

УДК 616.155.191-07-08

ЭРИТРОЦИТОЗ – КАК ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Гайдукова С. М., доктор медицинских наук, профессор

Ткаченко Е. В., доктор медицинских наук, профессор

Бублий Ю. С.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика
(Киев, Украина)

Резюме. Изложены представления об этиологии, патогенезе, диагностике, дифференциальной диагностике и лечении эритроцитозов. Особенные акценты сделаны на вопросах лабораторной диагностики.

Ключевые слова: эритроцитоз, этиология, патогенез, диагностика, дифференциальная диагностика.

Резюме. Викладено уявлення про етіологію, патогенез, діагностику, диференційну діагностику та лікування еритроцитозів. Особливі акценти зроблено на питаннях лабораторної діагностики.

Ключові слова: еритроцитоз, етіологія, патогенез, діагностика, диференційна діагностика.

Summary. The modern sights on etiology, pathogeneses, diagnosis, differential diagnosis and treatment of erythrocytosis are described. The special attention was paid to their laboratory diagnosis.

Key words: erythrocytosis, etiology, pathogeneses, diagnosis, differential diagnosis.

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. Лабораторными признаками эритроцитоза является увеличение количества эритроцитов в периферической крови свыше $5,0 \times 10^{12}/\text{л}$ у женщин и более $5,5 \times 10^{12}/\text{л}$ 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 ($2,9 \pm 13,14$).

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 патологического процесса, обусловленного избыточной продукцией факторов стимуляции эритропоэза, сгущения крови при обезвоживании, экзогенной стимуляции эритропоэза и [1, 5, 8, 9].

Из заболеваний системы крови – эритроцитоз свойственен для истинной полицитемии, эритроцитемической фазы сублейкемического миелома и синдрома Револя (Revol). 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.

Отдельно следует выделить группу так называемых стесс-эритроцитозов, которые обусловлены выходом эритроцитов из депо. Психо-эмоциональное 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.

Описаны случаи наследственных эритроцитозов. Наследственные и семейные эритроцитозы наблюдаются среди коренных жителей Якутии-Сохи, народов Крайнего Севера, Чукотки, Аляски. Их происхождение связывают с рецессивным путем наследования. Однако, вполне возможно, что они могут быть обусловлены определенными народными традициями питания, минералогическими особенностями территории проживания народов и т. д..

Эритроцитозы, которые обусловлены обезвоживанием или выходом воды из сосудистого русла в ткани, называют относительными или гемоконцентрационными. Так, эритроцитозы, обусловлены гиповолемией, наблюдаются при потере воды организмом вследствие: сильного потовыделения (работа возле мартена, на прокатных станах, пребывании в пустыне без воды, при инфекционных заболеваниях и т. д.), диарее и рвоте (острые панкреатиты, обострение гастритов и язвенной болезни, объемных процессах мозга, инфекционных заболеваниях с поражением пищеварительного тракта и так далее); кетоацидоза у больных сахарным диабетом, массивных ожогах, некротически-язвенных изменениях кожи и т. д.

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 исключения гемолитической функции селезенки, чрезмерной продукции гуморальных факторов, которые стимулируют эритропоэз без физиологической потребности в этом — это нецелесообразные или неадекватные абсолютные эритроцитозы.

Рассмотрим целесообразные абсолютные эритроцитозы. Наиболее частой причиной, которая может их вызвать, является группа заболеваний дыхательной системы [2]. Это, так называемые, “легочные” эритроцитозы. Они возникают тогда, когда нарушается оксигенация крови в легких и развивается 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 больных хроническими необструктивными заболеваниями легких, если последние сопровождаются грубыми структурными изменениями бронхолегочной системы и истощением компенсаторных механизмов поддержки гомеостаза. Так, пневмосклероз и эмфизема являются спутниками большинства случаев заболеваний хроническими неспецифическими заболеваниями легких, а утолщение альвеолярно-капиллярных мембран, образование соединительно-тканых 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, силикозе, асбестозе, антракозе, склеротических изменениях легочной артерии и ее ветвей (синдром Аерса-Ариллага (Ayerza-Arrillag) и синдроме Хеммена-Рича (Hamman-Rich)- диффузном прогрессирующем межочечном фиброзе легких.

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

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 М — 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.

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. Следует остановиться на приобретенной гемоглобинопатии — гликозилированном гемоглобине, который образуется в результате неферментативного гликозилирования у больных сахарным диабетом и имеет повышенное сродство к кислороду. При уровне гликемии, которая стойко превышает 10 ммоль/л содержание гликозилированного гемоглобина может достигать 13-15% от общего количества, а если учитывать, что газообмен у больных сахарным диабетом осуществляется в условиях повреждения структур эндотелия сосудов, то будет очевидной вероятность возникновения умеренного эритроцитоза у таких больных (см. отдельно механизм возникновения гемоконцентрационного эритроцитоза при кетоацидозе) [3].

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 злосное курение, как правило, сопровождается хроническим бронхитом “курильщика”. Появление эритроцитоза более вероятно, если эту вредную привычку имеет человек с избыточным весом и хроническими заболеваниями легких.

Значительное место в структуре целесообразных (адекватных) эритроцитозов занимают эритроцитозы эндокринного происхождения. 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 больных токсическими формами зобов (токсическая аденома, диффузный токсический зоб, смешанный зоб с тиреотоксикозом), 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, кортикоадростерома и так далее. Эритроцитозом также могут сопровождаться опухоли мозгового слоя надпочечниковых желез — феохромоцитома и феохромобластома, и опухоли из хромафинной ткани вненадпочечникового 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 исключения 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 симпатoadреналовой 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 (Pickwickorum). 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 появлением 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”.

Эритроцитоз как закономерное явление возникает в условиях высокогорья. Интермиттирующего характера эритроцитоз может наблюдаться у лиц, выполняющих кессонные работы, а также у пилотов.

Выделяют группу эритроцитозов, которые обусловлены нецелесообразным стимулированием эритропоэза. Значительное место здесь занимают эритроцитозы, которые возникают в результате локальной гипоксии почек, что сопровождается значительной

стимуляцией продукции эритропоэтина. “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 (опухолы 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 Цоллингера-Эллисона (Zollinger-Ellison), синдром Бадда-Хиари (Budd-Chiari), язвенной болезни пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки (в результате повышенной ассимиляции витамина В₁₂). 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 исключением гемолитической функции селезенки.

Эритроцитозы наблюдаются и при опухолях мозга, особенно при гемангиобластоме мозжечка (до 15-18%). С эритроцитозом могут протекать болезнь Гиппель-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 В₁₂, 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.

Приводим этиопатогенетическую классификацию эритроцитозов (табл. 1).

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

Таблица 1

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. Целесообразные

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. Азбестозом
- 5.1.1.10. Склерозом системы легочной артерии (синдром Aerza-Arrillag)
- 5.1.1.11. Диффузным прогрессирующим межочечным 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 М
 - 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 гликозиллированием 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 Барртера (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. Феохромоцитома
 - 5.1.3.1.2.2. Феохромобластома
 - 5.1.3.2. Гормонально-активные опухоли внадпочечниковой хромоаффинной ткани
 - 5.1.3.2.1. Параганглиома
 - 5.1.3.2.2. Хемодектома
 - 5.1.3.3. Опухоли гипофиза
 - 5.1.3.3.1. Синдром Нельсона (Nelson)
 - 5.1.3.4. Абсолютное или относительное повышение 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. Нецелесообразные**
 - 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 Форселя (Forssell)
 - 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 Цоллингера-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. Передозирование глюкокортикоидов, андрогенов и т. д.

5.2.8. “Профессиональные” эритроцитозы при:

- 5.2.8.1. Обработка марганцевых руд
- 5.2.8.2. Азбестоз, антракоз, силикоз и т. д.
- 5.2.8.3. Вибрационная болезнь
- 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 приведенных выше данных, эритроцитоз является как диагностической, так и дифференциально-диагностической проблемой. Актуальность ее станет более очевидной, если заметить, что для устранения симптоматического эритроцитоза достаточно повлиять на причину, которая обусловила его, в то время как для лечения миелопролиферативных заболеваний, и, в частности, истинной полицитемии, применяют цитостатические препараты, которые имеют мутагенное действие.

При выявлении эритроцитоза в анализе крови больного рекомендуем, прежде всего, убедиться в постоянном его характере, это позволяет иногда предупредить назначение неоправданных исследований, часто дорогостоящих. Следует проследить динамику показателей красной крови на фоне гемограммы на протяжении недели, назначая три анализа крови с интервалом 2-3 дня, чтобы исключить или подтвердить наличие стресс-эритроцитоза. При постоянном характере эритроцитоза следует продолжать диагностический поиск.

Общепотребляемыми критериями дифференциальной диагностики истинной полицитемии и симптоматических эритроцитозов являются критерии, разработанные и предложенные ВОЗ (2008), они позволяют комплексно подойти к диагностике и учитывают результаты ряда исследований (см. табл. 2). Открытие в 2005 г. мутации JAK2V617F является наиболее важным достижением в понимании патогенетических механизмов развития миелопролиферативных новообразований (МПН) [4-9].

В патогенезе истинной полицитемии выделяют два ключевые аспекты: клональную природу заболевания и эритропоэтиннезависимый эритроидный рост. При этом биологической чертой считают гиперчувствительность к цитокинам, таким как эритропоэтин, интерлейкин 3 и фактор стволовых клеток, что обеспечивает возможность клеткам-предшественницам эритроидного ряда пролиферировать и дифференцироваться при отсутствии эритропоэтина (так называемые эндогенные эритроидные колонии - ЭЭК) [1]. Наличие ЭЭК является одним из дополнительных критериев ВОЗ, которые рекомендованы для диагностики ИП.

Таблица 2

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИП РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ВОЗ (2008)

Большие критерии

1. Уровень гемоглобина более 185 г/л у мужчин и более 165 г/л у женщин.
2. Наличие мутации JAK2V617F или сравнимой мутации.

Малые критерии

1. Трехлинейная миелопролиферация костного мозга.
2. Субнормальный уровень сывороточного эритропоэтина.
3. Рост эндогенных эритроидных колоний *in vitro*.

Диагноз истинной полицитемии правомочен при наличии двух признаков больших критериев и одного из малых, или сочетании двух признаков из малых критериев из первым из больших. В.

При симптоматических эритроцитозах всегда наблюдается эритропоэтинзависимое стимулирование эритропоэза, в то время как эритроцитоз при истинной полицитемии отображает клональное миелопролиферативное новообразование; и уровень эритропоэтина в

плазме крови в начальных стадиях развития этого заболевания может также стать диагностическим критерием [1, 4-9]. 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 симптоматических эритроцитозов и истинной полицитемии. Так, о полицитемии 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 истинной полицитемии, в то время как при симптоматических эритроцитозах он отрицательный.

Важное значение в решении диагностических проблем, связанных с эритроцитозами, имеет трепанобиопсия подвздошных костей с последующим исследованием костного мозга. Истинная полицитемия 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 истинной полицитемии могут и отсутствовать типичные изменения в трепанате (возможно попадание в морфологически неизмененный участок костного мозга) [1]. Выявление коллагенового или ретикулинового миелофиброза свидетельствует в пользу истинной полицитемии. Дополнительную информацию может дать и окраска срезов костного мозга на железо. Уменьшение его запасов характерно для истинной полицитемии [1, 8, 9].

Биохимическое исследование клеток костного мозга при истинной полицитемии, в отличие от симптоматических эритроцитозов, позволяет выявить мутантные клетки с одним типом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у пациентов, гетерозиготных по данному ферменту. Культивирование (*in vitro*) миелокариоцитов с прибавлением эритропоэтина у больных истинной полицитемией вызывает рост клеток, которые имеют оба типа этого фермента. Такие данные позволяют утверждать, что при истинной полицитемии 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 от реактивных нарушений красного ростка кроветворения.

Лечение. Лечение симптоматических эритроцитозов сводится к устранению причины, которая их обусловила, а истинной полицитемии — к применению специальных схем химиотерапии и кровопусканий. Кровопускания при эритроцитозах не являются патогенетически обоснованным методом лечения, но, если эритроцитоз выраженный и угрожает развитием тромбозомболических осложнений, то сначала следует применить терапию, направленную на улучшение реологических свойств крови (реополиглюкин, трентал, пентоксифиллин, курантил, агапурин и т. д.), а потом, на фоне введения физиологического раствора, провести гемоэксфузию в условиях стационара. В случаях злокачественного течения симптоматического эритроцитоза, особенно на фоне заболеваний, которые сопровождаются аутоиммунными механизмами развития, показано назначение глюкокортикоидов и малых доз цитостатиков (с одной стороны — для подавления миелопролиферации, с другой — как иммуносупрессанта).

Таким образом, эритроцитоз является актуальной диагностической проблемой современной медицины, поскольку нельзя назвать такую отрасль медицинской практики, специалисты которой не сталкивались бы с ним в ежедневной практике.

Литература

1. Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Бахтеева Т. Д. и др. Истинная полицитемия: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении. *Клин. медицина.* 2012; 8: 24-31.
2. Кузубова Н., Привалова Е., Титова О. и др.. Симптоматический эритроцитоз и анемия при хронической обструктивной болезни легких. *Врач.* 2013, 2: 29-31.
3. Титов В. Н., Хохлова Н.В., Ширяева Ю. К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе. *Клин. медицина.* 2013; 3: 15-24.
4. Baffert F., Regnier C. H., De Pover A. et al. Potent and selective inhibition of polycythemia by the quinoline JAK2 inhibitor NVP-BSK805. *Mol. Cancer Ther.* 2010; 9 (7): 1945 – 1955.
5. Barosi G., Mesa R. A., Thiele J. et al. Proposed criteria for the diagnosis of post- polycythemia vera and post-essential myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Leukemia* 2008; 22: 437-438.
6. Pieri L., Bogani C., Guglielmelli P. et al. The JAK2 V617F mutation induce constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patient with polycythemia vera. *Haematologica* 2009; 94 (11): 1537 – 1545.
7. Spivak J. L. Narrative review: thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutation: the phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 300 – 306.
8. Vannucchi A. M. Insights into pathogenesis and management of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Intern. Emerg. Med.* 2010; 5: 177-184.
9. Vannucchi A. M., Guglielmelli P., Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA.Cancer J.Clin.*2009; 59 (3): 171 – 191.