УДК 616.155.26-092
https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2025.14

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ВТОРИННИЙ ЕРИТРОЦИТОЗ: Ч. І. ПРИЧИНИ ПОЯВИ

Марія А. Трипілка, Оксана М. Костюкевич, Леся К. Беньковська

Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Резюме

Вступ. Виникнення вторинного еритроцитозу обумовлює широкий спектр як спадкових, так і набутих патологічних станів. Сучасний розвиток медицини сприяє поглибленню розуміння етіології та патогенезу вторинного еритроцитозу, що, у свою чергу, відкриває можливості для більш ефективної діагностики та корекції цього стану.
Мета. Провести аналіз сучасних наукових публікацій стосовно причин розвитку різних типів еритроцитозу, з особливим акцентом на вторинний еритроцитоз. Сформувати узагальнену структуровану класифікацію типів еритроцитозів для подальшого її використання у клінічній практиці.
Матеріали та методи. Пошук та підбір наукових публікацій, оглядів та діючих клінічних настанов проведено за допомогою використання баз даних PubMed, Google Scholar та Scopus.
Результати. Проведений аналіз дозволив визначити основні типи еритроцитозів: абсолютні (зі збільшенням маси циркулюючих еритроцитів), відносні (зі зменшенням об'єму плазми за збереженої маси циркулюючих еритроцитів) та ідіопатичні (за відсутності чітко встановленої причини). Абсолютні еритроцитози поділяють на первинні та вторинні залежно від рівня, на якому виникло порушення регуляції гемопоезу. Як первинні, так і вторинні форми диференціюють на вроджені та набуті. В основі вроджених вторинних еритроцитозів лежать мутації певних генів. Набуті вторинні еритроцитози асоційовані з впливом еритропоетину та його гіперпродукцією, яка в одних випадках зумовлена активацією шляху фактора індукованого гіпоксією, в інших – ектопічною продукцією з новоутворень або медикаментозним впливом. Як результат аналізу сучасних наукових даних, сформовано узагальнену класифікацію еритроцитозів для полегшення подальшої діагностики та вибору оптимальної пацієнт-орієнтованої тактики корекції.
Висновки. Еритроцитоз – це гетерогенний патологічний стан, на появу якого можуть впливати численні первинні, вторинні чи відносні фактори, або, як виключення, ідіопатичний механізм. Провідне місце серед причин вторинних набутих еритроцитозів займають гіпоксичні стани. Основою для подальшого вибору оптимальної тактики терапевтичної корекції будь-якого еритроцитозу є чітке встановлення типу та генезу патологічного стану у кожного пацієнта. Фіксуються також випадки «некласичних» набутих вторинних еритроцитозів зі зниженим рівнем еритропоетину, що вказує на додаткові шляхи його розвитку.

Ключові слова: **еритроцитоз, поліцитемія справжня, еритропоетин, гіпоксія, паління, апное сну, серцево-судинні захворювання, пацієнт-орієнтована медична допомога**

ВСТУП

Еритроцитоз – це стан, що характеризується підвищенням рівня гемоглобіну (Hb), еритроцитів та/або гематокриту (Hct) у загальному аналізі периферичної крові порівняно з референтними значеннями, скоригованими за статтю [1].

Процес утворення еритроцитів, або еритропоез, це складний, багатофакторний і чітко врегульований процес, спрямований на підтримання стабільного рівня маси циркулюючих еритроцитів (red cell mass, RCM). У нормальних умовах кістковий мозок продукує близько 10^{10} еритроцитів щогодини, що забезпечує сталість показників Hb та Hct. Ключову роль у регуляції еритропоезу відіграє еритропоетин (ЕПО) – глікопротеїновий гормон, який синтезується переважно в нирках у відповідь на гіпоксію та стимулює кістковий мозок до вироблення нових

еритроцитів. Відтак, будь-яке порушення в цьому чітко збалансованому механізмі призводить до змін у клітинному складі периферичної крові.

Еритроцитоз можна поділити на абсолютний зі збільшенням RCM, та відносний, що виникає внаслідок зменшення об'єму плазми (об'єм RCM при цьому залишається в межах норми). До причин появи відносного еритроцитозу відносять опіки, надмірний прийом діуретичних препаратів, багаторазове блювання або діарею у випадках, коли не проводиться адекватна інфузійна терапія. Абсолютний еритроцитоз, в свою чергу, поділяється на первинний (обумовлений молекулярно-генетичними мутаціями у гемопоетичних клітинах-попередниках еритроцитів) та вторинний. Вторинний еритроцитоз (ВЕ) – стан, при якому збільшення RCM виникає як відповідь на зовнішні або внутрішні стимули, переважно через підвищену продукцію ЕПО. У клінічній практиці саме ВЕ зустрічається значно частіше, ніж первинні форми. Унаслідок широкого спектру етіологічних чинників, які можуть провокувати виникнення ВЕ, і до сьогоднішнього дня не сформовано оптимального уніфікованого підходу до терапевтичної корекції та подальшого спостереження подібних пацієнтів.

З огляду на гетерогенність етіологічних факторів, клінічних проявів і можливих ускладнень, вивчення вторинного еритроцитозу в сучасному контексті є надзвичайно актуальним.

МЕТА

Провести аналіз сучасних наукових публікацій щодо причин і патогенетичних механізмів розвитку ВЕ. Узагальнити відомі етіологічні чинники та, на основі даних з літературних джерел, сформувати структуровану класифікацію, яка може бути використана для полегшення діагностики, стратифікації пацієнтів і вибору оптимальної терапевтичної тактики в клінічній практиці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час проведення даного дослідження насамперед було визначено перелік наукових баз даних, що використовувалися для пошуку сучасної літератури. До них увійшли PubMed, Google Scholar та Scopus. Після цього були сформульовані критерії для відбору релевантних наукових публікацій, оглядів, рапортів експериментальних досліджень відповідно до поставленої мети дослідження.

Літературний пошук проводився переважно за даними останніх 5-10 років для відображення сучасного стану наукових досягнень. Дослідження за участю пацієнтів віком менше 18 років були виключені. Пошук літературних джерел здійснювався без мовних обмежень. Дослідження класифікували за етіологією вторинного еритроцитозу, а ті, в яких вторинний еритроцитоз був виключений – відхилялися.

В подальшому були відібрані ключові слова та терміни, за якими здійснювався пошук у межах зазначених наукових баз даних. Відбір всіх релевантних статей було проведено вручну, шляхом аналізу та наявності в назві, ключових словах або логічному змісті наступних термінів: «вторинний еритроцитоз», «апное сну», «висотна поліцитемія», «еритроцитоз + хронічне обструктивне захворювання легень», «еритроцитоз + вади серця», «еритроцитоз + серцева недостатність», «еритроцитоз + паління», «еритроцитоз + стеноз ниркової артерії», «еритроцитоз + кісти нирок», «еритроцитоз + гідронефроз», «посттрансплантаційний еритроцитоз», «еритроцитоз + IgA-нефропатія», «синдром Гайсбека», «еритропоетин-продукуючі пухлини», «синдром TEMPI», «еритроцитоз, спричинений медикаментами».

У процесі дослідження використовувалися метод системного аналізу, бібліосемантичний та порівняльний методи.

РЕЗУЛЬТАТИ

Згідно з діагностичними критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2001 та 2008 років, еритроцитоз традиційно визначався за рівнями гемоглобіну понад 185 г/л у чоловіків та понад 165 г/л у жінок, які мали бути підтверджені щонайменше двома аналізами периферичної крові. Ці показники застосовувалися для встановлення діагнозу справжньої поліцитемії (СП), однак як сурогатні маркери абсолютного еритроцитозу вони виявилися малочутливими. У зв'язку з цим у 2016 році ВООЗ оновило діагностичні критерії СП, зокрема знизило порогові значення гемоглобіну до 165 г/л для чоловіків і 160 г/л для жінок, а також ввело додаткові орієнтири – рівні гематокриту 49% та 48% відповідно. Внаслідок цього кількість пацієнтів, які звертаються до гематолога з приводу еритроцитозу, помітно зросла, і з'ясувалося, що значна частина таких випадків є проявами саме ВЕ [1, 2, 3]. До того ж було відмічено, що вищі показники Hct асоціюються з більшою ймовірністю наявності справжнього еритроцитозу, зокрема, стійкий рівень Hct > 0,60 у чоловіків і > 0,56 у жінок вказує на абсолютний еритроцитоз [1, 4].

Хоча ВЕ є значно поширенішим за СП, його точна епідеміологія залишається невизначеною через різноманіття як спадкових, так і набутих причин. У великому популяційному дослідженні (n = 147 167) частота еритроцитозу варіювала залежно від діагностичних критеріїв: 0,3% за версією ВООЗ 2008 року та до 3,4% – за критеріями 2016 року.

Подібна тенденція спостерігалась і в канадському дослідженні: серед чоловіків – 4,1% та 0,35%, серед жінок – 0,35% і 0,13% відповідно до критеріїв ВООЗ 2016 та 2008 років [2, 5, 6]. У іншому дослідженні, проведеному серед пілотів літаків, які внаслідок умов професійної діяльності постійно зазнавали впливу гіпоксії, поширеність еритроцитозу становила 7,5%. Окремо було наголошено на негативному впливі експлуатації негерметичних повітряних суден і надмірної маси тіла як факторів ризику [7].

Як і у випадку первинних форм, вторинні еритроцитози класифікують на вроджені та набуті. Проте ключовою відмінністю є те, що ВЕ залежать від рівня ЕПО і, на відміну від первинних, зазвичай супроводжуються його нормальними або підвищеними концентраціями в сироватці крові [1, 8].

Серед вроджених причин розвитку ВЕ виділяють дві основні групи: із зниженим p50, що свідчить про підвищену спорідненість Hb до кисню, та з нормальним p50, де патогенез зумовлений порушенням киснево-залежного сигнального шляху. До першої належать гемоглобінопатії з підвищеною спорідненістю до кисню (сімейні еритроцитози VI та VII типів), мутація гена *BPGM* (викликає дефіцит 2,3-дисфосфогліцерату в еритроцитах, сімейний еритроцитоз VIII типу), вроджені метгемоглобінемії та мутація гена *PIEZO1*. Друга група включає мутації в генах фон Гіппель-Ліндау (*Von Hippel–Lindau, VHL*) (Чувашський еритроцитоз, сімейний еритроцитоз II типу), *EGLN1* (сімейний еритроцитоз III типу), *EPAS1* (сімейний еритроцитоз IV типу), *EPO* (сімейний еритроцитоз V типу), *EGLN2, SLC30A10* з гіперманганемією та спадкове підвищення аденозинтрифосфату [1, 8-13]. Наявність кількох мутацій в одному або декількох генах призводить до кумулятивного ефекту та може зумовлювати більш виражені прояви еритроцитозу [12].

Серед набутих причин ВЕ найпоширенішими є стани, що асоційовані з гіпоксією та стимуляцією продукції ЕПО. При зниженні концентрації кисню в крові у спеціалізованих клітинах нирок виникає активація шляху фактора індукованого гіпоксією (Hypoxia Inducible Factor (HIF)). Цей транскрипційний фактор складається з конститутивно експресованої β-субодиниці та регульованої α-субодиниці (HIF-1α, HIF-2α, HIF-3α), з яких саме HIF-2α є основним регулятором еритропоезу. У стані нормоксемії білок домена пролілгідроксилази 2 (Prolyl Hydroxylase Domain protein 2 (PHD2)) сайт-специфічно гідроксилізує лабільну субодиницю альфа гетеродимерного фактора транскрипції HIF-2α, з подальшою деградацією білком-супресором пухлин VHL. VHL є компонентом субстратного комплексу убіквітин-лігази E3, який також включає елонгін B, елонгін C, куллін-2 і rbx1. В умовах гіпоксії за рахунок підвищення HIF-1α активність PHD2 знижується, і виникає стабілізація HIF-2α. Після цього HIF-2α зв'язується з HIF-бета, що опосередковує транскрипційну активацію гена ЕПО при зв'язуванні його з елементом відповіді на гіпоксію (Hypoxia-Response Element (HRE)) [14, 15].

Цей механізм є ключовим у розвитку ВЕ при хронічних захворюваннях легень, зокрема при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) [2]. Останнє супроводжується стійкими респіраторними симптомами (задишка, кашель, гіперсекреція густого мокротиння), ремоделюванням бронхів та емфізематозними змінами, що сприяють хронічній та часто прогресуючій обструкції повітряного потоку [16]. За даними ВООЗ, ХОЗЛ посідає четверте місце серед причин смертності у світі [17, 18]. Частота ВЕ серед хворих на ХОЗЛ варіює від 2% до 10%, досягаючи 100% у пацієнтів із тяжкими формами захворювання [17, 19]. Цікаво, що ще близько 30-ти років тому ВЕ при ХОЗЛ був значно поширенішим і навіть переважав над анемією. У певних аспектах ВЕ може відігравати компенсаторну роль: зокрема, він асоціюється з вищим рівнем оксигенації тканин і кращими функціональними показниками легень порівняно з анемічними пацієнтами. Водночас ВЕ у таких пацієнтів призводить до вираженішої ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляції, гіпоксичної вазоконстрикції та значно посилює ризик тромботичних ускладнень [17, 20].

Ще однією важливою причиною виникнення ВЕ є захворювання серцево-судинної системи, що супроводжуються хронічною гіпоксією. Зокрема, це характерно для серцевої недостатності (СН) та наявності шунтів справа наліво, що призводить до активації шляху HIF [2]. Розповсюдженість ВЕ виявляється у 10-20% пацієнтів із СН [21], а його наявність корелює з вищим ризиком тромботичних ускладнень і смертності. Особливу клінічну увагу привертає феномен ВЕ-гіперволемії, при якому паралельно з підвищенням RCM зростає об'єм циркулюючої плазми. Такий стан може залишитися недіагностованим через нормальні або навіть занижені рівні Hct. Призначення діуретиків у такому випадку призводить лише до гемоконцентрації, зростанню в'язкості крові та ризику тромбозів. ВЕ-гіперволемія погіршує перебіг та пришвидшує прогресування основного захворювання [21, 22].

Іншим прикладом гіпоксичного ВЕ є вроджені вади серця з шунтуванням справа наліво (так звані «сині» вади), за яких венозна збіднена киснем кров частково оминає легені та потрапляє в системне коло кровообігу. Це призводить до хронічної гіпоксії та компенсаторної стимуляції еритропоезу через HIF-механізм. Попри те, що своєчасне хірургічне

втручання значно зменшило поширеність ВЕ, зумовленого вродженими вадами серця, такі випадки все ще трапляються у разі пізньої діагностики або розвитку синдрому Ейзенменгера – патологічного стану, при якому ліво-правий шунт трансформується у право-лівий [23]. У клінічній практиці допоміжним маркером на користь гіпоксичного ВЕ може слугувати зниження сатурації кисню нижче 92% при диханні атмосферним повітрям, зафіксоване пульсоксиметрично [24].

Розвиток ВЕ через гіпоксичну активацію HIF-шляху виникає при ще одному особливо поширеному стані, а саме обструктивному апное сну (ОАС), яке є найчастішим порушенням дихання уві сні. Його проявами є повторні епізоди повного чи часткового колапсу верхніх дихальних шляхів із супутнім зниженням насиченості киснем, пробудженням під час сну, гучним хропінням і, як наслідок, денною сонливістю. ОАС значно підвищує ризик серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу, психічних розладів, а також знижує якість життя та безпеку водіння [25]. За оцінками, на ОАС страждає до мільярда людей у світі, а в деяких країнах його поширеність перевищує 50% [26]. Розповсюдженість ВЕ серед таких пацієнтів коливається від 2% до 6,2%, залежно від тяжкості стану та методу діагностики, однак її точний рівень досі залишається невідомим [27].

Висотна поліцитемія (High-altitude polycythemia (HAPC)) розвивається у мешканців високогір'я внаслідок тривалої активації шляху HIF та стимуляції гемопоезу, коли організм не може забезпечити адекватну фізіологічну адаптацію до стійкої гіпоксії. Цей стан є складовою хронічної гірської хвороби (хвороби Монге), яка також включає легеневу гіпертензію та СН [28]. Критеріями HAPC є стійкий рівень Hb понад 210 г/л у чоловіків і понад 190 г/л у жінок [29]. Такі показники сприяють підвищенню в'язкості крові, зростанню ризику тромбозів та частішому розвитку артеріальної гіпертензії порівняно з мешканцями рівнин [28, 30]. Поєднання HAPC та артеріальної гіпертензії асоціюється зі збільшенням діаметра лівого передсердя та частішими порушеннями плечової потік-опосередкованої дилатації – маркера раннього ураження судин та предиктора фібриляції передсердь [31, 32].

Паління є важливим фактором розвитку ВЕ. Вдихання чадного газу призводить до зв'язування його з гемом та утворення карбоксигемоглобіну (CO-Hb). Спорідненість чадного газу до Hb у 200 разів вища, ніж у кисню, що зменшує доставку кисню до тканин і спричиняє хронічну гіпоксію. Це, у свою чергу, активує шлях HIF та стимулює еритропоез [33, 34]. Тютюновий дим також чинить прозапальний і імуносупресивний вплив на дихальні шляхи. Особливу увагу заслуговує куріння кальяну, яке часто недооцінюється. Попри міф про «очищення диму водою», у курців кальяну рівень Hb значно вищий, ніж у курців сигарет, а тривалість експозиції диму – довша [34]. Зростання популярності кальяну, особливо серед молоді, становить потенційну загрозу [36]. Пасивні курці також зазнають негативного впливу диму та мають підвищений рівень CO-Hb, тож мають ризик розвитку ВЕ [34, 35]. У розвинених країнах до 80% випадків ХОЗЛ пов'язані з палінням, а кожен додатковий рік куріння підвищує ризик його розвитку на 6,5% [17, 33].

Дуже рідкісною причиною ВЕ є синдром TEMPI. Станом на вересень 2024 року було зареєстровано 44 випадки. Типовими клінічними проявами, окрім еритроцитозу, є телеангіектазії, моноклональна гаммапатія, накопичення рідини паранефрально та внутрішньолегеневе шунтування. Нерідко таким пацієнтам помилково встановлюють діагноз СП. Проте механізм розвитку еритроцитозу у цьому випадку пов'язаний із підвищеною концентрацією фактора інгібування міграції макрофагів (MIF), що стимулює експресію HIF1α та його транскрипційну активність. Рівні ЕПО при синдромі TEMPI можуть перевищувати верхню межу норми у понад 500 разів [37, 38].

Наступною групою патологічних станів, що супроводжуються виникненням ВЕ, є стани з розвитком периферичної гіпоксії, а саме локальної ниркової гіпоксії. Вона може виникати за різних структурних або функціональних уражень паренхіми нирок. У таких випадках, попри нормальний рівень системної оксигенації крові, уражені ділянки ниркової тканини сприймають стан як гіпоксичний, що активує HIF-залежну гіперпродукцію ЕПО. Цей механізм лежить в основі ВЕ, пов'язаного зі стенозом ниркової артерії, полікістозом нирок, гідронефрозом, посттрансплантаційним еритроцитозом, а також IgA-нефропатією [1, 2, 39]. Стеноз ниркової артерії викликає зниження кровотоку, ішемію з активацією HIF-шляху [39].

Численні кісти, які виникають при полікістозі нирок, можуть продукувати ЕПО. Крім того, при розростанні вони здавлюють здорову паренхіму, викликаючи локальну ішемію та активуючи HIF-шлях. Саме тому при хронічній нирковій недостатності, зумовленій полікістозом, діалізні пацієнти можуть мати нормальний або навіть підвищений рівень Hb. ВЕ також спостерігається при набутих кістозних захворюваннях нирок, хоча не всі кісти є ЕПО-продукуючими [1, 2, 39].

Гідронефроз, особливо тривалий або масивний, також супроводжується компресією паренхіми й зменшенням перфузії тканин. Подібні зміни можуть виникнути внаслідок обструкції сечовивідних шляхів

конкрементами, атонічного сечового міхура або стенозу мисково-сечовідного сегменту [39, 49].

Посттрансплантаційний еритроцитоз (ПТЕ) визначається як підвищення рівня Hb понад 170 г/л або Hct понад 51%, що виникли після трансплантації нирки, незалежно від її давнини. Поширеність ПТЕ коливається від 8% до 22%. Його розвиток пов'язують із поєднанням кількох патогенетичних факторів, в тому числі секрецією ЕПО як трансплантатом, так і власними нирками, впливом інсуліноподібного фактора росту 1 та ендогенних андрогенів. Окремо у таких пацієнтів підкреслюється активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що стимулює ЕПО-залежну проліферацію еритроцитів. Відмічено, що вона тісно пов'язана з підвищеним ризиком виникнення ТЕЛА, особливо в перші 2 роки після трансплантації. До факторів ризику виникнення ПТЕ відносять чоловічу стать, нормальний рівень Hb та/або Hct до трансплантації (маркер достатнього вироблення ЕПО нирками), стеноз ниркової артерії, тривала діалізна терапія та високофункціонуючий трансплантат без відторгнення [2, 39, 41].

Іншим генезом ВЕ може виступати найрозповсюдженіше гломерулярне захворювання, а саме IgA-нефропатія. В основі його виникнення знаходиться феномен «чотирьох ударів» («4-hit»). До нього входять гіперпродукція глікозильованого, дефіцитного за галактозою IgA1 (Gd-IgA1) плазмоцитами слизової оболонки кишківника; розпізнавання його аутоантитілами IgG або IgM як антиген, з утворенням імунних комплексів IgG-pIgA1 чи IgM-pIgA1; циркуляція цих імунних комплексів та відкладення їх у клубочках нирок, що в подальшому викликає запалення й мезангіальну проліферацію з локальним порушенням мікроциркуляції та розвитком локальної гіпоксії. Високополімерний Gd-IgA1 також підвищує чутливість еритроїдних клітин-попередників до ЕПО, при взаємодії їх з трансферриновим рецептором 1 (TfR1). В комплексі ці зміни і призводять до виникнення ВЕ. Згідно з даними дослідження NephroTest ВЕ спостерігався у 3,5% пацієнтів з IgA-нефропатією. Додатково було відзначено швидку нормалізацію рівня Hb після трансплантації нирки у цих пацієнтів, в порівнянні з пацієнтами із іншими захворюваннями нирок [39, 42].

Однак, попри типовий механізм через гіперпродукцію ЕПО, існують описані випадки ВЕ з локальною нирковою ішемією при зниженому рівні ЕПО. Подібні ситуації свідчать про наявність інших механізмів виникнення еритроцитозу у даної групи пацієнтів та потребують подальшого дослідження патофізіологічних механізмів [40].

Важливою групою є ВЕ, зумовлені підвищеною секрецією ЕПО, але не асоційовані з гіпоксією. Основним генезом подібного еритроцитозу є автономна продукція ЕПО пухлинними клітинами, що стимулює проліферацію еритроїдного ряду та спричиняє підвищення рівнів Hb і Hct. Такий шлях розвитку еритроцитозу найчастіше реалізується як складова паранеопластичного синдрому при злоякісних новоутвореннях, таких як нирково-клітинна та гепатоцелюлярна карциноми. Водночас подібний механізм описаний також при гемангіобластомі мозочка та нирки, менінгіомі, феохромоцитомі, паратиреоїдній аденомі або карциномі, а також при лейоміомі матки [1, 2]. Рецидиви пухлин, зокрема з метастатичним ураженням, також можуть провокувати розвиток ВЕ [43].

Частота такого ВЕ варіює залежно від типу пухлини і достеменно не визначена через їх рідкісність. Доступні дані свідчать про наступне: частота ВЕ при гепатоцелюлярній карциномі – 3,9% [44], при нирково-клітинній карциномі – до 5% [45], при спорадичній гемангіобластомі мозочка – у 78% випадків виявляють інактивацію *VHL* [46], а у разі лейоміоми матки – станом на липень 2025 року зафіксовано 70 випадків ВЕ у світі [47].

У пацієнтів зі світлоклітинною нирково-клітинною карциномою та гемангіобластомою мозочка надлишкова секреція ЕПО зазвичай зумовлена інактивацією гена *VHL*, яка у 80% випадків є наслідком мутації, а в 10% – епігенетичних змін. Після втрати адекватного функціонування *VHL* виникає накопичення HIFα з наступною активацією HIF-шляху [48]. Деякі інші пухлини також пов'язані з певними генетичними змінами: мутація *EPAS1* при гепатоцелюлярній карциномі, мутації *EGLN1/2* та *ACO1* при феохромоцитомі. Проте зафіксовані також випадки пухлинно-асоційованого ВЕ без виявлених мутацій у відомих генах, що свідчить про наявність ще неідентифікованих патогенетичних шляхів [46]. Додатково потребує подальшого встановлення потенційного зв'язку між гіперпаратиреозом, спричиненим аденомою або карциномою прищитоподібної залози, та розвитком ВЕ, що залишається малодослідженим напрямом [49].

Прийом деяких видів лікарських засобів також пов'язаний з виникненням ВЕ. Серед подібних медикаментів визначено екзогенний еритропоетин, андрогени, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2), інгібітори тирозинкінази (ІТК) та інгібітори пролілгідроксилази (PHD2). Механізми виникнення ВЕ при застосуванні зазначених препаратів є різноманітними та потребують подальшого ретельного вивчення [1, 2].

Окремим видом відносного еритроцитозу, який заслуговує на увагу, є синдром Гайсбека (стресова поліцитемія). Його клінічна картина є

неспецифічною та поліморфною, що ускладнює постановку діагнозу. До типових ознак синдрому відносять, окрім еритроцитозу, чоловічу стать, артеріальну гіпертензію, нормальну кількість лейкоцитів і відсутність спленомегалії. Пацієнти зазвичай мають надмірну вагу, кремезну статуру, напружений і тривожний характер. Нерідко вони є паліями та скаржаться на часті головні болі й гіперемію обличчя. У ході подальших досліджень було встановлено, що, окрім раніше відомих факторів, розвитку захворювання можуть сприяти такі чинники, як хронічний алкоголізм, порушення вуглеводного обміну (переддіабет або діабет), високі рівні холестерину та тригліцеридів. Існує припущення, що наявна кореляція між підвищенням діастолічного артеріального тиску та зниженням об'єму плазми у контексті даного синдрому [50].

Ідіопатичний еритроцитоз є діагнозом виключення [24], коли після проведення комплексної та всесторонньої діагностики етіологічна причина залишається невідомою [8].

На підставі комплексного аналізу міжнародних літературних даних, може бути представлена наступна класифікація еритроцитозів (адаптована за Tefferi A., Gangat N., Szuber N. 2023 [2] та McMullin M. F., Noumani I., Harrison C. N. 2024 [1]):

I. Абсолютні еритроцитози, обумовлені збільшенням маси циркулюючих еритроцитів:

1. Первинні еритроцитози:
   1. Вроджені:
      1.1 мутації гена рецептора еритропоетину (мутації EpoR) (сімейний еритроцитоз I типу);
      1.2 мутація SH2B3 (LNK);
      1.3 невідомі генні мутації;
   2. Набуті: Справжня поліцитемія (мутації гена JAK2 в 12 або 14 екзонах);
2. Вторинні еритроцитози:
   1. Вроджені:
      1.1 Асоційовані зі зниженням p50:
         1) гемоглобінопатії з підвищеною спорідненістю гемоглобіну до кисню (сімейні еритроцитози VI та VII типів);
         2) мутація гена BPGM (викликає дефіцит 2,3-дисфосфогліцерату в еритроцитах, сімейний еритроцитоз VIII типу);
         3) вроджені метгемоглобінемії;
         4) мутація гена PIEZO1;
      1.2 Асоційовані з нормальним p50:
         1) мутація R200W в гені фон Гіппель-Ліндау (VHL) (Чувашський еритроцитоз, сімейний еритроцитоз II типу);
         2) мутація гена EGLN1 (кодує PHD2, сімейний еритроцитоз III типу);
         3) мутація гена EPAS1 (кодує HIF-2альфа, сімейний еритроцитоз IV типу);
         4) мутація гена ЕПО (сімейний еритроцитоз V типу);
         5) мутація гена SLC30A10 з гіперманганемією;
         6) мутація гена EGLN2 (кодує PHD1);
         7) спадкове підвищення аденозинтрифосфату;
   2. Набуті:
      1.1 Опосередковані дією ЕПО, гіпоксичні:
         1) Викликані загальною гіпоксією:
            1. хронічні захворювання легень (обструктивні та не обструктивні);
            2. вроджені вади серця з наявністю інтракардіальних шунтів справа на ліво;
            3. гіповентиляційні синдроми, включаючи синдром обструктивного нічного апное;
            4. еритроцитоз у мешканців високогір'я;
            5. еритроцитоз курців;
            6. хронічне отруєння чадним газом (карбоксигемоглобінемія);
            7. синдром TEMPI;
         2) Викликані локальною нирковою гіпоксією:
            1. стеноз ниркової артерії;
            2. полікістоз нирок;
            3. гідронефроз;
            4. посттрансплантаційний еритроцитоз;
            5. IgA – нефропатія;

      1.2 Опосередковані дією ЕПО, незалежні від гіпоксії:
         1) Обумовлені патологічною гіперпродукцією ЕПО (пухлинні):
            1. нирково-клітинна карцинома;
            2. гепатоцелюлярна карцинома;
            3. гемангіобластома мозочка або нирки, менінгіома;
            4. феохромоцитома;
            5. паратиреоїдна карцинома, аденома;
            6. лейоміома матки;
         2) Асоційований з дією лікарських засобів:
            1. індуковані застосуванням екзогенного еритропоетину (ЕПО);
            2. індуковані застосуванням інгібіторів пролілгідроксилази (PHD);
            3. індуковані застосуванням андрогенів;
            4. індуковані застосуванням інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2)
            5. індуковані застосуванням інгібіторів тирозинкінази (ІТК);

II. Відносні еритроцитози, обумовлені зменшенням обсягу циркулюючої плазми:

1. дегідратація (діарея, довготривала блювота);
2. прийом діуретиків;
3. синдром Гайсбека;
4. опіки;

III. Ідіопатичний еритроцитоз

ДИСКУСІЯ

Еритроцитоз – гетерогенний патологічний стан, що потребує мультидисциплінарного та пацієнт-орієнтованого підходу до діагностики та клінічного ведення пацієнтів. На відміну від первинних форм, ВЕ в більшості випадків виникають за умови нормального або підвищеного рівня ЕПО, однак не завжди механізми їх виникнення очевидні. Особливої уваги та подальшого дослідження потребують випадки ВЕ зі зниженим рівнем ЕПО. Ретельне проведення диференціації між абсолютним, відносним та ідіопатичним еритроцитозом, а також встановлення ЕПО-залежності чи незалежності наявного еритроцитозу відіграє принципове значення для вибору подальшої тактики ведення пацієнта.

Існує розповсюджена думка, що підвищення ЕПО є патогномонічним для виникнення ВЕ, але з розвитком сучасної медицини подібне твердження починає потребувати переосмислення. Неодноразово були описані випадки вторинного набутого еритроцитозу на тлі субнормального або навіть суттєво зниженого рівня ЕПО. Вони демонструють, що механізми можуть бути комплексними або ще недостатньо вивченими. Це створює складнощі для формування чіткого алгоритму діагностики та лікування, особливо в амбулаторній практиці. Подібні випадки підкреслюють значущість персоніфікованого та комплексного підходу до кожного пацієнта.

Клінічно вкрай важливим є диференційна діагностика ВЕ з СП та відносним еритроцитозом. Наприклад, виражений ВЕ часто імітує СП через виражений та тривалий підвищений рівень Hb. У таких випадках неправильно встановлений діагноз та неправомірне призначення циторедуктивної терапії можуть мати негативні наслідки для здоров'я пацієнта.

Окрему увагу слід приділити медикаментозно-індукованим еритроцитозам. Зі зростанням частоти застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, тирозинкінази, пролілгідроксилази та препаратів екзогенного еритропоетину й андрогенів еритроцитоз дедалі частіше виникає як побічна реакція. Питання, чи всі такі стани потребують корекції та якої саме, залишається відкритим.

Не менш суперечливим є поняття «ідіопатичний еритроцитоз». Деякі автори вважають його «тимчасовим» діагнозом, що пов'язують з обмеженнями у проведенні повної діагностики конкретних пацієнтів. З іншого боку, можливо існують ще не ідентифіковані молекулярно-генетичні механізми, які зумовлюють підвищення маси еритроцитів без змін ЕПО-регуляції.

Таким чином, запропонована класифікація дозволяє не лише систематизувати відомі на сьогоднішній день варіанти еритроцитозу, а й створює підґрунтя для вдосконалення діагностичних алгоритмів та формування персоніфікованого підходу в клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

1. Еритроцитоз – це гетерогенний стан, виникнення якого може бути зумовлено низкою як первинних, так і вторинних факторів, а також мати відносний або ідіопатичний характер.

2. Серед причин набутого вторинного еритроцитозу провідне місце займають гіпоксичні стани (загального або локального характеру).

3. Чітке визначення типу та генезу еритроцитозу після проведеної комплексної багатопрофільної оцінки стану здоров'я пацієнта є основою для вибору найбільш раціонального методу терапевтичної корекції.

4. З розвитком сучасної медицини поглиблюється розуміння патогенезу вторинного еритроцитозу. Проте з появою нових методів діагностики та підвищенням їх доступності почали фіксуватися випадки «некласичних» набутих вторинних еритроцитозів зі зниженим рівнем еритропоетину. Такі випадки підкреслюють неповноту сьогоднішніх знань про механізми виникнення вторинного еритроцитозу та визначають напрями проведення майбутніх досліджень.

5. У результаті проведеного аналізу сучасних міжнародних джерел сформовано узагальнену класифікацію еритроцитозів, яка в подальшому може бути використана в клінічній практиці для полегшення діагностики, стратифікації пацієнтів і персоналізованого підбору тактики їх ведення.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямом наукових досліджень є впровадження сформованої узагальненої класифікації типів еритроцитозів у повсякденну клінічну практику лікарів з формуванням рекомендацій щодо її застосування та поширенням знань про різноманіття їх генезу, наголошуючи, що кожен випадок потребує індивідуалізованої, пацієнт-орієнтованої медичної допомоги.

ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Ця оглядова стаття ґрунтується на аналізі публічно доступних наукових матеріалів, опублікованих у рецензованих журналах, клінічних рекомендаціях та базах даних. У процесі роботи не використовувалися дані, що дозволяють ідентифікувати пацієнтів, а також не було необхідності отримувати схвалення етичного комітету, оскільки дослідження не включало нові клінічні втручання чи первинний збір даних пацієнтів. Автори дотримувались етичних норм, передбачених міжнародними стандартами публікацій у медичних журналах, зокрема рекомендацій ICMJE (Міжнародного комітету редакторів медичних журналів). Всі елементи

роботи є оригінальними та не містять плагіату чи фабрикації даних. Всі джерела інформації належно процитовані та оформлені відповідно до вимог.

У цій роботі штучний інтелект не використовувався для генерації тексту, аналізу даних або створення зображень. Увесь контент підготовлено авторами, які несуть повну відповідальність за точність, оригінальність та дотримання етичних стандартів.

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори підтверджують відсутність конфліктів інтересів. Надані рукописи роботи виконані за рахунок державного фінансування в межах науково-дослідної роботи «Удосконалення стратегії персоніфікованого лікування та реабілітації хворих із серцево-судинними захворюваннями та розладами нервової системи» (державний реєстраційний номер 0125U000319); термін виконання: 2025-2029 роки).

ВНЕСОК АВТОРІВ

Трипілка М. А.[A, B, D, F]

Костюкевич О. М.[A, D, E, F]

Беньковська Л. К.[B, E]

REFERENCES

1. Noumani, I., Harrison, C. N., & McMullin, M. F. (2024). Erythrocytosis: Diagnosis and investigation. International journal of laboratory hematology, 46 Suppl 1, 55-62. https://doi.org/10.1111/ijlh.14298
2. Gangat, N., Szuber, N., & Tefferi, A. (2023). JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 Update on diagnosis and management. American journal of hematology, 98(6), 965-981. https://doi.org/10.1002/ajh.26920
3. Johansson, P. L., Safai-Kutti, S., & Kutti, J. (2005). An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia. British journal of haematology, 129(5), 701-705. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05517.x
4. McMullin M. F. (2008). The classification and diagnosis of erythrocytosis. International journal of laboratory hematology, 30(6), 447-459. https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2008.01102.x
5. Wouters, H. J. C. M., Mulder, R., van Zeventer, I. A., Schuringa, J. J., van der Klauw, M. M., van der Harst, P., Diepstra, A., Mulder, A. B., & Huls, G. (2020). Erythrocytosis in the general population: clinical characteristics and association with clonal hematopoiesis. Blood advances, 4(24), 6353-6363. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003323
6. Busque, L., Porwit, A., Day, R., Olney, H. J., Leber, B., Éthier, V., Sirhan, S., Foltz, L., Prchal, J., Kamel-Reid, S., Karsan, A., & Gupta, V. (2016). Laboratory Investigation of Myeloproliferative Neoplasms (MPNs): Recommendations of the Canadian Mpn Group. American journal of clinical pathology, 146(4), 408-422. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw131
7. Thanapaisan, P., Plaingam, M., & Manyanont, S. (2024). Polycythemia Prevalence and Risk Factors in Pilots. Aerospace medicine and human performance, 95(9), 683-687. https://doi.org/10.3357/AMHP.6381.2024
8. McMullin M. F. (2021). Genetic Background of Congenital Erythrocytosis. Genes, 12(8), 1151. https://doi.org/10.3390/genes12081151
9. Komninaka, V., Flevari, P., Ntelaki, E. E., Yfanti, E., Androutsakos, T., Ntanasis-Stathopoulos, I., & Terpos, E. (2024). High-Oxygen-Affinity Hemoglobins-Case Series and Review of the Literature. Journal of clinical medicine, 13(2), 458. https://doi.org/10.3390/jcm13020458
10. Chen, X., Wang, M., Tang, Y., Xie, B., Nie, X., & Cai, S. (2022). Von Hipple-Lindau disease complicated with central retinal vein occlusion: a case report. BMC ophthalmology, 22(1), 440. https://doi.org/10.1186/s12886-022-02661-y
11. Rodrigues, C. D., Pombal, R., Pereira, J., Relvas, L., Cunha, E., Almeida, J. C., Maia, T., Silva, H., & Bento, C. (2022). Variants in the new E1' cryptic exon of the VHL gene associated with congenital erythrocytosis-Description of three cases. EJHaem, 3(3), 989-991. https://doi.org/10.1002/jha2.490
12. Carillo, S., Delamare, M., Henry, L., Maaziz, N., Safraou, H., Gardie, B., & Lavabre-Bertrand, T. (2025). EGLN1 mutations in Cis can induce congenital erythrocytosis with thromboses by increasing protein instability. British journal of haematology, 206(2), 721-725. https://doi.org/10.1111/bjh.19932
13. Alamr, F., Alzahrani, H. M., Alhomrani, M. A., Alzhrani, A. S., Alghamdi, A. A. A., & Alharthi, A. A. (2024). Hypermagnesemia with Dystonia Type 2: Case Report of a New SLC30A10 Variant. Journal of pharmacy & bioallied sciences, 16(Suppl 5), S4883–S4886. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_809_24
14. Lappin, T. R., & Lee, F. S. (2019). Update on mutations in the HIF: EPO pathway and their role in erythrocytosis. Blood reviews, 37, 100590. https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100590
15. Wang, S., Xu, Q., Liu, W., Zhang, N., Qi, Y., Tang, F., & Ge, R. (2025). Regulation of PHD2 by HIF-1α in

Erythroid Cells: Insights into Erythropoiesis Under Hypoxia. International journal of molecular sciences, 26(2), 762. https://doi.org/10.3390/ijms26020762
16. Patel, B., Mothiganesh, G., Shah, A. D., Chakravarti, C. H., Naik, P., & Patel, P. (2025). Clinico-spirometrical correlation of newly detected COPD patients with known tobacco smoking exposure or biomass smoke exposure presenting to a teaching institution in Vadodara, Gujarat. Journal of family medicine and primary care, 14(1), 97-100. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_836_24
17. Banturaki, A., Munyambalu, D. K., Kajoba, D., Onchoke, V. B., Peris, A., Ryamugwiza, P., Amandua, J., & Akaba, K. (2024). Chronic obstructive pulmonary disease burden, grades and erythrocytosis at a tertiary hospital in western Uganda. BMC pulmonary medicine, 24(1), 119. https://doi.org/10.1186/s12890-024-02944-8
18. WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2024. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)
19. Li, J., Xiong, Y., Li, S., Ye, Q., Han, Y., Zhang, X., Zhao, T., Yang, Y., Cui, X., & Li, Y. (2024). Prevalence and Risk Factors of Pulmonary Embolism in COPD Patients Complicated with Secondary Polycythemia. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 19, 2371-2385. https://doi.org/10.2147/COPD.S481905
20. Vlahakos, V., Marathias, K., Lionaki, S., Loukides, S., Zakynthinos, S., & Vlahakos, D. (2022). The paradigm shift from polycythemia to anemia in COPD: the critical role of the renin-angiotensin system inhibitors. Expert review of respiratory medicine, 16(4), 391-398. https://doi.org/10.1080/17476348.2022.2045958
21. Al Abbas, M., Sagaram, S., & Silver, M. A. (2025). Identification and Treatment of Intravascular Hypervolemia and Polycythemia in Patients With Heart Failure: Role of Therapeutic Phlebotomy. JACC. Case reports, 30(5), 103077. https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2024.103077
22. Silver, M. A., Strobeck, J., & Feldschuh, J. (2022, April 1). The common phenotype of polycythemia and hypervolemia in hospitalized heart failure patients. Journal of Cardiac Failure, 28(5), S41–S42. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.03.110
23. Borsani, O., Varettoni, M., Riccaboni, G., & Rumi, E. (2024). Erythrocytosis in congenital heart defects: hints for diagnosis and therapy from a clinical case. Frontiers in medicine, 11, 1419092. https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1419092
24. Mithoowani, S., Laureano, M., Crowther, M. A., & Hillis, C. M. (2020). Investigation and management of erythrocytosis. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 192(32), E913–E918. https://doi.org/10.1503/cmaj.191587
25. Slowik, J. M., Sankari, A., & Collen, J. F. (2025). Obstructive Sleep Apnea. In StatPearls. StatPearls Publishing.
26. Benjafield, A. V., Ayas, N. T., Eastwood, P. R., Heinzer, R., Ip, M. S. M., Morrell, M. J., Nunez, C. M., Patel, S. R., Penzel, T., Pépin, J. L., Peppard, P. E., Sinha, S., Tufik, S., Valentine, K., & Malhotra, A. (2019). Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. The Lancet. Respiratory medicine, 7(8), 687-698. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5
27. Martelli, V., Carelli, E., Tomlinson, G. A., Orchanian-Cheff, A., Kuo, K. H. M., Lyons, O. D., & Ryan, C. M. (2022). Prevalence of elevated hemoglobin and hematocrit levels in patients with obstructive sleep apnea and the impact of treatment with continuous positive airway pressure: a meta-analysis. Hematology (Amsterdam, Netherlands), 27(1), 889-901. https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2109346
28. Yang, X., Li, H., Zhang, J., Yang, X., Che, Q., Cai, Z., Cao, Y., Fu, Y., Zhao, J., Zhang, X., Chen, X., & Zhao, L. (2025). Hemoglobin is associated with hypertension-mediated cardiovascular damages in hypertensive patients with high-altitude polycythemia. Internal and emergency medicine, 20(2), 403-411. https://doi.org/10.1007/s11739-024-03800-7
29. León-Velarde, F., Maggiorini, M., Reeves, J. T., Aldashev, A., Asmus, I., Bernardi, L., Ge, R. L., Hackett, P., Kobayashi, T., Moore, L. G., Penaloza, D., Richalet, J. P., Roach, R., Wu, T., Vargas, E., Zubieta-Castillo, G., & Zubieta-Calleja, G. (2005). Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. High altitude medicine & biology, 6(2), 147-157. https://doi.org/10.1089/ham.2005.6.147
30. Zhao, X., Li, S., Ba, S., He, F., Li, N., Ke, L., Li, X., Lam, C., Yan, L. L., Zhou, Y., & Wu, Y. (2012). Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among herdsmen living at 4,300 m in Tibet. American journal of hypertension, 25(5), 583-589. https://doi.org/10.1038/ajh.2012.9
31. Parajuli, P., Alahmadi, M. H., & Ahmed, A. A. (2025). Left Atrial Enlargement. In StatPearls. StatPearls Publishing.
32. Bombelli, M., Facchetti, R., Cuspidi, C., Villa, P., Dozio, D., Brambilla, G., Grassi, G., & Mancia, G. (2014). Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979), 64(6), 1205-1211. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03975
33. Celli, B. R., Christenson, S., Rabe, K. F., Han, M. K., van den Berge, M., Criner, G. J., Soler, X., Djandji, M., Radwan, A., Rowe, P. J., Deniz, Y., & Jacob-Nara, J. A. (2025). Current Smoker: A Clinical COPD Phenotype Affecting Disease Progression and Response to Therapy.

American journal of respiratory and critical care medicine, 211(5), 729-736. Advance online publication. https://doi.org/10.1164/rccm.202407-1379CI
34. Javorniczky, N. R., Waller, C. F., Pahl, H. L., von Bubnoff, N., & Becker, H. (2019). Water pipe smoking as a cause of secondary erythrocytosis. Oxford medical case reports, 2019(5), omz027. https://doi.org/10.1093/omcr/omz027
35. Bentur, L., Hellou, E., Goldbart, A., Pillar, G., Monovich, E., Salameh, M., Scherb, I., & Bentur, Y. (2014). Laboratory and clinical acute effects of active and passive indoor group water-pipe (narghile) smoking. Chest, 145(4), 803-809. https://doi.org/10.1378/chest.13-0960
36. Raaijmakers, N. J., Bokma, A. H. F., Eggen, G. G., Prins, G., & Alsma, J. (2020). An unhealthy blush – secondary erythrocytosis due to waterpipe smoking. The Netherlands journal of medicine, 78(4), 202-205.
37. Xu, J. Y., Fu, M. W., Qi, J. Y., An, G., & Li, X. Q. (2023). Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi, 44(8), 683-686. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.08.013
38. Sykes, D. B., & Schroyens, W. (2024). Teclistamab as Successful Treatment of Relapsed TEMPI Syndrome. The New England journal of medicine, 391(22), 2173-2175. https://doi.org/10.1056/NEJMc2411016
39. Aoun, M., Jadoul, M., & Anders, H. J. (2024). Erythrocytosis and CKD: A Review. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation, 84(4), 495-506. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.02.015
40. Chang, C. C., Chen, J. S., Huang, C. C., Yang, Y. N., & Chen, C. C. (2024). Hydronephrosis-Induced Polycythemia with Low Erythropoietin Level: A Case Report and Literature Review. Children (Basel, Switzerland), 11(12), 1534. https://doi.org/10.3390/children11121534
41. Alzoubi, B., Kharel, A., Machhi, R., Aziz, F., Swanson, K. J., & Parajuli, S. (2021). Post-transplant erythrocytosis after kidney transplantation: A review. World journal of transplantation, 11(6), 220-230. https://doi.org/10.5500/wjt.v11.i6.220
42. Cohen, C., Coulon, S., Bhukhai, K., Neuraz, A., Dussiot, M., Fouquet, G., Stang, M. L., Flamant, M., Vrtovsnik, F., Hummel, A., Knebelmann, B., Mesnard, L., Rondeau, E., Maciel, T. T., Favale, F., Casadevall, N., Nguyen-Khoa, T., Moutereau, S., Legendre, C., Benhamou, M., … Moura, I. C. (2022). Erythrocytosis associated with IgA nephropathy. EBioMedicine, 75, 103785. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103785
43. See, A. Y. S., Kasiviswanathan, P., Syed, M. P., Minervini, M., Sahin, I. H., & Krauze, M. (2024). Isolated Right Ventricular Metastasis of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Findings and Histopathology of an Atypical Presentation. JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology, 8(12), e70079. https://doi.org/10.1002/jgh3.70079
44. Chang, P. E., Ong, W. C., Lui, H. F., & Tan, C. K. (2013). Epidemiology and prognosis of paraneoplastic syndromes in hepatocellular carcinoma. ISRN oncology, 2013, 684026. https://doi.org/10.1155/2013/684026
45. Souto Filho, J. T. D., Silveira, A. L. O., Lacerda, A. P., Pires, A. Z., Sales, L. R. de, & Dias, Y. P. (2021). Erythropoietin-producing clear cell renal cell carcinoma associated with secondary polycythemia. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, 43(2), 226-227. https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.04.007
46. Lee, Y., Cheng, S. M., Hwang, D. Y., Chiu, Y. L., & Chou, Y. H. (2024). Polycythemia Secondary to Renal Hemangioblastoma: A Case Report and Literature Review. International journal of surgical pathology, 32(1), 140-144. https://doi.org/10.1177/10668969231171133
47. Aminimoghaddam, S., Ghaderi, E., & Zakaryaei, A. (2025). Myomatous erythrocytosis syndrome: a critical diagnosis in women with uterine leiomyoma: a case report. Journal of medical case reports, 19(1), 360. https://doi.org/10.1186/s13256-025-05418-5
48. Ma, Y., Joyce, A., Brandenburg, O., Saatchi, F., Stevens, C., Toffessi Tcheuyap, V., Christie, A., Do, Q. N., Fatunde, O., Macchiaroli, A., Wong, S. C., Woolford, L., Yousuf, Q., Miyata, J., Carrillo, D., Onabolu, O., McKenzie, T., Mishra, A., Hardy, T., He, W., … Brugarolas, J. (2022). HIF2 Inactivation and Tumor Suppression with a Tumor-Directed RNA-Silencing Drug in Mice and Humans. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, 28(24), 5405-5418. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0963
49. Qamar, S., & Khoo, B. (2024). Unraveling the link: polycythemia and hyperparathyroidism – a case report. In Endocrine Abstracts (Vol. 99, EP1299). Abstract presented at the 26th European Congress of Endocrinology. https://doi.org/10.1530/endoabs.99.EP1299
50. Manal, N., Rizvi, M., & Nugent, K. (2023). Gaisbock Syndrome: A Review of Contemporary Studies, Pathogenesis, Complications, and Possible Treatment. Cardiology in review, 31(5), 247-251. https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000443

Abstract

RECENT INSIGHTS INTO SECONDARY ERYTHROCYTOSIS: PART I. ETIOLOGY

Mariia A. Trypilka, Oksana M. Kostiukevych, Lesia K. Benkovska

State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine.

Introduction. The development of secondary erythrocytosis is associated with a wide range of both hereditary and acquired pathological conditions. Modern advances in medicine have deepened the understanding of the etiology and pathogenesis of secondary erythrocytosis, which in turn opens up opportunities for more effective diagnosis and management of this condition.

Aim. To analyze current scientific publications regarding the causes of various types of erythrocytosis, with a particular focus on secondary erythrocytosis, and to develop a generalized structured classification of erythrocytosis types for further use in clinical practice.

Materials and methods. A search and selection of scientific publications, reviews, and current clinical guidelines were conducted using the PubMed, Google Scholar, and Scopus databases.

Results. The analysis identified the main types of erythrocytosis: absolute (with an increased mass of circulating erythrocytes), relative (with a reduced plasma volume while maintaining the circulating erythrocyte mass), and idiopathic (with no clearly established cause). Absolute erythrocytosis is classified into primary and secondary forms, depending on the level at which the disturbance of hematopoiesis regulation occurs. Both primary and secondary types are further divided into congenital and acquired forms. Congenital secondary erythrocytosis is caused by mutations in specific genes. Acquired secondary erythrocytosis is associated with the effect of erythropoietin and its overproduction, which in some cases is due to activation of the hypoxia-inducible factor pathway, and in others to ectopic production by neoplasms or drug-induced effects. Based on the analysis of current scientific data, a generalized classification of erythrocytosis has been developed to facilitate subsequent diagnosis and selection of the optimal patient-oriented management strategy.

Conclusions. Erythrocytosis is a heterogeneous pathological condition that may result from numerous primary, secondary, or relative factors, or, in rare cases, from an idiopathic mechanism. Hypoxic conditions are the leading cause of acquired secondary erythrocytosis. Clear identification of the type and origin of the pathological condition in each patient is the basis for selecting the optimal therapeutic correction strategy for any erythrocytosis. Cases of «non-classical» acquired secondary erythrocytosis with reduced erythropoietin levels are also recorded, indicating additional pathways of its development.

Keywords: **erythrocytosis, polycythemia vera, erythropoietin, hypoxia, smoking, sleep apnea, cardiovascular diseases, patient-oriented medical care**

Received: 4.07.2025
Accepted: 17.09.2025