

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. – 7<sup>th</sup> 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-

гового кроветворения может иметь место при ряде вирусных, протозойных и бактериальных инфекций, например при брюшном тифе, скарлатине, после вирусного гепатита, инфекционного мононуклеоза, кори, краснухи и гриппа.

Нарушение процессов дифференцировки в костном мозге нейтрофилов может быть следствием патогенного воздействия лейкемических, раковых клеток или гуморальных факторов, выделяемых злокачественными клетками, на нормальные гемопоэтические клетки. Указанный механизм лежит в основе развития нейтропений при лейкозах и злокачественных опухолях.

Миелотоксические лейкопении могут иметь и иммуноаллергическую природу, возникая в связи с поражением клеток-предшественников грануломоноцитопоза антителами в случае развития аутоиммунных нейтропений, нейтропений при коллагенозах и т.д.

Уменьшение количества гранулоцитов в костном мозге возникает и как следствие метаплазии вытеснения гранулоцитарных предшественников лейкемическими, злокачественными клетками (нейтропений при лейкозах, при опухолях с метастазами в костный мозг).

В основе миелотоксических нейтропений может быть так называемый неэффективный гранулоцитопоз. Подобные состояния возникают при дефиците различных веществ, необходимых для дифференциации и пролиферации гемопоэтических клеток, в частности витаминов В<sub>12</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевой кислоты, железа.

Недостаточность костномозгового кроветворения и развитие миелотоксических лейкопений могут быть связаны с уменьшением продукции моноцитами колониестимулирующего фактора, активирующего процессы гранулоцитопоза и моноцитопоза. Подобные состояния имеют чаще наследственный, реже – приобретенный характер.

Нейтропении миелотоксической природы могут быть обусловлены нарушением выхода зрелых нейтрофилов из костного мозга в кровь при развитии так называемого «синдрома ленивых лейкоцитов». Как указывалось выше, чаще эта форма патологии генетически детерминирована. Однако в последнее время высказывается предположение о возможности нарушения выхода клеток крови из костного мозга в системный кровоток при различных лейкозах, что и приводит к возникновению нейтропении.

Необходимо отметить, что миелотоксические агранулоцитозы очень часто сочетаются с тромбоцитопенией и анемией, поэтому в клинической картине, помимо язвенно-некротических поражений кожи и слизистых оболочек, развивается геморрагический синдром.

**Перераспределительные лейкопении.** Подобные лейкопении встречаются значительно реже миелотоксических, они могут иметь наследственную природу при так называемой

доброкачественной лейкопении или быть приобретенными.

В основе перераспределительных лейкопений (чаще нейтропении) лежит уменьшение внутрисосудистого пула свободно циркулирующих лейкоцитов и увеличение количества депонированных лейкоцитов в местах физиологического и патологического депонирования крови. В связи с этим очевидна возможность развития нейтропений при шоке различного происхождения, коллапсе, гемодиализе, при воспалительных заболеваниях, при заболеваниях, сопровождающихся спленомегалией, невротических состояниях. В ряде случаев перераспределительные лейкопении могут возникать при ознобе, физической нагрузке.

**Выделительная лейкопения,** как правило, обусловлена интенсивной эмиграцией лейкоцитов, усилением их элиминации из системного кровотока в зону хронического воспалительного процесса.

Увеличение эмиграции лейкоцитов возникает при хронических энтеритах, гастритах, холециститах, воспалительных процессах в слизистой дыхательных путей, мочевыделительной и половой систем инфекционной и неинфекционной природы.

Эмигрировавшие в зону воспаления, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты очень быстро подвергаются жировой дегенерации в зоне альтерации, превращаются в гнойные тельца. В связи с этим вторично развивается недостаточность внутрисосудистого пула циркулирующих лейкоцитов. Указанная разновидность лейкопении обусловлена, по существу, интенсивным разрушением лейкоцитов в зоне воспаления, поэтому она обычно не выделяется клиницистами как самостоятельная форма патологии.

**Лейкопении, обусловленные уменьшением времени циркуляции лейкоцитов в сосудистом русле.** Наиболее часто встречающейся формой патологии указанной группы являются нейтропении, обусловленные иммуноаллергическими механизмами. При данной патологии клетками-мишенями для антител и иммунных лимфоцитов становятся зрелые нейтрофильные лейкоциты или их предшественники.

Касаясь особенностей нейтропений, или агранулоцитоза, периода новорожденности, необходимо отметить 3 основных механизма их развития и соответственно 3 основные формы нейтропений:

1. Изоиммунная нейтропения, обусловленная иммунизацией матери лейкоцитарными антигенами плода. У 25% беременных находят лейкоагглютинины, обладающие способностью проникать через плаценту.

2. Аутоиммунная нейтропения, или иммунный агранулоцитоз, может быть следствием пассивного трансплацентарного перехода аутоантител матери к плоду. Подобный механизм может

иметь место при заболевании матери системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, хроническим лимфолейкозом и т.д.

3. Иммунная нейтропения, или иммунный агранулоцитоз, может быть следствием образования антител к экзогенным антигенам гаптенам. Чаще всего в роли гаптенов, индуцирующих развитие нейтропений, выступают лекарственные препараты, такие как ацетилсалициловая кислота, барбитураты, тубазид, ме-пробамат, фенацетин, бутадиион, антидиабетические, сульфаниламидные препараты.

Иммуноаллергические лейкопении имеют место у людей различных возрастных категорий.

Касаясь механизмов развития иммунного гаптенового агранулоцитоза, следует отметить возможность фиксации гаптенов на мембранах лейкоцитов с последующим разрушением их в системном циркуляции под влиянием антител классов IgG и IgM (агглютининов и лизинов), а также иммунных комплексов. Однако нельзя исключить ингибирующего влияния аутоантител и на процессы миелопоэза. Следует отметить, что в ряде случаев развитие гаптеновой нейтропении может быть обусловлено не В-системой лимфоцитов и соответственно антилейкоцитарными антителами, а Т-системой лимфоцитов, т.е. развиваться по механизмам реакций гиперчувствительности замедленного (клеточного) типа.

Картина крови при гаптеновом агранулоцитозе (нейтропении) характеризуется изолированным исчезновением гранулоцитов, а нередко и моноцитов из периферического русла. Остальные элементы крови не претерпевают существенных изменений.

Картина крови при аутоиммунном агранулоцитозе такая же, как при гаптеновом, но при нем чаще сохраняются единичные гранулоциты.

Аутоиммунный и гаптеновый агранулоцитозы характеризуются, как правило, умеренным снижением лейкоцитов в периферической крови до 1 500–3 000 в 1 мкл за счет сохранения лимфоцитов.

Если агранулоцитоз у ребенка или у матери носит аутоиммунный характер и осложняет какое-то органонеспецифическое аутоиммунное заболевание, тогда не исключена возможность аутоиммунного лизиса не только лейкоцитов, но и эритроцитов и тромбоцитов. Картина «панцитопении» нередко встречается при системной красной волчанке.

**Эозинопения и анэозинофилия.** Эозинопения и анэозинофилия возникают при агранулоцитозе или гиперрегенераторных лейкомоидных сдвигах влево на фоне нейтрофилии.

Эозинопения возникает при стрессорных ситуациях, эндокринопатиях (гиперкортицизм, болезнь Иценко – Кушинга), стероидной терапии. Глюкокортикоиды индуцируют хоуминг эозинофилов и их переход в ткани и апоптоз.

**Лимфопения.** Лимфопения – состояния, при которых в периферической крови содержится менее 1500 лимфоцитов в 1 мкл, что характеризуется развитием иммунодефицитного состояния (ИДС). ИДС проявляется клинически при снижении содержания лимфоцитов в крови менее 1000 в 1 мкл.

Лимфопения чрезвычайно гетерогенна по происхождению. Различают следующие виды лимфопений:

- первичные наследственные лимфопении
- физиологические
- вторичные приобретенные

Первичные наследственные лимфопении:

- аплазия-гипоплазия тимуса
- аплазия- гипоплазия В системы лимфоцитов (болезнь Брутона)
- семейная доброкачественная гипо  $\gamma$ - глобулинемия
- селективная недостаточность субпуллярной В-лимфоцитов, обеспечивающих синтез JgM, JgG, JgA.

● аплазия-гипоплазия тимуса, Т- системы лимфоцитов: синдром Ди Джорджи и Незелофа

Комбинированные иммунодефициты, обусловленные В- и Т –лимфопениями, включают:

- швейцарский тип иммунодефицита
- синдром Луи – Бар
- синдром Вискотт – Олдрича

**Физиологические лимфопении** возникают при беременности, у новорожденных, лиц пожилого и старческого возрастов.

**Вторичные приобретенные лимфопении** возникают под влиянием различных патогенных факторов экзогенной или эндогенной природы, включающих:

I. факторы физической, химической природы, лекарственные препараты, подавляющие костномозговое кроветворение, среди них действие:

- ионизирующей радиации, рентгеновского облучения, радиоактивных изотопов,
- цитостатиков, антималярийных,
- антибиотиков, сульфаниламидов;

II. патогенные факторы инфекционной природы, подавляющие лимфопоэз, в частности:

- вирусы кори, полиомиелита, Varicella Zoster, возбудители бактериальной инфекции;

III. патологические лимфопении при гемобластозах, когда нарушаются процессы лимфопоэза (миелолейкоз, эритромиелоз);

IV. патогенные факторы, ускоряющие распад лимфоцитов в периферической крови, различных органах и тканях, в частности:

- иммуноаллергический,
- бактериально-токсический,
- наследственная неполноценность структуры и ферментов метаболизма лимфоцитов,
- действие экзогенных факторов физической природы,
- действие лекарственных препаратов модифицирующих структуру и метаболизм лимфоцитов.

В условиях лимфопений различного генеза возникает недостаточность специфических иммунологических механизмов защиты, активируется патогенная и условно-патогенная микрофлора, развиваются инфекционный процесс, онкогено-опасная ситуация.

**Список литературы**

1. Гематология / Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Моршкова Е.Ф. [и др.]; Под ред. О.А. Рукавицына. – СПб.: ООО «Д.П.», 2007. – 912 с.
2. Зайчик А.Ш. Механизмы развития болезней и синдромов // А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2002. – Т. 3. – 507 с.
3. Литвицкий П.Ф. Патифизиология: учебник. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 496 с.
4. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. 3-е издание. – Москва – Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2011. – 368 с.
5. 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.
6. Патологическая физиология: учебник / под общ. ред. В.В. Моррисона, Н.П. Чесноковой. – 4-е изд. – Саратов: Изд-во Сарат. мед. ун-та, 2009. – 679 с.
7. Патифизиология: учебник / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 848 с.
8. Руководство по гематологии / Под ред. акад. А.И. Воробьева (4-е изд.). – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
9. 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 Сарат. мед. ун-та, 2009. – 343 с.
10. Шиффман Ф. Дж. Патифизиология крови / Пер. с англ. – М.: Изд-во «БИНОМ», 2009. – 448 с.
11. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2010. – 752 с.
12. Abbas A.K. Diseases of immunity / Robbins and Cotran pathologic basis of disease. – 7<sup>th</sup> ed. / Editet by V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. – Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier, 2005. – P. 193–267.

**ЛЕКЦИЯ 3  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ  
И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЦИТОЗЫ.  
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ  
ВИДОВ ЛЕЙКОЦИТОЗОВ**

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*

**Лейкоцитозы. Классификация, общая характеристика.** Лейкоцитоз – вторичное симптоматическое увеличение количества лейкоцитов в периферической крови более 10 000 в 1 мкл, а при постоянно низком исходном уровне лейкоцитов (3 000–5 000 в 1 мкл) – более 8 000–9 000 в 1 мкл.

**Классификация лейкоцитозов.** В соответствии со сдвигом лейкоцитарной формулы выделяют следующие виды лейкоцитозов:

- 1) нейтрофильный лейкоцитоз,
- 2) эозинофильный лейкоцитоз,

- 3) базофильный лейкоцитоз,
- 4) эозинофильно – базофильный лейкоцитоз,
- 5) нейтрофильно – эозинопенический лейкоцитоз,
- 6) нейтрофильно – эозинофильный лейкоцитоз,
- 7) лимфоцитоз,
- 8) моноцитоз,
- 9) лимфоцитарно – нейтропенический,
- 10) моноцитарно – лимфоцитарный лейкоцитоз.

Увеличение содержания лейкоцитов в периферической крови может носить физиологический и патологический характер.

Физиологический лейкоцитоз возникает в здоровом организме, как правило, носит перераспределительный характер и, соответственно, не связан с усилением костномозгового кроветворения.

Различают следующие разновидности физиологического лейкоцитоза:

а) лейкоцитоз новорожденных. При рождении ребенка количество лейкоцитов составляет 9 000–30 000 в 1 мкл, а спустя неделю после рождения содержание лейкоцитов колеблется от 5 000 до 25 000 в 1 мкл. Однако в ряде случаев спустя 6 и даже 13 лет после рождения отмечается лейкоцитоз до 13 000 в мкл;

б) пищеварительный лейкоцитоз, который развивается спустя 2–3 часа после приема пищи;

в) миогенный лейкоцитоз;

г) лейкоцитоз при эмоциональном напряжении;

д) лейкоцитоз при переходе из горизонтального положения в вертикальное (ортостатический лейкоцитоз).

К физиологическому относят и лейкоцитоз, имеющий место во второй половине беременности. В его развитии участвуют как перераспределительные механизмы, так и интенсификация процессов лейкопоэза.

В ряде случаев перераспределительный лейкоцитоз может возникать после введения лекарственных препаратов (адреномиметиков). Однако при длительном введении адреномиметических препаратов лейкоцитоз может быть обусловлен не только перераспределением лейкоцитов, но и усилением костномозгового кроветворения.

Касаясь особенностей гематологической картины при перераспределительном лейкоцитозе, следует отметить его кратковременность, быструю нормализацию содержания лейкоцитов в крови после устранения действия этиологического фактора, а также нормальное соотношение лейкоцитов в лейкоцитарной формуле.

В отличие от физиологического лейкоцитоза патологический лейкоцитоз носит вторичный симптоматический характер, развивается при различных формах патологии инфекционной и неинфекционной природы.

В основе патологического лейкоцитоза лежит активация миелопоэза и усиление выхода