

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-2-74-84>

Семейный наследственный эритроцитоз в Чувашской Республике. Обзор литературы

И.И. Сергеев¹, К.Д. Бурцев¹, Н.С. Сметанина²

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»; Россия, 428015, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский пр-т, 15;

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Иван Игоревич Сергеев ivanisergeev@mail.ru

Данный обзор литературы посвящен актуализации информации об эпидемиологии, клинко-патогенетических, генетических особенностях и подходе к терапии семейного наследственного эритроцитоза (СНЭ) у детей в Чувашской Республике.

В обзоре литературы представлены актуализированные данные о том, что вариант СНЭ с мутацией в гене *VHL*^{R200W} (598C>T) в Чувашской Республике не имеет ожидаемой связи с *VHL*-обусловленным синдромом предрасположенности к опухолям и не приводит к повышенной частоте их возникновения. Тромбоз в значительной степени объясняет заболеваемость и смертность от СНЭ, но в случае с чувашской мутацией у пациентов отмечаются сниженные индекс массы тела, уровни систолического артериального давления, содержания глюкозы и гликированного гемоглобина, а также количество лейкоцитов и тромбоцитов по сравнению с контрольными группами. Более высокий уровень гематокрита не является независимым предиктором тромботического риска у детей и взрослых. Кроме того, проспективные рандомизированные исследования продемонстрировали, что флеботомия, выполняемая в целях снижения гематокрита, связана с более высоким тромботическим риском.

Ключевые слова: семейный наследственный эритроцитоз, дети, ген *VHL*, HIF, тромбоз

Для цитирования: Сергеев И.И., Бурцев К.Д., Сметанина Н.С. Семейный наследственный эритроцитоз в Чувашской Республике. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(2):74–84.

Информация об авторах

И.И. Сергеев: ассистент кафедры педиатрии и детской хирургии ЧГУ им. И.Н. Ульянова, e-mail: ivanisergeev@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0003-1921-8774>, SPIN-код: 7139-4680

К.Д. Бурцев: ассистент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной медицины ЧГУ им. И.Н. Ульянова, e-mail: kdburcev@gmail.com;

<https://orcid.org/0009-0008-0491-9643>

Н.С. Сметанина: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – директор управления по научно-аналитической работе с регионами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nataly.smetanina@gmail.com, SPIN-код: 3723-7536

Вклад авторов

И.И. Сергеев: обзор публикаций по теме статьи, анализ научного материала, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

К.Д. Бурцев: разработка дизайна статьи, анализ научной литературы

Н.С. Сметанина: научное консультирование статьи

Hereditary erythrocytosis in the Chuvash Republic. A literature review

I.I. Sergeev¹, K.D. Burtsev¹, N.S. Smetanina²

¹Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; Russia, 428015, Chuvash Republic, Cheboksary, Moskovsky Prosp., 15;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The purpose of this review is to update information about the epidemiology, clinical-pathogenetic and genetic characteristics, and therapeutic approach to familial inherited erythrocytosis (FIE) in children in the Chuvash Republic.

This review presents updated data indicating that the variant of congenital polycythemia with the *VHL*^{R200W} (598C>T) mutation in the Chuvash Republic does not have the expected association with tumor predisposition syndrome induced by *VHL* and does not lead to an increased frequency of their occurrence. Thrombosis largely explains the morbidity and mortality from congenital erythrocytosis, but patients with the Chuvash mutation show a reduced body mass index, systolic blood pressure levels, glucose and HbA1c levels, and leukocyte and platelet counts compared to control groups. A higher hematocrit level is not an independent predictor of thrombotic risk in children and adults. Moreover, prospective randomized studies have demonstrated that phlebotomy, performed to reduce hematocrit levels, is associated with a higher thrombotic risk.

Key words: familial hereditary erythrocytosis, children, *VHL* gene, HIF, thrombosis

For citation: Sergeev I.I., Burtsev K.D., Smetanina N.S. Hereditary erythrocytosis in the Chuvash Republic. A literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(2):74–84.

Information about the authors

I.I. Sergeev: Assistant at the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Chuvash State University named after I.N. Ulyanov,

e-mail: ivanisergeev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1921-8774>, SPIN-code: 7139-4680

K.D. Burtsev: Assistant at the Department of Traumatology, Orthopedics and Emergency Medicine of the Chuvash State University named after I.N. Ulyanov,

e-mail: kdburcev@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-0491-9643>

N.S. Smetanina: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General — Director of Regional Scientific and Analytical Work at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nataly.smetanina@gmail.com; SPIN-code: 3723-7536

Authors' contributions

I.I. Sergeev: review of publications on the topic of the article, analysis of scientific material, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

K.D. Burtsev: article design development, analysis of scientific literature

N.S. Smetanina: scientific consulting articles

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Греческий термин «полицитемия» является синонимом эритроцитоз и характеризуется как увеличенное относительно нормы количество эритроцитов в единице объема крови (выше 95-го перцентиля). Причины, приводящие к данному состоянию, можно условно классифицировать как приобретенные и врожденные. Эритроцитозы в свою очередь подразделяют на первичные или вторичные [1]. Для первичных характерен врожденный дефект в клетках-предшественниках эритроидного ряда (в том числе в гене рецептора эритропоэтина (ЭПО)), что приводит к гиперпродукции эритроцитов и абсолютной эритремии, тогда как вторичные возникают из-за внешних факторов, воздействующих на эти клетки-предшественники, как правило, это циркулирующий сывороточный ЭПО. Его увеличение может быть связано с тканевой гипоксией на фоне врожденных пороков развития сердца, почек, болезней печени, нарушенным сродством гемоглобина к кислороду [2].

И приобретенные, и врожденные эритроцитозы могут быть первичными или вторичными. Отдельно стоит отметить истинную полицитемию — приобретенное состояние, характеризующееся клональной экспансией клеток-предшественников в костном мозге, что приводит к увеличению количества эритроцитов.

Врожденные (наследственные) эритроцитозы — это группа состояний, которые могут быть вызваны унаследованными дефектами кислород-сенсорного пути, дефектами непосредственно клеток-предшественников эритроидного ряда или системным гипоксическим статусом. Некоторые типы семейного эритроцитоза (СЭ) вызваны мутациями гена, называемого геном-супрессором опухоли фон Гиппеля—Линдау, и связаны с повышенным риском образования тромбов и ранней смерти. Другие типы врожденных СЭ вызываются мутациями гена рецептора ЭПО и характеризуются низким содержанием ЭПО в сыворотке крови. Наконец, некоторые виды СЭ могут быть вызваны непосредственными дефектами гемоглобина в эритроцитах или другими состояниями, которые приводят к снижению концентрации кислорода в тканях организма [1].

Регуляция содержания кислорода в организме имеет решающее значение для выживания, и в случае гипоксии происходит повышение концентрации бел-

ка, называемого фактором, индуцируемым гипоксией (HIF1). HIF1 является частью механизма, регулирующего выработку ЭПО, стимулирующего продукцию эритроцитов.

Существует отдельная форма врожденного эритроцитоза, называемая «чувашским эритроцитозом» (ЧЭ), который встречается у жителей Чувашской Республики в России и обусловлен аномалией белка фон Гиппеля—Линдау (pVHL), являющегося ключевым компонентом кислород-сенсорного пути.

ЧЭ (Chuvash Polycythemia) — вторичный врожденный эритроцитоз, согласно современной классификации — СЭ 2-го типа (OMIM #608537) — редкое генетическое заболевание аутосомно-рецессивного типа наследования, которое развивается вследствие мутации в экзоне 3 гена *VHL* (*VHL*^{R200W}, p.Arg200Trp). Отмечается высокая распространенность заболевания среди чувашей (1:4450). Данная мутация приводит к нарушению функции белка VHL (pVHL), который играет важную роль в кислород-сенсорном пути. В нормальных условиях пролилгидроксилаза гидроксилирует α -субъединицу индуцированного гипоксией фактора (HIF- α) в присутствии pVHL, который распознает субстрат для комплекса E3-убиквитинлигаз, что приводит к деградации HIF в протеасомах. При гипоксии, когда концентрация кислорода недостаточна, гидроксилирование HIF- α нарушается, и происходит его ассоциация с β -субъединицей HIF (HIF- β).

Образовавшийся комплекс HIF- α —HIF- β проникает в ядро и активирует экспрессию генов-мишеней, включая гены ЭПО, *SLC2A1* (также известный как *GLUT1*, кодирующий облегченный переносчик глюкозы-1 из семейства растворимых переносчиков), трансферрин (TF), рецептор трансферрина (TFR), кодирующий p90, CD71) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) (рис. 1) [1, 3].

Наиболее частые жалобы при СЭ 2-го типа представлены головной болью, головокружением, быстрой утомляемостью и другими симптомами нарушения микроциркуляции вследствие повышенной вязкости крови. Во время осмотра пациентов можно отметить багрово-цианотичное окрашивание кожи на лице, конечностях, чаще на коже ладоней и стоп.

Частые медицинские находки включали внешние признаки полнокровия сосудистой сети кожи и слизистых и тенденцию к снижению систолического артериального давления (АД). Средняя концентрация

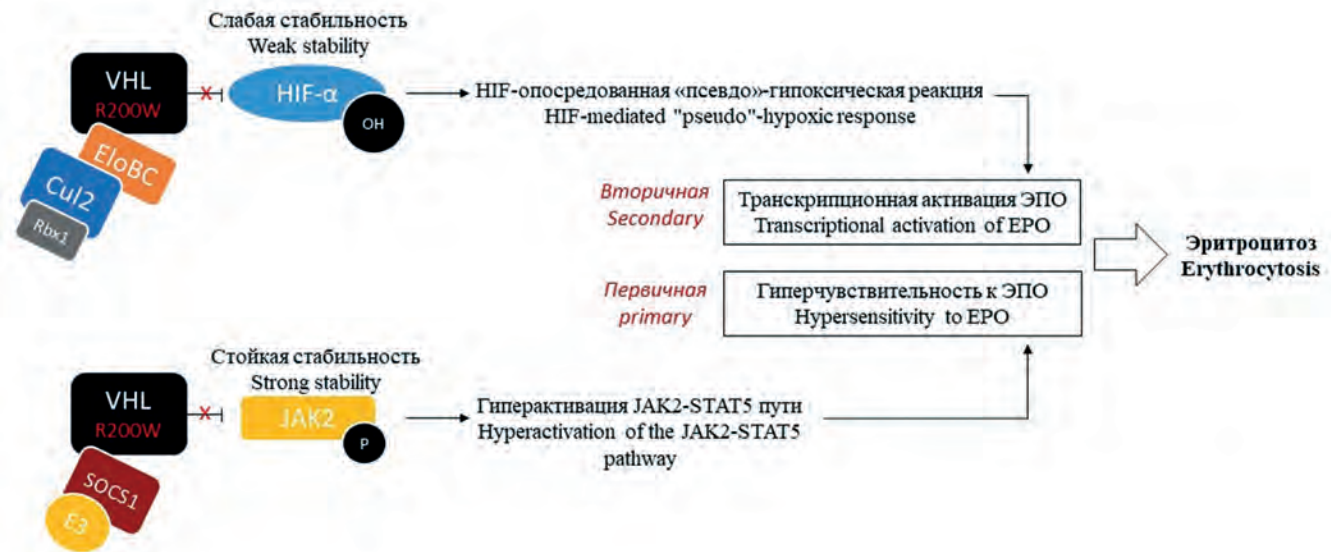


Рис. 1. Молекулярная модель СЭ 2-го типа. OH — гидроксильная группа; P — фосфорилированный тирозин

Fig. 1. Molecular model of familial erythrocytosis type 2. EPO — erythropoietin; OH — hydroxyl group; P — phosphorylated tyrosine

гемоглобина составляла 191 г/л у гомозигот *VHL*^{R200W} против 140 г/л у здоровых людей аналогичного возраста. Содержание ЭПО в сыворотке крови повышено, несмотря на изначально высокие концентрации гемоглобина.

Выделяют 2 степени тяжести заболевания — тяжелую и среднетяжелую. Тяжелая степень характеризуется ранним возрастом выявления (младше 8 лет), высоким количеством эритроцитов $> 6 \times 10^{12}/л$, гемоглобина > 200 г/л и гематокрита $> 55\%$, а также снижением систолического давления на 25 мм рт. ст. ниже референтных значений и резко выраженным малиновым цианозом кожи и видимых слизистых оболочек. Среднетяжелая степень заболевания отличается более поздним возрастом выявления, некоторым увеличением количества эритроцитов в диапазоне $5,5\text{--}6,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобина 170–200 г/л и гематокрита 48–55 %, снижением систолического давления на 10–24 мм рт. ст. ниже референтных значений и менее выраженным малиновым цианозом.

Важно отметить, что это заболевание специфично для некоторых национальностей и регионов мира и может быть вовремя не диагностировано в случае недостаточной информированности о нем или недостатка методов диагностики [4].

Основные причины летальности — тромботические и геморрагические сосудистые осложнения [1, 4].

Семейный наследственный эритроцитоз 2-го типа в Чувашской Республике: история открытия

Эндемический очаг наследственного эритроцитоза, который был обнаружен в Чувашии в 1970-е годы Л.А. Поляковой, характеризуется тем, что он ограничен только коренной популяцией Чувашской Республики и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В 1986 г. данное заболевание было зарегистрировано у 162 человек из 114 семей [5].

Чуваши — одно из центральноазиатских болгарских племен, которые мигрировали на север в район

Средней Волги около 1000 лет назад. В силу исторических обстоятельств были изолированы как в культурном, так и в географическом отношении от окружающих племен. Таким образом, чувашское население представляется довольно однородным по этнической принадлежности, и наличие этого наследственного полицитемического состояния, по-видимому, отражает эффект основателя [1].

По оценкам, среди 2 млн людей данной этнической группы центральноазиатского происхождения могут быть сотни подобных пациентов. При этом они не имеют врожденных симптоматических заболеваний, которые могли бы быть причиной эритроцитозов и не соответствуют критериям истинного эритроцитоза [6].

При физикальном обследовании у всех пациентов отмечены симптомы полнокровия сосудистой сети кожи и слизистых оболочек, при этом ни у одного из них не зафиксировано гепатомегалии или спленомегалии, а также признаков заболеваний со стороны органов дыхания и кровообращения [5]. Клиническая картина характеризуется багрово-цианотичной окраской кожных покровов, особенно хорошо проявляющейся в области губ, внутренней поверхности ладоней, подошвенной поверхности стоп, и высокими числом эритроцитов ($6\text{--}10^{12}/л$), концентрацией гемоглобина (171–270 г/л) и вязкости крови (более 8) при нормальном количестве лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови. Основные симптомы заболевания — внешние плеторические проявления и нарушения микроциркуляции. Сосудистая патология наблюдается у 1/3 больных и вызвана хроническим диссеминированным свертыванием крови в сосудах, которое может проявляться в виде тромбозов и/или геморрагий в зависимости от стадии процесса. Сосудистые осложнения существенно ухудшают течение заболевания и могут приводить к потере трудоспособности и ранней смерти. Клиническое течение наследственного эритроцитоза в Чувашии не считается доброкачественным. Кислородтранспортная

функция гемоглобина не изменена. Концентрация ЭПО в крови пациентов соответствует норме или даже повышена, несмотря на высокое содержание гемоглобина. Продукция ЭПО у многих пациентов реагирует на изменения содержания кислорода в крови, но при другой, более высокой, чем у здоровых людей, концентрации кислорода. При нормальной оксигенации тканей синтез ЭПО у них осуществляется более интенсивно. И только когда содержание эритроцитов, а, следовательно, и количество кислорода в крови становятся повышенными, продукция ЭПО снижается до обычного уровня [1, 7].

Молекулярно-генетическая характеристика

Полногеномный скрининг 6 неродственных пациентов с СЭ 2-го типа и 11 членов семьи 1-й линии родства позволил идентифицировать мутацию R200W гена *VHL*. Все пациенты с СЭ 2-го типа (ЧЭ) были гомозиготами [5].

Мутация *VHL*^{R200W} (598C>T) идентифицирована в гомозиготной или гетерозиготной форме также у лиц белого американского, датского, азиатского и афроамериканского происхождения. Чтобы определить, произошла ли замена 598C>T у одного основателя или в результате рекуррентных мутаций, был проведен гаплотипический анализ 8 высокоинформативных однонуклеотидных полиморфных маркеров, охватывающих 447 здоровых неродственных пациентов из чувашских, юго-восточноазиатских, кавказских, испанских и афроамериканских этнических групп. Различия в частотах аллелей для каждого маркера между 447 представителями контрольной группы (598C) и 101 субъектом, несущим 598T, были очень значительными ($p < 10^{-7}$), что указывает на сильное неравновесие по сцеплению. Следовательно, по оценкам, мутация 598C>T произошла у единственного предка в чувашской популяции между 12 000 и 51 000 лет назад и впоследствии распространилась путем генетического дрейфа.

Дефицит р.VHL вследствие гомозиготности по иной схожей мутации (с.222C>A, р.V74V) характеризуется ранним системным началом и отличается от ЧЭ (с.598C>T) значительным снижением скорости роста, стойкой гипогликемией и меньшей способностью переносить физическую нагрузку.

Ранее было предположено, что мутации *VHL* могут изменять взаимодействие с белком SOCS1, регулирующим эритропоэз, однако исследования не подтверждают эту гипотезу для мутации *H191D* (вариант гомозиготной мутации *VHL*, обнаруженный в Хорватии) [8].

Возможно, это широкое распространение от первоначального основателя может быть связано с некоторыми преимуществами выживания гетерозигот, несущих эту мутацию. Такое преимущество может быть связано с незначительным улучшением метаболизма железа, эритропоэза, эмбрионального развития, энергетического метаболизма или каким-либо другим, еще неизвестным эффектом [1].

Эндемический очаг ЧЭ также имеет свое продолжение в регионе Кампания острова Искья — единственный кластер помимо оригинального чувашского. Исследование, проведенное в других регионах Италии (данные не представлены), предполагает подтверждение гипотезы единственного основателя, так как 12 обследованных пациентов из 3 семей имеют один и тот же гаплотип и гомозиготны по чувашской мутации. Более 50 % пациентов страдают гипотонией и варикозным расширением вен. Наблюдения и исследования подтверждают мнение о том, что данный вариант эритроцитоза может быть распространен в некоторых обособленных регионах по всему миру [9].

Зарегистрированы 11 пациентов, имеющих гомозиготную мутацию гена *VHL* с.598C>T (р.Arg200Trp.) в Индии. Последовательный подход к секвенированию по Сэнгеру позволил определить генетическую основу эритроцитоза в 11 (73 %) из 15 индийских семей, причем гомозиготный вариант был наиболее распространенным [10].

Нарушение кислород-сенсорного пути без мутации гена *VHL*

Более половины пациентов с эритроцитозом, имеющих нормальную или повышенную концентрацию ЭПО, — без мутаций гена *VHL*. Молекулярную основу заболеваний данной группы пациентов еще предстоит выяснить (табл. 1).

Повреждения генов, связанных с их кислород-зависимой регуляцией, и их взаимодействующие белки являются ведущими кандидатами на мутационный скрининг у этой группы пациентов. На данный момент установлено, что некоторые из них наследуются аутосомно-доминантно [9].

Молекулярная биология полицитемий: роль тромбоспондина, эндотелина и гепсидина в гипоксической реакции

Тромбоспондин

Концентрации тромбоспондина-1 в плазме крови у пациентов с СЭ 2-го типа в Чувашской Республике были выше, чем у контрольной группы. Отмечена связь концентрации тромбоспондина-1 с количеством прошлых тромбозов и вероятностью нового тромбоза ($p = 0,034$). Частота возникновения новых тромбозов была выше при концентрации тромбоспондина-1 в плазме крови > 3448 нг/мл. Результаты исследований говорят о высокой вероятности того, что нарушение регуляции пути HIF способствует повышению частоты тромбозов у пациентов с СЭ 2-го типа *VHL*^{R200W} (598C>T), и гены *THBS1*, *CXCL2* и *EREG* являются частью данного процесса [11].

Эндотелин

Расчетное систолическое давление в легочной артерии и плазменные концентрации эндотелина-1 и VEGF у пациентов с ЧЭ повышены [12].

Гепсидин и ответ на гипоксию

Известно, что гипоксия снижает экспрессию гепсидина — основного регулятора метаболизма железа. Гомозиготы *VHL*^{R200W} (598C>T) имеют повы-

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные пациентов с эритроцитозом в зависимости от генотипа VHL [11]

Table 1. Clinical and laboratory data of patients with erythrocytosis based on VHL genotype [11]

Показатель Parameter	VHL 598C→T гомозиготы/homozygotes (n = 43)	VHL 598C→T гомозиготы/homozygotes (n = 9)	VHL (дикий тип/ wild type) (n = 77)	p*
Данные обследований <i>Survey data</i>				
Возраст, годы (средн. ± CO) Age, years (mean ± CO)	49 ± 1	45 ± 3	50 ± 2	0,7
Женский пол (по. (%)) Female (no. (%))	32 (74,4)	6 (66,7)	38 (49,4)	0,008
Тромбоз в анамнезе (по. (%)) History of thrombosis (no. (%))	11 (25,6)	0 (0)	1 (1,3)	< 0,0005
Онкологические заболевания в анамнезе (по. (%)) History of cancer (no. (%))	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0,5
Индекс массы тела, кг/м², средн. ± CO Body mass index, kg/m², average ± SD	23,2 ± 0,6	27,0 ± 1,4	24,9 ± 0,5	0,038
Систолическое АД, мм рт. ст., средн. ± CO Systolic blood pressure, mm Hg, mean ± CO	120 ± 3	119 ± 6	133 ± 2	0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст., средн. ± CO Diastolic blood pressure, mm Hg, mean ± CO	79 ± 2	78 ± 5	87 ± 2	0,002
Варикозное расширение вен (осмотр) Varicose veins (examination)	32 (74,4)	2 (22,2)	30 (39,0)	< 0,0005
Лабораторные показатели <i>Laboratory indicators</i>				
Гемоглобин, г/дл, средн. ± CO Hemoglobin, g/dL, average ± SD	18,3 ± 0,3	13,3 ± 0,4	12,9 ± 0,2	< 0,0005
Сывороточный ферритин, мкг/л, средн. геометрическое [диапазон CO] Serum ferritin, µg/L, geometric mean [range SD]	67 (37–122)	20 (12–34)	30 (22–41)	0,3
ЭПО, МЕ/л, средн. геометрическое [диапазон CO] Erythropoietin, IU/L, geometric mean [range SD]	76 (67–86)	8 (6–9)	7 (7–8)	< 0,0005
Растворимые рецепторы трансферрина, мг/л, средн. геометрическое [диапазон CO] Soluble transferrin receptors, mg/L, geometric mean [range SD]	14,2 (13,0–15,5)	4,8 (4,0–5,7)	5,7 (5,3–6,0)	< 0,0005
PAI-1 в сыворотке, нг/мл, средн. ± CO Serum PAI-1, ng/mL, mean ± SD	110 ± 3	96 ± 7	82 ± 2	< 0,0005
VEGF в сыворотке, пг/мл, средн. геометрическое [диапазон CO] Serum VEGF, pg/mL, geometric mean [range SD]	109 (102–117)	84 (72–97)	74 (70–78)	< 0,0005

Примечание. * – p-значение для сравнения между гомозиготами VHL 598C>T и пациентами с диким типом VHL получено с использованием дисперсионного анализа или точного теста Фишера. АД и уровни PAI-1 также значительно отличались между гетерозиготами и не затронутыми участниками (p < 0,05). АД скорректировано с учетом индекса массы тела; гемоглобин – с учетом пола; ферритин – с учетом возраста, пола и флеботомии; рецептор трансферрина – с учетом ферритина; PAI-1 и VEGF – с учетом количества тромбоцитов [11].

Note. * – p-value for comparison between VHL 598C>T homozygotes and patients with wild-type VHL obtained using ANOVA or Fisher's exact test. Blood pressure and PAI-1 levels also differed significantly between heterozygotes and unaffected participants (p < 0.05). Blood pressure was adjusted for body mass index; hemoglobin for sex; ferritin for age, sex, and phlebotomy; transferrin receptor for ferritin; PAI-1 and VEGF for platelet count [11].

шенный уровень HIF-1α и HIF-2α, повышенную массу эритроцитов, склонность к тромбозу и ранней смертности. При однофакторном анализе концентрация гепсидина в сыворотке крови положительно коррелировала с концентрацией ферритина в сыворотке крови и отрицательно с концентрацией ферритина в сыворотке пациентов, гомозиготных по VHL^{R200W} (598C>T). После коррекции концентраций ЭПО и ферритина с помощью множественной линейной регрессии среднее геометрическое (95 % доверительный интервал среднего) концентрации гепсидина составило 8,1 (6,3–10,5) нг/мл у гомозиготных пациентов по сравнению с 26,9 (18,6–38,0) нг/мл в контроле (p < 0,001). Наоборот, не наблюдалось значимой независимой связи между сывороточным ЭПО, гемоглобином или числом эритроцитов и концентрацией гепсидина. Результаты показывают, что гомозиготность по VHL^{R200W} (598C>T) сопряжена со

сниженной концентрацией гепсидина [13]. Однако в ходе 11-летнего проспективного наблюдения было обнаружено, что повышенное содержание трансферрина оказывает защитный эффект, коррелируя с уменьшенным риском тромбоза [14].

Цитокиновый профиль

1. Количество CD4⁺-лимфоцитов (p < 0,012) и соотношение CD4:CD8 (p < 0,015) были ниже у гомозигот VHL^{R200W} (598C>T) по сравнению с участниками с нормальными аллелями VHL.

2. Цитокины выделяемые Th1- и Th2-лимфоцитами умеренно повышены у пациентов с СЭ 2-го типа, а их соотношение (INF-γ или TNF-α к IL-10 или IL-4) не отличается по генотипу.

3. Увеличение продуцируемых Th1- и Th2-лимфоцитами цитокинов, ассоциированное с гомозиготностью по VHL^{R200W} (598C>T), согласуется с сообщениями, что гипоксия приводит к повышению экспрессии

IL-2, INF- γ , TNF- α , IL-4 и IL-10. Они контрастируют с сообщениями о снижении экспрессии HIF-1 α . Это приводит к увеличению выработки воспалительных цитокинов Т-клетками и снижению INF- γ у субъектов, подвергшихся гипоксии [15].

4. У пациентов с СЭ 2-го типа может быть усилен апоптоз тимоцитов и Т-клеток вследствие высокой концентрации HIF, который может вызывать данные эффекты.

5. Искажение баланса цитокинов Th1/Th2, снижение CD4⁺ могут ухудшать иммунный ответ. Данный дисбаланс связан с патогенезом некоторых иммуноопосредованных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и саркоидоз легких [15].

Онкология

Поскольку СЭ 2-го типа в чувашской популяции характеризуется мутацией зародышевой линии гена *VHL*, можно предположить, что у гомозигот по этой мутации могут развиваться определенные сосудистые опухоли, подобные опухолям, связанным с классическим синдромом VHL. В подобранном когортном исследовании гомозиготность по *VHL*^{R200W} (598C>T) была связана с варикозным расширением вен, более низким АД и повышенными концентрациями VEGF и PAI-1 в сыворотке крови ($p < 0,0005$), а также с преждевременной смертностью, связанной с церебральными сосудистыми событиями и периферическим тромбозом. Опухоли, типичные для классического синдрома VHL, такие как спиноцеребеллярные гемангиобластомы, карциномы почек и феохромоцитомы, не были обнаружены, что указывает на то, что повышенная экспрессия HIF-1 α и VEGF недостаточна для онкогенеза. Обследованы 96 пациентов с ЧЭ, диагностированным до 1977 г.: 65 супругов и 79 пациентов контрольной группы того же возраста, пола и места рождения. Расчетная выживаемость до 65 лет составляла $\leq 31\%$ для пациентов с заболеванием по сравнению с $\geq 67\%$ для супругов и членов сообщества ($p \leq 0,002$).

Получены образцы крови у 43 пациентов и 86 супругов или членов сообщества и обнаружены данные отчетливой корреляции генотип–фенотип для клинически диагностированного СЭ 2-го типа со всеми пациентами, но не другими, генотипированными как гомозиготы для миссенс-мутации *VHL*^{R200W} (598C>T). Данный вариант эритроцитоза был связан с высокими концентрациями сывороточного общего PAI-1 и тромбозами в анамнезе, а также с высоким содержанием VEGF в сыворотке крови, относительно низким АД и варикозным расширением вен. Визуализирующие исследования 33 гомозигот по *VHL*^{R200W} (598C>T) выявили неожиданные церебральные ишемические поражения в 45 %, но не обнаружили гемангиобластомы, карциномы почек или феохромоцитомы. Доброкачественные гемангиомы тел позвонков (отличные от гемангиобластомы) наблюдались у 55 % пациентов с СЭ 2-го типа по сравнению с 21 % контрольных чувашских пациентов без эритроцитоза

($p = 0,006$). Скорректированные на гемоглобин сывороточные концентрации ЭПО были примерно в 10 раз выше у гомозигот по *VHL*^{R200W} (598C>T), чем в контроле, но концентрация ЭПО при гипоксии идентична. Таким образом, ЧЭ (СЭ 2-го типа) представляет собой отдельный вариант синдрома VHL, проявляющийся тромбозами, сосудистыми аномалиями и, несмотря на повышенную базальную экспрессию генов, регулируемых гипоксией, характеризуется сохраненной гипоксической регуляцией. В совокупности отмечены повышенная системная экспрессия при нормоксии широкого спектра HIF-1-регулируемых генов и отсутствие установленной связи с развитием злокачественных новообразований. Эритроидные предшественники данной группы пациентов гиперчувствительны к ЭПО, поэтому СЭ 2-го типа имеет общие черты как первичного, так и вторичного эритроцитоза [16].

В случае с ЧЭ при гомозиготном варианте гена фон Гиппеля–Линдау *VHL*^{R200W} (598C>T) происходит повышение HIF-1 α и HIF-2 α , появляются тромбозы и наблюдается снижение системного АД. Концентрации циркулирующего гомоцистеина, глутатиона, гамма-глутамилтрансферазы и цистеинил-глицина были выше у 34 гомозигот *VHL*^{R200W} (598C>T), чем у 37 здоровых людей, а концентрация цистеина была ниже. Многофакторный анализ показал, что повышенное содержание гомоцистеина независимо связано с более высоким средним системным АД, а повышенная концентрация глутатиона – с более низким АД в аналогичной степени. Среди гомозигот *VHL*^{R200W} (598C>T) уровень гомоцистеина был повышен при низких и нормальных концентрациях фолиевой кислоты, что согласуется с возможным дефектом в пути реметилирования. Повышенные уровни глутатиона и гамма-глутамилтрансферазы положительно коррелировали с цистеинил-глицином, что согласуется с возможной активацией синтетического фермента глутатиона и гамма-глутамилтрансферазы. Цистеинил-глицин обратно коррелировал с цистеином, что согласуется с возможным снижением активности цистеинил-дипептидазы. Предположено, что повышенная чувствительность к гипоксии может влиять на некоторые этапы метаболизма тиолов. Влияние результирующих повышенных концентраций гомоцистеина и глутатиона на системное кровяное давление может в значительной степени уравновешивать друг друга [17].

Мутации гена *VHL* были связаны с феохромоцитомой, гемангиобластомой и почечно-клеточной карциномой, ни одна из которых не наблюдалась ни у кого из лиц с СЭ 2-го типа или облигатных носителей характерной мутации. Обращает на себя внимание отсутствие онкогенеза при данном заболевании, несмотря на нарушение функции гена *VHL*. Одно из возможных объяснений этого явления состоит в том, что для стимулирования образования опухоли необходимо более серьезное нарушение регуляции HIF-1. Другое состоит в том, что такая мишень p.VHL, как

дефектная сборка фибронектинового матрикса, опосредует образование опухоли [18]. Не установлено грубых сосудистых аномалий сетчатки ни у кого из пациентов с СЭ 2-го типа на данный момент. Обязательные гетерозиготы не имели клинически явных опухолей. В настоящее время проводится более подробная клиническая оценка в рамках проводимого в Чувашии исследования случай—контроль [2, 3, 19].

Более 700 ранее описанных мутаций гена *VHL* не были обнаружены ни у одного человека, который был бы гомозиготным или компаунд-гетерозиготным по мутациям эмбриональной линии. Таким образом, ЧЭ уникален тем, что больные гомозиготны по мутации гена *VHL* в каждой клетке. С другой стороны, люди с синдромом фон Гиппеля—Линдау являются гетерозиготными по мутациям эмбриональной линии, и второе попадание происходит как соматическая мутация, приводящая к спорадическим клеткам с потерей функции *p.VHL*, которые затем развиваются в опухоли в определенных тканях. В отличие от мутаций гена *VHL*, связанных с синдромом фон Гиппеля—Линдау, мутация гена *VHL*, ассоциированная с ЧЭ, приводит к относительно легкому дефекту чувствительности к кислороду, который может затрагивать только подмножество генов, регулируемых HIF-1 [3].

В ходе исследования одной семьи установлено, что мутация *VHL*^{R200W} (598C>T) не вызывает «болезнь *VHL*» самостоятельно, но в сочетании с другой мутацией *VHL*^{R161Q} на том же аллеле связана с синдромом фон Гиппеля—Линдау. Обе мутации находятся на «чувашском» гаплотипе, который не имеет онкопротекторного эффекта.

Люди, несущие гетерозиготные мутации гена *VHL* в зародышевой линии с низкой активностью (например, R200W), редко сталкиваются с развитием опухолей, за исключением некоторых случаев гемангиобластомы центральной нервной системы, как указано в исследовании Woodward et al. [20].

Распространенность заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы у лиц с семейным наследственным эритроцитозом 2-го типа в Чувашской Республике

В исследованиях установлено, что псевдогипоксический сигнальный ответ способствует развитию гипоксической легочной гипертензии [21].

Дети и взрослые с СЭ 2-го типа имеют более высокое расчетное систолическое давление в правом желудочке даже после поправки на объем крови, полученной при эхокардиографии. Более низкая концентрация ферритина, связанная с флеботомией, независимо предсказывает более высокую скорость трикуспидальной регургитации [22].

Кроме того, при многомерном анализе у всех участников исследования наблюдалась обратная зависимость между гемоглобином и расчетным систолическим давлением в легочной артерии. Тем не менее имеющиеся данные предполагают, что легочная гипертензия может быть обычным явлением среди пациентов с эритроцитозом из-за унаследованного

конститутивного усиления восприятия гипоксии, и что HIF1 может играть центральную роль в патогенезе.

Транскрипционный ответ на гипоксию при серповидно-клеточной анемии

Отмечена сильная корреляция измененных профилей экспрессии генов у субъектов с серповидно-клеточной анемией (СКА) и гомозигот с мутацией гена *VHL*. Было обнаружено, что как у пациентов с СКА, так и у больных СЭ 2-го типа 1040 генов демонстрировали измененную регуляцию из-за гипоксической реакции, при этом 297 генов повышали активность и 743 гена подавляли. Активность гена *MAPK8* снижается при СКА и СЭ 2-го типа, также установлена его связь с прекапиллярной легочной гипертензией у пациентов с СКА [23]. Гетерозиготность по мутации *VHL*^{R200W} в свою очередь может обеспечивать защиту от анемии, что теоретически объясняет сохранение мутации среди населения [24].

Состояние метаболизма

Хронический гипоксический ответ у гомозигот *VHL*^{R200W} (598C>T) в условиях нормоксии вызывает глубокие изменения экспрессии в мононуклеарных клетках периферической крови, которые влияют на воспаление, метаболизм, выживаемость и пролиферацию клеток. Кроме того, дефицит железа усиливает экспрессию предпочтительных генов-мишеней HIF-1 α , тогда как он подавляет экспрессию потенциальных предпочтительных мишеней HIF-2 α у гомозигот *VHL*^{R200W} (598C>T).

Повышение экспрессии TCF7L2 может предотвратить непереносимость глюкозы путем подавления глюконеогенеза в печени [25] и стимулирует захват глюкозы периферическими органами, что поддерживается сниженной экспрессией в печени Slc2a2 и G6pc, но повышенной экспрессией Slc2a1 в скелетных мышцах (в опытах на лабораторных мышах) [26].

СЭ 2-го типа в Чувашской Республике характеризуется более низкими концентрациями глюкозы в крови, что, вероятно, связано со снижением глюконеогенеза в печени и увеличением усвоения и гликолиза в скелетных мышцах. Обнаруженный модуль регуляции генов подтверждает влияние гомозиготности по мутации *VHL*^{R200W} на метаболические пути. Усиление активности TCF7L2 может предотвратить снижение усвоения глюкозы за счет подавления глюконеогенеза в печени и стимулирования усвоения глюкозы периферическими органами. Это подтверждается уменьшением экспрессии Slc2a2 и G6pc в печени и увеличением экспрессии Slc2a1 в скелетных мышцах в опытах на лабораторных мышах с мутацией *VHL*^{R200W}. Усиление экспрессии *RXRA*, *CEBPA*, *RARA* и *PRIC285* у гомозигот *VHL*^{R200W} предполагает стимуляцию пероксисомального бета-окисления, опосредованного PPAR α , в печени. Вместе с тем усиление ADIPOR1 предполагает увеличение окисления жирных кислот в жировых тканях. В целом увеличенное расщепление липидов в печени и жировых тканях может привести к повышению концентраций глице-

рина и триглицеридов в сыворотке крови, что ранее наблюдалось у пациентов с СЭ 2-го типа [26, 27].

Также было обнаружено повышение уровня транскриптов для пируватдегидрогеназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы в биоптатах мышц пациентов с СЭ 2-го типа. Не было выявлено значительных различий в концентрации гликогена в мышцах, общей активности пируватдегидрогеназного комплекса, активности глутаматдегидрогеназы и других маркеров между группой пациентов с СЭ 2-го типа и контрольной группой [28].

Глюкоза и инсулин, ген HIF в лечении диабета и инфекций

Ген *APOB*, кодирующий аполипопротеин В, является ключевым геном, участвующим в метаболизме липидов. У пациентов с СЭ 2-го типа в Чувашской Республике более низкий уровень экспрессии *APOB* в мононуклеарных клетках периферической крови коррелировал с более высокими значениями гликозилированного гемоглобина и сывороточного общего холестерина и триглицеридов [29]. При этом пациенты имели более низкие случайные концентрации глюкозы и относительное содержание HbA1c по сравнению с людьми, имеющими *VHL* дикого типа. Установленное снижение экспрессии аполипопротеина В в мононуклеарных клетках периферической крови связано с риском развития диабета. Метабомика сыворотки выявила более высокие концентрации глицерина и цитрата у гомозигот по мутации *VHL*^{R200W} (598C>T).

Изменения экспрессии генов: экспрессия *Glut2* и *G6pc* в печени снижена, в то время как экспрессия *Glut1*, *Pdk1* и *Pdk4* в скелетных мышцах была повышена у гомозигот по мутации *VHL*^{R200W} (598C>T). Эти данные свидетельствуют о сочетании сниженного

глюконеогенеза в печени и повышенного поглощения глюкозы скелетной мускулатурой и гликолиза, что способствует снижению концентрации глюкозы и указывают на потенциальный терапевтический путь в лечении пациентов с сахарным диабетом посредством фармакологических манипуляций с экспрессией *HIF* [26].

Размеры внутренних органов

Установлено, что размеры печени, селезенки и почек у пациентов с СЭ 2-го типа были больше, чем в контрольной группе. Молекулярные механизмы увеличения размера органов, по-видимому, связаны с изменениями в экспрессии белков, регулирующих клеточный цикл, в частности с увеличением активности HIF-2α и уменьшением экспрессии *p21Cip1* [30].

Лечение

Руксолитиниб

В литературе имеются данные 3 пациентов с ЧЭ, в лечении которых применен ингибитор JAK1 и JAK2 руксолитиниб, с симптоматическими улучшениями и положительной динамикой гематологических показателей (табл. 2, рис. 2) [31, 32]. Было подтверждено, что каждый больной гомозиготен по мутации *VHL*^{R200W} (598C>T) посредством прямого секвенирования.

Пациенту CP-01 диагноз ЧЭ установлен в возрасте 3 лет. К 27 годам в динамике отмечались множественные тромботические осложнения, в том числе тромбоз брыжеечной вены и инфаркт миокарда. Сопутствующие жалобы представлены хроническими головными болями и болями в спине, из лабораторных данных отмечены усугубляющиеся колебания показателей количества тромбоцитов. После спленэктомии лечение руксолитинибом было начато с дозы 5 мг дважды в сутки, затем дозу постепенно увеличивали до 20 мг

Таблица 2. Лабораторные показатели, частота флеботомий и симптомы у пациентов до лечения и во время терапии руксолитинибом

Table 2. Laboratory values, phlebotomy frequency, and symptoms in patients before treatment and during ruxolitinib therapy

Показатель Parameter	Пациент CP-01, возраст 33 года Patient CP-01, age 33 years		Пациент CP-02, возраст 23 года Patient CP-02, age 23 years		Пациент CP-03, возраст 28 лет Patient CP-02, age 28 years	
	до лечения before treatment	во время лечения during treatment (69 weeks)	до лечения before treatment	во время лечения during treatment (78 weeks)	до лечения before treatment	во время лечения during treatment (21 weeks)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	8,5	4,8	10,8	15,4	8,1	8,5
Гемоглобин, г/дл Hemoglobin, g/dl	13,8	16,5	12,6	11,8	13,7	15,0
Гематокрит, % Hematocrit, %	46,0	55,9	45,2	42,6	43,7	47,6
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelet cells, 10 ⁹ /L	1500	1037	380	736	228	302
ЭПО, МЕ/л Erythropoietin, ME/L	1707	1081 (36 нед/ 36 weeks)	133	968 (54 нед/ 54 weeks)	32	Не определено ND
Частота флеботомии Frequency of phlebotomy	Еженедельно Weekly	Реже 1 эпизода в месяц Less than 1 episode per month	4 эпизода за 4 нед 4 episodes in 4 weeks	1 эпизод за 78 нед 1 episode in 78 weeks	3 эпизода за 7 нед 3 episodes in 7 weeks	1 эпизод за 21 нед 1 episode in 21 weeks
Сопутствующие симптомы Associated symptoms	Головная боль, боли в спине Headache, back pain	Значительное улучшение Significant improvement	Периодическая тяжелая боль в животе Intermittent severe abdominal pain	Значительное улучшение Significant improvement	Усталость, сыпь Fatigue, rash	Значительное улучшение Significant improvement

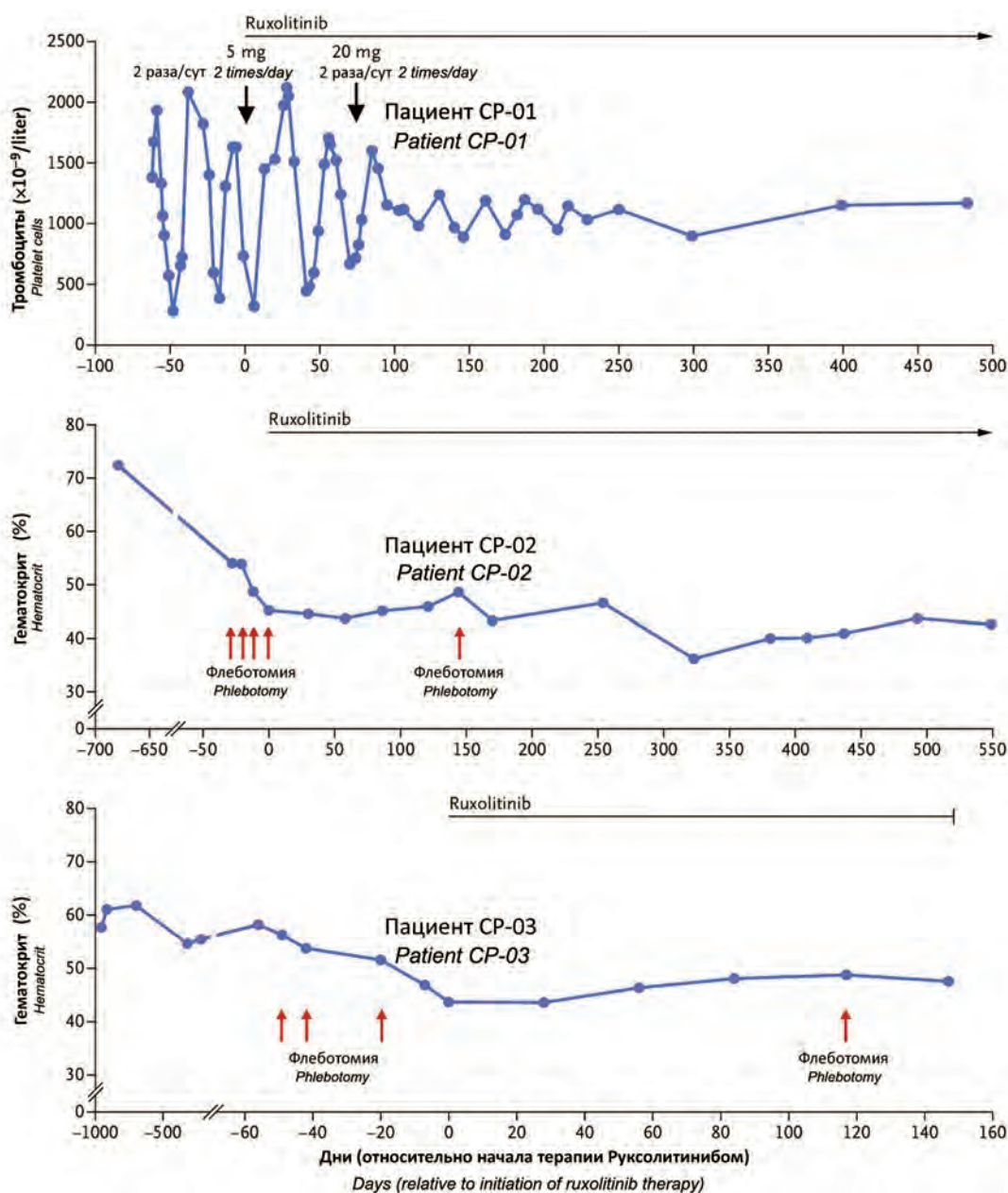


Рис. 2. Динамика числа тромбоцитов и гематокрита у пациентов на фоне приема руксолитиниба [31, 32]

Fig. 2. Dynamics of platelet count and hematocrit in patients during ruxolitinib treatment [31, 32]

(2 раза в сутки). Через 69 нед лечения отмечено клинически значимое уменьшение болей в спине, головных болей и снижение частоты проводившихся на тот момент флеботомий. Колебания числа тромбоцитов также в положительной динамике (см. табл. 2, рис. 2).

Пациенту CP-02 диагноз впервые установлен в возрасте 18 месяцев. В динамике зафиксированы тромботические явления в виде тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии и тромбоза воротной вены. В анамнезе отмечена сильная боль в животе, связанная с предыдущим тромбозом брюшной полости. Лечение руксолитинибом начато с дозы 10 мг 2 раза в сутки, с последующим увеличением до 20 мг (2 раза в сутки). В динамике отмечено клинически значимое снижение потребности в флеботомии после 78 нед лечения (см. табл. 2, рис. 2) и заметное

снижение симптоматики болевого абдоминального синдрома.

У пациента CP-03 эритроцитоз впервые установлен в 5-летнем возрасте. Из симптомов: усталость, полнокровие и аквагенный зуд (пациент без тромботических осложнений в анамнезе). После начала приема руксолитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день наблюдалась положительная динамика в купировании симптомов и клинически значимое снижение потребности в флеботомии через 21 нед лечения (см. табл. 2, рис. 2).

У каждого из обсуждаемых пациентов отмечены гематологические и симптоматические улучшения, без серьезных побочных эффектов. Корреляционные исследования показали, что клинические реакции были связаны со снижением образования эритроидных колоний и концентрации провоспалительных

цитокинов. На основании этих результатов предполагается, что JAK-ингибиторы заслуживают дальнейшего исследования при лечении пациентов с ЧЭ [31, 32].

Аспирин и флеботомии

Среди когорты пациентов с ЧЭ, изученной в 2001 г., сосудистые осложнения и смертность не различались в зависимости от терапии аспирином или терапии флеботомией [33].

Заключение

Современные данные доказывают отсутствие предрасположенности больных СЭ 2-го типа с мутацией *VHL*^{R200W} (598C>T) в Чувашской Республике к опухолям, индуцированным p.VHL. Тромбоз в значительной степени объясняет раннюю смертность при СЭ 2-го типа. Пациенты с «чувашской» мутаци-

ей имеют более низкие индекс массы тела, уровень систолического АД, концентрацию глюкозы и HbA1c, а также количество лейкоцитов и тромбоцитов по сравнению с контрольными группами. Более высокий уровень гематокрита не является независимым предиктором риска тромбообразования у детей и взрослых. Более того, проспективные рандомизированные исследования показали, что кровопускание, выполняемое для снижения гематокрита, связано с более высоким риском тромбообразования. Таким образом, тромботический риск при СЭ 2-го типа не зависит от вязкости крови, а связан, скорее, с усиленной реакцией на гипоксию при гомозиготном варианте мутации *VHL*^{R200W} (598C>T). Понимание особенностей СЭ в Чувашской Республике может помочь в разработке более эффективных и целенаправленных стратегий лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gordeuk V.R., Stockton D.W., Prchal J.T. Congenital polycythemia/erythrocytoses. *Haematologica*. 2005;90(1):109–16. PMID: 15642677.
- Lenglet M., Robriquet F., Schwarz K., Camps C., Couturier A., Hoogewijs D., Buffet A., Knight S.J.L., Gad S., Couvé S., Chesnel F., Pacault M., Lindenbaum P., Job S., Dumont S., Besnard T., Cornec M., Dreau H., Pentony M., Kvikstad E., Deveaux S., Burnichon N., Ferlicot S., Vilaine M., Mazzella J.-M., Airaud F., Garrec C., Heidet L., Irtan S., Mantadakis E., Bouchireb K., Debatin K.-M., Redon R., Bezieau S., Bressac-de Paillerets B., Teh B.T., Girodon F., Randi M.-L., Putti M.C., Bours V., Van Wijk R., Göthert J.R., Kattamis A., Janin N., Bento C., Taylor J.C., Arlot-Bonnemains Y., Richard S., Gimenez-Roqueplo A.-P., Cario H., Gardie B. Identification of a new *VHL* exon and complex splicing alterations in familial erythrocytosis or von Hippel–Lindau disease. *Blood*. 2018;132(5):469–83. doi: 10.1182/blood-2018-03-838235.
- Ang S.O., Chen H., Hirota K., Gordeuk V.R., Jelinek J., Guan Y., Liu E., Sergueeva A.I., Miasnikova G.Y., Mole D., Maxwell P.H., Stockton D.W., Semenza G.L., Prchal J.T. Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. *Nat Genet*. 2002;32(4):614–21. doi: 10.1038/ng1019.
- Краснов М.В., Павлова Г.П., Вассерман Н.Н., Краснов В.М., Сметанина Н.С., Токарев Ю.Н. Этно-территориальные, генетические особенности семейного наследственного эритроцитоза у детей Чувашской Республики. *Практическая медицина*. 2008;7(31):69–73. [Krasnov M.V., Pavlova G.P., Wasserman N.N., Krasnov V.M., Smetanina N.S., Tokarev Yu.N. Ethno-territorial, genetic features of familial hereditary erythrocytosis in children of the Chuvash Republic. *Prakticheskaya meditsina* = Practical Medicine. 2008;7(31):69–73. (In Russ.)].
- Sergeyeva A., Gordeuk V.R., Tokarev Y.N., Sokol L., Prchal J.F., Prchal J.T. Congenital Polycythemia in Chuvashia. *Blood*. 1997;89(6):2148–54. PMID: 9058738.
- Ang S.O., Chen H., Gordeuk V.R., Sergueeva A.I., Polyakova L.A., Miasnikova G.Y., Kralovics R., Stockton D.W., Prchal J.T. Endemic Polycythemia in Russia: Mutation in the *VHL* Gene. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;28(1):57–62. doi: 10.1006/bcmd.2002.0488.
- Дмитриева М.Г., Газенко Л.О., Полякова Л.А., Ефимова Н.К., Крехнов Б.В., Токарев Ю.Н. Нарушение процесса утилизации кислорода тканями при наследственном эритроцитозе. Доклады академии наук СССР. 1977;286(5). [Dmitrieva M.G., Gazenko L.O., Polyakova L.A., Efimova N.K., Krekhnov B.V., Tokarev Yu.N. Violation of the process of oxygen utilization by tissues in hereditary erythrocytosis. *Doklady akademii nauk SSSR* = Reports of the USSR Academy of Sciences. 1977;286(5). (In Russ.)].
- Tomasik N.L., Piterkova L., Huff C., Bilic E., Yoon D., Miasnikova G.Y., Sergueeva A.I., Niu X., Nekhai S., Gordeuk V., Prchal J.T. The phenotype of polycythemia due to Croatian homozygous *VHL* (571C>G:H191D) mutation is different from that of Chuvash polycythemia (*VHL* 598C>T:R200W). *Haematologica*. 2013;98(4):560–7. doi: 10.3324/haematol.2012.070508.
- Perrotta S., Nobili B., Ferraro M., Migliaccio C., Borriello A., Cucciolli V., Martinelli V., Rossi F., Punzo F., Cirillo P., Parisi G., Zappia V., Rotoli B., Ragione F.D. Von Hippel–Lindau-dependent polycythemia is endemic on the island of Ischia: identification of a novel cluster. *Blood*. 2006;107(2):514–9. doi: 10.1182/blood-2005-06-2422.
- Mallik N., Sharma P., Hira J.K., Chhabra S., Sreedharanunni S., Kumar N., Naseem S., Updesh M., Sachdeva S., Ahluwalia J., Malhotra P., Varma N., Varma S., Das R. Genetic basis of unexplained erythrocytosis in Indian patients. *Eur J Haematol*. 2019;103:124–30. doi: 10.1111 / ejh.13267.
- Sergueeva A., Miasnikova G., Shah B.N., Song J., Lisina E., Okhotin D.J., Nouraie M., Nekhai S., Ammosova T., Niu X.M., Prchal J.T., Zhang X., Gordeuk V.R. Prospective study of thrombosis and thrombospondin-1 expression in Chuvash polycythemia. *Haematologica*. 2017;102(5): e166–9. doi: 10.3324/haematol.2016.158170.
- Bushuev V.I., Miasnikova G.Y., Sergueeva A.I., Polyakova L.A., Okhotin D., Gaskin P.R., Debebe Z., Nekhai S., Castro O.L., Prchal J.T., Gordeuk V.R. Endothelin-1, vascular endothelial growth factor and systolic pulmonary artery pressure in patients with Chuvash polycythemia. *Haematologica*. 2006;91(6):744–9. PMID: 16769575.
- Gordeuk V.R., Miasnikova G.Y., Sergueeva A.I., Niu X., Nouraie M., Okhotin D.J., Polyakova L.A., Ammosova T., Nekhai S., Ganz T., Prchal J.T. Chuvash polycythemia *VHL*^{R200W} mutation is associated with down-regulation of hepcidin expression. *Blood*. 2011;118(19):5278–82. doi: 10.1182/blood-2011-03-345512.
- Shah B.N., Zhang X., Sergueeva A.I., Miasnikova G.Y., Ganz T., Prchal J.T., Gordeuk V.R. Increased transferrin protects from thrombosis in Chuvash erythrocytosis. *Am J Hematol*. 2023;98(10):1532–9. doi: 10.1002/ajh.27021.
- Niu X., Miasnikova G.Y., Sergueeva A.I., Polyakova L.A., Okhotin D.J., Tukhanov N.V., Nouraie M., Ammosova T., Nekhai S., Gordeuk V.R. Altered cytokine profiles in patients with Chuvash polycythemia. *Am J Hematol*. 2009;84(2):74–8. doi: 10.1002/ajh.21327.
- Gordeuk V.R., Sergueeva A.I., Miasnikova G.Y., Okhotin D., Voloshin Y., Choyke P.L., Butman J.A., Jedlickova K., Prchal J.T., Polyakova L.A. Congenital disorder of oxygen sensing: association of the homozygous Chuvash polycythemia *VHL* mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors. *Blood*. 2004;103(10):3924–32. doi: 10.1182/blood-2003-07-2535.

17. Sergueeva A.I., Miasnikova G.Y., Okhotin D.J., Levina A.A., Debebe Z., Ammosova T., Niu X., Romanova E.A., Nekhai S., DiBello P.M., Jacobsen D.W., Prchal J.T., Gordeuk V.R. Elevated homocysteine, glutathione and cysteinylglycine concentrations in patients homozygous for the Chuvash polycythemia *VHL* mutation. *Haematologica*. 2008;93(2):279–82. doi: 10.3324/haematol.11851.
18. Negro A., Graiani G., Nicoli D., Farnetti E., Casali B., Verzicco I., Tedeschi S., Ghirarduzzi A., Cannone V., Marco L.D.E., Filice A., Gemelli G., Giunta A., Cabassi A. Concurrent heterozygous Von-Hippel-Lindau and transmembrane-protein-127 gene mutation causing an erythropoietin-secreting pheochromocytoma in a normotensive patient with severe erythrocytosis. *J Hypertens*. 2020;38(2):340–6. doi: 10.1097/HJH.0000000000002253.
19. Lanikova L., Lorenzo F., Yang C., Vankayalapati H., Drachtman R., Divoky V., Prchal J.T. Novel homozygous *VHL* mutation in exon 2 is associated with congenital polycythemia but not with cancer. *Blood*. 2013;121(19):3918–24. doi: 10.1182/blood-2012-11-469296.
20. Woodward E.R., Wall K., Forsyth J., Macdonald F., Maher E.R. *VHL* mutation analysis in patients with isolated central nervous system haemangioblastoma. *Brain*. 2007;130(Pt 3):836–42. doi: 10.1093/brain/awl362.
21. Dunham-Snary K.J., Wu D., Sykes E.A., Thakrar A., Parlow L.R.G., Mewburn J.D., Parlow J.L., Archer S.L. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Chest*. 2017;151(1):181–92. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.001.
22. Sable C.A., Aliyu Z.Y., Dham N., Nouraie M., Sachdev V., Sidenko S., Miasnikova G.Y., Polyakova L.A., Sergueeva A.I., Okhotin D.J., Bushuev V., Remaley A.T., Niu X., Castro O.L., Gladwin M.T., Kato G.J., Prchal J.T., Gordeuk V.R. Pulmonary artery pressure and iron deficiency in patients with upregulation of hypoxia sensing due to homozygous *VHL*^{R200W} mutation (Chuvash polycythemia). *Haematologica*. 2012;97(2):193–200. doi: 10.3324/haematol.2011.051839.
23. Zhang X., Zhang W., Ma S.-F., Desai A.A., Saraf S., Miasniakova G., Sergueeva A., Ammosova T., Xu M., Nekhai S., Abbasi T., Casanova N.G., Steinberg M.H., Baldwin C.T., Sebastiani P., Prchal J.T., Kittles R., Garcia J.G.N., Machado R.F., Gordeuk V.R. Hypoxic Response Contributes to Altered Gene Expression and Precapillary Pulmonary Hypertension in Patients With Sickle Cell Disease. *Circulation*. 2014;129(16):1650–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005296.
24. Miasnikova G.Y., Sergueeva A.I., Nouraie M., Niu X., Okhotin D.J., Polyakova L.A., Ganz T., Prchal J.T., Gordeuk V.R. The heterozygote advantage of the Chuvash polycythemia *VHL*^{R200W} mutation may be protection against anemia. *Haematologica*. 2011;96(9):1371–4. doi: 10.3324/haematol.2011.045609.
25. Zhang X., Zhang W., Ma S.-F., Miasniakova G., Sergueeva A., Ammosova T., Xu M., Nekhai S., Nourai M., Wade M.S., Prchal J.T., Garcia J.G.N., Machado R.F., Gordeuk V.R. Iron deficiency modifies gene expression variation induced by augmented hypoxia sensing. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;52(1):35–45. doi: 10.1016/j.bcmd.2013.07.016.
26. McClain D.A., Abuelgasim K.A., Nouraie M., Salomon-Andonie J., Niu X., Miasnikova G., Polyakova L.A., Sergueeva A., Okhotin D.J., Cherqaoui R., Okhotin D., Cox J.E., Swierczek S., Song J., Simon M.C., Huang J., Simcox J.A., Yoon D., Prchal J.T., Gordeuk V.R. Decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin levels in patients with Chuvash polycythemia: a role for HIF in glucose metabolism. *J Mol Med*. 2013;91(1):59–67. doi: 10.1007/s00109-012-0961-5.
27. Perrotta S., Roberti D., Bencivenga D., Corsetto P., O'Brien K.A., Caiazza M., Stampone E., Allison L., Fleck R.A., Scianguetta S., Tartaglione I., Robbins P.A., Casale M., West J.A., Franzini-Armstrong C., Griffin J.L., Rizzo A.M., Sinisi A.A., Murray A.J., Borriello A., Formenti F., Della Ragione F. Effects of Germline *VHL* Deficiency on Growth, Metabolism, and Mitochondria. *N Engl J Med*. 2020;382(9):835–44. doi: 10.1056/NEJMoa1907362.
28. Formenti F., Constantin-Teodosiu D., Emmanuel Y., Cheeseman J., Dorrington K.L., Edwards L.M., Humphreys S.M., Lappin T.R.J., McMullin M.F., McNamara C.J., Mills W., Murphy J.A., O'Connor D.F., Percy M.J., Ratcliffe P.J., Smith T.G., Treacy M., Frayn K.N., Greenhaff P.L., Karpe F., Clarke K., Robbins P.A. Regulation of human metabolism by hypoxia-inducible factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(28):12722–7. doi: 10.1073/pnas.1002339107.
29. Zhang X., Zhang W., Saraf S.L., Nouraie M., Han J., Gowhari M., Hassan J., Miasnikova G., Sergueeva A., Nekhai S., Kittles R., Machado R.F., Garcia J.G.N., Gladwin M.T., Steinberg M.H., Sebastiani P., McClain D.A., Gordeuk V.R. Genetic polymorphism of *APOB* is associated with diabetes mellitus in sickle cell disease. *Hum Genet*. 2015;134(8):895–904. doi: 10.1007/s00439-015-1572-3.
30. Yoon D., Okhotin D.V., Kim B., Okhotina Y., Okhotin D.J., Miasnikova G.Y., Sergueeva A.I., Polyakova L.A., Maslow A., Lee Y., Semenza G.L., Prchal J.T., Gordeuk V.R. Increased size of solid organs in patients with Chuvash polycythemia and in mice with altered expression of HIF-1α and HIF-2α. *J Mol Med*. 2010;88(5):523–30. doi: 10.1007/s00109-010-0599-0.
31. Zhou A.W., Knoche E.M., Engle E.K., Ban-Hoefen M., Kaiwar C., Oh S.T. Clinical Improvement with JAK2 Inhibition in Chuvash Polycythemia. *N Engl J Med*. 2016;375(5):494–6. doi: 10.1056/NEJMc1600337.
32. Russell R.C., Sufan R.I., Zhou B., Heir P., Bunda S., Sybingco S.S., Greer S.N., Roche O., Heathcote S.A., Chow V.W.K., Boba L.M., Richmond T.D., Hickey M.M., Barber D.L., Cheres D.A., Simon M.C., Irwin M.S., Kim W.Y., Ohh M. Loss of JAK2 regulation via a heterodimeric VHL-SOCS1 E3 ubiquitin ligase underlies Chuvash polycythemia. *Nat Med*. 2011;17(7):845–53. doi: 10.1038/nm.2370.
33. Gordeuk V., Prchal J. Vascular Complications in Chuvash Polycythemia. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(3):289–94. doi: 10.1055/s-2006-939441.

Статья поступила в редакцию: 14.03.2024. Принята в печать: 27.05.2024.

Article was received by the editorial staff: 14.03.2024. Accepted for publication: 27.05.2024.