

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.155.191

**ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ
(ЭРИТРЕМИЯ, БОЛЕЗНЬ ВАКЕЗА)****Шамитова Е.Н., Яковлева Л.М., Салахова Г.Р., Филиппов И.Ю.***ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары,
e-mail: shamitva@mail.ru*

Истинная полицитемия – это редкое опухолевое заболевание, относящееся к группе миелопролиферативных заболеваний, развивающееся вследствие поражения клетки-предшественницы миелопоэза и характеризующееся пролиферацией преимущественно эритроцитов. Истинная полицитемия была впервые описана в 1892 г. французским врачом Луи Анри Вакезом. Причины заболевания на данный момент неизвестны. В подавляющем большинстве случаев опухолей выявляются мутации в гене. Истинная полицитемия занимает 4-е место по заболеваемости после хронического миелоидного лейкоза и встречается примерно у пяти человек на миллион жителей в возрасте 55–60 лет. Чаще всего болеют мужчины, женщины, дети болеют крайне редко. Случай заболевания в молодом возрасте или детском возрасте протекают более неблагоприятно. Вероятность прогрессирования острого лейкоза составляет 0,34 % в год в начальный период заболевания, возрастает до 1,1 % в год при длительности заболевания более 10 лет. У родственников преимущественно больных истинной полицитемией, идиопатическим миелофиброзом или эссенциальной тромбоцитемией возможна наследственная предрасположенность к развитию заболевания. В статье продемонстрирован клинический случай пациентки, которая больна с детства. Заболевание впервые было выявлено при постановке на учёт по поводу беременности, в анализе крови было обнаружено повышение гемоглобина до 160 г/л. Для постановки окончательного диагноза потребовалась консультация гематолога, онколога. Выполнен широкий перечень диагностических процедур, функциональных методов обследования и консультации специалистов.

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, JAK2V617F, гематология, тромбоз, таргетная терапия, профилактика

TRUE POLYCYTHEMIA (ERYTHREMIA, VAQUEZ'S DISEASE)**Shamitova E.N., Yakovleva L.M., Salakhova G.R., Filippov I.Yu.***I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, e-mail: shamitva@mail.ru*

True polycythemia is a rare tumor disease belonging to the group of myeloproliferative diseases, developing as a result of damage to the precursor cell of myelopoiesis and characterized by proliferation of mainly erythrocytes. True polycythemia was first described in 1892 by the French physician Louis Henri Vaquez. The causes of the disease are currently unknown. In the vast majority of cases of tumors, mutations in the gene are detected. True polycythemia ranks 4th in morbidity after chronic myeloid leukemia and occurs in about 5 people per million inhabitants aged 55–60 years. Most often, men, women, and children get sick extremely rarely. Cases of the disease at a young age or childhood are more unfavorable. The probability of progression of acute leukemia is 0.34 % per year in the initial period of the disease. Increases to 1.1 % per year with a disease duration of more than 10 years. Relatives of mostly patients with true polycythemia, idiopathic myelofibrosis or essential thrombocytemia may have a hereditary predisposition the development of the disease. The article demonstrates a clinical case of a patient who has been ill since childhood. The disease was first detected when registering for pregnancy, an increase in hemoglobin to 160 g/l was detected in the blood test. To make a final diagnosis, a consultation of a hematologist, oncologist was required. A wide range of diagnostic procedures, functional examination methods and specialist consultations were performed.

Keywords: myeloproliferative diseases, true polycythemia, JAK2 V617F, hematology, thrombosis, targeted therapy, prevention

Истинная полицитемия (МКБ-10:D 45) – редкое опухолевое заболевание, относящееся к группе болезней миелопролиферативного происхождения и развивающееся в результате предшествующих миелопоэзу клеточных поражений, которые характеризуются пролиферацией большинства эритроцитов, а также гранулоцитов и мегакариоцитов.

Другие особенности заболевания включают лейкоцитоз, спленомегалию, тромбоз, кровотечение, микроциркуляторные симптомы, зуд и риск лейкемической или фиброзной трансформации.

Ген JAK2 кодирует белок Jak2, относящийся к группе внутриклеточных фермен-

тов, так называемых Janusтироzinкиназ. Эти тирозинкиназы названы из-за наличия в их структуре двух активных участков (доменов), имеющих сходную структуру, но выполняющих противоположные функции. В клетках костного мозга Jak2 связан с рецепторами веществ, регулирующими кроветворение и передающих сигнал, необходимый для роста и созревания клеток. В норме активация Jak2 происходит только при стимуляции. В неактивном состоянии белок Jak2 поддерживается за счет взаимодействия псевдокиназного домена JH2 и киназного домена JH1, входящих в его структуру.

У 95 % пациентов с истинной полицитемией мутация V617F возникает в зоне

14 гена JAK2, что нарушает взаимодействие доменов JH1 и JH2. Jak2 всегда находится в активном состоянии и передает сигнал к делению гемопоэтических клеток в отсутствие стимуляции рецептора. В результате чего наблюдается увеличение продукции клеток крови, таких как эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов, но преимущественно повышается продукция именно эритроцитов.

В 3–5% случаев заболеваемости полицитемией выявляются мутации в зоне 12 гена JAK2 (а именно аминокислотные остатки в положении 537–542 белка Jak2). Эти случаи характеризуются повышенным образованием в костном мозге только эритроцитов. Также описаны редкие случаи истинной полицитемии без мутаций в гене JAK2.

Истинная полицитемия была впервые описана французским терапевтом Луи Анри Вакезом (Louis Henri Vaquez) в 1892 г. В 1967 г. была организована исследовательская группа по изучению истинной полицитемии PVSG (Polycythemia Vera Study Group), целью группы стала разработка подходов к диагностике и лечению опухоли.

Истинная полицитемия (ИП) – это заболевание взрослых, чаще всего пожилых людей, но также встречается у подростков и детей. Истинная полицитемия занимает 4-е место по заболеваемости после хронического миелоидного лейкоза и встречается примерно у пяти человек на миллион жителей в возрасте 55–60 лет. Чаще всего болеют мужчины, женщины; дети болеют крайне редко. Случай заболевания в молодом возрасте или детском возрасте протекают более неблагоприятно. Морфология костного мозга остается главной в диагностике заболевания. При ИП наиболее важно исключить возможность префиброзного миелофиброза. Вероятность прогрессирования острого лейкоза составляет 0,34% в год в начальный период заболевания, возрастает до 1,1% в год при длительности заболевания более 10 лет [1–3].

Цель исследования – проанализировать по современным данным корреляционную зависимость между возрастом пациентов, длительностью течения заболевания, эффективностью лечения у больных истинной полицитемией и частотой развития у них осложнений.

Материалы и методы исследования

В обзоре литературы анализируются современные российские и зарубежные (исключительно на английском языке) научные статьи, имеющие отношение к теме обзора и представленные в базах данных eLibrary,

PubMed, Scopus и в научной электронной библиотеке КиберЛенинка (Cyberleninka). Был изучен индивидуальный клинический случай.

Клиническая картина эритремии

Ведущую роль в патогенезе полицитемии играет усиление процесса эритропозза, что вызывает главное изменение – эритроцитоз. Изменяются реологические свойства, свертываемость крови, появляется миелоидная метаплазия селезенки и печени. Высокая вязкость крови приводит к тромбозу сосудов, а в последующем может привести к гипоксии тканей. В конце заболевания может наблюдаться недостаточность кроветворения, что приводит к фиброзу костного мозга.

Первичный наследственный тромбоцитоз может быть вызван мутациями в генах, кодирующих ключевые регуляторы тромбопозза, т.е. тромбопоэтин (*THPO*) и его рецептор *c-MPL* (*MPL*) или эффекторную киназу рецептора Januskinase2 (*JAK2*) [4–6].

При полицитемии наблюдаются такие симптомы, как изменение цвета кожи, она приобретает вишнево-красный цвет, особенно специфическая окраска проявляется на открытых участках тела – лице, шее, руках. Язык и губы сине-красные, конъюнктива глаз гиперемирована. Отмечаются кожный зуд, нарушения мозгового кровообращения, которые проявляются частыми головными болями, ощущениями звона в ушах, головокружениями, нарушениями зрения, транзиторными ишемическими атаками. Ускоряется развитие атеросклероза и тромбоза сосудов, которые могут привести к тромбозу воротной вены печени, инсульту, инфаркту миокарда, поражениям периферических сосудов, токсической и печеночной энцефалопатии; появляются кровотечения (носовые, из ЖКТ); наблюдается спленомегалия [7–9].

В качестве наглядного примера рассмотрим одно из осложнений, которое наиболее чаще проявляется при этом заболевании – тромбоз воротной вены печени. Часто, чтобы уменьшить риск кровотечения из этих вен, между нижней полой веной и системой воротной вены печени устанавливают шунты, это делается для снижения давления и риска кровотечения [10–12]. Однако в результате часть крови, которая берется из кишечника, не попадает в систему воротной вены и не очищается от продуктов жизнедеятельности кишечных возбудителей. К таким продуктам относится аммиак, который играет достаточно весомую роль в патогенезе токсической энцефалопатии, которая развивается на фоне печеночной недостаточности [13–15].

Пациентам с истинной полицитемией требуется флейботомия, которая проводится для поддержания гематокрита на уровне ниже 45%, и назначается аспирин один или два раза в день (81 мг), если нет противопоказаний к данному лекарственному средству. Назначается кровопускание в объеме 200–500 мл с частотой 2–3 раза в 7 дней с последующим восполнением удаленного объема крови кровезаменителями. Например, к таким препаратам относится: Желатиноль, Реополиглюкин, Полиглюкин, Макродекс. Также проводится электрофорез (процедура афереза, при которой эритроциты отделяются от цельной крови) [16–18].

Препаратом первой линии выбора для миелосупрессивной терапии цитостатиками, является гидроксимочевина, а препаратами второй линии выбора являются интерферон- α и бусульфан. Не рекомендуется лечение руксолутинибом при полицитемии, за исключением случаев наличия выраженного и затяжного зуда или выраженной спленомегалии, не реагирующей на вышеупомянутые препараты [19–21].

Иногда проводят фосфорную лучевую терапию. Для нормализации общего состояния крови под контролем коагулограммы назначают антикоагулянт прямого действия – гепарин, ацетилсалциловую кислоту, дипиридамол; при кровотечениях показаны переливания тромбоцитов; при уртром диатезе показано назначение аллопуринола [22–24]. Циторедуктивная терапия не является обязательной у пациентов среднего риска (возраст > 60 лет, без мутации JAK2 и без тромбоза в анамнезе), и подход к лечению в таких случаях должен быть индивидуализирован [25, 26].

В данной статье представлено описание клинического случая больной истинной полицитемией, которая болеет с детства. На фоне основного заболевания у больной диагностирован тромбоз воротной вены с последующим формированием мезентериально-полостного анастомоза и развилась печеночная энцефалопатия.

Клинический случай

Больная А., 60 лет, находилась на общей профилактической диагностике и лечении в отделении гематологии и химиотерапии Республиканской клинической больницы с жалобами на систематические головные боли, преимущественно проявляющиеся в затылочной области, головокружение, покраснение лица, рук, слабость, одышку, затруднение совершения мелких движений, неустойчивость, систематическую бессонницу, беспокойство и трепет рук. Из истории болезни установлено, что длительное

время страдает артериальной гипертензией, сахарным диабетом II типа.

История болезни. Больна с детства. При постановке на учёт по поводу беременности в анализе крови было обнаружено повышение гемоглобина до 160 г/л. Была про-консультирована гематологом. Выставлен диагноз – наследственный эритроцитоз. Наблюдается гематологом 1–2 раза в 1–2 года, принимает дезагреганты, кровопускания 1–3 раза в 2 года. В 2005 г. оперирована по поводу тромбоза геморроидальных вен. В 2006 г. госпитализирована в городскую клиническую больницу в травматологическое отделение по поводу перелома левой голени, где у нее была рвота кофейной гущей, при дополнительном обследовании обнаружены расширенные вены пищевода, после чего было решено установить зонд Блэкмора. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены увеличение селезенки и тромбоз воротной вены. На консилиуме врачей было принято решение о проведении операции по установке брыжеочно-кавального шунта. В показателях крови отмечен эритроцитоз, тромбоцитоз, повышение гемоглобина до 170 г/л. На основании этих показателей крови и произошедших в ней изменений больная была направлена на биопсию костного мозга с трепанацией, по результатам которой был установлен окончательный диагноз заболевания миелопролиферативного генеза.

Предыдущая госпитализация в отделении гематологии и химиотерапии БУ «РКБ» с 30.01.2018 по 14.02.2018 – проводилось кровопускание под прикрытием антикоагулянтной терапии. Госпитализирована в связи с выраженным плеторическим синдромом. 30.06.2021, находясь у себя дома, почувствовала слабость в правой половине тела. За помощью в медицинское учреждение не обращалась. Через два дня неврологический дефицит уменьшился, но дискомфорт при мелких движениях всё же сохранялся. После этого эпизода стала беспокоить ежедневная головная боль, преимущественно в затылочной области, самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные препараты.

Анамнез жизни: Пациентка росла и развивалась соответственно своему возрасту. Перенесенные заболевания: острое респираторное заболевание 2–3 раза в год, ангина в детстве, сахарный диабет 2 типа, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, перелом правого локтевого сустава, удаление геморроидальных узлов, аппендиэктомия, миома матки, наложение мезентериально-кавального шунта. Бытовые условия:

удовлетворительные. Трудовой анамнез: пенсионер, в открытии больничного листа не нуждается. Наследственность: отягощена (у сестры – наследственный эритроцитоз, сахарный диабет). Эпидемиологический анамнез: отхождение гельминтов отрицает, контакт с инфицированными больными отрицает. Аллергологический анамнез: наличие повышенной чувствительности к новоканну по типу отека Квинке, шерсти кошек – в виде появления зудящей сыпи на шее, лице, животе. Трансфузионный анамнез: трехкратное переливание компонентов крови по поводу маточного кровотечения. Реакций не было. Фармакологический анамнез: Зилт, Метформин, Галвус. Прием наркотических, других психотропных и сильнодействующих лекарственных средств – отрицает. Вредные привычки: курила по 5 сигарет в день, 2 года не курит. На диспансерном учёте состоит по поводу наследственного эритроцитоза, сахарного диабета 2 типа. Б-10, Р-1, А-8, В-2. Менопауза с 52 лет. Тяжесть состояния: умеренно удовлетворительное. Объективно: Сознание: ясное. Положение: активное. Кожные покровы: нормальной физиологической окраски, умеренно влажные. Лицо красное. Кисти ярко-малинового цвета с цианотичным оттенком. Видимые слизистые гиперемированные, склеры инфицированы. Телосложение: гипертонического типа, повышенное питание (индекс массы тела 33). На брюшной стенке послеоперационный рубец. Температура тела 36,6 °C. Лимфатические узлы не пальпируются. Органы дыхания: в легких выслушивается нормальное везикулярное дыхание, над поверхностью грудной клетки хрипы не выслушиваются, ЧДД 18 в мин. Дыхание свободное через нос, в акте дыхания участвуют обе половины грудной клетки. На момент осмотра одышки не наблюдается. Сердечно-сосудистая система: тоны сердечной деятельности приглушенны, ритмичны, ЧСС 70 уд/мин, АД 130/70 мм рт. ст. Органы пищеварения: аппетит хороший. Язык влажный, малиновой окраски, обложен белесоватым налетом. Стул самостоятельный, склонность к запорам. Мочеполовая система: мочеиспускание самостоятельное, адекватное, дизурических явлений не наблюдается. Симптом Пастернацкого с обеих сторон отрицательный. Наблюдаются значительные отеки нижних конечностей. Неврологический статус: уровень сознания – ясный. Контактна, правильно ориентирована в пространстве и во времени. Самостоятельно выполняет все рекомендации, правильно и адекватно отвечает на вопросы. Менингеальные знаки отсутствуют. Зрачки OD = OS, сужены,

фотореакция глаз сохранена, движения глазных яблок не ограничены. Присутствует дискомфорт при взгляде вправо. Лицо несколько асимметрично справа. Язык по средней линии. Речь в норме, нарушение глотания не наблюдается. Отрицательный миоклонус правой руки (астериксис). Сухожильные рефлексы D > S, снижены с голеней. Патологических признаков со стороны стоп не выявляют. Гемигипстезия справа. В положении Ромберга наблюдается выраженное пошатывание. Функции газовых органов не нарушены. Когнитивные функции по шкале MoCA – 18 баллов.

План обследования: общеклинические, биохимические анализы, коагулограмма, протеинограмма, функциональные методы исследования.

План лечения: дезагрегантная, антикоагулянтная терапия, эксфузионная терапия, антибактериальная терапия, тщательно сбалансированная диета, назначение пробиотиков.

Риск тромбоэмбolicких осложнений: высокий. Сопутствующий диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения. Сахарный диабет 2 типа, средней степени тяжести, субкомпенсация.

В общем анализе крови от 30.06.2021: повышение уровня эритроцитов $6,8 \times 10^12/\text{л}$ (4,0–5,0), гемоглобина 195 г/л (120–150), показатели лейкоцитарной формулы в пределах референтных значений. По результатам биохимического анализа крови от 30.06.2021 отмечается повышенное содержание ферментов печени: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы. Также увеличилось содержание калия, натрия, кальция ионизированного, трийодтиронина общего, тиреотропного гормона, меди, марганца. Коагулограмма от 30.06.2021 без отклонений от нормальных значений. Исследование мочи: 30.06.2021: Количество 100 мл; цвет: светло-желтый, прозрачная. Удельный вес: 1008, белок – отриц., сахар – отриц. D-димер экспресс 30.06.2021: 0,431 нг/мл (0–0,7). Электрокардиография от 30.06.2021: Заключение: Частота сердечных сокращений 70 уд/мин, признаки ранней реполяризации в миокарде, неполная блокада правой ножки Гиса. Эхокардиография от 1.07.2021. Заключение: признаки атеросклероза аорты, уплотнение кольца и створок аортального клапана. Уплотнение митрального клапана с регургитацией 1 степени.

Эзофагогастроудоценоскопия от 1.07.2021. Заключение: Язва, рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки 3 стадии. Хронический гастрит. Кандидоз пищевода 1 степени.

Консультация офтальмолога: гипертоническая ангиопатия сетчатки глаза. Внутричерепной гипертензии нет. Консультация врача общей практики: заболевание миелопролиферативного генеза, портальная гипертензия. Наложен печеночный анастомоз в 2006 г. Последствия ишемического инсульта в 2019 г. Дуплексное сканирование магистральных артерий головного мозга: выявлены атеросклеротические проявления в устье правой подключичной артерии. Гемодинамическая деформация хода левой позвоночной артерии в шейном сегменте.

МРТ головного мозга: Исследование проводилось в области грудных сегментов и в аксиальной, коронарной, сагittalной плоскостях. По сравнению с исследованиями предыдущих лет определяются диффузные области изменения сигнала МР-сигнала; в режимах Т2 и Т2 белого вещества обоих полушарий головного мозга наблюдается небольшое диффузное усиление интенсивности сигнала. Определяются периваскулярные пространства, внутреннее пространство не изменилось. Структура гипофиза однородная, контуры четкие, размеры также в пределах нормы, воронка гипофиза по средней линии. Желудочки головного мозга имеют нормальную форму и размеры. Остальные части, содержащие ликвор, подпадают под возрастной ценз. Кранио-вертебральный переход без видимых патологий. С учетом давности и истории заболевания, данных функциональных и лабораторных исследований поставлен окончательный диагноз: энцефалопатия смешанного происхождения.

В период госпитализации проводилась нейрометаболическая, антиоксидантная, седативная, дезинтоксикационная и гепато-протекторная терапия. После лечения больная выписана домой в удовлетворительном состоянии. В ходе лечения стабилизировано артериальное давление, улучшено общее состояние, уменьшены отеки нижних конечностей, уменьшена вестибулярная симптоматика.

Заключение

Прогноз для больных истинной полицитемией достаточно благоприятный: продолжительность жизни составляет 20 лет, не редко более 20 лет. Но летальность на этапе диагностики остается очень высокой. Тромботические осложнения являются ведущей причиной смертности большинства больных. При длительной давности заболевания возрастает риск прогрессирования заболевания, в результате чего возникает вторичный миелодиспластический синдром, острый лейкоз или постистинная полицитемия.

На сегодняшний день не было показано, что лекарственная терапия улучшает выживаемость или предотвращает лейкемическую/фиброзную трансформацию при полицитемии; поэтому основная терапия в первую очередь направлена на профилактику тромбозов сосудов. По данной причине пациенты с низким риском заболеваемости получают только аспирин и анти тромбоцитарную терапию или наблюдение, в то время как циторедукционная терапия предназначена для пациентов с высоким риском. Эффективность основной терапии составляет 14,5–71 %. Пациенты имеют ограниченные возможности по отношению к терапии, и многие из них вынуждены продолжать некорректное лечение с побочными эффектами. Стартом для исследования стало открытие мутации гена JAK2.

В настоящее время достаточно широко проводятся клинические испытания над ингибиторами JAK2. Исследуются преимущества ингибиторов гена, которые используются в лечении. И в ходе этих исследований были получены весомые результаты в лечении этого заболевания. К таким препаратам можно отнести Руксолитиниб. Данный препарат является одним из основных ингибиторов JAK2, который был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения пациентов. Эти исследования будут направлены на изучение таргетных препаратов, а также на сравнение новых методов лечения.

Список литературы

- Говорухина Е.В., Хмелева С.Г., Конев Ю.В., Колыцова И.А. Поражения печени у больных с истинной полицитемией // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. М., 2019. 256 с.
- Трапезникова Н.Н., Поддубной И.В. Справочник по онкологии для студентов медицинской специальности. М., 2016. С. 95–98.
- Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. 2021. No. 35 (12). P. 3339–3351. DOI: 10.1038/s41375-021-01401-3.
- Stockklausner C., Duffert C.M., Cario H., Knöfler R., Streif W., Kulozik A.E. THROMKID-Plus Studiengruppe der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Ann Hematol. 2021. No. 100 (7). P. 1647–1665. DOI: 10.1007/s00277-021-04485-0.
- Padda J., Khalid K., Yadav J., Almanie A.H., Mehta K.A., Al Hennawi H., Boddeti N.L. JAK2 and TET2 Mutation in Polycythemia Vera. Campos VYM, Jean-Charles G.Cureus. 2021. Sep 9. No. 13 (9). P. e17854. DOI: 10.7759/cureus.17854.
- Abu-Zeinah G., Krichevsky S., Cruz T., Hoberman G., Jaber D., Savage N., Sosner C., Ritchie E.K., Scandura J.M., Silver R.T. Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival. 2021. No. 35 (9). P. 2592–2601. DOI: 10.1038/s41375-021-01183-8.
- Bewersdorf J.P., Giri S., Wang R., Podoltsev N., Williams R.T., Tallman M.S., Rampal R.K., Zeidan A.M., Stahl M. Interferon alpha therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera-a systematic review and meta-analysis. 2021. № 35 (6). P. 1643–1660. DOI: 10.1038/s41375-020-01020-4.

8. Regimbeau M., Mary R., Hermetet F., Girodon F. Genes (Basel). Genetic Background of Polycythemia Vera. 2022 Apr 2. No. 13 (4). P. 637. DOI: 10.3390/genes13040637.
9. Spivak J.L. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2019 Jul 25. No. 134(4). P. 341–352. DOI: 10.1182/blood.2018834044.
10. Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018 Jan 10. No. 8 (1). P. 3. DOI: 10.1038/s41408-017-0042-7.
11. Büyükaşık Y., Alı̄ R., Ar C., Turgut M., Yavuz S., Saydam G. Polycythemia vera: diagnosis, clinical course, and current management. *Turk J Med Sci.* 2018 Aug 16. No. 48 (4). P. 698–710. DOI: 10.3906/sag-1806-43.
12. Ginzburg Y.Z., Feola M., Zimran E., Varkonyi J., Ganz T., Hoffman R. Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. *Leukemia*. 2018. No. 32 (10). P. 2105–2116. DOI: 10.1038/s41375-018-0207-9.
13. Palandri F., Mora B., Gangat N., Catani L. Is there a gender effect in polycythemia vera? *Ann Hematol.* 2021. No. 100 (1). P. 11–25. DOI: 10.1007/s00277-020-04287-w.
14. Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., Griesshammer M., Masszi T., Durrant S., Passamonti F., Harrison C.N., Pane F., Zachee P., Mesa R., He S., Jones M.M., Garrett W., Li J., Pirron U., Habr D., Verstovsek S.N. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *Engl J Med.* 2015 Jan 29. No. 372 (5). P. 426–435. DOI: 10.1056/NEJMoa1409002.
15. Latagliata R., Marchioli R., Finazzi G., Musolino C., Iurlo A., Specchia G., Lunghi F., Cacciola R., Cavazzina R., Cilloni D., De Stefano V., Elli E., Lunghi F., Lunghi M., Marfisi R.M., Musto P., Masciulli A., Rapezzi D., Ruggeri M., Rumi E., Scortecci A.R., Santini S., Scarano M., Cascavilla N., Siragusa S., Spadea A., Tieghi A., Angelucci E., Visani G., Randi M.L., Vannucchi A.M., Quarta G., Barbui T. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia. Collaborative Group. *NENGL J Med.* 2013 Jan 3. No. 368 (1). P. 22–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1208500.
16. Gerds A.T., Dao K.H. Polycythemia Vera Management and Challenges in the Community Health Setting. *Oncology*. 2017. No. 92 (4). P. 179–189. DOI: 10.1159/000454953.
17. Kroll M.H., Michaelis L.C., Verstovsek S. Mechanisms of thrombogenesis in polycythemia vera. *Blood Rev.* 2015 Jul. No. 29 (4). P. 215–221. DOI: 10.1016/j.blre.2014.12.002.
18. Vannucchi A.M. Leeches to personalized medicine: evolving concepts in the management of polycythemia vera. *Haematologica*. 2017 Jan. No. 102 (1). P. 18–29. DOI: 10.3324/haematol.2015.129155.
19. Vainchenker W., Kralovics R. Genetic and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017 Feb 9. No. 129 (6). P. 667–679. DOI: 10.1182/blood-2016-10-695940.
20. Iurlo A., Cattaneo D., Bucelli C., Baldini L. New Perspectives on Polycythemia Vera: From Diagnosis to Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 13. No. 21 (16). P. 5805. DOI: 10.3390/ijms21165805.
21. Milosevic J.D., Kralovics R. Genetic and epigenetic alterations of myeloproliferative disorders. *Int J Hematol.* 2013. No. 97 (2). P. 183–197. DOI: 10.1007/s12185-012-1235-2.
22. Tong W., Zhang J., Lodish H.F. LNK inhibits erythropoiesis and Epo-dependent JAK2 activation and downstream signaling pathways. *Blood*. 2005. No. 105 (12). P. 4604–4612. DOI: 10.1182/blood-2004-10-4093.
23. Gery S., Cao Q., Gueller S. et al. LNK inhibits myeloproliferative disorder-associated JAK2 mutant, JAK2V617F. *J. Leukoc. Biol.* 2009. No. 85 (6). P. 957–965. DOI: 10.1189/jlb.0908575.
24. Gery S., Gueller S., Chumakova K. Adaptor protein LNK negatively regulates the mutant MPL, MPLW515L associated with myeloproliferative disorders. *Blood*. 2007. No. 110 (9). P. 3360–3364. DOI: 10.1182/blood-2007-05-089326.
25. Pardanani A., Lasho T., Finke C. LNK mutation studies in blast-phase myeloproliferative neoplasms, and in chronic-phase disease with TET2, IDH, JAK2 or MPL mutations. *Leukemia*. 2010. No. 24(10). P. 1713–1718. DOI: 10.1038/leu.2010.163.
26. Delhommeau F., Dupont S., Della Valle V. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med.* 2009. No. 360 (22). P. 2289–301. DOI: 10.1056/nejmoa0810069.