

Министерство здравоохранения республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии
Обсуждено на заседании кафедры
Протокол № 7 от 30.08.2017 г.

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА

для проведения занятия со студентами
III курса лечебного факультета по патологической физиологии

**Тема: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ЛЕЙКОНА.
ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО И
КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ЛЕЙКОЦИТОВ**

Время 3 ак. часа

Актуальность темы: Защитная функция крови осуществляется системой лейкоцитов и вырабатываемых ими или другими клетками и тканями биологически активными веществами — лизоцимом, иммуноглобулинами, интерферонами, комплементом, пропердиновой системой белков. Знание функциональных особенностей лейкоцитов — их участие в гуморальных и клеточных реакциях иммунитета, в формировании аллергических реакций немедленного и замедленного типа — позволит прогнозировать течение заболеваний, сопровождающихся патологией лейкоцитов, проводить их патогенетическое лечение. Нарушения количественного состава лейкоцитов в периферической крови в ряде случаев сопровождаются изменением морфологических и функциональных свойств лейкоцитов. В свою очередь, качественные дефекты лейкоцитов могут формироваться не только на фоне изменений количества лейкоцитов, но и носить автономный характер. Их идентификация имеет решающее значение в дифференциальной диагностике отдельных видов патологии системы крови.

Учебные цели занятия: изучить этиологию, патогенез, проявления нарушений системы лейкоцитов; изучить этиологию и патогенез лейкомоидных реакций.

Воспитательные цели: формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

Задачи занятия:

1. Знать этиологию и патогенез лейкоцитозов и лейкопений.
2. Знать этиологию и патогенез патологических изменений лейкоцитов.
3. Анализируя данные гемограмм уметь выявить и правильно оценивать количественные и качественные изменения лейкоцитов.

При подготовке к теме повторить следующие вопросы из смежных дисциплин с целью наиболее полного усвоения материала:

1. Курс нормальной физиологии:

- Особенности дыхательной и транспортной функции крови
- физико-химических свойств крови (осмотического и онкотического давления, вязкости, СОЭ, качественного белкового состава) в норме.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Нарушение структуры и функции отдельных видов лейкоцитов, их роль в патологических процессах.
2. Лейкоцитозы: виды, причины и механизмы развития, изменения лейкоцитарной формулы периферической крови. Значение лейкоцитозов.
3. Лейкопении: виды, причины, механизмы развития, проявления. Значение лейкопений.
4. Лейкемоидные реакции: виды, этиология, патогенез, изменения в органах кроветворения и в периферической крови.
5. Отличия лейкомоидных реакций от лейкозов, значение для организма. Инфекционный мононуклеоз.
6. Агранулоцитоз: классификация, виды, причины, механизмы развития, клинические проявления. Картина периферической крови при агранулоцитозе. Панмиелофтиз.
7. Лейкоцитарная формула, ее анализ. Индекс ядерного сдвига.

Расчет учебного времени

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты

2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	30 минут
4.	Разбор гемограмм	20 мин.
5.	Просмотр мазков крови под микроскопом	10 мин.
4.	Самостоятельная работа студентов	10 минут
5.	Решение ситуационных задач	20 минут
6.	Подведение итогов занятия	5 минут
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательные материалы по теме:

Общее количество лейкоцитов в крови здорового взрослого человека в условиях покоя и натощак колеблется от $4,0 \times 10^9/\text{л}$ до $9 \times 10^9/\text{л}$ (4000-9000 в 1 мкл). Нарушения количественного состава лейкоцитов в периферической крови могут носить реактивный (временный) характер (лейкоцитозы, лейкомоидные реакции, лейкопении) и иметь опухолевую природу (лейкозы, лимфомы).

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

Патологические формы лейкоцитов подразделяют на **регенеративные** (обнаруживаемые в норме только в костном мозге) и **дегенеративные** (деструктивно измененные) формы (таблица 1).

Дегенеративные изменения лейкоцитов могут быть следствием прямого или опосредованного повреждающего воздействия болезнетворных факторов на зрелые клетки крови, а также дисрегуляции кроветворной функции костного мозга в результате патологии гемопоэтического микроокружения и ранних клеток-предшественниц гемопоэза. Признаки дегенерации в лейкоцитах могут обнаруживаться при инфекциях, воспалении, в условиях экзогенной и эндогенной интоксикации, при ожогах, действии ионизирующего излучения, недостаточности витамина B_{12} и фолиевой кислоты, агранулоцитозе, лейкомоидных реакциях, лейкозах, миелодиспластическом синдроме, на фоне терапии цитостатическими препаратами, глюкокортикоидами и др.

Также дефекты морфологии лейкоцитов могут иметь наследственную природу. Примером является аутосомно-доминантная аномалия Пельгера-Хьюэта, аутосомно-рецессивный синдром Чедиака-Хигаси.

Таблица 1. Виды дегенеративных изменений лейкоцитов (По Новицкому В.В., 2009 г.)

Вариант патологических изменений лейкоцитов	Морфологическая характеристика
Анизоцитоз	Уменьшение размеров (микроформы) и увеличение размеров (макрополициты — гигантские лейкоциты)
Патология ядра:	
гиперсегментация	Увеличение числа сегментов в ядрах нейтрофильных гранулоцитов (свыше 5 при норме 2–5), эозинофилов (свыше 3 при норме 2–3)
гипосегментация	Нарушение сегментации ядра зрелых гранулоцитов — уменьшение количества сегментов или полное отсутствие сегментации (ядра округлые или в форме эллипса, боба, земляного ореха, гимнастической гири, пенсне)
пикноз	Уплотнение хроматина
рексис	Распад ядра на отдельные части, исчезновение межсегментарных «нитей» в зрелых гранулоцитах
фрагментация	Образование фрагментов ядерного хроматина

	(микроядер)
лизис	Растворение ядерной оболочки
хроматинолиз	Разжижение хроматина
вакуолизация	Бесцветные пятна («дырки») в хроматине
голые ядра лимфоцитов	Лимфоциты без цитоплазмы
формы Риддера	Двухядерные лимфоциты
тени Боткина-Гумпрехта	Раздавленные ядра лимфоцитов
Патология цитоплазмы:	
«истощение» зернистости	Дефицит или отсутствие специфических гранул
токсигенная зернистость	Крупные грубые базофильные гранулы
азурофильная зернистость	Множественные, перекрывающие ядра клеток или единичные крупные азурофильные гранулы в цитоплазме зрелых лейкоцитов
вакуолизация	Бесцветные пятна («дырки») в цитоплазме
тельца Князькова-Деле	Округлые или овальные аморфные включения голубого цвета
палочки Ауэра	Палочки вишнёвого цвета (слипшаяся азурофильная зернистость)

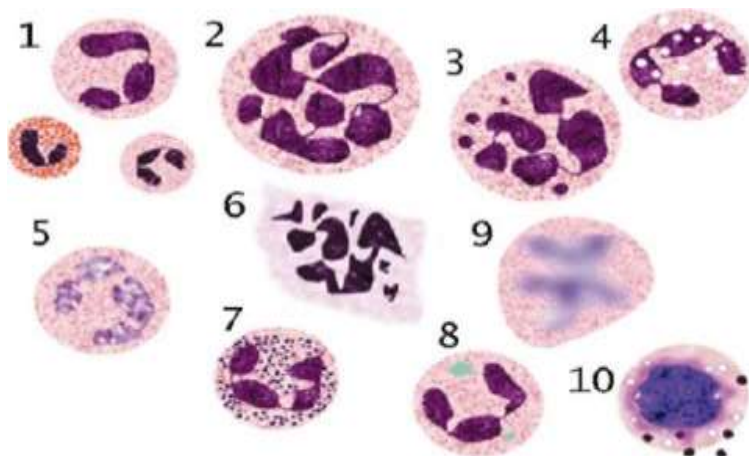


Рисунок 1 – Патологические формы гранулоцитов: 1 - микроформы гранулоцитов; 2 - гигантский гиперсегментированный нейтрофил; 3 - фрагментация ядра нейтрофила; 4 - вакуолизация ядра и цитоплазмы нейтрофила; 5 - хроматинолиз ядра; 6 - рексис ядра; 7 - нейтрофия с токсогенной зернистостью; 8 - тельца КнязьковаДеле; 9 - кариолизис; 10 - дегрануляция базофила

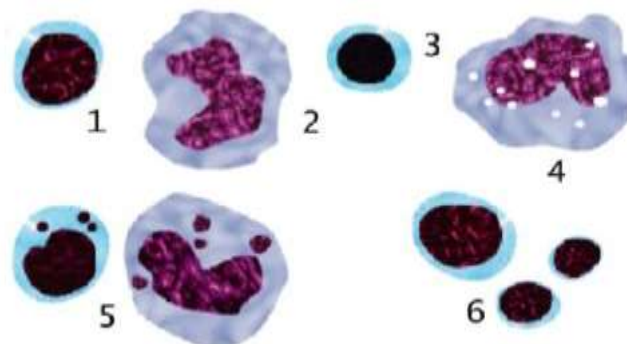


Рисунок 2 – Патологические и нормальные формы лимфоцитов и моноцитов: 1 - нормальный узкоцитоплазмальный лимфоцит; 2 - нормальный моноцит; 3 - пикноз ядра лимфоцита; 4 - вакуолизация ядра и цитоплазмы моноцита; 5 - фрагментация ядра лимфоцита и моноцита; 6 - микроформы лимфоцитов

Функциональные дефекты лейкоцитов

Нарушения функциональных свойств лейкоцитов могут быть наследственными и приобретенными. Они связаны с дефектами нейтрофильных гранулоцитов вследствие нарушения их маргинации, адгезии, миграции и микробицидных свойств (рис.3).



Рисунок 3 – Патогенетические факторы дисфункции нейтрофилов
(По Новицкому В.В., 2009 г.)

Лейкопении

Состояния, характеризующееся снижением количества лейкоцитов в единице объема крови ниже $4 \times 10^9/\text{л}$.

Этиология

По происхождению лейкопении могут быть первичными (врожденными), и вторичными (приобретенными).

К наследственным лейкопениям (чаще всего нейтропениям) относят следующие виды:

- 1) постоянная наследственная нейтропения
- 2) периодическая наследственная нейтропения
- 3) наследственная моноцитопения (синдром Чедиака-Хигаси)

Причины приобретенных лейкопений:

физические (ионизирующая радиация, рентгеноизлучение, чрезмерная инсоляция и т.п.)

химические (производственные химические вещества — бензол, тетраэтилсвинец, инсектициды и т.п.; лекарства — цитостатики, сульфаниламиды, барбитураты, иммунодепрессанты; использование в пищу злаков, пораженных грибами)

биологические (вирусы, риккетсии, микробы, паразиты, действие избытка БАВ, высвобождающихся при шоке, стрессе (катехоламины, лейкотоксины и т.п.)).

Патогенез лейкопений

Связан со следующими процессами:

- I. нарушением или угнетением процесса лейкопоэза
- II. усиленным разрушением лейкоцитов в сосудистом русле или в органах кроветворения
- III. перераспределением лейкоцитов в сосудах
- IV. повышенной потерей лейкоцитов
- V. гемодилюцией.

I. Нарушение или угнетение образования лейкоцитов может быть результатом:

1. генетического дефекта;
2. расстройства механизмов гуморальной регуляции лейкоцитопоэза (гипотиреоз, гипокортицизм, снижения уровня лейкотриенов или чувствительности к ним клеток лейкоцитарного ростка гемопоэза);
3. недостатка компонентов, необходимых для лейкопоэза (напр., белков, фосфолипидов, аминокислот, гиповитаминозы — В₁₂, фолиевая кислота и др.);
4. угнетение лейкопоэза метастазирующей в костный мозг опухоли или других размножающихся здесь опухолей из клеток костного мозга.

II. Лейкопения вследствие усиленного разрушения лейкоцитов встречается при действии на них антилейкоцитарных антител или проникающей радиации.

III. Лейкопении вследствие перераспределения лейкоцитов в различных регионах сосудистого русла носят временный характер. Они встречаются при:

1. шоке (анафилактическом, травматическом, постгеморрагическом и т.д.);
2. после тяжелой мышечной работы (число лейкоцитов увеличивается в капиллярах мышц, кишечника, почек и легких и снижается в остальных органах);
3. во время феномена краевого стояния лейкоцитов на обширных территориях сосудов (разлитом перитоните, плеврите, флегмоне и т.п.)

IV. Повышенная потеря лейкоцитов при наличии свищей лимфатических сосудов и стволов, плазмо- и лимфоррее, ожогах, гнойных процессах.

V. Гемодилюционная лейкопения встречается редко. Она является следствием гиперволемии в результате трансфузии большого объема плазмы, плазмозаменителей, физиологических растворов, тока жидкости в кровеносное русло из тканей (при гиперальдостеронизме, гипергликемии, гиперальбуминемии).

Наиболее часто встречающиеся лейкопении представлены в таблице 2.

Таблица 2. Основные причины, условия и проявления лейкопений

Условия	Причины	Примеры
Нейтропения	1. Угнетение костномозгового кроветворения	Радиация, химиотерапия, лейкоз, апластическая анемия, атипичный

	2. Усиленное разрушение 3. Инфекции	гранулопоз Спленомегалия, гемодиализ, аутоиммунные процессы Гр+ бактерии (тифoid), вирусы (грипп, оспа, гепатит В, корь, эпидемический паротит), тяжело протекающие и протозойные инфекции (малярия)
Эозинопения	1. Стресс 2. Гормональные препараты	Травмы, шок, ожоги, психические заболевания Избыток стероидных гормонов (синдром Кушинга)
Моноцитопения	Встречается очень редко	
Лимфоцитопения	1. Иммунодефицитные состояния 2. Усиленное разрушение лимфоцитов 3. Опухолевый рост 4. Истощающие заболевания	СПИД, агаммаглобулинемия Избыток стероидных гормонов (синдром Кушинга), радиация, химиотерапия Лимфогрануломатоз Почечная недостаточность, туберкулез, апластическая анемия
Базопения	1. Физиологические условия 2. Эндокринные нарушения	Беременность, овуляция, стресс Тиреотоксикоз

Значение лейкопений: При выраженной лейкопении наблюдается снижение резистентности организма (главным образом, противoinфекционной, а также противоопухолевой). Это обусловлено тем, что лейкоциты участвуют в реализации гуморального и клеточного звеньев иммунитета, а также фагоцитарной реакции.

Лейкоцитозы

Состояния, которые характеризуются увеличением числа лейкоцитов в периферической крови выше $9 \times 10^9/\text{л}$.

Существуют физиологические и патологические лейкоцитозы.

Физиологические лейкоцитозы характеризуются:

- небольшим повышением числа клеток в единице объема;
- кратковременностью;
- отсутствием изменений в лейкоформуле.

В физиологических условиях наблюдается пищеварительный, миогенный, эмоциональный лейкоцитоз, лейкоцитоз при беременности, у новорожденных, при потере воды (усиленное потоотделение и т.п.).

Причины патологического лейкоцитоза:

физические – малые дозы радиации, травмирующие и др.,

химические – алкоголь, некоторые лекарственные препараты, гипоксемия, ацидоз,

биологические – вирулентные и погибшие вирусы, бактерии, риккетсии, паразиты; комплексы антиген-антитело; повышение БАВ (лейкопозитинов, лимфокинов, гистамина, продуктов распада нуклеиновых кислот).

Патогенез лейкоцитозов:

I. Стимуляция нормального лейкопоза: под влиянием гуморальных факторов гранулоцитопоза:

- лейкопозитинов;
- колониестимулирующих ростовых факторов;
- снижения содержания ингибиторов пролиферации и индукторов дифференциации клеток, в частности кейлонов.

II. В случае опухолевой трансформации клеток лейкопоэтической ткани под влиянием канцерогенов и развития гемобластозов лейкоцитоз является результатом увеличения числа делящихся злокачественных и атипически измененных клеток и выхода их из костного мозга в кровь.

III. Перераспределительные лейкоцитозы возникают при мышечных нагрузках (миогенный), шоке (травматический, гемотрансфузионный, анафилактический и т.д.), стрессе, пищеварении, беременности, у новорожденных.

IV. Гемоконцентрационный лейкоцитоз является следствием гипогидратации организма различного происхождения (диарея, повторная рвота, полиурия, гипервентиляция и т.п.). В подобных случаях наблюдается увеличение числа не только лейкоцитов, но и других форменных элементов крови.

Таблица 3. Основные причины, условия и проявления лейкоцитозов

Условия	Причины	Примеры
Нейтрофилез	1. Физиологические условия 2. Воспаление или некроз тканей 3. Инфекции, вызванные Гр ⁺ и Гр ⁻ микрофлорой 4. Гематологические заболевания 5. Лекарственные препараты и БАВ 6. Метаболические нарушения 7. Опухолевый рост	Стресс, физ. нагрузка, перегревание, переохлаждение, последний триместр беременности Хирургические вмешательства, ожоги, пневмония, ревматизм, ревматоидный артрит Стафилококки, стрептококки, пневмококки и др. Острое кровотечение, гемолиз, миело-пролиферативные болезни, миелолейкоз Адреналин, стероидные гормоны, гистамин, гепарин Диабетический кетоацидоз, эклампсия, подагра, тиреотоксический криз Печень, ЖКТ, костный мозг
Эозинофилия	1. Аллергия 2. Инфекционные заболевания 3. Опухолевый рост 4. Дерматозы 5. Лекарственные препараты	Астма, лихорадка, лекарственная аллергия Паразитарные (трихенеллез, дифиллоботриоз), хронические, грибковые, туберкулез Хр. миелоидный лейкоз, легкие, желудок, яичники, лимфогрануломатоз Пузырчатка, эксфолиативный дерматит Наперстянка, гепарин стрептомицин, триптофан, пенициллин, пропранолол
Базофилия	1. Воспаление 2. Болезни крови 3. Эндокринные расстройства	Вирусные инфекции (корь, ветряная оспа), ГНТ Миелопролиферативные болезни (хронич. лейкозы, эритремия, лимфогрануломатоз), гемолитическая анемия Тиреотоксикоз
Моноцитоз	1. Физиологические условия 2. Инфекционные заболевания 3. Болезни крови	У нормальных новорожденных Бактериальные (туберкулез и др.), возвратная фаза инфекции Миелопролиферативные болезни, лимфо-грануломатоз, агранулоцитоз
Лимфоцитоз	1. Физиологические условия 2. Острые инфекционные заболевания 3. Хр. инфекцион заболевания	В возрасте 4 мес–4 года Инфекционный мононуклеоз, коклюш, гепатит Сифилис, туберкулез, бруцеллез

4. Эндокринные расстройства	Тиреотоксикоз, недостаточность надпочечников
5. Опухолевый рост	Острый и хронический лимфолейкоз, лимфосаркома

ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ

В периферической крови имеется определенное соотношение различных форм лейкоцитов (гранулоцитов и агранулоцитов), получившее наименование лейкоцитарной формулы (таблица 4):

Таблица 4. Лейкоцитарная формула

Лейкоцитарная формула							
Гранулоциты						Агранулоциты	
Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы				Лимфоциты	Моноциты
		Миелоциты	Метамиелоциты	Палочко-ядерные	Сегментоядерные		
0–1	0,5–5	0	0–1	1–5	45–70	20–40	2–10

Истинные лейкоцитозы (регенераторные, абсолютные), развивающиеся за счёт усиления пролиферации клеток миелоцитарного ряда, **сопровождаются изменениями лейкоцитарной формулы**. Эти изменения обусловлены увеличением или уменьшением в периферической крови числа молодых форм миелоцитарных клеток (в основном, нейтрофилов) и появлением таких их форм, которые в норме отсутствуют в периферической крови. В таком случае говорят об **изменении соотношения зрелых и незрелых форм лейкоцитов: о ядерном сдвиге гранулоцитов влево или вправо**.

Применение указанных выше терминов («влево», «вправо») связано с расположением названий молодых форм нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов) в левой части лабораторного бланка, а зрелых — в их правой части.

Ядерные сдвиги лейкоцитарной формулы нейтрофилов

Поскольку при микроскопии мазка крови основным критерием для идентификации разных форм зрелости зернистых лейкоцитов является характер ядра (форма, размер, интенсивность окраски), сдвиги лейкоцитарной формулы обозначают как «ядерные» (рис. 4).

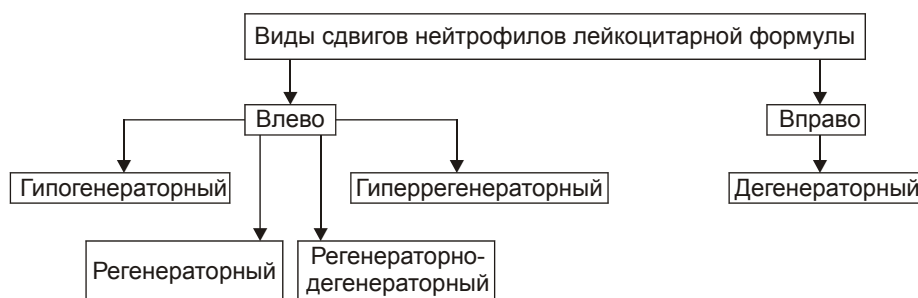


Рисунок 4 – Виды ядерных сдвигов нейтрофилов в лейкоцитарной формуле

Сдвиг вправо проявляется повышением числа сегментированных ядерных форм нейтрофилов, нередко сочетается с увеличением признаков дегенерации лейкоцитов и уменьшением содержания палочкоядерных нейтрофилов.

Сдвиг влево характеризуется увеличением количества молодых и незрелых форм нейтрофилов

Виды ядерных сдвигов влево:

– **Гипогенераторный ядерный сдвиг нейтрофилов влево**. Увеличение содержания палочкоядерных нейтрофилов выше нормы (более 6%) и умеренный лейкоцитоз (обычно до $10\text{--}11 \times 10^9/\text{л}$).

– **Регенераторный ядерный сдвиг**. Увеличение выше нормы процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов, появление в периферической крови метамиелоцитов, лейкоцитоз до $13\text{--}18 \times 10^9/\text{л}$.

– **Гиперрегенераторный сдвиг лейкоцитарной формулы нейтрофилов**. Проявляется значительным увеличением содержания палочкоядерных нейтрофилов, наличием в периферической крови большого числа метамиелоцитов и появлением миелоцитов, увеличением общего числа лейкоцитов до $20\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$. Вместе с тем общее количество лейкоцитов может быть нормальным или даже сниженным. В отдельных случаях

последнее наблюдается после длительного периода значительного лейкоцитоза и обусловлено истощением миелоидного роста гемопоэтической ткани.

– **Регенераторно-дегенераторный ядерный сдвиг.** Наблюдается при некоторых инфБ, хронических гнойных процессах, протекающих со значительной интоксикацией. Характеризуется более или менее выраженным увеличением уровня палочкоядерных нейтрофилов, метамиелоцитов и миелоцитов, снижением числа сегментоядерных нейтрофилов (как правило), признаками дегенеративных изменений цитолеммы, цитоплазмы и ядра, увеличением общего числа лейкоцитов.

Индекс ядерного сдвига

Сдвиг лейкоцитарной формулы характеризуется индексом ядерного сдвига (ИЯС) — отношением суммы всех несегментированных нейтрофилов (миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных) к количеству сегментоядерных клеток (индекс Боброва):

$$\text{ИЯС} = \frac{\text{миелоциты} + \text{метамиелоциты} + \text{палочкоядерные} (\%)}{\text{сегментоядерные} (\%)}$$

У здоровых взрослых людей индекс ядерного сдвига нейтрофилов колеблется в диапазоне от 0,05 до 0,10. Увеличение его свидетельствует о ядерном сдвиге нейтрофилов влево, уменьшение — о сдвиге вправо.

Перераспределительные и гемоконцентрационные (ложные) лейкоцитозы не сопровождаются изменением лейкоцитарной формулы нейтрофилов.

При значительных лейкоцитозах **в костном мозге и лимфатических узлах** отмечаются **признаки гиперплазии лимфоэпитической ткани** в виде увеличения размеров лимфоидных фолликулов и их зародышевых центров.

Реактивные, или регенераторные, лейкоцитозы сопровождаются изменениями в лейкоцитарной формуле. Особое значение приобретают изменения соотношения молодых и зрелых нейтрофилов. Тогда говорят о ядерном сдвиге гранулоцитов. Это название произошло от того, что в формуле крови слева направо указываются различные формы нейтрофилов от молодых к зрелым: промиелоциты — миелоциты — метамиелоциты (юные) — палочкоядерные — зрелые нейтрофилы. Так как эти элементы находятся в левой части лейкоформулы Арнета-Шиллинга, то говорят о сдвиге влево. При увеличении числа гиперсегментированных ядерных форм говорят о ядерном сдвиге вправо (дегенеративный сдвиг вправо), который может сопровождаться лейкопенией и свидетельствовать о подавлении гранулопоэза (лучевая болезнь, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, цинга).

Особенности лейкоцитарной формулы у детей

Картина белой крови у детей со временем меняется, и даже в одном и том же возрасте количество различных видов лейкоцитов может колебаться в широких пределах. У новорожденных в первые дни жизни наблюдается лейкоцитоз ($10\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$) за счет нейтрофилии (рис. 1). Число нейтрофилов составляет 65–66%, лимфоцитов — 16–34%. К 5–6 дню процентное содержание нейтрофилов и лимфоцитов уравнивается и составляет примерно по 45%. Это расценивается как «первый перекрест» в лейкоцитарной формуле у детей. К концу 1-го месяца жизни число нейтрофилов уменьшается до 25–30%, а лимфоцитов возрастает до 55–60%. В возрасте до 4–5 лет у детей наблюдается лимфоцитоз в связи с формированием их иммунной системы.

Затем количество нейтрофилов начинает увеличиваться, а лимфоцитов — снижаться, и в возрасте 5–6 лет наблюдается «второй перекрест», когда количества этих клеток вновь уравниваются. К 12–14 годам лейкоцитарная формула детей аналогична формуле взрослых.

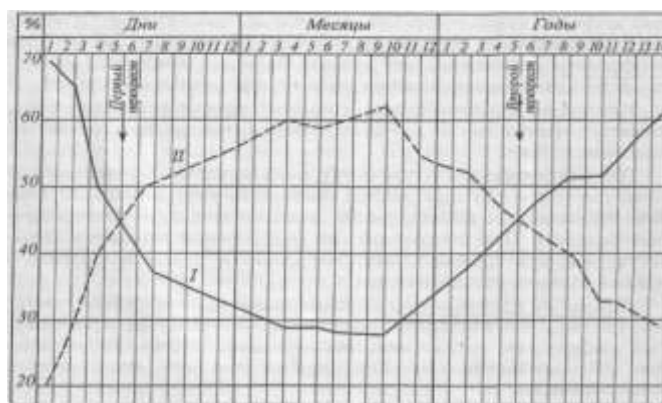


Рисунок 5 – Схема соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов в зависимости от возраста

АГРАНУЛОЦИТОЗ

Клинико-гематологический синдром. Агранулоцитоз – крайне тяжелая степень нейтропении (нейтропения – снижение числа нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Классификация:

1. Врожденный
2. Приобретенный

По течению:

1. Молниеносный
2. Острый
3. Подострый
4. Рецидивирующий
5. Циклический

По механизмам:

1. Иммунный
2. Миелотоксический

Патогенез:

В основе **миелотоксического** агранулоцитоза лежит угнетающее действие медикаментозных препаратов и других повреждающих факторов на пролиферативную активность гранулоцитарных элементов костного мозга, вследствие чего развивается гипоплазия гранулоцитопоэза; возможность возникновения тяжелой гранулоцитопении при этом определяется суммарной дозой принятого препарата. Миелотоксический агранулоцитоз обычно сочетается с анемией и тромбоцитопенией.

Ведущее значение в патогенезе **иммунных** (гаптеновых) агранулоцитозов имеет появление в организме антител (агглютинины, лизины и т.д.), действие которых направлено против собственных гранулоцитов периферической крови или их клеток-предшественниц в костном мозгу. Медикаментозные препараты выступают в роли гаптенов, образующих комплексные соединения с белками плазмы и мембран лейкоцитов. Вырабатываемые на образовавшийся «чужеродный» комплекс (антиген) антитела, фиксируясь на поверхности клеток, вызывают их разрушение. Как правило, при иммунном агранулоцитозе снижается содержание только лейкоцитов.

Клинические проявления агранулоцитоза: язвеннонекротическая ангина, развивающаяся вследствие подавления защитных реакций организма (снижения резистентности к бактериальной флоре).

Панмиелофтиз

Панмиелофтиз (истощение костного мозга, “чахотка” костного мозга) – подавление всех функций костного мозга: эритро-, лейко- и тромбоцитопоэтической. При этом происходит тотальное опустошение костного мозга – в его пунктатах обнаруживаются лишь единичные ядерные элементы. В крови отмечаются нарастающая необратимая апластическая анемия гипо-, нормо- или гиперхромного характера, а также лейкопения с агранулоцитозом и тромбоцитопенией.

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Лейкемоидные реакции представляют собой реактивные функциональные состояния кроветворного аппарата, лимфатической и иммунной систем организма, возникающие на фоне различных заболеваний. Относят к числу типовых патологических процессов в системе лейкоцитов, характеризующихся значительным увеличением числа их различных незрелых форм вплоть до бластных клеток и, как правило, повышением общего количества лейкоцитов в периферической крови. Термин «лейкемоидный» свидетельствует о том, что изменения в гемопоэтической ткани и в периферической крови напоминают таковые

при лейкозе, или лейкемии. Однако лейкомоидные реакции не трансформируются в тот лейкоз, который они напоминают, и проходят после завершения основного патологического процесса.

Выделяют две большие группы лейкомоидных реакций: миелоидного и лимфатического (моноцитарно-лимфатического) типов (таблица 5).

Таблица 5. Варианты лейкомоидных реакций и их характеристика

Вариант ЛР	Причины развития	Картина крови
1. Миелоидного типа		
Нейтрофильные:		
Псевдобластная	«Выход» из иммунного агранулоцитоза	Появление большого числа бластоподобных клеток
Промиелоцитарная	Первичный туберкулез Тяжёлые токсикоинфекции (дифтерия, столбняк и др.) Сепсис	Появление большого числа типичных промиелоцитов
С картиной хронического миелолейкоза	Инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые) Воспаление (хронические васкулиты, дерматиты, подагра, миозиты и др.) Интоксикация (при эндокринных расстройствах, нарушениях метаболизма, уремии, отравлениях) Злокачественные новообразования (рак молочной железы, почек, печени, лёгких) Лимфогранулематоз	Нейтрофилия с гиперренгенаторным ядерным сдвигом влево при нормальном содержании эозинофилов и базофилов, дегенеративные изменения нейтрофилов (токсогенная зернистость, кариопикноз)
Большая эозинофилия крови	Паразитозы (филяриоз, лямблиоз, описторхоз и др.) Аллергические заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, лекарственная аллергия при приёме антибиотиков, сульфаниламидов, ацетилсалициловой кислоты) Коллагенозы (ревматоидный артрит, узелковый периартериит, системная склеродермия, СКВ) Пристеночный фибропластический эндокардит (эндокардит Леффлера) ИДС (синдром Вискотта-Олдрича, дефицит IgA) Злокачественные новообразования (рак ЩЖ, желудка, гипернефроидный рак почки, лимфогранулематоз, лимфома Ходжкина, хронический миелолейкоз) Выделяют также идиопатические и наследственные формы	Увеличение числа эозинофилов (>15%) и изменение их морфологии (вакуолизация ядра, цитоплазмы)
2. Моноцитарно-лимфатического типа		

С картиной острого лимфобластного лейкоза	Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова-Пфейффера)	Le – $20 \times 10^9/\text{л}$ и более, увеличение числа лимфоцитов и моноцитов, «атипичных мононуклеаров» ($>10\%$), нейтропения
Острый инфекционный лимфоцитоз	Энтеровирусная инфекция, вызванная вирусом Коксаки Болезнь кошачьих царапин Бактериальные инфекции (коклюш, иерсиниоз, туберкулёз и др.) Протозойная инвазия (токсоплазмоз, малярия)	Le — $15\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ и более, лимфоцитоз ($>60\%$) без изменений морфологии клеток, моноцитоз
Стресс-лимфоцитоз	Сердечно-сосудистая патология (кар-диоваскулярный коллапс, острая сер-дечная недостаточность, инфаркт мио-карда, септический шок и др.) Реакции ГНТ Хирургические вмешательства Травмы Эпилепсия	Кратковременный лимфоцитоз до $5 \times 10^9/\text{л}$ и более
Персистирующий лимфоцитоз	Ревматоидный артрит Злокачественные новообразования (тимомы) Хронические воспалительные заболевания (саркоидоз, гранулематоз Вегнера и др.) Реакции ГЗТ Гипоспленизм Курение	Длительный лимфоцитоз до $3,8 \times 10^9/\text{л}$ и более
Реактивный моноцитоз	Инфекционно-воспалительные заболевания (туберкулёз, хронический пиело-нефрит, саркоидоз, спру) Злокачественные новообразования (рак молочной железы и яичников, лимфогранулематоз, миеломная болезнь)	Увеличение числа моноцитов ($>0,8 \times 10^9/\text{л}$)

Основные отличия лейкомоидных реакций от лейкозов приведены в таблице 6.

Таблица 6. – Отличия лейкомоидных реакций от лейкоза (По П.Ф. Литвицкому 2009 г.)

Лейкемоидные реакции	Лейкозы
ПРИЧИНЫ	
Возбудители инфекций. БАВ, активирующие выход форменных элементов крови из органов гемопоэза. Состояния, ведущие к повышенному «потреблению» форменных элементов крови. Различные иммунопатологические состояния.	Канцерогены
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ	

Активация нормального гемопоэза и поступление в сосудистое русло избытка форменных элементов крови. Подавление нормального гемопоэза и торможение выхода в сосудистое русло форменных элементов крови.	Трансформация нормальной гемопоэтической клетки в опухолевую.
--	---

ПРОЯВЛЕНИЯ

Костный мозг. Очаговая гиперплазия нормальных гемопоэтических клеток (при пролиферативных лейкомоидных реакциях). Гипоплазия гемопоэтической ткани (при цитопенических формах лейкомоидных реакций).	Генерализованная гиперплазия опухолевых гемопоэтических клеток. Обычно (но не всегда, например, при алейкемической форме) много бластных и незрелых лейкозных клеток.
Периферическая кровь. Наличие бластных и незрелых форм лейкоцитарного, тромбоцитарного или эритроцитарного гемопоэза (при пролиферативных реакциях). Лейко-, эритро- и/или тромбоцитопения (при цитопенических лейкомоидных реакциях). Признаки дегенерации форменных элементов крови.	Цитопения сочетается с наличием в крови бластных лейкозных клеток. Признаки дегенерации клеток обычно отсутствуют (наблюдаются при В-лимфолейкозах). Лейкемический «провал» при остром миелобластном лейкозе.

Значение лейкомоидных реакций состоит в том, что они повышают резистентность организма за счет увеличения общего числа зрелых функционально полноценных лейкоцитов.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТИПОВЫХ НАРУШЕНИЙ ЛЕЙКОЦИТОВ

1. Определение количества лейкоцитов:
 - 1.1. Подсчет количества лейкоцитов в камере;
 - 1.2. Подсчет количества форменных элементов в автоматическом счетчике.
2. Подсчет лейкоцитарной формулы. Исследование морфологии клеток крови.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ (для МДФ)

Подсчет количества лейкоцитов в камере Горяева

Принцип основан на подсчете лейкоцитов в 1 мкл крови при постоянном ее разведении и определенном объеме счетной камеры.

Реактив – раствор уксусной кислоты (30–50 г/л), подкрашенный водным раствором метиленового синего (10 г/л) или раствором генцианвиолета (10 г/л).

Оборудование:

1. Пробирки 10×1 см или видалевские
2. Пипетка на 1 мл или дозатор, отрегулированный на 0,4 мл
3. Пипетка на 0,02 мл
4. Камера Горяева
5. Микроскоп.

Ход определения: лейкоциты считают в 100 неразграфленных больших квадратах, что соответствует 1600 малым (100×16).

Расчет: результаты подсчета лейкоцитов в больших квадратах суммируют и производят вычисление их количества в 1 мкл крови по формуле:

$$X = \frac{a \times 4000 \times 20}{1600}, \text{ где}$$

X – количество лейкоцитов в 1 мкл крови

a – количество ФЭК, сосчитанных на 100 больших квадратах

1600 – количество малых квадратов

20 – разведение крови

4000 – множитель, приводящий результат к объему 1 мкл крови, исходя из объема малого квадрата (1/4000 мкл).

Для перевода в единицы СИ (в 1 л крови) полученную цифру еще умножают на 10^6 .

Клинико-диагностическое значение: изменения количества лейкоцитов трактуют с учетом индивидуальной нормы.

ПОДСЧЕТ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ. ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИИ КЛЕТОК КРОВИ

Лейкоцитарная формула (лейкограмма) – процентное соотношение различных видов лейкоцитов.

Подсчет лейкоцитарной формулы проводится с помощью иммерсионной системы микроскопа. Для работы используется специальное иммерсионное масло, каплю которого наносят на препарат. Под визуальным контролем в нее опускают иммерсионный объектив, маркированный черной полоской и, глядя в окуляр, медленным движением макровинта поднимают тубус микроскопа до получения изображения, а с помощью микровинта добиваются четкости.

Для регистрации клеток при подсчете лейкоцитарной формулы наиболее широко используется счетчик лабораторный СЛ-1 (рис. 6).

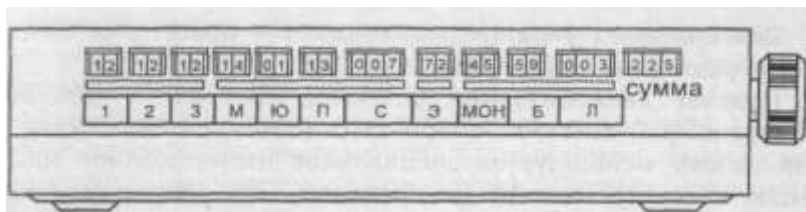
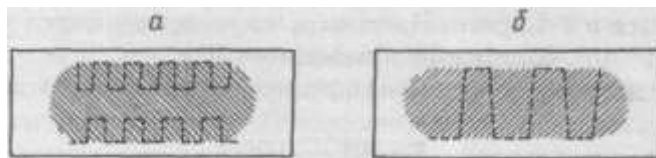


Рисунок 6 – Счетчик лабораторный СЛ-1

В последнее время для подсчета лейкоцитарных формул выпускают более совершенные варианты счетчиков, работа с которыми проводится в соответствии с прилагаемыми к ним инструкциями.

Лейкоциты располагаются в мазке неравномерно: более крупные клетки (моноциты, эозинофилы, нейтрофилы) встречаются чаще по краю мазка, более мелкие лимфоциты — в середине. Поэтому подсчет лейкоцитарной формулы следует проводить как по краю, так и по середине мазка (рис. 7).

Рисунок 7 – Техника подсчета лейкоцитов



Подсчет ведут по зигзагообразной линии («линии Меандра»): 3–5 полей зрения вдоль края мазка, затем 3–5 полей зрения под прямым углом к середине мазка, потом 3–5 полей зрения параллельно краю и вновь под углом 90° возвращаются к краю мазка. Такое движение продолжают до тех пор, пока не будет сосчитана половина клеток. Затем переходят на противоположную сторону мазка и аналогично считают вторую половину клеток.

При подсчете лейкоцитарной формулы подсчитывают целые, не разрушенные клетки, а также обращают внимание на наличие дегенеративных изменений в лейкоцитах (токсогенную зернистость, пельгеризацию и/или гиперсегментацию ядер, пикноз ядер, вакуолизацию ядер и цитоплазмы и др.).

Клинико-диагностическое значение: при увеличении или уменьшении тех или иных форм лейкоцитов можно судить о различных патологиях.

Вопросы для самоконтроля знаний

1. Какие Вы знаете патологические формы лейкоцитов?
2. В чем заключается общебиологическое значение лейкоцитозов и лейкопений?
3. При каких ситуациях встречается физиологический лейкоцитоз?
4. При каких состояниях и заболеваниях встречается эозинофилия?
5. Что представляет собой панмиелофтиз?
6. Что характеризует индекс Боброва?
7. О чем свидетельствует сдвиг лейкоцитарной формулы вправо?
8. Какие Вы знаете сдвиги лейкоцитарной формулы влево?
9. Охарактеризуйте гематологические критерии агранулоцитозов.
10. Правила расчета относительного и абсолютного увлечения и снижения различных групп лейкоцитов в лейкоцитарной формуле.
11. Назовите отличия лейкомоидных реакций от лейкозов?

Задания для СУРС:

1. Инфекционный мононуклеоз.
2. Агранулоцитоз.
3. Роль нейтрофилов при воспалении.

Литература:

Основная

1. Леонова, Е. В. Патофизиология системы крови : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений по мед. спец. / Е. В. Леонова, А. В. Чантурия, Ф. И. Висмонт. – 2-е изд., исправ. и доп. – Минск : Вышэйшая школа, [2013]. – 413, [1] с. : цв. ил., табл. – Допущено Министерством образ. РБ.
2. Патологическая физиология : учебник для студ. учрежд. высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Вышэйшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

Дополнительная

1. Здравоохранение и медицинская наука Беларуси [Электронный ресурс]. – Минск : НИО РНМБ, 1997. – Режим доступа : <http://www.med.by>. – Дата доступа : 26.05.2017.
2. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.
3. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017.
4. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.
5. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология = Pathophysiologi : лекции, тесты, задачи : учеб. пособие / П. Ф. Литвицкий, С. В. Пирожков, Е. Б. Тезиков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 432 с.
6. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU [Электронный ресурс] / Научная электронная библиотека. – М., 2005. – Режим доступа: <http://www.elibrary.ru>. – Дата доступа: 26.05.2017.
7. Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная гематология : учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – Мн. : Выш. шк., 2013. – 446 с.
8. Патофизиология системы крови и гемостаза : учеб. пособие для студентов лечеб., педиатр., медико-психол. и медико-диагн. фак-тов / Н. Е. Максимович [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 298 с.
9. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечебного факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 272 с.

Составитель:
ассистент

И.А. Атаманенко