

ПРИНЦИПЫ ТРАКТОВКИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ СООБЩЕНИЕ**1. ЛЕЙКОЦИТЫ****(лекция)***А.А.Крылов*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

**THE PRINCIPLES OF CLINICAL BLOOD COUNT INTERPRETATION
PART I. WHITE BLOOD CELLS***A.A.Krylov*

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© А.А.Крылов, 2009 г.

Нейтрофильный лейкоцитоз. Это самый распространенный гематологический феномен, отражающий физиологические и патологические процессы в организме, с ним постоянно встречаются врачи различных специальностей.

В широком смысле слова — это универсальный гематологический синдром острых ситуаций, атрибут стресса различного происхождения, от психического и физического напряжения до тяжелых воспалительных и гнойно-септических процессов, разного рода болевых синдромов, травм и тканевых деструкций, как обобщенное проявление приспособительных защитных процессов в организме.

Нейтрофильный лейкоцитоз разной степени выраженности ежедневно регистрируется у 70–75% больных и пострадавших, поступающих по неотложным показаниям в отделение экстренной помощи Елизаветинской больницы и у 85–90% лиц, находящихся в отделении общей реанимации. Оценка гематологических сдвигов всегда индивидуальна и проводится с учетом клинической картины в целом.

Напомним, что в физиологических условиях продолжительность нейтрофилопоза в костном мозге составляет 6–10 суток. Родоначальницей всех клеточных элементов костного мозга является стволовая клетка, которую «ориентируют» в сторону нейтрофилов регулирующие факторы, в частности гранулоцитарный и грануломакрофагальный стимуляторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ). Первая морфологически узнаваемая клетка в этом направлении — миелобласт; последующие стадии делящихся и развивающихся клеток — промиелоцит и миелоцит. Метамиелоцит и палочкоядерный нейтрофил более не делятся, а только созревают до сегментоядерных нейтрофилов, наиболее функционально активных.

В норме около 90% всех зрелых сегментоядерных нейтрофилов содержится в костном мозге, 2–3% в периферической крови и 5–8% в тканях. В циркуляции находится около половины нейтрофилов периферической крови, вторую половину составляет пристеночный пул клеток за счет их легко обратимой адгезии на эндотелиальной поверхности микрососудистого русла (сосудистый гранулоцитарный резерв). В крови нейтрофилы находятся около 10 часов, после чего мигрируют в ткани.

Важнейшая функция нейтрофилов — способность к фагоцитозу и деструкции микробов, инородных тел и клеточного детрита. Нейтрофильная зернистость, выявляемая при окраске этих клеток, отражает присутствие в их цитоплазме многочисленных ферментов и биологически активных веществ, осуществляющих эти функции.

Быстрота появления нейтрофильного лейкоцитоза возможна, прежде всего, за счет экстренной мобилизации клеточных резервов («депо» клеток) — сосудистого и костномозгового. Стимулом для формирования перераспределительного лейкоцитоза могут быть нервное и физическое напряжение, прием пищи (пищеварительный лейкоцитоз), болевые синдромы различной локализации. При воспалительных инфекционных заболеваниях резервы зрелых нейтрофилов истощаются, и постепенно формируется истинный костномозговой пролиферативный нейтрофильный лейкоцитоз, характеризующийся продолжительностью, ядерным сдвигом нейтрофилов влево, часто сопутствующим увеличением СОЭ.

Стимулируют стрессорный перераспределительный лейкоцитоз адреналин и кортикостероиды.

Сложившиеся представления о роли гормонов гипофиза и надпочечников в формировании нейтрофильного лейкоцитоза подтверждены экспериментально и в клинике. У животных с резецированным надпочечником или передней доли гипофиза введение бактериальных полисахаридов не дает лейкоцитоза в отличие от контроля. В кардиологическом отделении Елизаветинской больницы отмечают нейтрофильный лейкоцитоз почти при каждом гипертоническом кризе симпатоадреналового типа. Особенно высокий лейкоцитоз в сочетании с эфемерной гипергликемией наблюдается при адреналовых кризах у больных феохромоцитомой. Полагают, что адреналин мобилизует преимущественно пристеночный сосудистый пул депонированных зрелых нейтрофилов, а кортикостероиды — их костномозговые резервы.

Участие гипофиза и надпочечников в механизме лейкоцитоза следует учитывать при оценке картины крови в клинике. Пульмонологи часто наблюдают лейкоцитоз у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и бронхиальной астмой

при лечебном использовании глюкокортикоидов. Такой медикаментозный лейкоцитоз бывает значительным и иногда дает повод к безрезультатному поиску воспалительного очага. Вспоминается молодая больная, поступившая в эндокринологическое отделение больницы в состоянии надпочечниковой комы. На фоне внутривенного введения мегадоз кортизона у нее развился гиперлейкоцитоз — $60 \times 10^9/\text{л}$ (!). Постоянный или периодически возникающий нейтрофильный лейкоцитоз, по нашим наблюдениям, наблюдается при болезни и синдроме Иценко — Кушинга. С другой стороны, у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью логически ожидаемый лейкоцитоз может отсутствовать даже при активном туберкулезе, тяжелой пневмонии, уросепсисе.

О роли ЦНС в формировании нейтрофильного лейкоцитоза также свидетельствуют эксперимент и повседневные клинические наблюдения. У наркотизированных животных после внутримышечного введения лейкогенного агента (например, молока) лейкоцитоз не возникает или он менее выражен по сравнению с контролем. Психическое напряжение вызывает нейтрофильный лейкоцитоз перераспределительного типа. Известны вечерние лейкоцитозы ($10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$) у лиц с эмоционально напряженной деятельностью в течение дня. Кстати, этому способствует и интенсивное курение. «Стрессорный» механизм лейкоцитоза присутствует при острых болевых синдромах (стенокардия, почечная, печеночная, кишечная колики и др.), острых кровопотерях (в содружестве с реактивным тромбоцитозом), в период первичной лучевой реакции после радиационного облучения. Нейтрофильный лейкоцитоз — почти постоянный симптом тяжелых механических повреждений, переломов, особенно черепно-мозговых травм. Травматологи иногда наблюдают у таких пострадавших затягивающийся или рецидивирующий лейкоцитоз на фоне трудно объяснимой лихорадки. В ряде случаев это удается купировать небольшими дозами преднизолона, что дает основание предполагать резорбционно-аллергический характер того и другого.

Хорошо известны гематологические сдвиги у больных ИБС. Лейкоцитоз почти постоянно сопровождает острый коронарный синдром. Присоединяющееся к лейкоцитозу увеличение СОЭ обычно наблюдается при уже сформировавшемся инфаркте миокарда. Нередко при этом ускорение оседания наступает на 2–3-и сутки, когда лейкоцитоз уже исчезает («симптом перекреста» Фогельсона). Между тем, длительный нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение СОЭ приходится иногда наблюдать при тяжелом коронарном атеросклерозе и без признаков свежего инфарктирования. Возможно, это подтверждает современные представления о роли иммунного воспаления в патогенезе атеросклероза. Следует отметить, что отсутствие лейкоцитоза и, тем более, лейкопении при остром трансмуральном инфаркте миокарда прогностически неблагоприятны.

В практике неврологов нейтрофильный лейкоцитоз почти постоянен в начальный период острых нарушений мозгового кровообращения. Лейкоцитоз бо-

лее выражен и продолжителен у больных с геморрагическим инсультом по сравнению с ишемическим. Продолжительный и значительный лейкоцитоз при этом прогностически неблагоприятен.

Высокий лейкоцитоз при тяжелых воспалительных и гнойно-септических заболеваниях вызывается действием на костный мозг провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8; фактор некроза опухоли и др.), продуктов распада лейкоцитов и тканевой деструкции, эндотоксинов микроорганизмов. Выраженность такого лейкоцитоза и степень ядерного сдвига нейтрофилов зависит как от тяжести заболевания, так и от реактивности организма. По нашим наблюдениям, если тяжелая пневмония не сопровождается выраженным реактивным лейкоцитозом с регенеративным ядерным сдвигом влево, а сочетается с лейкопенией и большим количеством только палочкоядерных нейтрофилов (дегенеративный ядерный сдвиг) — это прогностически неблагоприятно. Такую ситуацию мы наблюдали у больных с пневмонией, страдающих хроническим алкоголизмом.

Динамика картины крови традиционно учитывается при наблюдении за больными с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости (острый аппендицит, холецистит, панкреатит; прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, перитонит различного происхождения и др.). Лейкоцитоз, как правило, сопровождает острые тромбоэмболии. Он особенно значителен (до $25\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$) при тромбозе мезентериальных сосудов (симптом Блинова). Гиперлейкоцитоз при этом заболевании, по-видимому, связан с масштабами развивающегося некроза и с особенностями вовлекающихся рефлексогенных зон. Высокий лейкоцитоз наблюдается у хирургических больных после спленэктомии, например у лиц с травматическим повреждением (разрывом) селезенки. Такой «аспленический» лейкоцитоз является своего рода противоположностью лейкопении за счет «гиперспленизма» при циррозе печени.

На практике встречаются случаи необычайно выраженного реактивного нейтрофильного лейкоцитоза ($40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$) с резчайшим ядерным сдвигом до нейтрофильных миелоцитов и промиелоцитов при достаточном количестве палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Такая гематологическая «картина» вызывает подозрение на хронический миелолейкоз. Лейкемоидный нейтрофильный лейкоцитоз иногда наблюдается при сепсисе, крупных неопорожняющихся гнойниках, гиперергических синдромах, тяжелых гемолитических кризах и др. Правильному диагнозу в подобной ситуации способствует тщательный анализ клинической картины, но иногда ошибочно диагностируется хронический миелолейкоз. Для диагностики необходимо выполнить цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование. При лейкемоидных реакциях выражена токсическая зернистость цитоплазмы нейтрофилов, отсутствует сопутствующее содружественное увеличение числа эозинофилов и базофилов («Э–Б ассоциация»), часто встречающееся при лейкозе. Вспоминается молодой больной

с абсцессом печени и лейкомоидной картиной крови, длительно трактованный как страдающий хроническим миелолейкозом. После хирургического опорожнения гнойника, интенсивной антибиотической и дезинтоксикационной терапии картина крови постепенно нормализовалась, «лейкоз» исчез.

Выраженный лейкоцитоз наблюдается в онкологической практике, особенно при запущенных метастазирующих злокачественных новообразованиях. Известен синдром Горяева при метастазах рака в кости (оссалгии, гиперлейкоцитоз и нормоцитоз в периферической крови). В кости чаще метастазируют раки бронхов, молочной железы, почек, предстательной железы. Из онкогематологических заболеваний нейтрофильный лейкоцитоз с моноцитозом и эозинофилией наблюдается при лимфогранулематозе.

Таким образом, нейтрофильный лейкоцитоз, повседневно встречающийся в практике врачей различных специальностей, весьма разнороден по происхождению и клиническому значению. Его правильная оценка, возможно, и дает ценную информацию при условии комплексного индивидуального подхода к больным и пострадавшим.

В организационном плане необходимо подчеркнуть, что полный клинический анализ крови с обязательным подсчетом лейкоцитарной формулы должен быть доступен в любое время суток в условиях ургентной терапии, в частности в отделениях экстренной помощи многопрофильных больниц.

Лейкопении (нейтропении). В отличие от нейтрофильного лейкоцитоза — гематологического проявления физиологических и патологических приспособительных реакций организма — лейкопения чаще связана с патологией, указывает на ослабление по различным причинам продукции нейтрофилов в костном мозге с истощением их запасов в депо крови, повышенный некомпенсированный расход или перераспределение этих клеток на периферии.

О лейкопении говорят при снижении количества лейкоцитов в повторных анализах крови (не менее трех) ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ (по некоторым данным, ниже $3,5 \times 10^9/\text{л}$ или $3,0 \times 10^9/\text{л}$). Как правило, лейкопения связана со снижением абсолютного количества нейтрофилов (менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$, по другим источникам — менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), в связи с чем используется уточненный термин — нейтропения.

Клиническая оценка лейкопений неоднозначна. Чаще речь идет об осложнении того или иного заболевания, ослаблении реактивности организма, побочных эффектах медикаментозной терапии, токсических влияниях на кровь. В других случаях лейкопения является симптомом заболевания и связана с его этиологией и патогенезом, приобретая, таким образом, дифференциально-диагностическое значение. Как и лейкоцитоз, лейкопения встречается в практике врачей различных специальностей, составляя междисциплинарную проблему.

Общепринятой классификации лейкопений нет. В зависимости от длительности существования различают острые, хронические, рецидивирующие и ци-

клические лейкопении. Выделяют врожденные (генетически обусловленные) и приобретенные лейкопении. Среди последних — лейкопении токсического и медикаментозного происхождения, лейкопении вследствие действия физических факторов (ионизирующая радиация, СВЧ-поле), лейкопении вследствие гиперспленизма, лейкопении при некоторых инфекционных, ревматических, эндокринных и гематологических заболеваниях, при дефектах питания и др. Обсуждается вопрос о невротических и функциональных лейкопениях.

При делении лейкопений по степени тяжести учитывают не только количество лейкоцитов (нейтрофилов) в крови, но при необходимости и состояние костномозгового кроветворения. Большое значение имеют и клинические особенности течения заболеваний. Крайняя степень лейкопении (агранулоцитоз) ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$ характеризуется критическим снижением количества нейтрофилов. Агранулоцитоз может стать причиной угрожающих жизни инфекций, входными воротами для которых чаще являются желудочно-кишечный тракт и места инвазивных воздействий. Выраженная лейкопения, особенно в случаях затянувшейся лихорадки, геморрагических явлений, увеличения размеров лимфоузлов и селезенки, является поводом к консультации гематолога.

Врожденные генетически обусловленные лейкопении встречаются редко, преимущественно, в практике педиатров и семейных врачей. Известен тяжело протекающий генетический агранулоцитоз (синдром Костмана), впервые описанный в 1956 г. Он характеризуется тяжелыми воспалительными процессами и инфекциями уже с первых дней жизни ребенка. Определяется выраженная нейтропения в крови и «обрыв созревания» нейтрофилов в костном мозге на уровне промиелоцитов. Многие пациенты умирают от сепсиса в детском возрасте. Использование в последние годы с лечебной целью препаратов ростовых факторов позволяет продлить жизнь таких больных.

В последние годы описаны наследственные нейтропении, сочетающиеся с генетически обусловленной патологией поджелудочной железы (синдром Швахмана), кардиомиопатией (синдром Барта) и др. Известна также семейная лейкопения преимущественно среди арабов, африканских и американских негров (синдром Глассена), обычно протекающая доброкачественно.

Токсические лейкопении возникают вследствие контакта с бензолом, толуолом, мышьяком, ртутью, солями тяжелых металлов, компонентами специальных топлив, при вдыхании паров бензина, растворителей, лаков и красок. В патогенезе таких лейкопений нередко участвуют иммунные механизмы, в частности лизис клеток циркулирующими иммунными комплексами. Встречается аутоиммунная панлейкопения с нейтропенией, эозинопенией, лимфопенией, моноцитопенией.

Актуальна проблема токсических лейкопений при хроническом алкоголизме, особенно у лиц, употребляющих большие дозы алкоголя. Алкоголь тормозит костномозговой нейтрофилопоэз, замедляет подвижность

зрелых нейтрофилов, снижает эффективность фагоцитоза. По нашим наблюдениям, лейкопения вместо ожидаемого лейкоцитоза при тяжелой пневмонии у больного с алкоголизмом прогностически неблагоприятна. Летальность в таких случаях достигает 30–40%, несмотря на интенсивную противомикробную и дезинтоксикационную терапию. Мы наблюдали мужчину 62 лет, у которого после употребления 2 л водки возник острый агранулоцитоз с летальным исходом.

В лечебной практике все чаще наблюдаются медикаментозные лейкопении как вариант лекарственной болезни. Следует выделять лекарства, лишь иногда дающие лейкопению, и медикаменты почти постоянно ее вызывающие. Спектр первых очень широк: сульфаниламиды, бисептол, некоторые антибиотики (метициллин и др.), салицилаты, производные пиразолона, барбитураты, аминазин, пеницилламин, препараты золота, противосудорожные, противомаларийные и анти тиреоидные средства и др. Лейкопению, к сожалению, вызывают и новые антиагреганты (тиклопидин).

Среди них, по нашим наблюдениям, в лучшую сторону выделяется клопидогрель (плавикс), не дающий лейкопении. При проведении медикаментозной терапии необходимо контролировать картину крови, особенно при использовании нового для больного препарата.

Опыт показывает, что клинические проявления гематологических вариантов лекарственной болезни разнообразны — от бессимптомных цитопений до острого агранулоцитоза с некротической ангиной и септической лихорадкой. Полагают, что это связано с митотоксическим действием некоторых медикаментов у лиц с генетическими дефектами кроветворения. Возможен и аутоиммунный механизм лекарственного агранулоцитоза, когда медикаменты выступают в роли гаптенов, образующих при соединении с белками организма полные антигена.

Цитопении разной степени выраженности — почти постоянные осложнения использования большинства цитостатиков. При многих видах химиотерапии происходит дозозависимая супрессия образования лейкоцитов и тромбоцитов.

Выраженная лейкопения может быть предстадией или начальной стадией острого лейкоза. Лейкопения в таких случаях обычно сочетается с анемией и тромбоцитопенией, входя в программу так называемого миелодиспластического синдрома. Бластные клетки в подобных случаях появляются вначале в костном мозге и длительно отсутствуют в крови. Диагностика лейкоза при этом возможна лишь при специальных исследованиях костного мозга (трепанобиопсия).

Известны и так называемые вторичные лейкозы, развивающиеся на фоне глубокой панцитопении в результате длительной цитостатической или лучевой терапии.

Лейкопенией сопровождаются некоторые инфекционные заболевания (вирусный грипп, острые гепатиты, брюшной тиф, паратифы, малярия в межприступный период, корь, краснуха и т.д.). Повторная во-

лна лихорадка при гриппе, сопровождаемая несвойственным гриппу лейкоцитозом, указывает на возникновение осложнений.

Развитием лейкопении, лимфопении, тромбоцитопении сопровождается развернутая картина СПИДа.

Лейкопения нередко встречается в практике терапевтов. Хорошо известна лейкопения при синдроме гиперспленизма у больных с циррозом печени, когда она сочетается с тромбоцитопенией и анемией. Причина цитопений в подобных случаях, вероятно, связана с повышенным разрушением клеток в селезенке и с иммунными механизмами. По нашим наблюдениям, цитопении нередко сопровождают системную красную волчанку, а иногда и предшествуют ей. Выраженную лейкопению мы наблюдали при некоторых вариантах ревматоидного артрита, в частности, при синдроме Фелти. При этом заболевании кроме полиартрита выявляются спленомегалия, лимфаденопатия, полисерозит, васкулиты, поражения кожи. Нейтропения при синдроме Фелти чаще имеет иммунное происхождение.

В последние годы формируется представление о хронических иммунных лейкопениях (нейтропениях), встречающихся при различных заболеваниях (системные заболевания соединительной ткани, хронические гепатиты и циррозы печени, аллергические синдромы, опухоли, лекарственная болезнь и др.). Частое обнаружение антилейкоцитарных антител при перечисленных патологиях подтверждает это.

Изменения крови, в частности лейкопения, нередко сопровождают болезни нарушенного питания. Лейкопения отмечалась у многих больных алиментарной дистрофией во время ленинградской блокады. И в наше время врачи Елизаветинской больницы нередко наблюдают лейкопению у лиц с недостаточностью питания, особенно при дефиците белка и витаминов в рационе. Психиатры отмечают лейкопению у страдающих нервной анорексией. К анемии и лейкопении нередко приводит длительное упорное вегетарианство.

Для правильного развития клеток крови требуется достаточное количество витаминов, в частности витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Об этом свидетельствует появление лейкопении у больных с анемией Аддисона — Бирмера.

В процессе лечения таких пациентов витамином В₁₂ одновременно с нормализацией красной крови исчезает и лейкопения.

Из эндокринных заболеваний известна лейкопения при хронической недостаточности коры надпочечников, гипертиреозе, акромегалии. Избыток тиреоидных гормонов приводит к торможению созревания нейтрофилов в костном мозге. Выраженная лейкопения в подобных случаях вызывает опасение при назначении мерказолила, также иногда дающего лейкопению. Вспоминается возникновение агранулоцитоза после назначения мерказолила больному с тиреотоксикозом. Между тем, опыт показывает, что энергичное купирование тиреотоксикоза современными тиреостатиками, как правило, в короткие сроки нормализует картину крови.

Лейкопения наблюдается и в клинике неврозов, чаще у пациентов с признаками парасимпатикотонии (гипергидроз, разлитой красный дермографизм, наклонность к брадикардии, артериальная гипотония). Картина костного мозга в подобных случаях остается нормальной. В происхождении невротических лейкопений допускают участие перераспределительных механизмов, когда зрелые нейтрофилы избыточно накапливаются в пристеночном пуле клеток в сосудах внутренних органов. Возможно, нечто подобное происходит и при так называемых функциональных лейкопениях. Однако следует подчеркнуть, что каждый пациент с выявленной и, тем более, стойкой лейкопенией нуждается в наблюдении.

При лечении пациентов с лейкопенией пристальное внимание уделяется ее причинам и терапии основного заболевания. Используются витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота, стандартные комплексы витаминов и микроэлементов. При иммунных цитопениях назначают кортикостероиды. В последние годы в случаях тяжелых гематологических осложнений лечения цитостатиками и для их профилактики применяют препараты ростовых факторов (граноцит, филграстим). При развитии агранулоцитоза и нейтропенической лихорадки после проведения посева крови на культуру срочно назначают эмпирическую антибиотическую терапию с использованием препаратов широкого спектра действия. После получения результатов микробиологического исследования антибиотики подбирают целенаправленно. Остается актуальной проблема профилактики вероятных и ожидаемых лейкопений.

Лейкоцитарная формула. Подсчет лейкоцитарной формулы — определение количественного соотношения между отдельными видами лейкоцитов — составляет важнейшую часть клинического исследования крови. Автоматический метод определения лейкоцитограммы в основном удовлетворяет запросы повседневной практики. Однако полностью сохраняет значение и классический визуальный метод подсчета лейкоцитарной формулы в окрашенных мазках крови, непревзойденный по точности и возможности оценки качественных изменений клеток.

Структуру лейкоцитарной формулы еще в 1911 г. предложил немецкий гематолог Виктор Шиллинг (1883–1960). Различные формы лейкоцитов у взрослых распределяются в известных соотношениях (Н.С.Петров): базофилов 0–1%, эозинофилов 0,5–5%, палочкоядерных нейтрофилов 1–6% (по некоторым данным до 10%), сегментоядерных 47–72%, лимфоцитов 19–37% (по некоторым данным до 45%), моноцитов 3–11% (до 15%). В абсолютных величинах в 1 мкл крови содержится базофилов 0–65, эозинофилов 20–300, палочкоядерных нейтрофилов 40–300, сегментоядерных 2000–5500, лимфоцитов 1200–3000, моноцитов 90–1000. У ребенка первого года жизни в лейкоцитарной формуле преобладают лимфоциты. Количество лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов выравнивается к 5–7 годам. У детей школьного возраста лейкоцитарная формула постепенно приближается к таковой у взрослых.

При оценке лейкоцитограммы всегда следует учитывать соотношение молодых и зрелых форм нейтрофилов. Различают регенеративный и дегенеративный вариант ядерного сдвига нейтрофилов влево. Первый характеризуется лейкоцитозом, значительным увеличением числа палочкоядерных форм, а иногда появлением более молодых клеток — метамиелоцитов и миелоцитов. Это свидетельствует не только о выраженности патологического процесса (воспаление, абсцедирование, септическое состояние и др.), но и о сохраненной реактивности организма. Дегенеративный сдвиг влево протекает без значительного лейкоцитоза или даже с лейкопенией, с большим числом палочкоядерных нейтрофилов, дистрофическими изменениями цитоплазмы нейтрофилов (токсическая зернистость, вакуолизация и т.д.), что указывает на тяжесть патологии и понижение реактивности организма. Смена регенеративного сдвига на дегенеративный прогностически неблагоприятна. По наблюдениям врачей Елизаветинской больницы, это бывает при тяжелой абсцедирующей пневмонии, деструктивном панкреатите, разлитом перитоните, ареактивном сепсисе.

Цитоплазма эозинофилов с ее характерной зернистостью содержит большой основной и катионный белки, многочисленные ферменты — гистаминазу, арилсульфатазу, фосфолипазу, пероксидазу и др. Это определяет регулирующее участие эозинофилов во многих патологических процессах — аллергии, воспалении, ограничении активности паразитов и др. Вместе с тем, длительная гиперэозинофилия приводит к повреждению стенок сосудов и собственных тканей организма.

В норме в периферической крови находится около 1% всего пула эозинофилов в организме. Длительность их циркуляции в крови — 12–15 часов, после чего они поступают в ткани, где функционируют продолжительное время и нередко вновь поступают в кровяное русло. Замечено, что больше эозинофилов в крови в утренние часы, к вечеру их количество уменьшается.

Различают «малую» и «большую» эозинофилию. При первой повышена лишь доля эозинофилов в лейкоцитограмме (8–10% и более). «Большая» эозинофилия (гиперэозинофильный синдром) характеризуется повышением абсолютного числа эозинофилов до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ более при увеличении общего количества лейкоцитов. Предлагается также классифицировать эозинофилию на мягкую (количество эозинофилов $0,35\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$), умеренную ($1,5\text{--}5,0 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелую (более $5,0 \times 10^9/\text{л}$).

Эозинофилия формируется за счет гиперпродукции этих клеток в костном мозге и интенсивного их выхода из тканей. Среди стимуляторов этого процесса выделяют интерлейкины 3 и 5.

Клиническая оценка эозинофилии не всегда проста. Среди наиболее частых ее причин — аллергические заболевания: риниты, бронхиальная астма, дерматозы, крапивница, отек Квинке, лекарственная болезнь. Особенно часто встречается эозинофилия при лечении антибиотиками. Если прежде при появлении эозинофилов в крови больного пневмонией говорили

о «розовой заре выздоровления», то сейчас иногда более уместен афоризм «зарезо аллергического пожара».

У больных бронхиальной астмой степень эозинофилии не всегда соответствует тяжести заболевания. В ряде случаев более демонстративно обнаружение большого количества эозинофилов в мокроте и смыве бронхов. Известны случаи тяжелой бронхиальной астмы с гиперэозинофилией, осложненной васкулитами, сходными с узелковым полиартериитом (синдром Чарджа – Стресс, астматический вариант узелкового полиартериита). В патогенезе этого заболевания отводят место токсическим эффектам гиперэозинофилии на сосуды. Эозинофилией сопровождаются легочные микозы — кокцидиомикоз, аспергиллез и др. Большое количество эозинофилов в плевральной жидкости не всегда сопровождается эозинофилией. Эозинофильные плевриты имеют разную этиологию, включая туберкулез, системные заболевания соединительной ткани, опухоли и т.д.

Длительная эозинофилия весьма подозрительна в отношении глистной инвазии (аскаридоз, токсокароз, описторхоз, фасциолёз, филяриоз, стронгилоидоз, парагонимоз, эхинококкоз и др.). В.Лёффлер в 1932 г. описал летучие инфильтраты легких у пациентов с высокой эозинофилией. Оказалось, что это бывает проявлением миграционной личиночной стадии аскаридоза и некоторых других гельминтов (синдром Лёффлера I). При кишечной стадии аскаридоза эозинофилия, как правило, невысока. Между тем, как показывает опыт хирургов Елизаветинской больницы, аскаридоз бывает причиной кишечной непроходимости, механической желтухи, абсцессов печени и др. Эозинофилия при анемии Аддисона – Бирмера, в чем мы неоднократно убеждались, служит поводом для исключения инвазии широким лентецом. В последние годы появились сообщения о групповых случаях трихинеллеза из-за употребления в пищу мяса диких животных. Гиперэозинофилия — постоянный признак трихинеллеза. Это может быть также реакцией на укусы некоторых паукообразных (тарантулы, скорпионы и др.). Так называемая тропическая эозинофилия (синдром Вейнгартена) часто имеет паразитарное происхождение.

Как уже указывалось, длительная гиперэозинофилия может приводить к формированию васкулитов и повреждению различных органов и тканей организма. В 1936 г. В.Лёффлер сообщил о развитии на фоне высокой эозинофилии пристеночного эндокардита с клинической картиной сердечной недостаточности по рестриктивному типу (синдром Лёффлера II). Известны также эозинофильные миокардиты, острые и хронические пневмонии, поражения желудочно-кишечного тракта, печени, почек, ЦНС, опорно-двигательного аппарата, кожных покровов и слизистых. В редких случаях системная патология при эозинофильной болезни захватывает и органы кроветворения, поражая костный мозг и селезенку. В подобной ситуации иногда говорят об эозинофильном лейкозе, хотя с этим согласны не все. Возможно, в таких случаях более оправдан термин «диссеминированный эозинофильный коллагеноз».

Увеличение количества эозинофилов в крови наблюдается при лимфогранулематозе, экзогенном и идиопатическом фиброзирующем альвеолите, системных заболеваниях соединительной ткани. «Большая» эозинофилия известна и в онкологической практике, в частности при раке легкого, печени, почек, щитовидной железы. Это может быть как ранним симптомом опухоли, так и сопровождать ее в стадии метастазирования и распада. Замечено, что опухолевая эозинофилия в отличие от аллергической не сопровождается повышением концентрации IgE крови.

Беспричинных эозинофилий не существует, но, к сожалению, установить и причину даже при длительном и тщательном обследовании пациента удается не всегда. Впрочем, описываются доброкачественная эозинофилия без каких-либо клинических проявлений, а также семейная эозинофилия с аутосомно-доминантным типом наследования.

Внимание врача привлекают и случаи полного отсутствия эозинофилов в лейкоцитограмме. Если точность исследования не вызывает сомнений, анэозинофилия может указывать на выраженный стресс любого происхождения (шок, болевой синдром, большие дозы кортикостероидов и др.).

Увеличение количества базофилов в лейкоцитарной формуле — редкое явление. Незначительная базофилия (2–3%) иногда наблюдается при аллергических синдромах, гипотиреозе, неспецифическом язвенном колите. Количество базофилов в содружестве с эозинофилами, увеличивается при хроническом миелолейкозе («эозинофильно-базофильная ассоциация»). Высокий уровень базофилии при этом заболевании — прогностически неблагоприятный признак, предвещающий бластный криз.

Лимфоциты периферической крови при их относительно морфологическом однообразии представляют собой разнообразную в функциональном отношении группу клеток (Т- и В-лимфоциты, лимфоциты-киллеры, клетки памяти и др.), участвующих в иммунной защите организма. Деление лимфоцитов по размеру на малые, средние и большие, вероятно, отражает их функциональную активность. Однако, при оценке картины крови основное внимание уделяется их количественным сдвигам.

Абсолютные лимфоцитозы у детей, как правило, имеют реактивный характер и часто встречаются при вирусных заболеваниях. Известны длительные «лимфоцитозы выздоровления» при детских инфекциях. В детских коллективах встречаются случаи групповой, по-видимому, вирусной инфекции, сопровождающейся выраженным лейкоцитозом с преобладанием зрелых лимфоцитов (инфекционный лимфоцитоз). Увеличение числа лимфоцитов с появлением их атипичных форм отмечается при фелинозе («болезнь кошачьей царапины»).

Лейкоцитоз с нарастающим процентом зрелых лимфоцитов у взрослого или, тем более, пожилого человека, как правило, указывает на хронический лимфолейкоз. В крови таких пациентов преобладают зрелые лимфоциты, иногда встречаются пролимфоциты

и, очень редко, единичные лимфобласты. Характерно появление в мазке крови разрушенных лимфоцитов (тельца Гумпрехта).

Нарастающее количество «бластов» в крови не дает сомнений в диагнозе острого лейкоза и необходимости срочной госпитализации в гематологическое отделение. Дифференциация «бластов» (миелобласты, лимфобласты и др.) производится визуально и с применением специальных методик. Напомним, что при выраженной картине острого лейкоза отмечается почти полное отсутствие переходных форм нейтрофилов от «бластов» до оставшихся сегментоядерных нейтрофилов («лейкемический провал», *hiatus leucemicus*).

Заслуживают внимание врача случаи абсолютной лимфопении (лимфоцитов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), свидетельствующей об ослаблении иммунитета. Это наблюдается при септических состояниях, туберкулезе, системных заболеваниях соединительной ткани, лимфогранулематозе, цитостатической и лучевой болезни, длительном применении кортикостероидов и др.

И, наконец, о моноцитах. Они являются частью системы мононуклеарных фагоцитов, в которую входят также и тканевые макрофаги. Моноциты образуются в костном мозге из общего предшественника для моноцитов и гранулоцитов. После созревания в костном мозге моноциты 15–20 часов циркулируют в крови, а затем поступают в ткани, трансформируясь в макрофаги. Моноциты имеют ряд общих функций с нейтрофилами, фагоцитируют бактерии, грибки, различные макромолекулы, остатки разрушенных клеток.

О моноцитозе говорят, когда их количество в лейкоцитограмме превышает 10–15% (в абсолютных величинах — более $0,8 \times 10^9/\text{л}$). Реактивный моноцитоз иногда наблюдается при хронических инфекциях, туберкулезе, инфекционном эндокардите. По наблюде-

ниям врачей Елизаветинской больницы это отмечается при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, саркоидозе, лимфогранулематозе.

Стойкий абсолютный моноцитоз, не объяснимый какой-либо другой причиной, дает повод подозревать хронический миеломоноцитарный лейкоз. Появление в крови миелобластов и монобластов склоняет диагностику в сторону острого лейкоза. Исследование костного мозга, включая трепанобиопсию, подтверждает диагноз.

Характерная картина крови подтверждает, а нередко определяет диагноз инфекционного мононуклеоза (болезнь Филатова – Пфейффера), вызываемого вирусом Эпштейна – Барр. Заболевание чаще наблюдается в детском и подростковом возрасте, но встречается и у взрослых. В мазках крови у таких больных обнаруживают в большом количестве одноядерные клетки, похожие то больше на широкоплазменные лимфоциты, то на моноциты (так называемые лимфомоноциты, монолимфоциты, мононуклеары). Иногда увеличивается количество эозинофилов, встречаются плазматические клетки. Диагноз инфекционного мононуклеоза во многом зависит от правильной оценки гематологической картины. Опытный исследователь уверенно отличает мононуклеары от бластных клеток.

Таким образом, лейкоцитарная формула, как важнейшая часть полного клинического анализа крови, дает ценную диагностическую и прогностическую информацию врачам различного профиля. Удовлетворяясь во многих случаях скрининговыми данными, полученными при помощи гематологических автоматов, в части наблюдений невозможно обойтись без квалифицированного исследования окрашенных мазков крови.