

ОБЗОР

УДК 612.111.2-053.2

**ЭРИТРОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ**

**Тончева К.С., Геращенко Э.Ф., Гостищева Е.В.**

*Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь,  
e-mail: barbariso4ka0@gmail.com, gosti-elena@yandex.ru*

Одним из показателей является количественное определение эритроцитов в периферической крови. Снижение этих форменных элементов, как правило, является признаком такой патологии, как анемия. Однако все чаще в общем анализе крови определяется их повышение, называемое эритроцитозом. В связи с центральной ролью эритроцитов в доставке кислорода к тканям и утилизации углекислого газа в организме, контроль массы эритроцитов на точных уровнях имеет немаловажное клиническое значение как показатель индивидуальной реактивности и резистентности. Анализ литературных данных позволяет отметить, что наличие знаний о референтных значениях эритроцитов у детей и подростков чрезвычайно важно для правильной интерпретации результатов полного анализа крови. Повышение количества эритроцитов крови не всегда свидетельствует о наличии патологии, связанной с избыточной их продукцией в красном костном мозге. Путь фактора HIF играет центральную роль в развитии реакции на гипоксию, поскольку он регулирует экспрессию генов, реагирующих на гипоксию. Мутации в белках на пути HIF могут приводить к эритроцитозу у человека, в том числе и проявляющемуся в детском возрасте.

**Ключевые слова:** эритроцитоз, эритропоэз, гипоксия, фактор, индуцированный гипоксией (hypoxia inducible factor – HIF), дети, периферическая кровь

**ERYTHROCYTOSIS IN CHILDREN**

**Toncheva K.S., Gerashenko E.F., Gostischeva E.V.**

*Medical Academy named after S.I. Georgievskiy Crimean Federal University  
them V.I. Vernadskiy. Simferopol, e-mail: barbariso4ka0@gmail.com, gosti-elena@yandex.ru*

One of these indicators is the quantitative determination of red blood cells in peripheral blood. As a rule, it is a sign of such a pathology as anemia. However, an increase in blood level caused by erythrocytosis. Monitoring the level of red blood cells in the body, monitoring the concentration of red blood cells at points is of no small clinical value as an indicator of individual reactivity and resistance. An analysis of the literature data allows us to note that the presence of knowledge about the reference values of red blood cells in children and adolescents is important for the correct interpretation of the results of a complete blood test. An increase in the number of red blood cells does not always indicate the presence of pathology, as well as their excess production in the red bone marrow. Mutations in proteins along the HIF pathway can lead to erythrocytosis in humans, including those manifested in childhood.

**Keywords:** erythrocytosis, erythropoiesis, hypoxia, hypoxia induced factor (hypoxia inducible factor-HIF), children, peripheral blood

Проведение профилактических осмотров и плановой госпитализации предоставило возможность фиксировать даже самые незначительные отклонения в лабораторных исследованиях, которые в большинстве случаев не сопровождаются клиническими проявлениями. Одним из таких показателей является определение уровня эритроцитов при исследовании периферической крови [1]. Снижение этих форменных элементов в основном является признаком анемического синдрома. Однако все чаще при проведении общего анализа крови определяется повышение их уровня, называемое эритроцитозом [2, 3]. Такое состояние является недооцененным результатом общего анализа крови. Литература, касающаяся определения его этиологии, в частности, с помощью анализа варианта гемоглобина, ограничена. Этот обзор направлен на обсуждение последних данных об этиологии

эритроцитоза, механизмах его развития, а также пагубных последствиях.

Цель исследования: изучить особенности течения и причины эритроцитозов у детей.

**Результаты исследования и их обсуждение**

В связи с центральной ролью эритроцитов в доставке кислорода к тканям и утилизации углекислого газа в организме, контроль массы эритроцитов на точных уровнях имеет немаловажное клиническое значение как показатель индивидуальной реактивности и резистентности. Также, помимо транспорта газов, к функциям эритроцитов относят: адсорбирование и инактивацию токсинов, регуляцию рН крови (гемоглобиновый буфер), участие в свертывании крови и фибринолизе [4, 5]. Сам по себе эритроцитоз в основном не прояв-

ляется какими-либо симптомами, поэтому обнаруживается чаще именно при проведении планового профилактического обследования. Нормальное количество эритроцитов в капиллярной крови непостоянно на протяжении жизни и меняется по мере взросления ребенка. Так, в анализе пуповинной крови оно составляет  $3,9 \cdot 10^{12}$  –  $5,5 \cdot 10^{12}$  клеток/л. В возрасте от 1 до 3 дней –  $4,0 \cdot 10^{12}$ – $6,6 \cdot 10^{12}$  клеток/л. К 1 месяцу количество эритроцитов норме уменьшается до  $3,0 \cdot 10^{12}$ – $5,4 \cdot 10^{12}$  клеток/л. В 2 месяца уже  $2,7 \cdot 10^{12}$ –  $4,9 \cdot 10^{12}$  клеток/л. К полугодовалому возрасту норма эритроцитов составляет  $3,1 \cdot 10^{12}$ –  $4,5 \cdot 10^{12}$  клеток/л. Затем до 12 лет их количество остается относительно постоянным  $3,5 \cdot 10^{12}$ – $5,0 \cdot 10^{12}$  клеток/л. После полового созревания определяются половые различия в составе периферической крови: так у девочек нормальное количество эритроцитов должно составлять  $3,5 \cdot 10^{12}$ – $5,0 \cdot 10^{12}$  клеток/л, в то время как у мальчиков это  $4,1 \cdot 10^{12}$ – $5,5 \cdot 10^{12}$  клеток/л. Недостаточное снабжение кислородом вредно и может привести к гибели клеток, тканей или в конечном итоге даже организма [6, 7]. Чтобы избежать этого, развиваются сложные сердечно-сосудистые, дыхательные и гематологические механизмы. Организм, подвергаясь гипоксии, индуцирует активацию множества клеточных сигнальных путей, участвующих в регуляции метаболизма, обеспечивающего выживание клеток [7–9]. Однако низкий уровень кислорода не оказывает прямого воздействия на кроветворные клетки, но вызывает выработку гликопротеинового гормона эритропоэтина (Еро) почками, который сам по себе стимулирует эритропоэз [10, 11]. Эритропоэз является сложным многоэтапным процессом, в ходе которого предшественники эритроидов энуклеируются и трансформируются в зрелые эритроциты, и в основном осуществляется красным костным мозгом. Однако в ответ на стрессовые ситуации (к числу которых можно отнести анемические состояния, пересадку костного мозга и некоторые другие патологии) эритропоэз распространяется и осуществляется уже и в экстрамедуллярных участках [11–13]. В первую очередь внекостномозговые очаги кроветворения формируются в печени и селезенке, их активность ведет к повышению продукции эритроцитов. К примеру, печень может включаться в продукцию этого гормона после нефрэктомии и в условиях связанных с недостаточностью почек при их поражении и нарушении эндокринной функции почки [14, 15]. Следует также выделить пути альтернативной продукции эритропоэтина в таких компонентах, как

моноциты крови и тканевые макрофаги [16]. Как было показано на мышцах, стрессовый эритропоэз характеризуется массивным самообновлением клеток, формирующих взрывообразные единичные эритроидные клетки, и регулируется дополнительными внешними факторами, такими как гормон стресса кортизол, фактор стволовых клеток и костного морфогенетического белка [17]. У людей аналогичные пути еще не идентифицированы и молекулярная основа также недостаточно хорошо описана. Однако в последнее время сообщалось, что развитию эритробластических островных макрофагов и избыточному эритропоэзу способствует стресс [18]. Транскрипция Еро, в свою очередь, регулируется особым кислород-зависимым образом, с помощью фактора, индуцированного гипоксией (hypoxia inducible factor – HIF). Данный фактор присутствует практически в каждой клетке организма, организуя экспрессию каскада генов, которые позволяют акклиматизироваться к пониженному содержанию кислорода [19]. Среди белков этого семейства выделяют изоформы: HIF1, демонстрирующий повсеместный характер экспрессии и HIF2, обнаруживаемый в ограниченном числе типов клеток, включая эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, гепатоциты, глиальные клетки и интерстициальные клетки почки. Соответственно особенностям локализации, предполагают, что HIF1 представляет собой ответ на острую гипоксию, тогда как HIF2 является преобладающей субъединицей к хроническому воздействию низкого содержания кислорода [19, 20]. Активность HIFα находится под контролем редкого механизма, основанного на стабильности структуры белка и его деградации, определяющейся содержанием кислорода. Сам по себе кислород не увеличивает концентрацию HIF, она более или менее стабильна. Кислород необходим для удаления HIF ферментами пролилгидроксилазного домена HIF, называемыми PHD. PHD гидроксилирует пролин – субъединицы фактора, индуцированного гипоксией, нацеливая последний на деградацию опухолевым супрессором белка фон Гиппеля – Линдау (VHL), тем самым подготавливая его для полиубиквитинирования, что в конечном итоге приводит к протеолитической деградации в убиквитин-протеасомном пути [19–21]. Этот процесс идет постоянно, окисляя и модифицируя HIF, клетка его все время «подъедает», малая концентрация не дает возможности добраться до ядра и активировать нужные гены. В условиях низкого содержания кислорода HIF стабилизируется почти мгновенно и транслируется в ядро, где он

димеризуется с конститутивно экспрессируемой субъединицей HIF и способствует транскрипции генов [20, 21]. Редкие пациенты с эритроцитозом имеют мутации в генах, кодирующих PHD2, HIF-2 и VHL, что делает эти белки критически важными для правильного контроля массы эритроцитов у человека [21]. В 1997 г. Прчхал и его коллеги обнаружили первый тип эритроцитоза, связанный с HIF-путем. Они описали 103 человека из 81 семьи, живущих в Чувашской области в России, с эритроцитозом. Несколько пациентов были детально изучены и показали заметно повышенные уровни гематокрита, сопровождаемые значительно более высокими уровнями ЕРО. Последующие генетические исследования выявили гомозиготную мутацию в гене VHL (C598T, ведущую к замене аминокислоты R200W) у всех пораженных людей. Это привело к снижению родства VHL к гидроксигированной субъединице HIF $\alpha$ , стабильной гиперпродукцией ЕРО, что клинически выражалось эритроцитозом [21, 22]. По этиологии все эритроцитозы подразделяют на первичные и вторичные. В свою очередь первичные классифицируют на приобретенную и наследственную форму. К группе первичных эритроцитозов относят наследственные (семейные) формы, которые обусловлены нарушениями экспрессии генов, клинически проявляющимися повышенной концентрацией эритроцитов и гемоглобина в периферической крови. Избыток эритроцитов определяет повышение вязкости крови, что сопровождается микроциркуляторными расстройствами: кровоточивостью, тромбозами, эмболиями, стазами, сладжами [22, 23]. Особенности течения первичных эритроцитозов обусловлены нарушениями скорости коагуляции и повышенной вязкостью крови, что клинически выражается проявлениями капиллярной кровоточивости и микроциркуляторными расстройствами, в частности в сосудах головного мозга (в редких случаях острого течения проявляется геморрагическим или ишемическим инсультом, при хроническом течении ведет к энцефалопатии, что в целом крайне неблагоприятно сказывается на когнитивном развитии ребенка) [23]. Симптоматика же достаточно неспецифична и проявляется в виде цефалгии, сниженной работоспособности, болезненности в нижних конечностях и в области сердца. При первичных эритроцитозах в общем анализе крови отмечается эритроцитоз, смещение гематокрита в сторону форменных элементов и резкое замедление СОЭ [23, 24]. В разделе первичных приобретенных эритроцитозов отдельно стоит отметить эритремию (синонимы: истинная полицитемия, болезнь Вакеза). Данная пато-

логия относится к числу хронических лейкозов. Спорным остается вопрос об определении возможности наследственной предрасположенности к данному заболеванию, поскольку описаны случаи болезни сразу нескольких человек из одной семьи. В этиологии полицитемии вера, сходно с другими неоплазиями, выступают физические, химические и биологические онкогенные факторы. Воздействие онкогенов ведет к увеличению миелолиферации в кроветворных органах. Это сопровождается усиленной активацией пролиферации эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, что клинически проявляется как полицитемия. У данной группы больных изменяется состав периферической крови в виде эритроцитоза, включая ретикулоцитоз, лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, базофилии, моноцитоза и тромбоцитоза. В конечной стадии заболевания возникает гипоплазия костного мозга со значительным снижением костномозгового кроветворения, что приводит к возникновению панцитопении. При изучении отдельных исследований была отмечена отчетливая интенсификация продукции эритропоэтина как при разноэтиологических гипоксических состояниях, так и при поражении опухолевым процессом печени и почек, что, в свою очередь, может проявляться развитием симптоматического эритроцитоза. По патогенезу эритроцитозы могут быть как абсолютными, так и относительными. Так, абсолютные эритроцитозы проявляются в виде увеличенного содержания красных кровяных телец в периферической крови, что связано с активацией эритропоэза в красном костном мозге, провоцируемое влиянием стимулирующих воздействий гормонального и гуморального генеза. Относительные эритроцитозы отмечаются при нормальной активности эритропоэза, в основе их развития лежит сладж-феномен, характеризующийся сгущением крови [24]. Классификация вторичных абсолютных эритроцитозов основывается на их значимости и патогенетических механизмах развития. Вторичные абсолютные эритроцитозы могут быть гипоксемическими, или компенсаторными, и негипоксемическими. Эритроцитоз при гипоксических состояниях является адаптационной реакцией организма под воздействием патогенного фактора, поэтому его альтернативное название – компенсаторный. К компенсаторным причинам развития эритроцитоза у детей можно отнести следующие:

1. Повышенная физическая нагрузка. Во время повышенных физических нагрузок сердечно-сосудистая система должна обеспечивать поступление субстрата в ра-

ботающую мышцу. Основной функцией эритроцитов при мышечной работе является транспортировка  $O_2$  из легких в ткани и доставка метаболически продуцируемого  $CO_2$  в легкие для выдоха. Гемоглобин также способствует буферной способности крови, а высвобождение АТФ и NO из эритроцитов способствует вазодилатации и улучшает приток крови к работающей мышце. Эти функции требуют адекватного количества эритроцитов в кровообращении. Это объясняет повышение уровня эритропоэза как компенсаторной функции для потребления большего количества  $O_2$ .

2. Недостаточное потребление или потеря жидкости. Под действием недостаточного содержания воды в эритроците он претерпевает морфологические изменения. Это провоцирует эритропоэз, что приводит к повышению их уровня в периферической крови.

3. Заболевания дыхательной системы. Хроническое заболевание легких может вызвать хроническую гипоксемию и привести к повышению эритроцитов в крови. Значительно ухудшить вентиляцию легких и тем самым вызвать эритроцитоз может также ожирение тяжелой степени (синдром Пиквика). В таких условиях гемоглобин не может быть достаточно насыщен  $O_2$ , что приводит к возникновению гипоксии в тканях.

4. Заболевания сердечно-сосудистой системы. Постоянное увеличение эритроцитов при сердечно-сосудистых заболеваниях объясняется эффективной стимуляцией эритропоэза эритропоэтином, гормоном, секретуемым во время гипоксических явлений.

5. Местность проживания. Еще в 19 в. ученые обнаружили корреляцию между низким атмосферным давлением кислорода и повышенным количеством эритроцитов у людей и животных. Атмосферное давление на уровне моря обеспечивает кислороду легкое прохождение через избирательно проницаемые легочные мембраны в кровь. На больших высотах более низкое давление воздуха затрудняет проникновение кислорода в систему крови. Результатом чего является гипоксия, провоцируя эритропоэз.

6. Пассивное курение. Дети, проживающие в семьях курильщиков, постоянно подвергаются пассивному воздействию табачного дыма, что вызывает гипоксические состояния и стимулирует эритропоэз, что клинически может проявляться эритроцитозом.

7. Ожирение. Считается, что при ожирении чрезмерное отложение липидов ведет к гипертрофии адипоцитов, приводя к гипоксии в белой и бурой жировой ткани. Гипоксия в них стимулирует повышенное

выделение адипоцит-специфического фактора индуцированного гипоксией HIF2 $\alpha$ , что вначале обеспечивает компенсацию, но, характеризуясь эффектами инсулинорезистентности, усиливает ожирение, вызванное ожирением, формируя порочный круг и нарушая метаболическую регуляцию.

Под абсолютным негипоксемическим эритроцитозом следует понимать состояние, не являющееся компенсаторно-приспособительным механизмом, так как обусловлено повышенным синтезом эритропоэтина поврежденными почками. Данное состояние развивается в случае таких патологий, как опухолевые поражения, поликистоз, также может наблюдаться вследствие стеноза почечных артерий, гидронефроза, нефрэктомии и пересадки почки. К числу этиологических факторов, вызывающих вторичные негипоксемические эритроцитозы, относят онкологические заболевания печени, селезенки, сопровождает течение синдрома Иценко – Кушинга, по причине нарастающего стабильно высокого выделения гормонов АКТГ и глюкокортикоидов. Клинические проявления вторичных абсолютных эритроцитозов разнообразны, в значительной мере обусловлены особенностями этиологических факторов и основного заболевания. Тем не менее общими признаками эритроцитозов являются умеренная полицитемическая гиперволемиа, увеличение вязкости крови и гематокрита, повышение артериального давления, развитие гипертрофии миокарда, расстройства микроциркуляции, наличие микротромбоза. В периферической крови отмечаются эритроцитоз, ретикулоцитоз, отсутствуют тромбоцитоз и лейкоцитоз [24, 25].

### Заключение

Растущие знания о генетических и физиологических изменениях в организме ребенка при эритроцитозах требуют фундаментальных изменений в рекомендациях по диагностическому подходу и ведению детей с эритроцитозом. Анализ литературных данных позволяет отметить, что наличие знаний о референтных значениях эритроцитов у детей и подростков чрезвычайно важно для правильной интерпретации результатов полного анализа крови. Повышение количества эритроцитов крови не всегда свидетельствует о наличии патологии, связанной с избыточной их продукцией в красном костном мозге. Путь фактора HIF играет центральную роль в развитии реакции на гипоксию, поскольку он регулирует экспрессию генов, реагирующих на гипоксию. В условиях гипоксии эта посттрансляционная модификация HIF ингибируется,



что стабилизирует ее, и увеличение экспрессии РНК-мессенджера HIF-1 способствует транскрипционной активации генов, в том числе и для ЭПО. Соответственно, достаточный уровень кислорода, не дает проявиться транскрипционной активности. Мутации в белках пути HIF могут приводить к эритроцитозу у человека.

### Список литературы

- Hattangadi S.M., Wong P., Zhang L., Flygare J., Lodish H.F. From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. *Blood*. 2011. No. 24. Vol. 118 P. 6258–6268. DOI: 10.1182/blood-2011-07-356006.
- Шиффман Ф.Дж. Патология физиология крови. М.: Бином, 2009. 446 с.
- Мамаев Н.Н., Рябов С.И. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2008. 608 с.
- Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с.
- Моррисон В.В., Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Общая характеристика типовых реакций красной крови на действие патогенных факторов. Этиология и патогенез эритроцитов // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 6–1. С. 149–152.
- Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах. Т. 2 / Под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. М.: Медиум, 2012. 728 с.
- Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д. Патология физиология. Томск, 2001. 716 с.
- Chauveau A. Absence of CALR mutations in JAK2-negative polycythemia. *Haematologica*. 2017. Vol. 102. № 1. P. 15–16.
- Литвицкий П.Ф. Патология физиология. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 624 с.
- Литвицкий П.Ф. Патология физиология. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 792 с.
- Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. 3-е изд. Москва – Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2011. 368 с.
- Льюис С.М., Бэйн Б., Бэйтс И. Практическая и лабораторная гематология: пер. с англ. / Под ред. А.Г. Румянцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 672 с.
- Ramos P., Casu C., Gardenghi S. Macrophages support pathological erythropoiesis in polycythemia vera and  $\beta$ -thalassemia. *Nat Med*. 2013. No. 4. Vol. 19. P. 437–445.
- Frank S. Lee, Melanie J. Percy. The HIF Pathway and Erythrocytosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2010. Vol. 6. 165 p.
- Sergeeva A., Gordeuk V.R., Tokarev Y.N., Sokol L., Prchal J.F., Prchal J.T. Congenital polycythemia in Chuvashia. *Blood*. 1997. No.6. Vol. 89. P. 2148–2154.
- Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Лысенко А.В. Лейкемоидные реакции и эритроцитозы. Благовещенск, 2013. 250 с.
- Войцеховский В.В., Груздова А.В., Филатова Е.А., Гоборов Н.Д., Макарова Н.В., Синюк А.А., Кондрахина А.П. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2012. Вып. 46. С. 64–68.
- Lorenzo F.R. A Novel EPAS1/HIF2A germline mutation in a Congenital Polycythemia with Paraganglioma. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2013. Vol. 91. № 4. P. 507–512.
- Van Patot M.C., Gassmann M. Hypoxia: adapting to high altitude by mutating EPAS-1, the gene encoding HIF-2 $\alpha$ . *High Alt Med Biol*. 2011. No. 2. Vol. 12. P. 157–167.
- Jewell U.R., Kvietikova I., Scheid A., Bauer C., Wenger R.H., Gassmann M. Induction of HIF-1 $\alpha$  in response to hypoxia is instantaneous. *FASEB J*. 2001. No. 7. Vol. 15. P. 1312–1314.
- García-Martín R., Alexaki V.I., Qin N., Rubin de Celis M.F., Economopoulou M., Ziogas A., Gercken B., Kotlabova K., Phieler J., Ehrhart-Bornstein M., Bornstein S.R., Eisenhofer G., Breier G., Blüher M., Hampe J., El-Armouche A., Chatzigeorgiou A., Chung K.J., Chavakis T. Adipocyte-specific hypoxia-induced factor 2 $\alpha$  deficiency exacerbates obesity caused by brown adipose tissue dysfunction and metabolic disorders. *Mol. Cell. Biol*. 2016. Vol. 36. P. 376–393.
- Klampfl T. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N. Engl. J. Med*. 2013. Vol. 369. P. 2379–2390.
- Landysheva I.V., Grigorenko A.A., Landyshev Yu.S., Dubyaga E.V. Clinical and functional, metabolic and morphological features of the formation of chronic pulmonary heart disease in chronic obstructive bronchitis. *Blagoveshchensk: Zeya*, 2008. 169 p.
- Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. Медицина, 2012. 632 с.
- Губанова Е.И., Рогова Л.Н., Дзюбенко Н.Ю. Неспецифические механизмы развития болезней. Волгоград: ВолгГМУ, 2011. 76 с.