

УДК 616.155.1-007(048)

Выдыборец С.В., Гайдукова С.Н.
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киев, Украина

Vydyborets S., Gaidukova S.
National Medical Academy of Postgraduate Education named after Shupyk, Kyiv, Ukraine

Эритроцитозы. Что должен знать интернист?

Erythrocytosis. What Should an Internist Know?

Резюме

Введение. Эритроцитозы представляют значительную дифференциально-диагностическую проблему в современной клинической практике.

Цель исследования: анализ доступных литературных источников относительно этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики эритроцитозов.

Материалы и методы. Результаты исследований находили в базах данных Scopus, JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library, Ulrich's Periodicals Directory и PubMed за период 2000–2018 гг. по ключевым словам, которые имеют отношение к этиологии, патогенезу, диагностике, дифференциальной диагностике эритроцитозов, независимо от их дизайна.

Авторами были использованы следующие методы: информационно-аналитический, библиосемантический, системного подхода, структурно-логического анализа и сравнительного контент-анализа.

Результаты. В лекции изложены этиология, патогенез, диагностика, дифференциальная диагностика эритроцитозов. Особое внимание уделено их лабораторной диагностике. Представлены современные взгляды на природу истинной полицитемии. Освещены клиническая картина с учетом значимости разработанных новых диагностических критериев, а также клиническое течение истинной полицитемии. Приведены данные о характере осложнений этого заболевания, в частности венозного и/или артериального тромбоза, трансформации в пост-полицитемический миелофиброз и острый миелолейкоз.

Ключевые слова: эритроцитоз, истинная полицитемия, эритремия, миелопролиферативные заболевания, этиология, патогенез, диагностика, дифференциальная диагностика.

Abstract

Introduction. Erythrocytosis is a differential diagnostic problem in clinical practice.

Purpose. To conduct a systematic analysis of available literature sources for the study of experience on etiology, pathogenesis, diagnostics, differential diagnostics of erythrocytosis.

Materials and methods. The results of researches were found in the Scopus, JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library, Ulrich's Periodicals Directory and PubMed databases for the 2000–2018 with the keywords related to the experience of etiology, pathogenesis, diagnostics, differential diagnostics of erythrocytosis regardless of their design.

The authors used the following methods: information-analytical, bibliosemantic, systematic approach, structural and logical analysis, and comparative content analysis.

Results. The modern ideas of the etiology, pathogenesis, diagnostics, differential diagnostics of erythrocytosis are described. Special attention was paid to their laboratory diagnostics. The current

concepts of true polycythemia are reviewed. The clinical picture and new diagnostic criteria are discussed. The data on the incidence and prevalence of the disease and its complications are considered, including venous and/or arterial thrombosis, transformation into post-polycythemic myelofibrosis and acute myeloleucosis.

Keywords: erythrocytosis, true polycythemia, erythremia, myeloproliferative neoplasms, etiology, pathogenesis, diagnostics, differential diagnostics.

■ ВВЕДЕНИЕ

Эритроцитозом называется увеличение количества эритроцитов в периферической крови, которое сочетается с повышением концентрации гемоглобина, показателей гематокрита и массы циркулирующих эритроцитов свыше нормальных возрастных и физиологических значений [9]. Лабораторными признаками эритроцитоза является увеличение количества эритроцитов в периферической крови свыше $5,0 \times 10^{12}/л$ у женщин и более $5,5 \times 10^{12}/л$ у мужчин, концентрации гемоглобина свыше 164 г/л у женщин и 172 г/л у мужчин, показателя массы циркулирующих эритроцитов свыше 32 мг/кг у женщин и более 36 мг/кг у мужчин, гематокрита соответственно свыше 0,47 и 0,48 [2, 14, 18].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Используя методы информационно-аналитического, библиосемантического, системного подхода, структурно-логического анализа и сравнительного контент-анализа обобщить и систематизировать современные данные относительно этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики эритроцитозов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология и патогенез. Увеличение количества циркулирующих эритроцитов и гемоглобина в единице объема периферической крови может быть как отображением миелопролиферативного заболевания, так и приспособительно-адаптационных реакций в организме в ответ на системную или локальную гипоксию, а также ряда патологических процессов, обусловленных избыточной продукцией факторов стимуляции эритропоэза, сгущения крови при обезвоживании, экзогенной стимуляции эритропоэза разнообразными причинами и наследственностью [14, 18, 19].

Из заболеваний системы крови – эритроцитоз свойственен для истинной полицитемии (ИП), эритроцитемической фазы сублейкемического миелома и синдрома Револя (Revol). ИП (синонимы: болезнь Вакеза – Ослера (Vaquez – Osler), эритремия, истинная красная полиглобулия) является клональным миелопролиферативным заболеванием из группы неоплазий с поражением на уровне клетки-предшественницы миелопоэза и характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков кроветворения, с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения, увеличением количества эритроцитов и концентрации гемоглобина,

лейкоцитозом, тромбоцитозом в периферической крови, а также аккумуляцией фенотипически нормальных эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов и их предшественников при отсутствии известных физиологических стимулов [4–6, 12]. Заболевание впервые было описано в конце позапрошлого – начале прошлого века [17, 28]. На сегодняшний день известно, что практически все пациенты с ИП являются носителями мутации JAK2V617F или других функционально сходных мутаций [14, 18, 22]. По данным МЗ Украины (2015), распространенность ИП составляет 8,53 на 100 тыс. взрослого населения, а заболеваемость – 0,77 на 100 тыс. Максимальная распространенность ИП наблюдается в Волынской, Львовской, Черкасской и Днепропетровской областях – 22,68, 19,73, 16,96 и 15,51 на 100 тыс. взрослого населения соответственно. В г. Киеве и Киевской области показатели распространенности ИП составляют соответственно 6,05 и 1,99 на 100 тыс. взрослого населения. Заболевание возникает преимущественно у лиц старшей возрастной группы, однако наблюдается и у молодых. Течение ИП детально описано в соответствующих руководствах [2, 14, 18]. В последнее время появились данные о влиянии дисциркуляторной гипоксии, обусловленной повышенной вязкостью крови при эритроцитозах, на функциональное состояние нервной системы [10, 11]. Расширились сведения о вторичных метаболических нарушениях при ИП и СЭ [8, 10, 11]. Исходом заболевания является постполицитемический миелофиброз или трансформация в лейкоз [3, 7, 27].

Синдром Револя проявляется эссенциальным тромбоцитозом, геморрагиями из слизистых оболочек и пищеварительного тракта. При прогрессировании этого синдрома появляется эритроцитоз, лейкоцитоз, гиперпротеинемия, спленомегалия, тромбозы и тромбофлебиты. Заболевание, как правило, проявляется в пожилом возрасте [9].

Отдельно следует выделить группу так называемых стресс-эритроцитозов, которые обусловлены выходом эритроцитов из депо. Психоэмоциональное перенапряжение, глубокие переживания, бессонница, тяжелый труд и необычная для организма физическая нагрузка, гипертонический криз и так далее могут обусловить повышение уровня катехоламинов и других гуморальных факторов, которые, вызывая возбуждение альфа-1-адренорецепторов селезенки, ее сокращение и выход депонированных в ней эритроцитов в периферический кровоток. Стресс-эритроцитозу свойственна обратимая динамика во времени [9].

Эритроцитоз как закономерное явление возникает в условиях высокого уровня. Эритроцитоз интермиттирующего характера может наблюдаться у лиц, выполняющих кессонные работы, и у пилотов.

Наследственные и семейные эритроцитозы наблюдаются среди коренных жителей Якутии-Сохи, народов Крайнего Севера, Чукотки, Аляски. Их происхождение связывают с рецессивно-наследственным путем передачи [1, 13, 19]. Однако вполне возможно, что они могут быть обусловлены определенными народными традициями питания, минералогическими особенностями территории проживания и т. д.

Эритроцитозы, которые обусловлены обезвоживанием или выходом воды из сосудистого русла в ткани, называют относительными или гемоконцентрационными. Так, эритроцитозы, обусловленные

гиповолемией, наблюдают при потере воды организмом вследствие: сильного потовыделения (работа возле мартена, на прокатных станах, пребывание в пустыне без воды, при инфекционных заболеваниях и т. д.), диареи и рвоты (острые панкреатиты, обострение гастритов и язвенной болезни, объемные процессы мозга, инфекционные заболевания с поражением пищеварительного тракта и так далее); кетоацидоза при сахарном диабете (СД), массивных ожогах, некротически-язвенных изменениях кожи и т. д. [9].

Абсолютный эритроцитоз может быть проявлением целого ряда разных по патогенетическим механизмам развития заболеваний. Он может быть как отображением компенсаторно-приспособительной реакции организма в ответ на генерализованную или локальную гипоксию тканей – это целесообразные или адекватные абсолютные эритроцитозы, так и причиной снижения или выключения гемолитической функции селезенки, чрезмерной продукции гуморальных факторов, которые стимулируют эритропоэз без физиологической потребности в этом – нецелесообразные или неадекватные абсолютные эритроцитозы [2, 9, 14].

Рассмотрим целесообразные абсолютные эритроцитозы. Наиболее частой причиной, которая может их вызвать, является группа заболеваний дыхательной системы. Это так называемые легочные эритроцитозы [9, 16]. Они возникают тогда, когда нарушается оксигенация крови в легких и возникает гипоксемия, которая сопровождается генерализованной гипоксией тканей, гиперпродукцией эритропоэтина и стимуляцией эритропоэза. Появление эритроцитоза при этом является адекватной приспособительно-компенсаторной реакцией на гипоксию. Чаще всего эритроцитозом сопровождаются хронические обструктивные бронхиты и бронхиальная астма, если они протекают с признаками дыхательной недостаточности. Наличие бронхоспазма, гипертрофии мышечного слоя бронхов и вязкой слизи в бронхах значительно нарушают процессы оксигенации крови при этих заболеваниях. Гипоксемия приводит к гипоксии тканей, что сопровождается гиперпродукцией эритропоэтина, стимуляцией эритропоэза и гемоглобинообразования. Эритроцитоз может наблюдаться и у лиц с хроническими необструктивными заболеваниями легких, если последние сопровождаются грубыми структурными изменениями бронхолегочной системы и истощением компенсаторных механизмов поддержки гомеостаза. Так, пневмоклероз и эмфизема являются спутниками большинства случаев хронических неспецифических заболеваний легких, а утолщение альвеоларно-капиллярных мембран, образование соединительнотканых периваскулярных муфт, изменение структуры и нарушение эластичности легочной ткани также могут обусловить нарушение оксигенации крови, развитие гипоксии и появление эритроцитоза. Нарушения оксигенации крови и развитие эритроцитоза возможно и в случаях наличия облитерации плевральных пространств, экссудативного плеврита, опухолевых процессов в легких, после резекции легких, при силикозе, асбестозе, антракозе, склеротических изменениях легочной артерии и ее ветвей (синдром Аерса – Аррилага (Ayerza – Arriaga)) и синдроме Хеммена – Рича (Hamman – Rich) – диффузном прогрессирующем межуточном фиброзе легких [9, 14, 16].

Эритроцитоз при легочной патологии может быть сильно выраженным, показатели количества эритроцитов достигают $7-11 \times 10^{12}/л$, а концентрация гемоглобина превышает 260 г/л. При этом наблюдают синдром «твердой» крови – СОЭ отсутствует (0 мм/час) [30].

Эритроцитоз как компенсаторная реакция в ответ на гипоксию тканей может возникать при потере способности гемоглобина транспортировать и выделять кислород. Причиной этого явления могут быть наследственные или приобретенные формы метгемоглобинемий, энзимопатий эритроцитов, а также появление повышенного сродства гемоглобина к кислороду. Среди наследственных метгемоглобинемий известен синдром Гибсона (Gibson) и гемоглобинозы M – целый ряд наследственных метгемоглобинемий, которые характеризуются наличием аномальных гемоглобинов (на сегодня известно около 120), у которых альфа- и (или) бета-цепи находятся в окисленном состоянии вследствие определенных аминокислотных замещений в молекуле. Таким гемоглобинам свойственно повышенное сродство к кислороду, что обуславливает тканевую гипоксию без гипоксемии [2, 9, 18].

Другим наследственным дефектом, который приводит к появлению метгемоглобинемии, может быть наличие аутосомно-рецессивной патологии – дефекта метгемоглобинредуктазы эритроцитов (или полное ее отсутствие), фермента, который отвечает за обновление метгемоглобина в функционально-активную оксиформу. Приобретенные метгемоглобинемии могут быть обусловлены употреблением медикаментов (производные анилина, нитраты, сульфаниламиды, амилнитрит и так далее), контактом с веществами бытовой химии (инсектициды, краски, растворители и т. д.). Особенность эритроцитоза при приобретенных метгемоглобинемиях – его редукция после прекращения действия токсического вещества или медикамента [9, 18]. Следует остановиться на приобретенной гемоглобинопатии – гликилированном гемоглобине, который образуется в результате неферментативного гликилирования у пациентов с СД и имеет повышенное сродство к кислороду. При уровне гликемии, которая стойко превышает 10 ммоль/л, содержание гликилированного гемоглобина может достигать 13–15% от общего количества, а если учитывать, что газообмен у пациентов с СД осуществляется в условиях повреждения структур эндотелия сосудов, то будет очевидной вероятность возникновения умеренного эритроцитоза у таких лиц (см. отдельно механизм возникновения гемоконцентрационного эритроцитоза при кетоацидозе) [9].

Злоупотребление табакокурением может быть самостоятельным фактором, который индуцирует эритроцитоз, поскольку повышение содержания окиси углерода в воздухе, который вдыхается во время частого курения, приводит к появлению карбоксигемоглобинемии и гипоксии тканей. Необходимо учитывать, что постоянное злостное курение, как правило, сопровождается хроническим бронхитом курильщика. Появление эритроцитоза более вероятно, если эту вредную привычку имеет человек с лишним весом и хроническими заболеваниями легких.

Значительное место в структуре целесообразных (адекватных) эритроцитозов занимают эритроцитозы эндокринного происхождения [2, 9, 14, 15]. Следует отметить, что гормоны имеют непосредственное прямое влияние на гемопоэз и эритропоэз, а также влияют на течение

окислительно-восстановительных процессов. Гормональное стимулирование течения метаболических реакций всегда сопровождается повышением утилизации кислорода, а эритроцитоз, который появляется для обеспечения этого процесса, обычно является целесообразным. Умеренно выраженные эритроцитозы наблюдаются у пациентов с токсическими формами зоба (токсическая аденома, диффузный токсический зоб, смешанный зоб с тиреотоксикозом), при раке щитовидной железы с тиреотоксикозом. Тиреоидным гормонам свойственно как прямое стимулирующее действие на эритропоэз, так и активизирующее усиление окислительно-восстановительных процессов, для ускоренного течения которых необходимо большее количество кислорода.

Эритроцитозы могут быть обусловлены также гормонально-активными опухолями надпочечных желез или их врожденной гиперплазией. Возникновение эритроцитоза при этих заболеваниях объясняется повышенной продукцией гормонов, которые ускоряют эритропоэз путем как непосредственной стимуляции дифференцирования клеток эритроидного ряда, так и усиления процессов синтеза эритропоэтина. Рассмотрим опухоли надпочечниковых желез, которые могут сопровождаться эритроцитозами. Опухоли (или гиперплазия) коркового слоя: альдостерома – первичный альдостеронизм – синдром Конна (Conn) – опухоль происходит из клубочковой зоны коркового слоя; кортикостерома – синдром Иценко – Кушинга – опухоль из пучковой зоны; андростерома – опухоль из сетчатой зоны; могут быть смешанные опухоли из коркового слоя, например, кортикоандростерома и так далее. Эритроцитозом также могут сопровождаться опухоли мозгового слоя надпочечниковых желез – феохромоцитомы и феохромобластомы, и опухоли из хромаффинной ткани внадпочечникового расположения – параганглиев. Это параганглиома, хемодектома. С эритроцитозом может сочетаться течение опухолей гипофиза, если они сопровождаются усилением его тропных функций и вторичной патологической стимуляцией желез-мишеней. Известно, что андрогены имеют непосредственное стимулирующее влияние на эритропоэз, а поэтому и заболевания, при которых происходит абсолютное или относительное повышение уровня андрогенов, могут сопровождаться эритроцитозом. Это, в первую очередь, гормонально-активные опухоли гонад у мужчин (абсолютное повышение уровня андрогенов), а также опухоли, кисты и туберкулез яичников у женщин (что может сопровождаться относительным повышением уровня андрогенов за счет выключения эстрогенпродуцирующей функции половых желез). Аналогичное происхождение эритроцитоза и в климактерическом периоде у женщин. Следует отметить, что в период климакса, наряду с вышеуказанными явлениями, наблюдается повышение тонуса симпатико-адреналовой системы, что приводит к появлению в крови избытка гуморальных факторов, которые стимулируют эритропоэз, а также вызывают сокращение селезенки и обеспечивают выход депонированных в ней эритроцитов в периферический кровоток.

Среди эндокринных заболеваний эритроцитоз может сопровождать и синдром Пиквика (Pickwickogum). Механизм происхождения эритроцитоза при этом своеобразный: с одной стороны – масса тела превышает нормальную на 100% (ожирение IV степени), что требует дополнительного обеспечения периферических тканей кислородом, а с другой –

наблюдается гиповентиляция легких в результате высокого стояния диафрагмы, замедление частоты дыхания – за счет угнетения дыхательного центра мозга в результате гипоксии. Такая диспропорция между обеспечением кислородом и потребностью в нем и приводит к эритропоэтинзависимой стимуляции эритропоэза и появлению эритроцитоза.

Заболевания сердечно-сосудистой системы также могут сопровождаться эритроцитозом. Это, в первую очередь, все врожденные пороки сердца «синего» типа (триада, тетрада, пентада Фалло, болезнь Эбштейна (Ebstein) и т. д.), когда происходит смешивание артериальной и венозной крови, и другие виды сердечно-сосудистых аномалий (синдромы Тоссиг – Бинга (Taussing – Bing), Тоссиг (Taussing), Тоссиг – Снеллена – Альберса (Taussing – Snellen – Albers), Эйзенменгера (Eisenmenger) и т. д. Эритроцитоз является одним из признаков синдрома Гайсбека (Gaisbock). Заболевания, которые протекают с сердечно-легочной недостаточностью, также могут сопровождаться эритроцитозом. Эритроцитозы при этих заболеваниях получили название «дисциркуляторные».

Выделяют большую группу эритроцитозов, которые обусловлены нецелесообразным стимулированием эритропоэза. Значительное место здесь занимают эритроцитозы, которые возникают в результате местной гипоксии почек, что сопровождается значительной стимуляцией продукции эритропоэтина [2, 9]. «Почечные» эритроцитозы вызывают значительные затруднения в выяснении причины, которая их обусловила. Структура заболеваний почек, которые могут сопровождаться эритроцитозом, очень разнообразна. Это, прежде всего, опухоли почек (доброкачественные и злокачественные), солитарные кисты и поликистоз, гидронефроз, врожденные и приобретенные аномалии почечных артерий (стеноз, гипоплазия, аневризмы), сдавление почечных артерий извне (опухоли почек, гипернефроидный рак, опухоли околопочечного пространства), синдром Форсселя (Forssell). Появление эритроцитоза после трансплантации почки может быть одним из первых лабораторных признаков ее отторжения.

Неадекватные эритроцитозы бывают и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта – при опухолях (гепатокарцинома, опухоли поджелудочной железы, синдром Золлингера – Эллисона (Zollinger – Ellison), синдром Бадда – Хиари (Budd – Chiari), язвенной болезни пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки (в результате повышенной ассимиляции витамина B_{12}). При опухолях поджелудочной железы и печени наблюдается продукция малигнизировавшими клетками гуморальных индукторов эритропоэза.

Часто встречается эритроцитоз при опухолях матки. Происхождение его объясняют гиперпродукцией эритропоэтина малигнизировавшими клетками, а также механическим сдавлением опухолью магистральных сосудов, которые обеспечивают кислородом костный мозг подвздошных костей и костей конечностей.

Туберкулез селезенки, ее опухоли, инфаркт, стеноз сосудов могут быть причиной эритроцитоза. Часто эритроцитоз отмечают на протяжении первого месяца после спленэктомии. Происхождение эритроцитоза при «спленогенных» причинах обусловлено выключением гемолитической функции селезенки.

Эритроцитозы наблюдаются и при опухолях мозга, особенно при гемангиобластоме мозжечка (до 15–18%). С эритроцитозом могут протекать болезнь Гиппеля – Линдау (Hippel – Lindau), синдром Желино (Gelineau), синдром Шарко – Мари (Charcot – Marie).

Эритроцитозы могут иметь и ятрогенное происхождение и быть обусловленными передозировкой препаратов, которые стимулируют эритропоэз (препараты кобальта, марганца, никеля, меди, витамина B_{12} , коамида, глюкокортикоиды, андрогены и т. д.).

Профессиональные вредности могут также вызывать эритроцитоз, например, работы, связанные с обработкой марганцевых руд, профессиональные заболевания – силикоз, антракоз, асбестоз и т. д., вибрационная болезнь. Как видно из приведенного, эритроцитоз является признаком гетерогенных по происхождению заболеваний и состояний.

Наиболее всеобъемлющая этиопатогенетическая классификация эритроцитозов представлена ниже [9].

В зависимости от степени выраженности эритроцитоза – количества циркулирующих эритроцитов в 1 л крови, их делят на: умеренные (количество эритроцитов до $5,99 \times 10^{12}/л$), средней выраженности – $6,0 - 6,99 \times 10^{12}/л$, и очень выраженные – свыше $7,0 \times 10^{12}/л$.

Классификация эритроцитозов

1. Эритроцитозы, обусловленные опухолевой миелопролиферацией.
 - 1.1 Истинная полицитемия.
 - 1.2 Сублейкемический миелоз.
 - 1.3 Синдром Револя (Revol).
2. Стресс-эритроцитозы.
3. Врожденные и семейные эритроцитозы.
 - 3.1 Синдром Нишамена (Nichamin).
4. Относительные эритроцитозы, которые наблюдаются при:
 - 4.1 Состояниях, обусловленных сильным потовыделением.
 - 4.2 Заболеваниях, которые сопровождаются диареей и рвотой.
 - 4.3 Диабетическом кетоацидозе и кетоацидотической коме.
 - 4.4 Заболеваниях, которые сопровождаются выходом жидкой части крови в ткани.
 - 4.5 Ожоговой болезни.
 - 4.6 Некротическо-язвенных изменениях кожи и слизистых оболочек.
 - 4.7 Синдроме Лайела.
5. Абсолютные эритроцитозы.
 - 5.1 Адекватные.
 - 5.1.1 Легочные, обусловленные:
 - 5.1.1.1 Хроническими обструктивными заболеваниями (бронхит, бронхиальная астма).
 - 5.1.1.2 Хроническими необструктивными заболеваниями легких.
 - 5.1.1.3 Облитерацией плевральных полостей.
 - 5.1.1.4 Экссудативными плевритами.
 - 5.1.1.5 Опухолями легких.
 - 5.1.1.6 Резекцией легких.
 - 5.1.1.7 Силикозом.
 - 5.1.1.8 Антракозом.

- 5.1.1.9. Асбестозом.
- 5.1.1.10. Склерозом системы легочной артерии (синдром Aerza – Arrillag).
- 5.1.1.11. Диффузным прогрессирующим межзачаточным фиброзом легких (синдром Hamman – Rich).
- 5.1.1.12. Грубыми деформациями грудной клетки (врожденными, приобретенными).
- 5.1.2. Эритроцитозы в результате нарушения транспорта и высвобождения кислорода.
- 5.1.2.1. Наследственные метгемоглобинемии.
- 5.1.2.1.1. Синдром Гибсона (Gibson).
- 5.1.2.1.2. Гемоглобинозы M.
- 5.1.2.1.3. Дефект или отсутствие метгемоглобинредуктазы эритроцитов.
- 5.1.2.2. Дефицит дифосфоглицератмутаза.
- 5.1.2.3. Приобретенные метгемоглобинемии и гемоглобинопатии.
- 5.1.2.3.1. Медикаментозные.
- 5.1.2.3.2. Обусловленные действием бытовой химии.
- 5.1.2.3.3. Обусловленные карбоксигемоглобинемией.
- 5.1.2.3.4. Обусловленные гликозилированием гемоглобина.
- 5.1.3. Эндокринные эритроцитозы, обусловленные:
- 5.1.3.1. Гормонально-активными опухолями или гиперплазией надпочечниковых желез.
- 5.1.3.1.1. Опухоли коркового слоя.
- 5.1.3.1.1.1. Альдостерома – синдром Конна (Conn).
- 5.1.3.1.1.2. Альдостерома – синдром Барттера (Bartter).
- 5.1.3.1.1.3. Кортикостерома – синдром Иценко – Кушинга.
- 5.1.3.1.1.4. Андростерома.
- 5.1.3.1.1.5. Смешанные опухоли.
- 5.1.3.1.2. Опухоли мозгового слоя.
- 5.1.3.1.2.1. Феохромоцитомы.
- 5.1.3.1.2.2. Феохромобластомы.
- 5.1.3.2. Гормонально-активными опухолями вненадпочечниковой хромаффинной ткани.
- 5.1.3.2.1. Параганглиома.
- 5.1.3.2.2. Хемодектома.
- 5.1.3.3. Опухолями гипофиза.
- 5.1.3.3.1. Синдром Нельсона (Nelson).
- 5.1.3.4. Абсолютным или относительным повышением уровня андрогенов.
- 5.1.3.4.1. Опухоли гонад у мужчин.
- 5.1.3.4.2. Опухоли яичников.
- 5.1.3.4.3. Кисты яичников.
- 5.1.3.4.4. Туберкулез яичников.
- 5.1.3.4.5. Климактерический период у женщин.
- 5.1.3.5. Ожирением (синдром Пиквика (Pickwickorum)).
- 5.1.3.6. Заболеваниями щитовидной железы.
- 5.1.3.6.1. Диффузный токсический зоб.
- 5.1.3.6.2. Токсическая аденома.

- 5.1.3.6.3. Смешанный токсический зоб.
- 5.1.3.6.4. Рак щитовидной железы с тиреотоксикозом.
- 5.1.4. Врожденные пороки «синего» типа.
- 5.1.4.1. Синдром Тоссиг – Бинга (Taussig – Bing).
- 5.1.4.2. Синдром Тоссиг (Taussig).
- 5.1.4.3. Синдром Тоссиг – Снелла – Альберса (Taussig – Snella – Albers).
- 5.1.4.4. Синдром Эйзенменгера (Eisenmenger).
- 5.1.4.5. Триада, тетрада, пентада Фалло.
- 5.1.4.6. Синдром Эбштейна (Ebstein).
- 5.1.4.7. Синдром Гайсбека (Gaisbock).
- 5.1.4.8. Дисциркуляторные эритроцитозы при хронической сердечно-сосудистой недостаточности.
- 5.1.4.9. Сердечно-легочная недостаточность.
- 5.2. Неадекватные.
- 5.2.1. «Почечные» эритроцитозы.
- 5.2.1.1. Опухоли почек.
- 5.2.1.2. Поликистоз.
- 5.2.1.3. Гидронефроз.
- 5.2.1.4. Врожденные и приобретенные аномалии почечных артерий.
- 5.2.1.4.1. Стеноз.
- 5.2.1.4.2. Атеросклеротический стеноз.
- 5.2.1.4.3. Гипоплазия.
- 5.2.1.4.4. Аневризма.
- 5.2.1.4.5. Сдавление почечных артерий извне.
- 5.2.1.4.6. Паранефрит.
- 5.2.1.4.7. Посттрансплантационный почечный эритроцитоз.
- 5.2.1.4.8. Синдром Форселля (Forsell).
- 5.2.1.4.9. Гиперплазия юкстагломерулярного аппарата почек.
- 5.2.2. При заболеваниях органов пищеварения.
- 5.2.2.1. Гепатокарцинома.
- 5.2.2.2. Синдром Бадда – Хиари (Budd – Chiari).
- 5.2.2.3. Рак поджелудочной железы.
- 5.2.2.4. Язвенная болезнь пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки.
- 5.2.2.5. Синдром Золлингера – Эллисона (Zollinger – Ellison).
- 5.2.3. При опухолях матки и ее фиброматозном поражении.
- 5.2.4. Спленогенные эритроцитозы.
- 5.2.4.1. Туберкулез селезенки.
- 5.2.4.2. Опухоли селезенки.
- 5.2.4.3. Инфаркт селезенки.
- 5.2.4.4. Стеноз сосудов селезенки.
- 5.2.4.5. После спленэктомии.
- 5.2.5. Эритроцитозы при опухолях мозга.
- 5.2.5.1. Гемангиобластома мозжечка.
- 5.2.5.2. Болезнь Гиппель – Линдау (Hippel – Lindau).
- 5.2.6. Эритроцитозы при неврологических заболеваниях.
- 5.2.6.1. Синдром Желино (Gelineau).
- 5.2.6.2. Синдром Шарко – Мари (Charcot – Marie).
- 5.2.7. Ятрогенные эритроцитозы.

- 5.2.7.1. Передозировка витамина В₁₂.
- 5.2.7.2. Передозировка препаратов, которые содержат марганец, никель, цинк, кобальт.
- 5.2.7.3. Передозировка глюкокортикоидов, андрогенов и т. д.
- 5.2.8. «Профессиональные» эритроцитозы при:
 - 5.2.8.1. Обработке марганцевых руд.
 - 5.2.8.2. Асбестозе, антракозе, силикозе и т. д.
 - 5.2.8.3. Вибрационной болезни.
 - 5.2.8.4. У работников-кессонщиков.
 - 5.2.8.5. У пилотов.
- 5.2.9. Облитерирующий эндартериит и атеросклероз магистральных сосудов.

Диагностика. Как видно из представленных выше данных, эритроцитоз является как диагностической, так и дифференциально-диагностической проблемой [2, 4, 23, 25, 26]. Актуальность ее станет более очевидной, если заметить, что для устранения симптоматического эритроцитоза (СЭ) достаточно повлиять на причину, которая обусловила его, в то время как для лечения миелопролиферативных заболеваний, в частности ИП, применяют цитостатические препараты, которые имеют мутагенное действие [14, 23, 27].

Согласно рекомендациям ВОЗ (2008) диагноз ИП может быть верифицирован только на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей, среди которых ведущим диагностическим критерием является показатель содержания гемоглобина у женщин более 165 г/л и у мужчин более 185 г/л [21].

Британский комитет по стандартизации в гематологии (British Committee for Standards in Haematology – BCSH) рекомендует в случае с пограничными значениями гемоглобина – как диагностический критерий ИП учитывать показатель гематокрита: у женщин более 48%, а у мужчин более 52% [20]. В то же время известно, что показатели концентрации гемоглобина и гематокрита определяются объемом циркулирующих эритроцитов (ОЦЭ) и объемом циркулирующей плазмы (ОЦП). Определение ОЦЭ позволяет судить об абсолютном или относительном эритроцитозе. В случае последнего наблюдается уменьшение ОЦП, а причиной, как правило, является обезвоживание организма. При проведении дифференциальной диагностики ИП и симптоматических эритроцитозов (СЭ), вызванных избыточной продукцией эритропоэтина (ЭПО), следует помнить, что при ИП показатель ОЦП часто бывает повышен, а снижение показателя содержания гемоглобина может наблюдаться и при абсолютном эритроцитозе.

Известно, что в 2013 г. предложены новые диагностические критерии ИП [20]. В отличие от диагностических критериев ИП 2008 г. существенной поправкой является снижение порога диагностического значения показателя уровня гемоглобина (менее 165 г/л у мужчин, менее 160 г/л у женщин против предложенных в 2008 г. менее 185 г/л у мужчин, менее 165 г/л у женщин). Кроме этого предложен показатель гематокрита как дополнительный критерий для оценки ОЦЭ. По мнению T. Burbui et al. (2014), при сравнении критериев ВОЗ, основанных на показателе концентрации гемоглобина, и пересмотренных критериев BCSH,

видно, что критерии BCSH более специфичны для диагностики ИП. Авторы предположили, что показатель гематокрита более специфичен как индикатор повышения ОЦЭ, чем показатель концентрации гемоглобина. У ряда пациентов с мутацией JAK2V617F, гистологической картиной ИП в трепанобиоптате КМ (расширение трех ростков кроветворения в разных соотношениях – панцитоз) лабораторные признаки, в частности содержание гемоглобина и гематокрит, могут не соответствовать диагностическим критериям ВОЗ 2008 г. для ИП [26].

При СЭ всегда наблюдается эритропоэтинзависимое стимулирование эритропоэза, в то время как эритроцитоз при ИП отображает клональное миелопролиферативное заболевание; и уровень эритропоэтина в плазме крови в начальных стадиях развития этого заболевания может также стать диагностическим критерием [9, 14]. По мере нарастания эритроцитоза развивается дисциркуляторная гипоксия тканей, прежде всего, эритропоэтинпродуцирующих, поэтому и диагностическое значение этого показателя уменьшается. В норме содержание эритропоэтина в сыворотке крови составляет 5–36 Ед/л.

Определение ряда морфологических и функциональных особенностей клеток периферической крови и продуктов их жизнедеятельности может значительно облегчить дифференциальную диагностику СЭ и ИП. Так, о ИП можно судить по абсолютному увеличению количества базофилов (окраска акриловым синим) и уменьшению абсолютного количества лимфоцитов, но переоценивать значение этих изменений для диагностики не следует.

Несомненно важным звеном дифференциальной диагностики эритроцитозов является изучение культуры эритроидного ростка *in vitro*. Рост ее без прибавления эритропоэтина наблюдают при ИП, в то время как при СЭ он отрицательный.

Важное значение в решении диагностических проблем, связанных с эритроцитозами, имеет трепанобиопсия подвздошных костей с последующим исследованием костного мозга. ИП морфологически может быть идентифицирована как панмиелоз (трехростковая гиперплазия костного мозга); в виде гиперплазии эритроидного и гранулоцитарного ростков; гиперплазии эритроцитарного и мегакариоцитарного ростков; изолированной гиперплазии эритроцитарного ростка. Но следует заметить, что при достоверной ИП могут и отсутствовать типичные изменения в трепанате (возможно попадание в морфологически неизменный участок костного мозга) [12]. Выявление коллагенового или ретикулинового миелофиброза свидетельствует в пользу ИП. Дополнительную информацию может дать и окраска срезов костного мозга на железо. Уменьшение его запасов характерно для ИП [9, 14].

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга при ИП, в отличие от СЭ, позволяет выявить хромосомные aberrации, а биохимическое – мутантные клетки с одним типом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у пациентов, гетерозиготных по данному ферменту. Культивирование (*in vitro*) миелокариоцитов с добавлением эритропоэтина у пациентов с ИП вызывает рост клеток, которые имеют оба типа этого фермента. Такие данные позволяют утверждать, что при ИП среди клеток костного мозга есть два клона: один нормальный, другой мутантный, причем мутантный в процессе прогрессирования болезни подавляет нормальный

и становится доминирующим. Таким образом, трепанобиопсия является существенным методом в разграничении лейкомиического процесса и реактивных нарушений красного роста кроветворения.

Для ИП характерно сочетание тромбогенных осложнений и кровоточивости [22–24, 29].

Лечение. Лечение СЭ сводится к устранению причины, которая их обусловила, а ИП – к применению специальных схем химиотерапии и кровопусканий [9, 14, 19]. Кровопускания при эритроцитозах не являются патогенетически обоснованным методом лечения, но если эритроцитоз выраженный и угрожает развитием тромбоэмболических осложнений, то сначала следует применить терапию, направленную на улучшение реологических свойств крови, а потом на фоне введения физиологического раствора провести гемозекфузию в условиях стационара. В случаях злокачественного течения СЭ, особенно на фоне заболеваний, которые сопровождаются аутоиммунными механизмами развития, показано назначение глюкокортикоидов и малых доз цитостатиков (с одной стороны, для подавления миелолиферации, с другой – как иммуносупрессанта).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эритроцитоз является актуальной дифференциально-диагностической проблемой современной медицины, поскольку нельзя назвать такую профессию в медицинской практике, специалисты которой не сталкивались бы с ним ежедневно.

■ ЛИТЕРАТУРА

- Ang S.O., Chen H., Gordeuk V.R. (2002) Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. *Blood Cells Mol. Dis.*, vol. 28, no 1, pp. 57–62.
- Bajdurin S. (2018) *Klinicheskaja gematologija: rukovodstvo dlja vrachej* [Clinical hematology: guide for physicians]. Karaganda: «АКНУР», 400 p.
- Barbui T. (2004) The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural prospective of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? *Semin. Hematol.*, vol. 41, no 1, pp. 15–17.
- Campbell P.J., Green A.R. (2006) The myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no 23, pp. 2452–2466.
- Finazzi G., Barbui T. (2007) How to treat patients with polycythemia vera. *Blood*, vol. 109, no 12, pp. 5104–5111.
- Finazzi G., Barbui T. (2007) The treatment of polycythemia vera. *Intern. Emerg. Med.*, no 2, pp. 13–18.
- Finazzi G., Caruso V., Marchioli R. (2005) Acute leukemia in polycythemia vera: a analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*, vol. 105, no 7, pp. 2664–2670.
- Gaidukova S., Bubluy Yu. (2016) Klinichne znachennja vyznachennja vmistu 2,3-dyfosfoglizernovoi kysloty v erytrozytah hvorych na spravnzju polycytemiyu [The clinical significance of defining the level of 2,3-diphosphoglycerin acid contents in erythrocytes of patients with polycythemia vera]. *Family medicine*, no 3 (65), pp. 153–155.
- Gaidukova S., Tkachenko O., Bubluy Yu. (2013) Erytroцитоз – jak dyferenzijno-dsagnostychna problema v klinichnij praktyzi [Erythrocytosis as a differential diagnostic problem in clinical practice]. *Zdorov'ja suspil'stva / The health of society*, no 2, pp. 58–67.
- Gaidukova S., Tkachenko E., Bubluy Yu. (2016) Free heparin blood plasma of patients with true polycythemia and incidence of neurological cerebral symptoms. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*, vol. 1, no 2, pp. 47–57.
- Gaidukova S., Tkachenko E., Bubluy Yu. (2018) Vlijaet li sodержanie svobodnyh frakzij biogenynyh aminjv na chastotu nevrologicheskikh obshemozgovykh simptomov pri istinnoj polizitemii I simptomaticheskikh eritroцитозах? [Does the content of free fractions of biogenic amines in the blood plasma affect the frequency of neurologic general cerebral symptoms in true polycythemia and symptomatic erythrocytosis?]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*, vol. 4, no 3, pp. 331–338.
- Gaidukova S., Syvak L. (2014) Osobennosti kostnomozgovogo krovetvorenija pri istinnoj polizitemii v eritremicheskoj stadii [Peculiarities of bone marrow hemopoiesis in erythremic stage of polycythemia vera]. *Family medicine*, no 5 (55), pp. 62–63.
- Gordeuk V., Sergejeva A., Miasnikova G. (2004) Congenital disorder of oxygen sensing: association of the homozygous Chuvash polycythemia VHL mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors. *Blood*, vol. 103, no 6, pp. 3924–3932.
- Greer J.P., Arber D.A., Glader B. (ed.) (2014) *Wintrobe's clinical hematology 13th ed.*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2278 p.
- Hodges V., Rainey S., Lappin T. (2007) Pathophysiology of anemia and erythrocytosis. *Critical Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 64, pp. 139–158.
- Kuzubova N., Privalova E., Titova O., Egorova N. (2013) Simptomaticheskij eritroцитоз i anemija pri khronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkich [Symptomatic erythrocytosis and anemia in chronic obstructive pulmonary disease]. *Vrach*, no 2, pp. 29–31.
- Osler W. (1903) Chronic cyanosis, with polycythemia and enlarged spleen: a new clinical entity. *Am. J. Med. Sci.*, vol. 126, pp. 187–201.
- Rukavitsin O. (ed.) (2015) *Gematologija: nazional'noe rukovodstvo* [Hematology: national guide]. Moscow: Izdatel'skaja gruppa "GEOTAR-Media", 776 p.
- Sergejeva A., Levina A., Mamukova Yu., Romanova E., Nesterenko V. (2006) Uroven' gomezisteina i endotelina u bol'nykh semejnym erytroцитозом Chuvashskoj nazional'nosti [Level of homocystein and endothelin in Chuvash patients with familial erythrocytosis]. *Gematol. i transfusiol.*, vol. 51, no 5, pp. 16–19.
- Silver R.T., Chow W., Orazi A., Arles S.P., Goldsmit S.J. (2013) Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis. *Blood*, vol. 122, pp. 1881–1886.
- Silver R.T., Chow W., Vandris K., Tam I., Narajan A., De Sancho M., Orazi A., Goldsmit S.J. (2011) Prospective evaluation of the World Health Organization criteria for the diagnosis of polycythemia vera. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, vol. 118, abstract 3837.
- Spivak J.L. (2010) Narrative review: thrombosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: the phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Ann. Intern. Med.*, vol. 152, pp. 300–306.
- Spivak J.L. (2002) Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood*, vol. 100, no 13, pp. 4272–4290.
- Vannucchi A.M. (2010) Insights into pathogenesis and management of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Intern. Emerg. Med.*, no 5, pp. 177–184.
- Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Tefferi A. (2009) Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J. Clin.*, vol. 59, no 3, pp. 171–191.
- Vardiman J.W., Thiele J., Arber D. A., Brunning R. D., Borowitz M. J., Porwit A., Harris N.L., Le Beau M.M., Hellstrom-Lindberg E., Tefferi A., Bloomfield C.D. (2008) The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood*, vol. 114, no 5, pp. 937–951.
- Vatutin N., Taradin G., Bakhteeva T., Kalinkina N., Sklyannaya E. (2012) Istinnaya polycytemiya: sovremennye predstavleniya o patogeneze [True polycythemia: current views of pathogenesis]. *Klinicheskaya medizyna*, no 8, pp. 24–31.
- Vaquez L.H. (1892) Sur une forme special de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistence. *C.R. Soc. Biol.*, vol. 44, pp. 384–388.
- Vydyborets S. (2015) Suchasnyi pogljad na patogeneze rozvytku trombozov u hvoryh z Ph-negatyvnymy mieloproliferatyvnymy novoutvorennyjamy [Modern view of pathogenesis of thrombosis in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms]. *Family medicine*, no 1 (57), pp. 59–62.
- Vydyborets S., Kucher O., Sergienko O. (2013) Klinichne znachennja zmin pokaznyka chvydkosti zsidannja erythrocytiv (lekzija) [Clinical significance of changes in erythrocyte sedimentation rate (lecture)]. *Zdorov'ja suspil'stva / The health of society*, no 2, pp. 85–92.

Поступила /Received: 25.03.2019
Контакты/Contacts: vydyborets57@gmail.com