

Цикл лекций

**«Типовые реактогенные изменения белой крови:
лейкопении, лейкоцитозы, лейкомоидные реакции»
(к разделу «Патофизиология белой крови» для самостоятельной
внеаудиторной работы студентов медицинских вузов)**

**ЛЕКЦИЯ 1
ЛЕЙКОПЕНИИ: ОБЩАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА, ЭТИОЛОГИЯ,
ПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЕННОСТИ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ СДВИГОВ**

Чеснокова Н.П., Невважай Т.А.,
Понукалина Е.В., Жевак Т.Н.,
Полутова Н.В., Бизенкова М.Н.

*ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов,
e-mail: zhevakt@rambler.ru*

Качественные и количественные изменения лейкоцитов периферической крови могут носить вторичный симптоматический характер при различных формах патологии внутренних органов инфекционной и неинфекционной природы, или возникать как следствие первичного поражения костного мозга, лимфоидного аппарата врожденного или приобретенного характера.

Изменения со стороны лейкоцитов крови проявляются в виде лейкопении, лейкоцитоза, лейкомоидных реакций, представляющих собой симптомы какого-то заболевания.

Наиболее глубокие сдвиги лейкоцитарной формулы возникают при острых и хронических лейкозах. Следует отметить, что лейкозы относятся к системным злокачественным заболеваниям органов кроветворения и крови.

Лейкопении. Общая характеристика

Лейкопения – состояние, характеризующееся снижением общего количества лейкоцитов в периферической крови (менее 4 000 в 1 мкл). Лейкопения может быть обусловлена преимущественным уменьшением в крови количества нейтрофилов (нейтропения), эозинофилов (эозинопения), лимфоцитов (лимфопения), моноцитов (моноцитопения).

Причем, нейтропения, эозинопения, лимфопения, моноцитопения могут носить абсолютный или относительный характер, иметь врожденную или приобретенную природу.

В зависимости от длительности течения выделяют острые, хронические, циклические и рецидивирующие лейкопении.

Клинические проявления лейкопений обычно возникают при резком снижении количества лейкоцитов до 800 в 1 мкл, обусловленном либо подавлением костномозгового кроветворения, или усиленным распадом лейкоцитов в периферической крови, кроветворном аппарате. В этих случаях имеется резкое снижение фагоцитар-

ной активности лейкоцитов (при нейтропении, моноцитопении), подавляются специфические иммунологические механизмы защиты (при моноцитопении, лимфопении), продукция пирогенов (при моноцитопении и нейтропении), что приводит к развитию бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний.

Касаясь особенностей лейкопений у детей, необходимо отметить, что количество лейкоцитов в периферической крови имеет выраженную возрастную зависимость, в связи с чем под лейкопенией у ребенка подразумевают состояние, характеризующееся снижением количества лейкоцитов на 30% от средневозрастной нормы.

Таким образом, в зависимости от происхождения и механизмов развития различают следующие виды лейкопений:

- физиологические и патологические
- наследственные и приобретенные
- истинные и перераспределительные
- связанные с интенсивным распадом в периферической крови, в том числе иммуноаллергические

● выделительные (при вялотекущих хронических воспалительных процессах), связанные с длительной эмиграцией лейкоцитов и их жировой дегенерацией в зоне альтерации

В зависимости от количественных и качественных изменений лейкоцитарной формулы различают:

- нейтропении
- эозинопении
- лимфопении
- моноцитопении
- нейтропении в сочетании с агранулоцитозом

Наследственные нейтропении и аномалии лейкоцитов

Детский, генетически детерминированный агранулоцитоз (болезнь Костманна) описан впервые в Швеции в 1956 г. Для этого заболевания свойственно почти полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови (чаще отмечаются выраженный реактивный моноцитоз и эозинофилия, обеспечивающие нормальное суммарное количество лейкоцитов в единице объема крови). Костный мозг гипопластичен. Патогенез заболевания неясен. Предполагают, что имеется дефект созревания нейтрофилов в костном мозге.

Резкое снижение количества нейтрофилов в крови при указанной патологии обуславливает недостаточность фагоцитоза и возникновение рецидивирующих инфекций в виде гнойничков на теле у ребенка, альвеолярной пиореи, повтор-

ных пневмоний, абсцессов легких. Прогноз, как правило, неблагоприятен.

Семейная доброкачественная хроническая нейтропения с доминантным наследованием, или синдром Генслена, характеризуется уменьшением общего количества лейкоцитов (иногда до 1 500 в 1 мкл), нейтропенией (менее 30%) и длительным течением. Иногда отмечается незначительный моноцитоз. В патогенезе развития лейкопении имеют значение уменьшение продукции нейтрофилов и нарушение их перераспределения в сосудистом русле.

Нейтропения начинается с грудного возраста, больные доживают до зрелого возраста. В костном мозге снижен процент метамиелоцитов, палочкоядерных, в крови сегментоядерных нейтрофилов. Инфекционные заболевания и осложнения не имеют тяжелого течения, в ряде случаев нейтропения обнаруживается случайно.

К наследственным нейтропениям относят и так называемые **периодические, или циклические нейтропении**, характеризующиеся доминантным, или рецессивным типом наследования.

Отличительной особенностью циклической нейтропении является то, что обычно через определенные интервалы времени от 2–3 недель до 2–3 месяцев исчезают нейтрофилы из периферической крови, одновременно увеличивается содержание моноцитов и эозинофилов в крови. В период криза число нейтрофилов в крови падает до 2 000 в 1 мкл. Нейтропения продолжается обычно 4–5 дней и сопровождается развитием ангины, пневмонии, абсцесса легких, стоматита или гнойничкового поражения кожи.

Синдром Чедиака-Хигаси. Представляет собой редкое аутосомно-рецессивно-наследуемое заболевание. Патогенез заболевания окончательно не выяснен. Отмечается структурная и функциональная неполноценность мембран лейкоцитов, вследствие чего возникает нарушение хемотаксиса нейтрофилов, неконтролируемое слияние лизосом, аномальное распределение лизосомальных ферментов и неспособность гигантских лизосом передавать свои гидролитические ферменты в фагосомы. Указанные аномалии способствуют нарушению бактерицидных и переваривающих свойств фагоцитирующих клеток. Синдром Чедиака-Хигаси характеризуется также снижением естественной киллерной активности лимфоцитов и изменением функций тромбоцитов.

Больные с синдромом Чедиака-Хигаси – альбиносы, страдают фотофобией (аномальное распределение меланосом в сетчатке и коже), подвержены частым инфекционным заболеваниям. Из-за нарушения функций тромбоцитов развивается геморрагический синдром. Патогенетической терапии нет, дети погибают, не дожив до 10 лет.

К наследственным нейтропениям относится **семейная нейтропения, обусловлен-**

ная дефицитом гуморальных плазменных факторов. Болезнь наследуется аутосомно-доминантно, нейтропения обычно сочетается с моноцитозом и гипергаммаглобулинемией. Предполагают, что уменьшение пула зрелых гранулоцитов связано с задержкой созревания клеток на стадии миелоцита из-за дефицита гуморальных КСФ.

Наследственной формой патологии клеток белой крови являются заболевания, связанные с нарушением функций нейтрофилов. Примером указанной патологии является **хроническая гранулематозная болезнь**. Имеются два пути наследования: первый – связанный с X-хромосомой, второй – аутосомно-рецессивный. X-связанный вариант патологии является наиболее распространенным, болеют преимущественно мужчины. В нейтрофилах больных обнаруживается дефицит ферментов НАДН-оксидазы, миелопероксидазы, глутатионпероксидазы, Г-6-ФДГ, снижено образование перекиси водорода. Гранулоцитопения не развивается, фагоцитарная функция нейтрофилов не нарушена, однако они не способны убивать некоторые виды бактерий, грибы, т.е. фагоцитоз носит незавершенный характер. Возбудители остаются живыми внутри фагоцитов, инфекция быстро диссеминирует, и развивается гранулематозный сепсис. Обычно инфекции вызываются сравнительно низко вирулентными штаммами микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Aerobacter*, *Salmonella*, *Candida*, *Aspergillus* и др.). Гранулематозные поражения локализуются в лимфатических узлах, печени, селезенке, коже. Вирусные инфекции, как правило, хорошо переносятся больными с этой формой патологии.

Дефицит миелопероксидазы наследуется аутосомно-рецессивно. Указанный дефект нейтрофилов чаще встречается при хронических и острых лейкозах, лимфогранулематозе. Описаны также и другие формы патологии функции нейтрофилов (дефекты хемотаксиса нейтрофилов, дефицит Г-6-ФДГ в лейкоцитах, дефицит лейкоцитарной глутатионпероксидазы и др.), однако они встречаются крайне редко, и патогенез их малоизучен.

Наряду с наследственными лейкопениями и аномалиями лейкоцитов, выделяют и врожденные формы патологии. Врожденные могут быть обусловлены не только генетическими дефектами, но и иметь иммуноаллергическую природу. Так, при приеме во время беременности медикаментов может возникнуть сенсibilизация матери с последующей трансплацентарной передачей антител от матери к плоду и развитием лейкопении новорожденного.

В случае антигенной несовместимости лейкоцитов матери и плода развивается **изоиммунная лейкопения новорожденных**, обусловленная трансплацентарным переходом антилейкоцитарных антител от матери к плоду.

Как указывалось выше, наиболее частой формой врожденных и наследственных лейкопений являются нейтропении. Значительно реже встречаются лимфопении, обусловленные врожденной недостаточностью Т- или В-систем лимфоцитов и сочетающиеся с развитием иммунодефицитных состояний.

Обращает на себя внимание тот факт, что при любом из врожденных иммунодефицитных состояний, особенно при недостаточности Т-системы лимфоцитов, возникает нейтропения. Существует несколько точек зрения относительно патогенеза нейтропении при иммунодефицитных состояниях.

Как известно, Т-лимфоциты усиливают созревание стволовых гемопоэтических клеток в направлении гранулоцитопоэза, стимулируют миграцию гранулоцитарных клеток-предшественников из костного мозга, так что при иммунодефицитных состояниях становится очевидной недостаточность этих процессов, и соответственно возникает лейкопения.

К группе врожденных доброкачественных лейкопений относится и **синдром «ленивых лейкоцитов»**, описанный впервые в 1964 г. Zuelzer и характеризующийся резким уменьшением количества зрелых нейтрофилов в крови и увеличением их в костном мозге. Типичным для синдрома «ленивых лейкоцитов» является резкое угнетение хемотаксиса нейтрофилов и их случайной двигательной активности, что связано с врожденным дефектом структуры клеточной мембраны. Между тем фагоцитарная активность нейтрофилов не нарушена. Клинически синдром проявляется рецидивирующими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей инфекционной природы.

Список литературы

1. Алмазов В.А., Петрищев Н.И., Шляхто Е.В., Леонтьева И.В. Клиническая патофизиология. – М.: ВУНМЦ, 1999. – 464 с.
2. Гематология / Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. [и др.]; Под ред. О.А. Рукавицына. – СПб.: ООО «Д.П.», 2007. – 912 с.
3. Зайчик А.Ш. Механизмы развития болезней и синдромов // А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2002. – Т. 3. – 507 с.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2008. – 552 с.
5. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: учебник. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 496 с.
6. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. 3-е издание. – Москва – Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2011. – 368 с.
7. Нормальная физиология: учебник [Н.А. Агаджанян, Н.А. Барабаш, А.Ф. Белов и др.]; Под ред. проф. В.М. Смирнова. – 3-е изд. – М.: Издательский центр «Академия», 2010. – 480 с.
8. Нормальная физиология: учебник / Под ред. А.В. Завьялова, В.М. Смирнова. – 2011. – 368 с.
9. Патологическая физиология: учебник / под общ. ред. В.В. Моррисона, Н.П. Чесноковой. – 4-е изд. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2009. – 679 с.
10. Патофизиология: учебник / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 848 с.

11. Патофизиология: учебник / И.А. Воложин [и др.] / под ред. И.А. Воложина, Г.В. Порядина. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – Т. 2 – 256 с.

12. Руководство по гематологии / Под ред. акад. А.И. Воробьева (4-е изд.). – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.

13. Физиология человека / В.Ф. Киричук, О.Н. Антипова, Н.Е. Бабиченко [и др.] / под ред. проф. В.Ф. Киричука – 2-е изд. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2009. – 343 с.

14. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови / Пер. с англ. – М.: Изд-во «БИНОМ», 2009. – 448 с.

15. Abbas A.K. Diseases of immunity / Robbins and Cotran pathologic basis of disease. – 7th ed. / Editet by V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. – Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier, 2005. – P. 193 – 267.

ЛЕКЦИЯ 2 ПРИБРЕТЕННЫЕ ЛЕЙКОПЕНИИ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ

Чеснокова Н.П., Невважай Т.А.,
Понукалина Е.В., Жевак Т.Н.,
Полутова Н.В., Бизенкова М.Н.

*ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов,
e-mail: zhevakt@rambler.ru*

Приобретенные лейкопении. Лейкопения может протекать как с равномерным, так и с преимущественным снижением отдельных форм лейкоцитов (нейтро-, эозино-, лимфо-, моноцитопения), и носить абсолютный и относительный характер.

Наиболее частой формой приобретенных лейкопений являются нейтропении.

В зависимости от количества нейтрофилов в периферической крови выделяют четыре степени тяжести нейтропении:

I степень – количество нейтрофилов в 1 мкл крови равно 2 000–1 500.

II степень – количество нейтрофилов в 1 мкл крови равно 1 500–1 000.

III степень – количество нейтрофилов в 1 мкл крови равно 1 000–500.

IV степень – количество нейтрофилов в 1 мкл крови менее 500.

В зависимости от механизма развития выделяют следующие формы нейтропений.

Миелотоксические нейтропении. В основе их развития могут лежать различные механизмы, в частности действие цитопатогенных факторов на костный мозг. Возможно прямое повреждающее воздействие миелотоксических факторов на гемопоэтические стволовые клетки. К миелотоксическим факторам могут быть отнесены лекарственные препараты, ионизирующее излучение, бензол, мышьяк, кумарин, неблагоприятные экологические факторы и др. Среди лекарственных препаратов цитопатогенным действием на костный мозг могут обладать цитостатики, антибиотики, сульфаниламиды, анальгетики, противотуберкулезные, антитиреоидные препараты и др. Угнетение костномоз-