема за дефіциту Fe, Ер можуть втрачати цю гнучкість і ставати ригідними, що ускладнює їхню прохідність через мікросудини, призводячи до гіперв'язкості крові [47]. Симптоми неклонального еритроцитозу включають втому, слабкість, цефалгію, зорові порушення, шум у вухах, біль у грудях, у череві та кістках, тахікардію, задишку. Схожі скарги також можуть виникати у хворих через дегідратацію від флебо-

томії та дефіцит Fe, що також потребує корекції [21]. У разі неконтрольованого перебігу хвороби (прогресивне зростання числа Ле – $>15 \times 10^9/\text{л}$, Тр – $>1500 \times 10^9/\text{л}$, спленомегалія, погане толерування флеботомій, артеріальна гіпертензія тощо) застосовують циторедуктивну терапію [43]. Основними ліками є гідроксисечовина (початкова доза – 15–20 мг/кг/добу до часу нормалізації Гмк і кількості Тр, у подальшому підтримувальна доза – 0,5–1,5 г/добу) / інтерферон α (ІФН- α : 3 млн МО п/ш 3×/тиж. або ПерІФН- α 2а). У хворих віком >70 років або з очікуваним виживанням <10 років застосовують бусульфан 4–6 мг/добу. Руксолітиніб, пероральний інгібітор JAK1 і JAK2, є препаратом другого ряду для пацієнтів, які не відповідають на лікування або не переносять гідроксисечовину. Він є найефективнішим засобом для лікування свербіж за PV [61].

Висновки

Класична поліцитемія в дитячому віці є рідкісним патологічним станом. Уважність і скоординованість дій лікарів різних спеціальностей сприяє своєчасному діагностуванню хвороби, знижує ризик серйозних ускладнень і забезпечує своєчасне її лікування. Диференціація поліцитемій у дітей є важливою через варіативність можливих причин. Неоднорідність клінічних і лабораторних проявів різних видів поліцитемії акцентує на важливості комплексного діагностичного підходу, який дає змогу своєчасно виявити захворювання, призначити ефективне лікування і попередити можливі ускладнення. Генетичні дослідження є ключовим етапом у диференційному діагностуванні поліцитемій та дають змогу виявити мутації, пов'язані з первинною поліцитемією, які відсутні за вторинної поліцитемії. Їхня ідентифікація допомагає вдосконалити методи діагностування і підібрати відповідне лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alemseged S, Tefera E. (2023). Hematologic Derangements among Children with Unoperated Cyanotic Congenital Heart Disease in Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 33(6): 955-962. doi: 10.4314/ejhs.v33i6.5. PMID: 38784485; PMCID: PMC1111271.
2. Al-Mashdali AF, Aldapt MB, Rahhal A, Hailan YM, Elhakeem I, Ali EA et al. (2023). Pediatric Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms in the Era of WHO Classification: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 13(3): 377. doi: 10.3390/diagnostics13030377. PMID: 36766480; PMCID: PMC9914355.
3. Alzoubi B, Kharel A, Machhi R, Aziz F, Swanson KJ, Parajuli S. (2021). Post-transplant erythrocytosis after kidney transplantation: A review. *World J Transplant.* 11(6): 220-230. doi: 10.5500/wjt.v11.i6.220. PMID: 34164297; PMCID: PMC8218346.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. (2022). International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 140(11): 1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850. PMID: 35767897; PMCID: PMC9479031.

5. Aryal S, Sharma AK. (2024). Hemangioblastoma: An Uncommon Cause of Polycythemia in a Child. *J Nepal Health Res Coun.* 21(3): 534-537. doi: 10.33314/jnhrc.v21i3.4160. PMID: 38615229.
6. Barrios-Ruiz A, Davila-Gonzalez D, Fountain E, Cheng L, Verstovsek S, Rojas-Hernandez CM. (2022). Potential limitations of diagnostic standard codes to distinguish polycythemia vera and secondary erythrocytosis. *Sci Rep.* 12(1): 4674. doi: 10.1038/s41598-022-08606-1. PMID: 35304527; PMCID: PMC8933419.
7. Bento C, McMullin MF, Percy M, Cario H. (2016). Primary Familial and Congenital Polycythemia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. PMID: 27831681.
8. Bertozzi I, Ruggeri M, Nichele I, Biagetti G, Cosi E, Randi ML. (2017). Thrombotic and hemorrhagic complications in idiopathic erythrocytosis. *Am J Hematol.* 92(11): E639-E641. Epub 2017 Aug 17. doi: 10.1002/ajh.24873. PMID: 28762526.
9. Bhai P, Chin-Yee B, Pope V, Cheong I, Matyashin M, Levy MA et al. (2022). Mutational Landscape of Patients Referred for Elevated Hemoglobin Level. *Curr Oncol.* 29(10): 7209-7217. doi: 10.3390/curroncol29100568. PMID: 36290845; PMCID: PMC9600330.
10. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS et al. (2010). Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(6): 2536-2559. doi: 10.1210/jc.2009-2354. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jun 16;106(7):e2848. doi: 10.1210/clinem/dgab311. PMID: 20525905.
11. Bhatt VR. (2014). Secondary polycythemia and the risk of venous thromboembolism. *J Clin Med Res.* 6(5): 395-397. Epub 2014 Jul 28. doi: 10.14740/jocmr1916w. PMID: 25110547; PMCID: PMC4125338.
12. Cakmak HM, Kartal O, Kocaaga A, Bildirici Y. (2022). Diagnosis and genetic analysis of polycythemia in children and a novel EPAS1 gene mutation. *Pediatr Neonatol.* 63(6): 613-617. Epub 2022 Aug 6. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.06.006. PMID: 36002380.
13. Cario H, McMullin MF, Bento C, Pospisilova D, Percy MJ, Hussein K et al. (2013). Erythrocytosis in children and adolescents-classification, characterization, and consensus recommendations for the diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer.* 60(11): 1734-1738. Epub 2013 Jun 14. doi: 10.1002/pbc.24625. PMID: 23776154.
14. Cario H, McMullin MF, Pahl HL. (2009). Clinical and hematological presentation of children and adolescents with polycythemia vera. *Ann Hematol.* 88(8): 713-719. Epub 2009 May 26. doi: 10.1007/s00277-009-0758-y. PMID: 19468728; PMCID: PMC4135082.
15. Cario H, Pahl HL, Schwarz K, Galm C, Hoffmann M, Burdelski M et al. (2003). Familial polycythemia vera with Budd-Chiari syndrome in childhood. *Br J Haematol.* 123(2): 346-352. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04591.x. PMID: 14531919.
16. Casu C, Nemeth E, Rivella S. (2018). Hepcidin agonists as therapeutic tools. *Blood.* 131(16): 1790-1794. Epub 2018 Mar 9. doi: 10.1182/blood-2017-11-737411. PMID: 29523504; PMCID: PMC5909761.
17. Dispenzieri A. (2019). POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 94(7): 812-827. Epub 2019 May 23. doi: 10.1002/ajh.25495. PMID: 31012139.
18. Forget BG, Degan BA, Arcasoy MO. (2000). Familial polycythemia due to truncations of the erythropoietin receptor. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 111: 38-44; discussion 44-5. PMID: 10881330; PMCID: PMC2194364.
19. Gale DP, Harten SK, Reid CD, Tuddenham EG, Maxwell PH. (2008). Autosomal dominant erythrocytosis and pulmonary arterial hypertension associated with an activating HIF2 alpha mutation. *Blood.* 112(3): 919-921. doi: 10.1182/blood-2008-04-153718. PMID: 18650473.
20. Gangat N, Szuber N, Pardanani A, Tefferi A. (2021). JAK2 unmutated erythrocytosis: current diagnostic approach and therapeutic views. *Leukemia.* 35(8): 2166-2181. Epub 2021 May 21. doi: 10.1038/s41375-021-01290-6. PMID: 34021251; PMCID: PMC8324477.
21. Gangat N, Szuber N, Tefferi A. (2023). JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 Update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 98(6): 965-981. Epub 2023 Apr 3. doi: 10.1002/ajh.26920. PMID: 36966432.
22. Ginzburg YZ, Feola M, Zimran E, Varkonyi J, Ganz T, Hoffman R. (2018). Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. *Leukemia.* 32(10): 2105-2116. Epub 2018 Jul 24. doi: 10.1038/s41375-018-0207-9. PMID: 30042411; PMCID: PMC6170398.
23. Giona F, Teofili L, Moleti ML, Martini M, Palumbo G, Amendola A et al. (2012). Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood.* 119(10): 2219-2227. Epub 2012 Jan 18. doi: 10.1182/blood-2011-08-371328. PMID: 22262773.
24. Heller DS, Hurler A, Bhattacharya N, Methratta ST. (2002). Polycythemia secondary to multiloculated renal cyst in a child. *J Pediatr Surg.* 37(10): 1491-1492. doi: 10.1053/jpsu.2002.35428. PMID: 12378464.
25. Hofmann I. (2015). Myeloproliferative Neoplasms in Children. *J Hematop.* 8(3): 143-157. Epub 2015 Aug 2. doi: 10.1007/s12308-015-0256-1. PMID: 26609329; PMCID: PMC4655194.
26. Hofstetter L, Rozen-Zvi B, Schechter A, Raanani P, Itzhaki O et al. (2021). Post-transplantation erythrocytosis in kidney transplant recipients-A retrospective cohort study. *Eur J Haematol.* 107(6): 595-601. Epub 2021 Aug 31. doi: 10.1111/ejh.13696. PMID: 34370889.
27. Iannotto JC, Curto-Garcia N, Lauermanova M, Radia D, Kiladjian JJ, Harrison CN. (2019). Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review. *Haematologica.* 104(8): 1580-1588. Epub 2019 Jan 24. doi: 10.3324/haematol.2018.200832. PMID: 30679326; PMCID: PMC6669170.
28. Ishida H, Miyajima Y, Hyakuna N, Hamada S, Sarashina T, Matsu-mura R et al. (2020). Clinical features of children with polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey. *EJHaem.* 1(1): 86-93. doi: 10.1002/jha2.39. PMID: 35847744; PMCID: PMC9175656.
29. Ismael O, Shimada A, Hama A, Sakaguchi H, Doiaki S, Muramatsu H et al. (2012). Mutations profile of polycythemia vera and essential thrombocythemia among Japanese children. *Pediatr Blood Cancer.* 59(3): 530-535. Epub 2011 Nov 21. doi: 10.1002/pbc.23409. PMID: 22106054.
30. Karagiannis V, Maric D, Garrec C, Maaziz N, Buffet A, Schmitt L et al. (2023). Comprehensive in silico and functional studies for classification of EPAS1/HIF2A genetic variants identified in patients with erythrocytosis. *Haematologica.* 108(6): 1652-1666. doi: 10.3324/haematol.2022.281698. PMID: 36700397; PMCID: PMC10230427.
31. Kelly K, McMahon C, Langabeer S, Eliwan H, O'Marcaigh A, Smith OP. (2008). Congenital JAK2V617F polycythemia vera: where does the genotype-phenotype diversity end? *Blood.* 112(10): 4356-4357. doi: 10.1182/blood-2008-08-175620. PMID: 18988882.
32. Keohane C, McMullin MF, Harrison C. (2013). The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ.* 347: f6667. doi: 10.1136/bmj.f6667. PMID: 24246666.
33. Khan AA, Ayub H, Ahmed W, Khan AW. (2021). Post renal transplant polycythemia and treatment: A single center study. *J Pak Med Assoc.* 71(3): 889-892. doi: 10.47391/JPMA.1140. PMID: 34057941.
34. Kollert F, Tippelt A, Müller C, Jörres RA, Porzelius C et al. (2013). Hemoglobin levels above anemia thresholds are maximally predictive for long-term survival in COPD with chronic respiratory failure. *Respir Care.* 58(7): 1204-1212. Epub 2012 Dec 4. doi: 10.4187/respcare.01961. PMID: 23232736.
35. Kralovics R, Prchal JT. (2001). Genetic heterogeneity of primary familial and congenital polycythemia. *Am J Hematol.* 68(2): 115-121. doi: 10.1002/ajh.1162. PMID: 11559951.
36. Kucine N, Al-Kawaaz M, Hajje D, Bussel J, Orazi A. (2019). Difficulty distinguishing essential thrombocythaemia from polycythaemia vera in children with JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 185(1): 136-139. Epub 2018 May 16. doi: 10.1111/bjh.15386. PMID: 29767848; PMCID: PMC6239998.
37. Li WW, Sui XF, Fan S, Xu H, Wang CL, Wang FY, Mo XD. (2022). Transformation from polycythemia vera to acute promyelocytic leukemia: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).*

- 101(32): e30064. doi: 10.1097/MD.00000000000030064. PMID: 35960050; PMCID: PMC9371556.
38. Liu D, Xu Z, Zhang P, Qin T, Li B, Qu S et al. (2021). Iron deficiency in JAK2 exon12 and JAK2-V617F mutated polycythemia vera. *Blood Cancer J.* 11(9): 154. doi: 10.1038/s41408-021-00552-x. PMID: 34535626; PMCID: PMC8448748.
39. Lo Riso L, Vargas-Parra G, Navarro G, Arenillas L, Fernández-Ibarro L, Robredo B et al. (2022). Identification of Two Novel EPOR Gene Variants in Primary Familial Polycythemia: Case Report and Literature Review. *Genes (Basel).* 13(10): 1686. doi: 10.3390/genes13101686. PMID: 36292571; PMCID: PMC9601602.
40. Lorenzo FR, Yang C, Ng Tang Fui M, Vankayalapati H, Zhuang Z, Huynh T et al. (2013). A novel EPAS1/HIF2A germline mutation in a congenital polycythemia with paraganglioma. *J Mol Med (Berl).* 91(4): 507-512. Epub 2012 Oct 23. doi: 10.1007/s00109-012-0967-z. PMID: 23090011; PMCID: PMC3570726.
41. Ma X, Vanasse G, Cartmel B, Wang Y, Selinger HA. (2008). Prevalence of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol.* 83(5): 359-362. doi: 10.1002/ajh.21129. PMID: 18181200.
42. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C et al. (2005). Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 23(10): 2224-2232. Epub 2005 Feb 14. doi: 10.1200/JCO.2005.07.062. PMID: 15710945.
43. McMullin MF, Harrison CN, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J et al. (2019). A guideline for the diagnosis and management of polycythemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 184(2): 176-191. Epub 2018 Nov 27. doi: 10.1111/bjh.15648. Erratum in: *Br J Haematol.* 2019 Apr;185(1):198. doi: 10.1111/bjh.15842. PMID: 30478826.
44. McMullin MF. (2016). Congenital erythrocytosis. *Int J Lab Hematol.* 38 Suppl 1: 59-65. Epub 2016 May 9. doi: 10.1111/ijlh.12506. PMID: 27161533.
45. McMullin MF. (2021). Genetic Background of Congenital Erythrocytosis. *Genes (Basel).* 12(8): 1151. doi: 10.3390/genes12081151. PMID: 34440325; PMCID: PMC8392557.
46. Merchant S. (2021). The JAK2 mutation. *Int Rev Cell Mol Biol.* 365: 117-162. Epub 2021 Oct 5. doi: 10.1016/bs.ircmb.2021.09.002. PMID: 34756242.
47. Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM. (2020). Investigation and management of erythrocytosis. *CMAJ.* 192(32): E913-E918. doi: 10.1503/cmaj.191587. PMID: 32778603; PMCID: PMC7829024.
48. Pandian JD, Sebastian IA, Sidhu A. (2019). Acute ischaemic stroke in secondary polycythemia due to complex congenital cyanotic heart disease. *BMJ Case Rep.* 12(10): e231261. doi: 10.1136/bcr-2019-231261. PMID: 31666251; PMCID: PMC6827725.
49. Percy MJ, Beer PA, Campbell G, Dekker AW, Green AR, Oscier D et al. (2008). Novel exon 12 mutations in the HIF2A gene associated with erythrocytosis. *Blood.* 111(11): 5400-5402. Epub 2008 Mar 31. doi: 10.1182/blood-2008-02-137703. PMID: 18378852; PMCID: PMC2396730.
50. Percy MJ, McFerran NV, Lappin TR. (2005). Disorders of oxidised haemoglobin. *Blood Rev.* 19(2): 61-68. doi: 10.1016/j.blre.2004.02.001. PMID: 15603910.
51. Reiss UM, Bensimhon P, Zimmerman SA, Ware RE. (2007). Hydroxyurea therapy for management of secondary erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Am J Hematol.* 82(8): 740-743. doi: 10.1002/ajh.20925. PMID: 17506064.
52. Rumi E, Passamonti F, Pietra D, Della Porta MG, Arcaini L, Boggi S et al. (2006). JAK2 (V617F) as an acquired somatic mutation and a secondary genetic event associated with disease progression in familial myeloproliferative disorders. *Cancer.* 107(9): 2206-2211. doi: 10.1002/cncr.22240. PMID: 16998940.
53. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR et al. (2007). JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 356(5): 459-468. doi: 10.1056/NEJMoa065202. PMID: 17267906; PMCID: PMC2873834.
54. Skoda RC, Duek A, Grisouard J. (2015). Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Exp Hematol.* 43(8): 599-608. Epub 2015 Jul 21. doi: 10.1016/j.exphem.2015.06.007. PMID: 26209551.
55. Stoops K, Kuril S. (2023). Ruxolitinib in a Child With JAK2 Exon 12 Mutant Polycythemia Vera. *J Pediatr Hematol Oncol.* 45(4): e502-e505. Epub 2022 Sep 9. doi: 10.1097/MPH.0000000000002549. PMID: 36161965.
56. Tang G, Hidalgo Lopez JE, Wang SA, Hu S, Ma J, Pierce S et al. (2017). Characteristics and clinical significance of cytogenetic abnormalities in polycythemia vera. *Haematologica.* 102(9): 1511-1518. Epub 2017 May 4. doi: 10.3324/haematol.2017.165795. PMID: 28473622; PMCID: PMC5685217.
57. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F et al. (2013). Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia.* 27(9): 1874-1881. Epub 2013 Jun 6. doi: 10.1038/leu.2013.163. PMID: 23739289; PMCID: PMC3768558.
58. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Gianelli U, Gangat N, Vannucchi AM et al. (2023). The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 98(1): 166-179. Epub 2022 Oct 14. doi: 10.1002/ajh.26751. Erratum in: *Am J Hematol.* 98(3): 544-545. doi: 10.1002/ajh.26821. PMID: 36200127.
59. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rourke M, Mesa R, De Vocht F et al. (2014). How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 89(6): 581-587. doi: 10.1002/ajh.23690. Erratum in: *Am J Hematol.* 2015 Sep; 90(9): 850. doi: 10.1002/ajh.23984. PMID: 24971434.
60. Tuschl K, Clayton PT, Gospe SM Jr, Gulab S, Ibrahim S, Singhi P et al. (2012). Syndrome of hepatic cirrhosis, dystonia, polycythemia, and hypermanganesemia caused by mutations in SLC30A10, a manganese transporter in man. *Am J Hum Genet.* 90(3): 457-466. Epub 2012 Feb 16. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.01.018. Erratum in: *Am J Hum Genet.* 2016 Aug 4;99(2):521. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.07.015. PMID: 22341972; PMCID: PMC3309187.
61. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F et al. (2015). Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med.* 372(5): 426-435. doi: 10.1056/NEJMoa1409002. PMID: 25629741; PMCID: PMC4358820.
62. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. (2018). Erythrocytosis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med.* 24(1): 11. doi: 10.1186/s10020-018-0011-z. PMID: 30134792; PMCID: PMC6016880.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна - к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 23027201900, Scopus Author ID: 58125146100, Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Козлова Олена Ігорівна - к.мед.н., асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького; директор СП «Західноукраїнський спеціалізований центр», лікар-гематолог дитячий КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0003-4252-3478>.

Бурак Тетяна Володимирівна - лікар-кардіолог дитячий відділення діагностики КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9679-9918>.

Масинник Юстина Степанівна - лікар-радіолог Центру медичних інновацій "NOVO". Адреса: м. Львів, вул. Орлика, 4. <https://orcid.org/0000-0001-9801-4926>.

Загінська Марта Романівна - незалежний консультант зі статистики та збору даних ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 77. <https://orcid.org/0009-0003-6224-5791>.

Феш Наталія Олександрівна - лікар-патологоанатом, зав. імуногістохімічної лабораторії ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 77. <https://orcid.org/0000-0003-1833-9881>.

Стаття надійшла до редакції 18.12.2024 р., прийнята до друку 11.02.2025 р.