

УДК 616.89-008.1:616.155.191-021.144(048.84)

Для цитирования Орлов Ф.В., Зотов П.Б., Голенков А.В. Психические расстройства при истинной полицитемии (обзор клинических случаев по данным литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 3 (128). С. 83-94. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-3\(128\)-83-94](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-3(128)-83-94)

Психические расстройства при истинной полицитемии (обзор клинических случаев по данным литературы)

Орлов Ф.В.¹, Зотов П.Б.², Голенков А.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»
Россия, 428003, Чебоксары, ул. Пирогова, 6

² ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В литературе психические расстройства (ПР), возникающие у больных с истинной полицитемией (ИП) как вторичные проявления, исследованы недостаточно. **Цель:** изучение ПР в связи с ИП на основе анализа клинических случаев, преимущественно описанных в англоязычной научной литературе, для установления связи между симптомами, факторами риска, исходами. **Материалы и методы.** Поиск, отбор и систематический анализ клинических случаев (ИП с ПР), полученных из базы данных PubMed, для сравнения результатов лечения. Ключевые слова для поиска информации: “polycythemia vera”, “mental disorders”. **Результаты.** Обзор посвящен анализу литературных данных по материалам опубликованных клинических случаев ПР при ИП на английском языке. Органическое ПР является характерным психическим проявлением ИП. Соматогенные психопатологические симптомы при ИП весьма разнообразны. В клинической практике у пациентов с ИП с высокой частотой встречаются непсихотические ПР и психозы, такие как делирий и параноид. Описаны когнитивные и тревожные расстройства, депрессивный и маниакальный синдромы. Появление признаков ПР (тревоги, подавленности, беспокойства, раздражительности, депрессии, когнитивного снижения) у пациентов с ИП в развитии болезни свидетельствует о прогрессировании заболевания. В группе риска развития ПР при ИП находятся пациенты пожилого возраста. Хотя с уверенностью говорить о причинно-следственной связи ПР и ИП, их общих факторов риска сложно, однако улучшение состояния пациентов в течение короткого времени после флеботомии и нормализации уровня гемоглобина позволяет предположить, что в данных случаях именно ИП привела к развитию вторичных психических нарушений. Положительная динамика (улучшение физического и психологического состояния, уменьшение боли, улучшение прогноза) после циторедукции указывает на наличие обратимого патогенетического механизма, вызывающего ПР. **Заключение.** Выявление вторичных, потенциально поддающихся коррекции или устранению факторов, вызывающих развитие ПР, чрезвычайно важно для предотвращения ятрогенного вреда от необоснованного фармакологического лечения психотропными препаратами и минимизации риска задержки постановки диагноза и начала лечения. Своевременная диагностика и терапия ПР на ранних стадиях у больных с ИП способствуют оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий, предотвращению осложнений, снижению неблагоприятных последствий заболевания и инвалидности.

Ключевые слова: миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, тромбозы, психические расстройства (патогенез), флеботомия, циторедукция.

ВВЕДЕНИЕ

В литературе психические расстройства (ПР) вследствие истинной полицитемии (ИП) – онкозаболевании кроветворной системы – описаны недостаточно. Исследований на эту тему опубликовано немного, их описания содержат малое количество информации как о методах и результатах, так и интерпретации проявлений ПР при миелопролиферативном заболевании. Патогенез ПР при миелофиброзе (МФ) недостаточно хорошо изучен, ПР могут быть детерминированы сочетанием физиологических, психологических и социальных факторов. Изучая механизмы развития ПР при соматических

заболеваниях, клинику и патогенез психопатологических синдромов, Б.А. Целибеев (1972) описал 4 случая психозов и 16 случаев непсихотических ПР в рамках изменений личности пациентов в мышлении и поведении [1]. Продемонстрированы ПР у 118 пациентов с заболеваниями системы крови, в преобладающем большинстве невротические расстройства и нозогенные реакции в виде тревоги, страха, депрессии, ипохондрии или отрицания болезни, а также соматогенный психоз у 3 пациентов с ИП [2]. У пожилых пациентов с впервые развившейся хореей и когнитивными нарушениями авторы рекомендуют рассматривать ИП как возможную

причину данных нарушений, целесообразно выявление заболевания на ранней стадии, так как исключительно ранняя диагностика этого состояния позволяет определить правильный выбор комплексной терапии, предотвратить развитие осложнений, улучшить прогноз [3].

Большее внимание ПР у больных с ИП уделяется в работах зарубежных авторов. Выявлена высокая распространенность (44,1%) ПР в проспективном стационарном исследовании, включая расстройство адаптации (22,7%), расстройство настроения (14,1%), тревожное расстройство (8,2%), делирий (7,3%). Обнаружена статистически значимая связь между расстройством настроения, тревожностью и расстройством адаптации ($p=0,022$) с большей продолжительностью пребывания в стационаре пациентов с хроническим миелоидным лейкозом ($p=0,003$) [4]. В историческом аспекте представляет интерес опубликованная более 70 лет назад работа J. Haber, где приведено 16 случаев ПР, вызванных ИП, среди этих наблюдений описывались больные с делирием, депрессией, манией, выраженными когнитивными нарушениями. Автор считает, что психоз может возникать как осложнение или сопутствующее состояние [5]. Случай синдрома лобных долей при ИП со значительной обратимостью после флеботомии демонстрирует редкое проявление ИП и риск задержки в диагностике и лечении лиц пожилого возраста. Психиатрические симптомы могут быть связаны с сопутствующим психосоциальным стрессом или дегенеративным заболеванием. Описательное исследование клинических случаев обосновывает необходимость комплексной гериатрической оценки для каждого пожилого человека с изменениями в поведении [6].

К причинам возникновения ПР при ИП авторы относят широкий спектр факторов: тромбозы, повышение уровня гемоглобина и гематокрита, увеличение количества эритроцитов и объема циркулирующей крови, гиперплазию всех ростков кроветворения, психосоциальные факторы (диспансерное наблюдение, вынужденные ограничения в образе жизни, страх смерти). При ИП могут формироваться разные виды ПР: депрессия, тревожные и психотические расстройства, когнитивные нарушения. Вместе с тем ПР при ИП не являются обязательным клиническим признаком, у многих пациентов психическое состояние не претерпевает изменений на протяжении всего заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение психических расстройств в связи с истинной полицитемией на основе анализа клинических случаев, преимущественно описанных в англоязычной научной литературе, для установления связи между симптомами, факторами риска, исходами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск, отбор и систематический анализ клинических случаев (ИП с ПР), полученных из базы данных PubMed, для сравнения результатов лечения. Ключевые слова для поиска информации: “polycythemia vera”, “mental disorders”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ИП относится к редким и хроническим заболеваниям, имеющим генетическое происхождение. По данным зарубежных регистров, первичная заболеваемость ИП составляет 0,4-2,8 случая на 100 тысяч населения. ИП, или болезнь Вакса – миелопролиферативное новообразование, характеризующееся генетической мутацией *JAK2V617F* в гене *JAK2* или другой функционально сходной мутацией, проявляется повышенными уровнями гемоглобина (>185 г/л у мужчин, >165 г/л у женщин) и гематокрита ($>49\%$ у мужчин, $>48\%$ у женщин), эритроцитозом, зачастую лейкоцитозом и тромбоцитозом, а также повышенным риском тромбоза, прогрессированием до миелофиброза или острого миелоидного лейкоза. Для стандартизации диагностических и лечебных подходов в РФ в соответствии с принципами доказательной медицины разработаны Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению классических Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний [7]. Мутационный анализ пациентов с ИП привел к разработке инструментов стратификации индивидуального риска развития прогрессирующего заболевания. В настоящее время цель лечения ИП – облегчение симптомов и снижение тромботического риска, вместе с тем важен поиск средств, модифицирующих течение и предотвращающих прогрессирование заболевания. В контексте прогностических инструментов и терапевтических подходов к лечению ИП особое внимание уделяется 4 классам препаратов: пегилированный интерферон-альфа-2, антагонисты *MDM2*, миметики гепсидина и ингибиторы гистондеацетилазы [8]. Более 50% пациентов имеют варианты/мутации последовательности ДНК, отличные от *JAK2*, такие как *TET2* (18%) и *ASXL1* (15%). Прогностически неблагоприятные мутации (гены *SRSF2*, *IDH2*, *RUNX1*, *U2AF1*) при ИП встречаются с частотой 5-10%. Факторы риска выживаемости включают пожилой возраст, лейкоцитоз, аномальный кариотип, наличие неблагоприятных мутаций. Текущая терапия – периодическая флеботомия с целевым гематокритом $<45\%$ в сочетании с аспиринотерапией 81 мг в дозе 1-2 раза в день. При циторедуктивной терапии для пациентов с высоким риском заболевания препаратами выбора являются гидроксимочевина, пегилированный интерферон- α , бусульфид и рукусолитиниб. Пациентам с венозным тромбозом в анамнезе рекомендуется системная антикоагулянтная терапия [9].

Мутация *JAK2* при миелопролиферативных заболеваниях повышает риск церебрального венозного тромбоза (ЦВТ). У пациентки 40 лет с прогрессирующими когнитивными нарушениями, слабостью конечностей симптомы ухудшились на фоне лечения маннитолом, поставлен диагноз кровоизлияния в мозг. С помощью нейровизуализации и полноэкзомного секвенирования диагностирован ЦВТ и множественное внутримозговое кровоизлияние в связи с первичным МФ и мутацией *JAK2 V617F*. Зафиксировано восстановление слабости конечностей после терапии низкомолекулярным гепарином натрия 3800 МЕ 2 раза в день и пероральной антикоагулянтной терапии [10].

Как правило, ИП развивается медленно. На начальном этапе болезнь часто протекает бессимптомно, а изменения в анализах могут появиться даже раньше проявлений ИП. Эта стадия характеризуется умеренным эритроцитозом в крови. За счет увеличения числа эритроцитов повышается вязкость крови, что ведет к замедлению кровотока в сосудах и к гипоксии. С гипоксией мозга связаны общая слабость, утомляемость, нарушения сна, тревожные, депрессивные и легкие когнитивные нарушения. В ряде случаев больные предъявляют множество ипохондрических жалоб.

Нейропсихиатрические нарушения и хорея – наименее распознаваемые последствия ИП, до сих пор отсутствует понимание их роли в развитии пост-ИП МФ. Клинические признаки, предсказывающие пост-ИП МФ, неспецифичны. У пожилого пациента с ИП развились острые обратимые нейропсихиатрические нарушения, сопровождающиеся генерализованной хореей. После исследования костного мозга окончательно диагностирован пост-ИП МФ. Кроме того, с 1966 г. описано еще 4 случая поздней ИП, связанных с нейропсихиатрическими симптомами, проанализированы их клинические характеристики и терапевтический эффект. Сделан вывод, что ИП, связанный с янускиназой 2 (*JAK2*), является излечимой причиной поздней хорей, и что хорея может быть предвестником ухудшения гематологических показателей. Пациентам с длительным течением ИП рекомендуется проводить повторное исследование костного мозга при появлении нейропсихиатрических симптомов для ранней диагностики пост-ИП МФ [11].

По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) у 20-летнего пациента с ИП выявлено снижение мозгового кровотока вследствие повышенной вязкости крови и/или микроэмболии, что, вероятно, приводило к пугающим зрительным искажениям (дисморфопсии), связанным с мерцающими крапинками ярких цветов (тейхопсии). Это, предположительно, спровоцировало агорафобию. После госпитализа-

ции состояние пациента улучшилось благодаря сочетанию множественных венесекций и антиагрегантной терапии (аспирин 75 мг 1 раз в день) в течение 3 месяцев в сочетании с систематической десенсибилизацией и психотерапией. Последующая ОФЭКТ показала увеличение мозгового кровотока до нормальных значений, что совпало со снижением симптомов агорафобии и исчезновением зрительных искажений при дальнейшем наблюдении. Приведенный пример – анализ тревожного физического симптома, вероятно, приводящего к когнитивно обусловленной панике, вызвавшей посредством классического обуславливания агорафобию. Предварительное лечение физических симптомов способствует процессу систематической десенсибилизации [12].

У 73-летней пациентки приступы непроизвольных движений рук и головы, ощущение неловкости во рту/языке, онемение левого верхнего квадранта лица, невозможность говорить повторялись несколько раз в день и учащались. Психиатрическое обследование не обнаружило признаков делирия. Нейропсихологическое тестирование выявило легкие когнитивные нарушения с обширной лобной симптоматикой, что привело к социальной расторможенности, отвлекаемости, утилизующему поведению, склонности к подражанию. При поступлении выявили высокие уровни гемоглобина (18,7 г/дл) и гематокрита (0,57 л/л), средний объем эритроцитов (88 фл). Обнаружение мутации *JAK2* подтвердило диагноз ИП. Была начата флеботомия 500 мл 2 раза в неделю. После четвертой флеботомии улучшилось самочувствие, приступы хорей исчезли, двигательное беспокойство уменьшилось, уровни Hb и Ht снизились. Повторное нейропсихологическое тестирование выявило значительное улучшение показателей лобных долей; спустя 6 месяцев ремиссия сохранялась. Хорея как первый симптом ИП встречается редко, но в случае высокого гематокрита ИП следует рассматривать как потенциальную причину [6].

Вторая (развернутая, пролиферативная) стадия ИП проявляется плеторическим синдромом, который характеризуется увеличением массы циркулирующих эритроцитов, а также миелопролиферативным синдромом, возникающим при повышенном образовании эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов [7]. В развитии ПР кроме гипоксии может иметь значение повышенный распад гранулоцитов, что приводит к гиперурикемии, усугубляющей общее состояние пациента и оказывающей токсическое воздействие на ЦНС. Повышенное количество клеток, активированные циркулирующие миелоидные клетки, микроагрегаты лейкоцитов и тромбоцитов периодически могут закупоривать микроциркуляцию в мозге [11]. Эта стадия ИП обычно продолжается до 10 лет.

Инфаркт мозга, головные боли, жалобы на зрение – распространенные симптомы ИП, хорея, нейропсихиатрические нарушения – менее rozpoзнаваемые последствия заболевания. У одного из пациентов с ИП наблюдались правосторонний гемипарез с резкими, неритмичными движениями в правой руке/ноге и психоз, у второго – хорея неуточненной этиологии. В обоих случаях установлен диагноз *JAK2*-положительной ИП, после начала флеботомии наступило значительное улучшение. Из-за неизученности связи между нейропсихиатрическими симптомами и ИП данные публикуемой информации, вероятно, занижены [11].

Предполагаемые механизмы развития психиатрических симптомов при ИП включают церебральную гипоперфузию вследствие повышенной вязкости крови, снижения метаболизма в мозге, развития микроишемических зон; эти симптомы часто резистентны к традиционным психиатрическим методам, лучше поддаются лечению путем коррекции гематологического заболевания. 68-летний пациент с установленным 7 лет назад диагнозом полиневрита, подтвержденным наличием мутации *JAK2*, обратился в неврологическое отделение с жалобами на слабость в левой руке в течение 4 месяцев, снижение когнитивных способностей в течение последнего месяца (дезориентация, забывчивость, бред ревности, бред величия, вербальная и физическая агрессия). 2 года получал флеботомию и гидроксимочевину, самостоятельно прекратил лечение 5 лет назад. МРТ головного мозга (во время госпитализации) выявила хроническую ишемическую гиперинтенсивность в белом веществе с обеих сторон и энцефаломалационную зону в правой теменно-затылочной доле. Лабораторные анализы показали повышенные уровни гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. При психиатрическом обследовании набрал 28/30 по шкале оценки делирия и 7/30 по Краткой шкале оценки психического статуса. Диагностирован вторичный по отношению к ИП делирий. На фоне лечения галоперидолом 5 мг/сут улучшения не наблюдалось. После 5 сеансов флеботомии гематокрит снизился до 49%. Далее дополнительно получал гидроксимочевину и аспирин. После гематологического вмешательства наблюдалось улучшение психотических симптомов и разрешение делирия, но когнитивная дисфункция сохранялась. Выписан с продолжением гематологического лечения и назначением рисперидона 2 мг/сут для купирования остаточных психиатрических симптомов.

Психиатрические проявления при ИП могут указывать на запущенную стадию заболевания или прогрессирование МФ. Хотя лечение ИП может обратить вспять снижение мозгового кровотока, вызванное повышенной вязкостью крови, и улучшить некоторые когнитивные функции, стойкие

когнитивные нарушения могут быть объяснены лакунарными инфарктами в результате длительного повышения уровня гематокрита [13].

Психиатрические симптомы не всегда объясняются в контексте психологического стресса. Двойственная природа психиатрических симптомов создает постоянную диагностическую проблему. 50-летний пациент с диагнозом ИП, поставленным за несколько месяцев до появления патологических убеждений, обратился в службу психического здоровья с жалобами, что работодатели стремятся навредить его репутации. МРТ головного мозга не выявила отклонений. Со слов пациента, в семейном анамнезе отсутствуют ПР или соматические заболевания. Сотрудники компании «хотели дискредитировать» его, утверждая, что он не умеет работать в команде. Ранее он «замечал» слежку сослуживцев через мобильный телефон с целью его запугать. Не выдержав давления, год спустя ему пришлось устроиться в новую фирму, но и там обнаружил, что работодатели стремятся полностью подчинить его волю, как и на предыдущих местах работы. В результате уволился и остался без средств к существованию. Был убежден в достоверности своих идей преследования на работе. Бредовые идеи длительное время не поддавались коррекции традиционными психотропными препаратами, в том числе в связи с несоблюдением режима лечения из-за побочных эффектов. Однако серия флеботомий привела к улучшению психического состояния [14]. Наличие ПР на пролиферативной стадии предшествовало постановке диагноза ИП. Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство (F06.2) подтверждается следующим: стойкий бред преследования; признаки системного физического заболевания (ИП); временная связь между развитием основного заболевания и появлением психических симптомов; после венепункции психическое состояние улучшилось; нет доказательств альтернативной причины этого синдрома. Эта точка зрения подтверждается постепенным уменьшением симптомов и дискомфорта после последовательных кровопусканий. Реакцию на антипсихотические препараты было трудно оценить из-за побочных эффектов, применение антипсихотиков не соответствовало ожидаемому результату. Улучшение состояния после серии венепункций подтверждает, что лечение антипсихотическими препаратами было бы менее эффективным, чем лечение соматического заболевания.

Тромботические осложнения приносят наибольший вклад в структуру ПР при ИП. Мутация *JAK2V617F* считается одним из факторов риска церебрального венозного тромбоза (ЦВТ). Риск тромбоза в течение 20 лет составляет примерно 26% [9].

Клинический спектр тромбоза мозговых вен часто неспецифичен и включает изолированную внутричерепную гипертензию, очаговые неврологические нарушения и энцефалопатию. Эти состояния могут провоцировать острые ПР, часто делирий. Как минимум 1 фактор риска может быть выявлен в 85% случаев ЦВТ. Клинический спектр ЦВТ неспецифичен и вызывает клиническую настороженность. Описаны 4 синдрома: изолированная внутричерепная гипертензия, судороги, очаговые неврологические нарушения, энцефалопатия. Тромбоз кавернозного синуса – единственный ЦВТ, имеющий характерный клинический синдром. Признаки ЦВТ на КТ без контрастирования головы (КТН) можно разделить на прямые (плотный венозный сгусток в мозговой вене/мозговом венозном синусе), косвенные (отек мозга, церебральный венозный инфаркт). Диагноз ЦВТ подтверждается с помощью КТВ, выявляющей венозный сгусток как дефект наполнения, или МРТ/МРВ, обеспечивающей точное описание паренхиматозных аномалий. ЦВТ – редкое заболевание в общей популяции, часто ошибочно диагностируемое при первичном осмотре. Знание общих клинических проявлений и признаков, полученных с помощью визуализации, имеет решающее значение для своевременной диагностики [15].

Патофизиология психических нарушений при ИП изучена недостаточно, предлагаемые модели включают два механизма на разных стадиях развития заболевания: замедление кровотока с гипоксией, множественные тромбозы, мелкие и диссеминированные ЦНС. Лечение психических симптомов при ИП рефрактерно к психотропным препаратам, более эффективна терапия гематологическими препаратами. Пациент 54 лет поступил в отделение неотложной помощи с жалобами на дезориентацию, зрительные, слуховые и персекуторные галлюцинации в течение месяца. Учитывая возраст пациента, предположили органическое происхождение делириозного расстройства. На третий день терапии рисперидоном 2 мг/сут выписан с поддерживающей терапией. Через 4 дня вновь госпитализирован в состоянии возбуждения, агрессии и несвязной речи. Во время госпитализации в психиатрическую больницу выяснилось, что у брата пациента после 40 лет наблюдались схожие психиатрические симптомы. Принимал рисперидон 6 мг/сут и клоназепам 2 мг/сут. После второй госпитализации находился на амбулаторном наблюдении, принимал рисперидон 4 мг/сут, жаловался на страх, социальную изоляцию, частую забывчивость, бред преследования. Через 6 месяцев повторно поступил в отделение неотложной помощи в состоянии психомоторного возбуждения и дезориентировки, со слуховыми галлюцинациями и бредом преследования. После амбула-

торной консультации доставлен в отделение неотложной помощи с дезориентацией, повышенной бдительностью, слуховыми галлюцинациями, бредом преследования, забывчивостью и головной болью. Был назначен аспирин 200 мг/сут и проведены кровопускания. При физикальном обследовании выявлена значительная спленомегалия, рентгенологическое исследование совпадало с результатами КТ. После курса кровопусканий и возобновления приема психотропных препаратов наблюдалось улучшение бредовых симптомов и стабилизация лабораторных показателей, выписан через 4 дня. После третьей госпитализации амбулаторно наблюдался у гематолога и психиатра. Исключены вторичные причины полиглобулии (курение, пневмопатии, заболевания сердца и почек), для обследования на ИП выполнены биопсия костного мозга (положительные результаты) и исследование мутации *JAK2* (выявлена мутация). Назначены гидроксимочевина 1000 мг/день и флеботомии с целью достижения $Ht < 45\%$, что привело к достижению ремиссии. Психиатрическая бригада приостановила прием лекарств через год в связи с побочными реакциями на лечение (поздняя дискинезия и злокачественный нейролептический синдром) и отсутствием симптомов, обеспечив выписку после бессимптомных консультаций без приема психиатрических препаратов. В настоящее время находится под динамическим наблюдением с визитами в гематологическую клинику, психиатрические симптомы отсутствуют [16]. Анализ данного случая показывает, что полиглобулия требует особого внимания, психоз может быть проявлением такого редкого заболевания как ИП.

Пожилый возраст (старше 60 лет), наличие тромбозов в анамнезе, гипертромбоцитоз (более $1000 \times 10^9/\text{л}$) повышают риск тромбозов и развития ПР. Описан случай 65-летней пациентки, госпитализированной с неадекватным поведением, невнятной речью, зрительными галлюцинациями. Лабораторные исследования показали значительное повышение уровней гемоглобина (189 г/л), гематокрита (56%), эритроцитов ($6,6 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитов ($1090 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитов ($18 \times 10^9/\text{л}$). На КТ атрофия головного мозга, небольшие инфаркты в теменных долях головного мозга, что может приводить к когнитивным и неврологическим нарушениям (потеря памяти, снижение интеллекта, изменения личности, нарушение координации движений). Диагностирован делирий, вызванный впервые выявленной ИП. После веносекции психическое состояние улучшилось. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии. Однако вскоре после выписки зафиксирован эпизод мании, связанный с рецидивом ИП [17].

В пожилом возрасте довольно часто встречаются депрессивные расстройства. Описаны сохраняющиеся длительное время выраженные депрессивные симптомы, связанные с ИП (подавленное настроение, утрата интереса к жизни). У мужчины 72 лет, в течение 11 лет страдающего ИП, развилась тяжелая психотическая депрессия с суицидальными мыслями, слуховыми галлюцинациями и бредом. В анамнезе частые ТИА, потеря веса около 5 кг. На КТ обнаружена распространенная атрофия головного мозга, очаговых поражений не выявлено. Через 6 недель после назначения галоперидола, лофепрамина и флуоксетина и проведения электросудорожной терапии, помимо тревоги, жалоб не выявлено [18].

Следующий случай подтверждает, что наличие генетических мутаций (с чем связана устойчивость к противовирусным и противоопухолевым препаратам) может вызвать лекарственную резистентность при депрессивных расстройствах. Так, у женщины 69 лет депрессия с суицидальными мыслями и бредом развилась через 9 лет после выявления ИП. По данным анализа крови обнаружены эритроцитоз ($9,9 \times 10^{12}/л$), тромбоцитоз ($900 \times 10^9/л$), лейкоцитоз ($14 \times 10^9/л$). В анамнезе два перенесенных инфаркта миокарда, частые ТИА, инсульт. Терапия ИП цитостатиком и ангиопротектором (бусульфаном и пентоксифиллином) оказалась неэффективной по устранению симптомов депрессии [19]. ИП и психотическая депрессия могли случайно совпасть, не являясь результатом друг друга [11].

У 64-летней пациентки через 6 лет после диагностирования ИП развилась устойчивая к терапии депрессия, от которой она страдала последние 4 года. Периодически она высказывала бредовые идеи. В динамике нарастало когнитивное расстройство с ухудшением познавательных функций (памяти, внимания, речи). Лечение и электросудорожная терапия не улучшили состояние. Кроме того, появилось смешанное двигательное расстройство с ритмическими движениями туловища и таза, акатизией, гипервентиляцией и плевротонией (синдром Пиза). В ходе обследования диагностирован тромбоз глубоких вен ног. Гематокрит составлял 55%, количество эритроцитов – $6,6 \times 10^{12}/л$, тромбоцитов – $1080 \times 10^9/л$. Пациентка похудела на 20 кг. В связи с повреждением/увеличением селезенки проведена спленэктомия. Депрессия оказалась резистентной к антидепрессивной терапии и специфическому лечению бусульфаном, гидроксимочевинной, ацетилсалициловой кислотой. Можно предположить о возможной связи между гипоксическим повреждением головного мозга, вызванным повышенной вязкостью крови из-за ИП, и устойчивостью депрессии к терапии [20].

У пациентов с ИП наблюдались различные когнитивные нарушения, включая спутанность сознания, потерю ориентации во времени и пространстве, психомоторную замедленность, общие поведенческие нарушения с несоблюдением социальных норм и правил, синдром лобной доли в виде снижения/утраты контроля импульсов, эмоций и социальных взаимодействий [6, 13, 21, 22]. У пациентов с синдромом лобной доли и хореей при ИП, как правило, оба симптома частично купировались после кровопускания, т.е. снижение гематокрита с помощью флеботомии может привести к улучшению когнитивных функций у некоторых пациентов с ИП. Механизм восстановления связан с улучшением кровоснабжения головного мозга и уменьшением воспаления.

При обращении за медицинской помощью в амбулаторную клинику у пациентки 67 лет выявлены быстро прогрессирующие (в течение нескольких недель) когнитивные нарушения с потерей памяти и неспособностью выполнять повседневную деятельность. В течение предыдущих 2 месяцев наблюдались случаи падения с велосипеда из-за «трудностей с равновесием». Симптоматика по данным инструментальных исследований соответствовала критериям клинической деменции. В анализе крови обнаружено повышение уровня гемоглобина (220 г/л), умеренный лейкоцитоз ($9,2 \times 10^9/л$), отсутствие тромбоцитоза ($198 \times 10^9/л$). На КТ генерализованное поражение белого вещества головного мозга, несколько очагов геморрагических инфарктов в теменных долях. Обнаружена генетическая аномалия – мутация JAK2. Диагностирована впервые выявленная ИП. Назначены венесекция и ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут. Через 6 недель когнитивные способности пациентки улучшились. Частично восстановилась способность без посторонней помощи выполнять повседневные домашние обязанности [22].

Важно тщательно обследовать пожилых пациентов с когнитивными нарушениями, которые могут быть симптомом различных заболеваний (головного мозга, диабета, гипертонии, заболеваний щитовидной железы, ПР), в том числе обратимых, в таких случаях ранняя диагностика и лечение могут заметно улучшить качество жизни пациента, предотвратить дальнейшее ухудшение состояния, развитие деменции, инвалидности. История болезни 82-летней женщины демонстрирует значимость тщательной диагностики пациентов с когнитивными нарушениями, чтобы исключить вторичные и возможные поддающиеся лечению причины. По результатам КТ головного мозга обнаружены признаки подкорковой атеросклеротической энцефалопатии. Лабораторные исследования выявили повышенный уровень гемоглобина (199 г/л).

В ходе дальнейших исследований выявлена мутация *JAK2* как диагностический признак ИП. После специфического лечения ИП когнитивные способности значительно улучшились. В этом клиническом случае установлена связь прогрессирующего когнитивного нарушения с недавно диагностированной ИП в сочетании с ранее существовавшей подкорковой атеросклеротической энцефалопатией. После терапии, направленной на ИП, когнитивные функции улучшились [23].

Быстрое снижение когнитивных способностей как первый симптом церебрального венозного тромбоза при ИП является относительно редким явлением [10]. Ухудшение когнитивных функций детерминировано нарушением передачи нервных импульсов. При прогрессировании ЦВТ когнитивные нарушения могут усиливаться, проявляясь в виде проблем с памятью, вниманием, речью.

76-летний мужчина был направлен в клинику памяти, в течение 4 месяцев у него отмечались признаки спутанности сознания, психомоторная заторможенность, апатия, абulia, трудности концентрации внимания, снижение интереса к окружающему. После выполнения трансуретральной резекции предстательной железы развилась ТИА. Лабораторные данные показали повышение гематокрита (60%), гемоглобина (192 г/л) и лейкоцитов ($11,2 \times 10^9/\text{л}$). Количество тромбоцитов в пределах нормы ($210 \times 10^9/\text{л}$). КТ выявила легкую атрофию коры и подкорковых структур головного мозга. Со слов жены, за последний год у мужа снизилась способность безопасно управлять автомобилем (несколько раз выезжал на встречную полосу, не всегда обращал внимание на сигналы светофора). Отмечались эпизоды ночной спутанности сознания, бессонница, поверхностный сон с частыми пробуждениями. Кроме того, наблюдались носовые кровотечения, онемение и покалывания в руках и теле, головные боли, головокружение, утомляемость, снижение концентрации внимания, чувство усталости даже после отдыха. Вторичные причины ИП были исключены. Диагностирована впервые выявленная ИП. После трех венесекций и приема гидроксимочевины когнитивные функции улучшились, эпизоды спутанности сознания прекратились. Отмечалось частичное восстановление нарушенных физических, когнитивных и психологических способностей, отсутствие повторных эпизодов спутанности сознания и носового кровотечения. Нейропсихологическое тестирование выявило нормализацию в конструктивной деятельности, расчетах и рассуждениях. Исследование показывает, что когнитивные нарушения при ИП частично обратимы при снижении уровня гематокрита до нормы. Это может быть связано с обратимым снижением мозгового кровотока, вызванным повышенной вязкостью крови [21].

Третья стадия (миелоидной метаплазии) ИП характеризуется трансформацией в миелофиброз или острый миелоидный лейкоз, что клинически проявляется снижением показателей крови (анемия в виде уменьшения уровня эритроцитов и/или гемоглобина), появлением «левого сдвига» гранулоцитарного ростка и эритрокариоцитов в гемограмме, увеличением селезенки, что обусловлено появлением экстрамедуллярного миелопоэза. Критериями миелофиброза выступают анемия или снижение концентрации гемоглобина не менее 20 г/л от исходного уровня. Риск развития миелофиброза составляет менее 10%, риск трансформации в острый миелоидный лейкоз равен 5% [7].

При развитии пост-ИП МФ типичное течение заболевания связано с прогрессирующим ростом опухолевой массы. Избыточный распад клеток крови при ИП с высвобождением токсических метаболитов может привести к опухолевой интоксикации. После вторичного МФ на фоне ИП или трансформации в острый миелоидный лейкоз частота тромбозов, геморрагических и инфекционных осложнений, нарушений функций внутренних органов значительно возрастает. Ухудшение общего состояния в связи с прогрессированием МФ снижает вероятность благоприятного исхода терапии и качество жизни.

Нейропсихиатрические симптомы (нарушения восприятия, аффективной сферы и поведения) при ИП должны вызывать подозрение на фиброзную трансформацию. МФ, развившийся после ИП, является критическим гематологическим осложнением ИП. Согласно результатам ретроспективной оценки 272 китайских пациентов с ИП и мутацией *JAK2V617F*, примерно у четверти из них ($n=63$, 23,2%) развился пост-ИП МФ. Средняя продолжительность жизни пациентов с пост-ИП МФ составляет 8 лет. Тромбоцитоз ($>550 \times 10^9/\text{л}$) и спленомегалия были определены как независимые факторы риска и значимые предикторы трансформации в пост-ИП МФ. В свою очередь анемия (уровень гемоглобина <100 г/л) и возраст старше 65 лет являлись значимыми предикторами неблагоприятного прогноза пост-ИП МФ у пациентов с ИП с мутацией *JAK2 V617F* [24].

В ряде случаев пост-ИП МФ сопровождается серьезными психическими осложнениями (психозы в виде утраты связи с реальностью, галлюцинаций). У пациента 68 лет внезапно появились нарушение сна, психомоторное возбуждение с бредом, галлюцинациями и повторяющиеся непроизвольные движения лица, туловища и конечностей. Неврологическое обследование выявило лёгкие хореические движения в конечностях и мышцах лица с извивающимися движениями языка, с неконтролируемым надуванием щёк и гримасами. У пациента 10 лет назад диагности-

рован *JAK2V617F*-положительный ИП, подтвержденный биопсией костного мозга. После постановки диагноза проходил эффективную терапию гидроксимочевинной 500 мг 1 раз в день. За последние 3 года наблюдалось два эпизода непроизвольных хореоформных движений после отмены гидроксимочевины. Стереотипные нарушения движения были купированы после симптоматической антипсихотической терапии (тиаприд). В последнее время зарегистрировано ухудшение результатов общего анализа крови. Произошедший инфаркт селезенки в связи с тромбозом селезеночной артерии является осложнением ИП. Результаты лабораторных исследований: легкая степень анемии (гемоглобин 114 г/л), в пределах нормативных значений показатели гематокрита (41,9%) и эритроцитов ($4,9 \times 10^{12}/л$), тромбоцитопения ($125 \times 10^9/л$), лейкоцитоз ($36,5 \times 10^9/л$). На КТ энцефаломалия левой лобной и правой теменной долей, глиоз, признаки заболевания мелких сосудов головного мозга (порождающие когнитивные, эмоциональные, двигательные нарушения). Исследование костного мозга выявило глобальную гиперплазию с фиброзом, характерную для пост-ПВ МФ. Все вышеперечисленные результаты свидетельствуют о диагнозе хореи и ПР вследствие пост-ИП МФ. Дозу гидроксимочевины не увеличивали, другие препараты (ингибитор *JAK2*) не назначались в связи с побочными эффектами и тромбоцитопенией. Выраженность непроизвольных движений, психических и поведенческих отклонений постепенно уменьшилась, неконтролируемые сокращения лицевых мышц и конечностей исчезли. Через 2 недели комплексной терапии (тиаприд, клоназепам и кветиапин) состояние пациента нормализовалось. Повторные результаты лабораторных исследований через 6 недель: приближенные к норме показатели лейкоцитов ($4,1 \times 10^9/л$), гемоглобина (125 г/л), но пониженное количество тромбоцитов ($115 \times 10^9/л$). Характерные для хореи непроизвольные и беспорядочные движения не наблюдаются, тиаприд с постепенным снижением дозы был отменен. После отмены психотропных препаратов симптомы ПР не возобновились [11].

Хорея как относительно редкое заболевание встречается менее чем у 5% пациентов с ИП. Когнитивные нарушения, связанные с несбалансированной ИП, также являются малораспространенным осложнением и могут улучшиться при правильном лечении. Клинический случай пациента-долгожителя с *JAK2V617F*-положительной ИП демонстрирует обратимое ПР с острым началом, сопровождавшееся генерализованной хореей, которому после исследования костного мозга был поставлен диагноз пост-ИП МФ. 96-летний мужчина поступил в больницу скорой помощи с

внезапно возникшими 4 дня назад непроизвольными движениями левой верхней конечности и лица. Одновременно наблюдались прогрессирующие изменения в поведении, которые члены семьи описывали как расторможенное поведение на фоне ослабления волевого контроля, включавшее неуместные комментарии и безудержный смех. В истории болезни содержались сведения о гипертонической болезни, фибрилляции предсердий, хронической ишемии нижних конечностей. При осмотре выявлены хореические хаотические, отрывистые движения мышц лица и плеч. Беспорядочные сокращения мышц быстро переходили с одной части тела на другую, затрудняя повседневную деятельность. Нейropsychологическое тестирование выявило лёгкие когнитивные нарушения (забывание имён и недавних событий), в поведении склонность к подражанию, расторможенность. При лабораторном исследовании на момент поступления обнаружены повышенный уровень гемоглобина (155 г/л), более высокий уровень гематокрита по сравнению с предшествующим (46%), повышенный (>100 фл) средний объем эритроцитов. Основные показатели состояния крови (гемоглобина, среднего объема эритроцитов и гематокрита) повысились в течение месяца до обращения. КТ головного мозга показала норму. Внезапное появление левосторонней гемихореи у пациента с ранее диагностированной фибрилляцией предсердий вызвало подозрение на сосудистое нарушение в области базальных ганглиев. Была установлена чёткая взаимосвязь между появлением гиперкинезов и когнитивными нарушениями, а также повышением нормальных значений гематологических показателей у пациента. В ходе этиотропного и симптоматического лечения гидроксимочевинной (устранение причины и проявлений заболевания) состояние улучшилось. Эффективное лечение, восстановление уровней гемоглобина и гематокрита до нормативных значений привело к исчезновению хореических и когнитивных симптомов. Этот случай показывает, что пожилых пациентов с недавно возникшим двигательным расстройством необходимо исследовать на наличие ИП как потенциально излечимой причины. Когнитивные нарушения, связанные с ИП, могут улучшиться при адекватном лечении [25].

Большое значение при постановке диагноза ИП имеет оценка клинических (плеторического синдрома), гематологических и биохимических показателей. Рабочий диагноз ставится при наличии мутации *JAK2*, связанной с уровнем гемоглобина >185 г/л у мужчин и >165 г/л у женщин. Рекомендуются, однако не являются обязательными, морфологическое подтверждение с помощью исследования костного мозга [9, 10, 25].

Органическое ПР является характерным психическим проявлением ИП. Предполагаемые механизмы, связывающие патологические изменения с клиническими проявлениями, учитывают возможность нарушения мозгового кровообращения из-за повышенной вязкости крови, что приводит к снижению скорости обменных процессов (гипометаболизму) в мозге и может быть причиной запуска психотического процесса. Другой механизм предполагает, что ИП может вызывать множественные небольшие очаги ишемии из-за хронического нарушения кровоснабжения мозга, которые могут являться причиной активации скрытого психотического процесса [5, 16, 26].

Соматогенные ПР при ИП клинически гетерогенны, в основном протекают в виде навязчивых мыслей, тревожности, страхов, избегания социальных контактов, однако на фоне тяжелой органической патологии возможно развитие психотических состояний. ПР являются редкими последствиями ИП. В приведенных случаях наблюдались делирий, параноидный, депрессивный, маниакальный синдромы, когнитивные нарушения. Для ПР в течение болезни характерна определенная смена психопатологических синдромов. ПР могут быть первичным проявлением ИП [12, 13, 16, 17]. Поэтому изучение их последовательного развития позволяет судить не только о нозологической принадлежности соответствующих расстройств, но и о прогрессивности (или регрессивности) заболевания [2, 7, 20].

Следует акцентировать внимание на возможной связи ПР и ИП. Для всесторонней оценки психического состояния пациента первичное психиатрическое обследование должно быть комплексным, включать стандартные анализы крови и медицинский осмотр для исключения органической этиологии. В то же время определяемый в анализе крови уровень гемоглобина не всегда является повышенным и единственным проявлением связанной с ИП психопатологической симптоматики. Патологическим механизмом, приводящим к развитию нервно-психических нарушений, может быть не только повышенная вязкость крови. Механизм застоя крови из-за повышенной вязкости указывает на обратимый процесс повреждения. Это подтверждается тем, что после снижения вязкости крови симптомы психоза у пациента (нарушения восприятия, дезорганизация поведения) исчезают. Улучшение состояния после циторедукции также подтверждает обратимость механизма, вызвавшего психоз [6, 12, 13, 14, 21, 22, 25]. Гематологические нарушения у пожилых пациентов часто не принимаются во внимание как возможная причина ПР. Наличие ПР в семейном анамнезе, которое зачастую отрицается больными, затрудняет постановку предварительного диагноза.

У пациентов с длительным течением ИП обнаружение мутации гена *JAK2* может служить маркером прогрессирования заболевания и развития МФ, так же как и клинические проявления. Рекомендуется, чтобы пациенты, продолжительное время страдающие ИП, при появлении признаков ПР проходили повторное обследование костного мозга для ранней диагностики МФ, который сокращает продолжительность жизни [11]. Органические факторы могут вызвать устойчивость к терапии [17, 19, 20]. Лечение ПР при ИП оказывается неэффективным при использовании психотропных препаратов и лучше поддается гематологическому лечению [14, 16]. В некоторых описанных случаях ИП лечение ПР психотропными препаратами привело лишь к незначительному улучшению. В других случаях отмечалась временная ремиссия симптомов, которая затем сменялась рецидивом даже при увеличении дозировок или использовании других психотропных средств. Эффективным видом терапии ПР, связанных с ИП, по-видимому, является оптимальное снижение уровня гематокрита, нормализация уровня гемоглобина, предотвращение и лечение тромбгеморрагических осложнений [7]. Как физические, так и психические симптомы значительно ослабевают после кровопускания как самостоятельной процедуры или в сочетании с циторедуктивной терапией [14]. Встречаются описания полной ремиссии после флеботомии и нормализации уровня гемоглобина, что подтверждает возможную причинно-следственную связь между ИП и возникновением ПР [12, 17, 18, 19]. В большинстве случаев после циторедуктивной терапии наступала полная ремиссия, и пациенты больше не нуждались в лекарственной поддержке. Гематологическое лечение позволяет избежать побочных эффектов психофармакотерапии и предотвращает тромбоз, который может возникнуть как осложнение ИП. Командное взаимодействие специалистов в области психического здоровья и гематологов особенно важно в лечении пациентов с ПР, которые не реагируют на лечение психотропными препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя ПР не являются частыми последствиями ИП, специалист должен обращать внимание на случаи органических ПР, связанных с ИП, особенно если стандартное лечение оказывается неэффективным или в семейном анамнезе нет психической патологии. Своевременная диагностика и терапия ПР у больных с ИП способствуют оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий у данного контингента пациентов, облегчают профилактику неблагоприятных последствий заболевания, его осложнений. Повышение осведомленности врачей о различных проявлениях ИП может снизить риск ятрогенного вреда.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа подготовлена по основному плану НИР ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова».

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Выполнен систематический анализ клинических случаев по данным литературы; клиническое исследование, связанное с людьми в качестве субъектов, не проводилось, в связи с чем его рассмотрение в локальном этическом комитете не требовалось.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Целибеов Б.А. Психические нарушения при соматических заболеваниях. М.: Медицина, 1972. 280 с. Tselibeev BA. Mental disorders in somatic diseases. Moscow: Meditsina, 1972:280 (in Russian).
2. Выборных Д.Э., Савченко В.Г. Психические расстройства у пациентов с заболеваниями системы крови: аспекты диагностики и лечения. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2013. Т. 6, № 4. С. 451-464. Vybornykh DE, Savchenko VG. Mental disorders in patients with blood system diseases: aspects of diagnosis and treatment. Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. 2013;6(4):451-464 (in Russian).
3. Шпилюкова Ю.А., Сметанина О.В., Колпина А.А., Иллариошкин С.Н. Клинический случай хорей с когнитивными нарушениями на фоне истинной полицитемии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023. Т. 15, № 6. С. 101-108. Shpilyukova YA, Smetanina OV, Kolpina AA, Illarioshkin SN. A case of chorea with cognitive impairment associated with polycythemia vera. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):101-108. <https://doi.org/10.14412/20742711-2023-6-101-108> (in Russian).
4. Prieto JM, Blanch J, Atala J, Carreras E, Rovira M, Cirera E, Gastó C. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematological cancer patients receiving stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2002; 20:1907-1917. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.07.101>. PMID: 11919251.
5. Haber J. Psychosis in polycythemia vera. J Nerv Ment Dis. 1952; 115(6):537-540. <https://doi.org/10.1097/00005053-195206000-00005>. PMID: 14946546.
6. Severs M, Boelens HM, Diraoui SB, Schuur J. Chorea and a frontal lobe syndrome: a rare neurological presentation of polycythemia vera; a case report. J Am Geriatr Soc. 2012 Mar;60(3):589-90. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03850.x>. PMID: 22409737.
7. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Афанасьев Б.В., Агеева Т.А., Байков В.В., Виноградова О.Ю., Голенков А.К., Грицаев С.В., Зарицкий А.Ю., Капланов К.Д., Ломаиа Е.Г., Мартынкевич И.С., Морозова Е.В., Поспелова Т.И., Соколова М.А., Судариков А.Б., Туркина А.Г., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии РН-негативных миело-пролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). Гематология и трансфузиология. 2018. Т. 63, № 3. С. 275-315. Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, Shuvaev VA, Afanasiev BV, Ageeva TA, Baikov VV, Vinogradova OYu, Golenkov AK, Gritsaev SV, Zaritskiy AYU, Kaplanov KD, Lomaia EG, Martynkevich IS, Morozova EV, Pospelova TI, Sokolova MA, Sudarikov AB, Turkina AG, Shatokhin YuV, Savchenko VG. National clinical guidelines for diagnosis and therapy of PH-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). Russian Journal of Hematology and Transfusiology. 2018;63(3):275-315 (in Russian).
8. Marcellino BK, Hoffman R. Recent advances in prognostication and treatment of polycythemia vera. Fac Rev. 021 Mar 12;10:29. <https://doi.org/10.12703/r/10-29>. PMID: 33817698; PMCID: PMC8009192.
9. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023 Sep;98(9):1465-1487. <https://doi.org/10.1002/ajh.27002>. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37357958.
10. Jin C, Pu J, Zhou Z, Chen X, Wu J, Zhang B. Rapidly progressive cognitive impairment: an unusual presentation of cerebral venous thrombosis caused by JAK2 V617F-positive primary myelofibrosis: A case report. Medicine (Baltimore) 2020 Aug 21;99(34):e21757. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021757>. PMID: 32846801; PMCID: PMC7447497.
11. Li L, Zhou M, Wu YQ, Fan WN, Li D. Neuropsychiatric disturbance detecting polycythemia vera myelofibrosis: A case report and literature review. Front Neurol. 2023 Sep 22;14:1253468. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1253468>. PMID: 37808487; PMCID: PMC10556491.
12. Haghighat R, Costa DC, Chessier E. Polycythemia and agoraphobia. J Behav Ther Exp Psychiatry. 1996 Jun;27(2):149-55. [https://doi.org/10.1016/0005-7916\(96\)00006-7](https://doi.org/10.1016/0005-7916(96)00006-7). PMID: 8894913.
13. Yıldırım YE, Erözeren HI, Gültürk E, Çağlar Tanrıverdi N, Balaban ÖD. Psychiatric manifestations in polycythemia vera: A case of refractory delirium and psychosis responding to hematological treatment. Turk J Haematol. 2025 May 22;42(2):167-169. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2025.2025.0060>. Epub 2025 Apr 29. PMID: 40297865; PMCID: PMC12099474.

14. Rai R, Pieters T. An unusual psychiatric presentation of polycythemia 'Difficulties lie in our habits of thought rather than in the nature of things' Andre Tardieu. *BMJ Case Rep.* 2013 Apr 9;2013:bcr2012008215. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008215>. PMID: 23576647; PMCID: PMC3644952.
15. Jianu DC, Jianu SN, Dan TF, Munteanu G, Copil A, Birdac CD, Motoc AGM, Docu Axelerad A, Petrica L, Arnautu SF, Sadik R, Iacob N, Gogu AE. An integrated approach on the diagnosis of cerebral veins and Dural sinuses thrombosis (a narrative review). *Life (Basel).* 2022 May 11;12(5):717. <https://doi.org/10.3390/life12050717>. PMID: 35629384; PMCID: PMC9145675.
16. Coelho RO, Reynaldo LFM, Valente GDCB, Silva LF. Outcome of patient with polycythemia rubra vera and psychiatric symptoms. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022 Jan-Mar;44(1):116-119. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.010>. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32792261; PMCID: PMC8885362.
17. Chawla M, Lindsay J. Polycythaemia, delirium and mania. *Br J Psychiatry.* 1993 Jun;162:833-5. <https://doi.org/10.1192/bjp.162.6.833>. PMID: 8330115.
18. Murray D, Hodgson R. Polycythaemia rubra vera, cerebral ischaemia and depression. *Br J Psychiatry.* 1991 Jun;158:842-4. <https://doi.org/10.1192/bjp.158.6.842>. PMID: 1873637.
19. Mazzoli M, Benazzi F. Polycythaemia and psychotic depression. *Br J Psychiatry.* 1992 Jan;160:134-5. <https://doi.org/10.1192/bjp.160.1.134b>. PMID: 1544007.
20. Bauer M. Absolutely therapy-resistant depression and mixed movement disorder in an unusual case of polycythemia vera. *Pharmacopsychiatry.* 1995 Mar;28(2):66-8. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979592>. PMID: 7624389.
21. Di Pollina L, Mulligan R, Juillerat Van der Linden A, Michel JP, Gold G. Cognitive impairment in polycythemia vera: partial reversibility upon lowering of the hematocrit. *Eur Neurol.* 2000;44(1):57-9. <https://doi.org/10.1159/000008194>. PMID: 10894997.
22. Alkemade GM, Willems JM. Polycythemia vera presenting as sudden-onset cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Dec;56(12):2362-3. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02021.x>. PMID: 19093946.
23. Kowar M, Wilhelm K, Jacobs AH. Polycythämia vera in der differenzialdiagnostischen Abklärung kognitiver Defizite [Polycythemia vera as a cause for progressive cognitive impairment]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020 Nov;145(22):1625-1627. German. <https://doi.org/10.1055/a-1219-9564>. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33142329 (in German).
24. Bai J, Ai L, Zhang L, Yang FC, Zhou Y, Xue Y. Incidence and risk factors for myelofibrotic transformation among 272 Chinese patients with JAK2-mutated polycythemia vera. *Am J Hematol.* 2015 Dec;90(12):1116-21. <https://doi.org/10.1002/ajh.24191>. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26370613.
25. García-Cabo C, Fernandez-Dominguez J, Mateos V. Sudden hemichorea and frontal lobe syndrome: a rare presentation of unbalanced polycythaemia vera. *BMJ Case Rep.* 2018 May 14;2018:bcr2017223867. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223867>. PMID: 29764825; PMCID: PMC5961552.
26. Глинин О.П., Крымская О.С., Алиев А.Т. Представления о РОЕМС-синдроме: взгляд невролога. Академический журнал Западной Сибири. 2024. Т. 20, № 2 (103). С. 10-14. Glinin OP, Krymskaya OS, Aliev AT. Ideas about POEMS syndrome: a neurologist's view. *Academic Journal of West Siberia.* 2024;20;2(103):10-14. [https://doi.org/10.32878/sibir.24-20-02\(103\)-10-14](https://doi.org/10.32878/sibir.24-20-02(103)-10-14) (in Russian).

Поступила в редакцию 16.05.2025
Утверждена к печати 15.09.2025

Орлов Федор Витальевич, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». SPIN-код РИНЦ 5604-0041. ResearcherID AAI-4508-2020. ORCID iD 0000-0002-8772-4428. orlovf@yandex.ru

Зотов Павел Борисович, д.м.н., профессор, директор Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 5702-4899. ResearcherID U-2807-2017. ORCID iD 0000-0002-1826-486X.

Голенков Андрей Васильевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». SPIN-код РИНЦ 7936-1466. ResearcherID C-4806-2019. ORCID iD 0000-0002-3799-0736. Scopus Author ID 36096702300. golenkovav@inbox.ru

✉ Зотов Павел Борисович, note72@yandex.ru

UDC 616.89-008.1:616.155.191-021.144(048.84)

For citation: Orlov F.V., Zotov P.B., Golenkov A.V. Mental disorders in polycythemia vera (review of clinical cases according to literature data). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 3 (128): 83-94. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-3\(128\)-83-94](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-3(128)-83-94)

Mental disorders in polycythemia vera (review of clinical cases according to literature data)

Orlov F.V.¹, Zotov P.B.², Golenkov A.V.¹

¹ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chuvash State University named after I.N. Ulyanov"*
Pirogov Street 6, 428003, Cheboksary, Russian Federation

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation*
Odesskaya Street 54, 625023, Tyumen, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. In the literature, mental disorders (MD) occurring in patients with polycythemia vera (PV) as secondary manifestations have not been sufficiently studied. **Objective:** to study MD in association with PV based on the analysis of clinical cases, mainly described in the English-language scientific literature, in order to establish the relationship between symptoms, risk factors, and outcomes. **Materials and Methods.** Search, selection, and systematic analysis of clinical cases (PV with MD) retrieved from the PubMed database to compare treatment outcomes. Keywords for information search were: "polycythemia vera", "mental disorders". **Results.** The review is devoted to the analysis of literature data on the materials of published clinical case studies of MD in PV in English. Organic MD is a characteristic mental manifestation of PV. Somatogenic psychopathological symptoms in PV are very diverse. In clinical practice, nonpsychotic MD and psychoses, such as delirium and paranoid, are highly common in patients with PV. Cognitive and anxiety disorders, depressive and manic syndromes are described. The appearance of signs of MD (anxiety, depression, restlessness, irritability, depression, cognitive decline) in patients with PV in the development of the disease indicates disease progression. Elder patients are at risk for developing MD in PV. Although it is difficult to state the cause-and-effect relationship between MD and PV with certainty, their common risk factors, however, the improvement in the condition of patients within a short time after phlebotomy and normalization of the hemoglobin level allow assuming that in these cases PV led to the development of secondary mental disorders. Positive dynamics (improvement of the physical and psychological state, pain reduction, improved prognosis) after cytoreduction indicated the presence of a reversible pathogenetic mechanism causing MD. **Conclusion.** The identification of secondary, potentially correctable or eliminable factors causing the development of MD is extremely important for preventing iatrogenic harm from unjustified pharmacological treatment with psychotropic drugs and minimizing the risk of delay in diagnosis and treatment. Timely diagnosis and therapy of MD at early stages in patients with PV contribute to the optimization of treatment and rehabilitation measures, prevention of complications, reduction of adverse effects of the disease and disability.

Keywords: myelofibrosis, polycythemia vera, essential thrombocythemia, thrombosis, mental disorders (pathogenesis), phlebotomy, cytoreduction.

Received May 16, 2025

Accepted September 15, 2025

Orlov Fedor V., Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chuvash State University named after I.N. Ulyanov", Cheboksary, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5604-0041. ResearcherID AAI-4508-2020. ORCID iD 0000-0002-8772-4428. orlovf@yandex.ru

Zotov Pavel B., D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5702-4899. ResearcherID U-2807-2017. ORCID iD 0000-0002-1826-486X.

Golenkov Andrey V., D. Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chuvash State University named after I.N. Ulyanov", Cheboksary, Russian Federation. SPIN-code RSCI 7936-1466. ResearcherID C-4806-2019. ORCID iD 0000-0002-3799-0736. Author ID Scopus 36096702300. golenkovav@inbox.ru

✉ Zotov Pavel B., note72@yandex.ru