**Патологические процессы и реактивные изменения в системе лейкоцитов**

 Лейкоциты представляют собой клетки крови, участвующие в защите организма. У взрослого человека нормальное количество лейкоцитов в периферической крови может достигать 6000-8000 лейкоцитов/мм3, у новорожденных - 12000-20000 лейкоцитов/мм3, у грудных детей - 9000-12000/мм3.

В морфо-функциональном отношении лейкоциты представляют собой совокупность различных клеток. По своей морфологии они могут быть разделены на 2 группы:

1. Лейкоциты, в цитоплазме которых есть гранулы - *гранулоциты*, а по виду ядра - сегментоядерные *лейкоциты.*
2. Лейкоциты, в цитоплазме которых отсутствуют гранулы, называются *агранулоцитами*, а по виду ядра - *мононуклеарными лейкоцитами.*
3. Гранулоциты составляют 67,5%, а агранулоциты - 32,5%. Гранулоциты по степени грануляции делятся на: *нейтрофилы* (60-62%), *эозинофилы (*2-4%) и *базофилы* (0,5-1%).
4. Агранулоциты, в свою очередь, представлены *лимфоцитами* (25-35%) и *моноцитами* (5-7%).

 Процентное представление всей популяции лейкоцитов известно как *лейкоцитарная формула*.

**Компоненты кроветворной системы**

Компоненты кроветворной системы традиционно делятся на *миелоидные ткани*, включающие костный мозг и клетки, полученные из него (например, эритроциты, тромбоциты, гранулоциты и моноциты), и *лимфоидные ткани*, состоящие из тимуса, лимфатических узлов и селезенки. Однако важно понимать, что это деление искусственно как в отношении нормальной физиологии кроветворных клеток, так и в отношении заболеваний, поражающих их. Например, хотя костный мозг содержит относительно мало лимфоцитов, он является источником всех лимфоидных предшественников. Аналогично, неопластические заболевания миелоидных клеток-предшественников (миелоидные лейкемии) возникают в костном мозге, но впоследствии вовлекают селезенку и (в меньшей степени) лимфатические узлы. Некоторые эритроцитарные нарушения (например, иммуногемолитическая анемия, о которой говорилось ранее) возникают в результате образования аутоантител, что свидетельствует о первичном нарушении лимфоцитов. Таким образом, невозможно провести четкие границы между заболеваниями, затрагивающими миелоидную и лимфоидную ткани.

Предшественники клеток крови впервые появляются на третьей неделе эмбрионального развития в желточном мешке, но считается, что окончательные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) возникают несколькими неделями позже в мезодерме. На третьем месяце эмбриогенеза ГСК мигрируют в печень, которая становится основным местом образования клеток крови незадолго до рождения. К четвертому месяцу развития ГСК снова начинают менять свое местоположение, на этот раз в костном мозге. К моменту рождения костный мозг по всему скелету является кроветворным, а печеночное кроветворение сходит на нет. До полового созревания кроветворный костный мозг находится во всем скелете, но вскоре после этого он ограничивается осевым скелетом. Таким образом, у нормальных взрослых кроветворной активностью обладает лишь половина костного мозга.

Формирующиеся элементы крови - эритроциты, гранулоциты, моноциты, тромбоциты и лимфоциты - имеют общее происхождение от ГСК, плюрипотентных клеток, которые находятся на вершине иерархии предшественников костного мозга. Большинство доказательств, подтверждающих эту схему, получено в результате исследований на мышах, но считается, что кроветворение у человека происходит аналогичным образом.

 ГСК дают начало двум видам мультипотентных клеток - *общим лимфоидным* и *общим миелоидным предшественникам*. Общий лимфоидный предшественник является источником предшественников Т-клеток, В-клеток и естественных киллеров (NK). Из общих миелоидных предшественников возникают различные виды коммитированных предшественников, ограниченных дифференцировкой по определенным линиям. Эти клетки называют *колониеобразующими единицами (КОЕ),* поскольку при выращивании в культуре они дают начало колониям, состоящим из определенных видов зрелых клеток. Из различных фиксированных предшественников образуются морфологически узнаваемые предшественники, такие как *миелобласты, проэритробласты* и *мегакариобласты*, которые в свою очередь дают начало зрелым гранулоцитам, эритроцитам и тромбоцитам.



**Дифференциация клеток крови. CFU - колониеобразующая единица; SCF - фактор стволовых клеток; Flt3L - лиганд Flt3; G-CSF - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.**

**фактор; GM-CSF, гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор; LINŔ, отрицательный для маркеров, специфичных для линии; M-CSF,**

**макрофагальный колониестимулирующий фактор** (Из книги Robbins-Cotran; Патологическая основа заболеваний).

ГСК обладают двумя важнейшими свойствами, необходимыми для поддержания кроветворения: *плюрипотентностью* и способностью *к регенерации*. Плюрипотентность означает способность одной ГСК генерировать все зрелые кроветворные клетки. Когда ГСК делится, по крайней мере одна дочерняя клетка должна самообновляться, чтобы избежать истощения стволовых клеток. Считается, что самообновление происходит в специализированной нише костного мозга, в которой стромальные клетки и секретируемые факторы питают и каким-то образом поддерживают ГСК. Как вы, возможно, уже догадались по их способности мигрировать во время эмбрионального развития, ГСК могут мигрировать. В частности, в условиях выраженного стресса, например при тяжелой анемии, ГСК мобилизуются из костного мозга и появляются в периферической крови. В таких условиях иногда индуцируются или открываются дополнительные ниши для ГСК в других тканях, например в селезенке и печени, которые затем могут стать местами экстрамедуллярного кроветворения.

Ответ костного мозга на краткосрочные физиологические потребности регулируется гемопоэтическими факторами роста посредством воздействия на прогениторы. Поскольку зрелые элементы крови - это дифференцированные клетки с ограниченным сроком жизни, их количество должно постоянно пополняться. По крайней мере в некоторых делениях ГСК начинает дифференцироваться одна дочерняя клетка. Преодолев этот порог, новые клетки теряют способность к самообновлению и начинают дифференцироватся и созреватье. Однако по мере дифференцировки эти прогениторы начинают экспрессировать рецепторы для специфических линий роста факторов, которые стимулируют их кратковременный рост и выживание.

Некоторые факторы роста, такие как фактор стволовых клеток (также называемый *c-KIT-лиганд*) и FLT3-лиганд, действуют на очень\ ранние прогениторы. Другие, такие как эритропоэтин*, гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор* (ГМ-КСФ), *гранулоцитарный колониестимулирующий фактор* (Г-КСФ) и *тромбопоэтин,* действуют на коммитированные предшественники с более ограниченными возможностями. Петли обратной связи, опосредованные факторами роста, регулируют производительность костного мозга, позволяя поддерживать количество образующихся элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) в соответствующих диапазонах

**Качественные изменения лейкоцитов**

 В периферической крови можно обнаружить следующие качественные изменения лейкоцитов:

* Наличие в периферической крови незрелых лейкоцитов со стадий дифференцировки и пролиферации, которые в нормальном физиологическом состоянии не обнаруживаются в мазке крови, например, миелобласты, промиелоциты, миелоциты, лимфобласты, монобласты и другие промежуточные молодые формы лейкоцитов.
* Вакуолизация цитоплазмы и (редко) ядер нейтрофилов - характерный признак тяжелой клеточной дегенерации, которая может развиваться при септицемии, абсцессах, актинической болезни;
* Токсическая грануляция нейтрофилов, определяемая по коагуляции белков лейкоцитов и встречающаяся при некоторых инфекциях и интоксикациях;
* Гигантские нейтрофилы с гиперсегментированным ядром, которое также является характерным признаком дегенеративного процесса, встречающегося при пернициозной анемии и актинической болезни;
* Гипохроматоз - ядро лейкоцитов теряет способность окрашиваться;
* Наличие нейтрофилов без межсегментарных нитей и пикнотических ядер;
* Лейкоциты с выраженным пикнозом ядер - характерный дегенеративный признак, объясняемый конденсацией хроматина с усадкой ядерного вещества или клетки;
* Нейтрофилы с базофильной грануляцией в цитоплазме;
* Анизоцитоз лейкоцитов - характерен больше для нейтрофилов и обнаруживается в мазке крови при тяжелом токсикозе, туберкулезе, пернициозной анемии;

**Количественные изменения лейкоцитов.** Количественные нарушения лейкопоэза могут выражаться как в виде усиленного, так и угнетенного лейкопоэза.

**Лейкоцитоз**

*Лейкоцитоз* - представляет собой увеличение количества лейкоцитов в единице объема крови выше максимально допустимого значения (9.000 лейкоцитов/мм3).

На количество лейкоцитов в периферической крови влияют несколько факторов, в том числе

* Размер миелоидных и лимфоидных клеток-предшественников и клеток-накопителей в костном мозге, тимусе, кровообращении и периферических тканях;
* Скорость высвобождения клеток из резервуаров в циркуляцию;
* Доля клеток, которые в любой момент времени прилипают к стенкам кровеносных сосудов (*маргинальный пул);*
* Скорость экстравазации клеток из крови в ткани (миграция лейкоцитов).

 Лейкоцитарный гомеостаз поддерживается цитокинами, факторами роста и молекулами адгезии за счет их влияния на приверженность, пролиферацию, дифференцировку и экстравазацию лейкоцитов и их предшественников. При острой инфекции происходит быстрое увеличение выхода зрелых гранулоцитов из костномозгового пула. При длительном течении инфекции выделение интерлейкина-1 (IL-1), фактора некроза опухоли (TNF) и других воспалительных цитокинов стимулирует стромальные клетки костного мозга и Т-клетки к выработке повышенного гемопоэтических факторов роста, которые усиливают пролиферацию и дифференцировку гранулоцитарных предшественников и в течение нескольких дней вызывают устойчивое увеличение продукции нейтрофилов.

Некоторые факторы роста преимущественно стимулируют выработку одного типа лейкоцитов. Например, IL-5 в основном стимулирует продукцию эозинофилов, а G-CSF вызывает нейтрофилию. Такие факторы дифференцированно вырабатываются в ответ на различные патогенные стимулы, и, как результат, пять основных типов лейкоцитоза (нейтрофилия, эозинофилия, базофилия, моноцитоз и лимфоцитоз), как правило, наблюдаются в различных клинических ситуациях. При сепсисе или тяжелых воспалительных заболеваниях (например, болезни Кавасаки) лейкоцитоз часто сопровождается морфологическими изменениями нейтрофилов, такими как токсические грануляции, тельца Дёле и цитоплазматические вакуоли. *Токсические гранулы*, которые крупнее и темнее нормальных нейтрофильных гранул, представляют собой аномальные азурофильные (первичные) гранулы. *Тельца Дёле* - это участки расширенного эндоплазматического ретикулума, которые выглядят как небесно-голубые цитоплазматические лужицы (рис. 1).

****

**Рис.1. Реактивные изменения в нейтрофилах**

Нейтрофилы, содержащие крупные пурпурные цитоплазматические гранулы (токсические грануляции) и синие цитоплазматические пятна расширенного эндоплазматического ретикулума (тельца Дёле, *стрелка*), наблюдаются в этом мазке периферической крови, полученном от пациента с бактериальным сепсисом (Из книги Robbins-Cotran; Патологическая основа болезней).

Различают физиологический и патологический лейкоцитоз.

**Физиологический лейкоцитоз** встречается при таких физиологических состояниях, как:

* У новорожденных
* У беременных
* После физических нагрузок.

**Патологический лейкоцитоз** может быть:

1. Инфекционным (менингит, пневмония);
2. Воспалительный (воспалительное заболевание);
3. Токсический экзогенный (интоксикация бензолом, анилином);
4. Токсический эндогенный (уремия, диабетическая кома);
5. Постгеморрагический (после острого кровотечения).

 ***Патогенез.***

Лейкоцитоз может развиваться по следующим механизмам:

1. *Лейкоцитоз в результате интенсификации лейкопоэза.* Это может происходить в результате высвобождения биологически активных веществ из группы цитокинов (см. выше) или некоторых стимулирующих факторов, усиливающих высвобождение медуллярных лейкоцитов (*колониестимулирующих факторов*), или в результате снижения уровня ингибирующих факторов, блокирующих митоз на уровне миелоцитов. В этом случае речь идет о *регенеративном* или *абсолютном лейкоцитозе -* когда увеличивается количество как дифференцированных зрелых лейкоцитов, так и молодых незрелых клеток.
2. *Лейкоцитоз как результат бластоматозной активации лейкопоэза* - в тех случаях, когда при развитии *лейкоза* присутствуют некоторые онкогенные факторы, при этом лейкоцитоз является результатом увеличения количества нормальных зрелых лейкоцитов, а также увеличения количества бластных клеток, которые высвобождаются из костного мозга в кровоток.
3. *Лейкоцитоз за счет перераспределения лейкоцитов* - носит временный характер и не характеризуется усилением лейкопоэза, в периферической крови нельзя обнаружить повышенного количества молодых лейкоцитов. Имеет место лишь локальное увеличение количества лейкоцитов, например, в микроциркуляторных сосудах легких, кишечника, печени и т.д. при травматическом и анафилактическом шоке. Также может происходить перераспределение лейкоцитов из пристеночного пула (маргинальный пул) в средний или циркулирующий пул (повышенный уровень катехоламинов) (относительный лейкоцитоз).
4. *Лейкоцитоз за счет гемоконцентрации -* является следствием обезвоживания (диарея, рвота, полиурия и т.д.) (*относительный лейкоцитоз*).

 В зависимости от популяции лейкоцитов, вовлеченных в патологический процесс, различают следующие виды лейкоцитоза: *нейтрофилия, эозинофилия, базофилия, лимфоцитоз* и *моноцитоз.*

  Нейтрофилы - самые распространенные лейкоциты в крови взрослого человека, имеют 10-14 мкм в диаметре с многолопастным ядром, содержащим 2-5 сегментов и гранулы в цитоплазме. Их основная функция - распознавать, проглатывать и уничтожать чужеродные частицы и микроорганизмы. Различают два типа гранул: *первичные*, или *азурофильные, гранулы* (содержат миелопероксидазу и другие белки, важные для уничтожения проглоченных микробов) и *вторичные*, или *специфические, гранулы (*содержат ряд белков, включая молекулы адгезии, компоненты NADPH-оксидазы, с помощью которой нейтрофилы производят супероксидные анионы для уничтожения микроорганизмов). Окрашивание гранул становится более интенсивным в ответ на инфекции и называется *"токсической грануляцией*".

 **Нейтрофильный лейкоцитоз -** *Нейтрофилия* - увеличение количества нейтрофилов в периферической крови в абсолютном значении выше максимально допустимого предела (6000-6500 нейтрофилов/мм3), в гемограмме более 65% нейтрофилов от общего числа лейкоцитов. Нейтрофилия встречается при: эндогенных интоксикациях, острых воспалительных процессах, гипоксии, инфаркте миокарда, пневмонии, дифтерии.

Механизмы нейтрофилии объясняются действием целого ряда факторов, которые усиливают синтез лейкопоэтина (G-CSF или GM-CSF), в результате чего возникает реактивная гиперплазия клеток гранулоцитарного ряда в костном мозге → ускоренная дифференцировка и пролиферация гранулоцитов, особенно нейтрофилов, и их усиленный выход из медуллярных хранилищ в периферический кровоток. Интенсивная пролиферация приводит к увеличению количества метамиелоцитов и несегментированных нейтрофилов в периферической крови. При определении нейтрофилии очень важно различать так называемые "левые" и "правые" ядерные сдвиги, которые характерны только для нейтрофилии.

*Сдвиг ядерной формы в "лево"* - увеличивается количество промежуточных молодых нейтрофилов (миелоцитов, метамиелоцитов и несегментированных нейтрофилов).

*Сдвиг ядерной формы в"право" ядерный сдвиг* - увеличивается количество сегментированных и полисегментированных нейтрофилов.

Нейтрофилия с "левым" ядерным сдвигом может быть:

**Причины нейтрофилии**

**Инфекции: Злокачественные новообразования:**

* Бактериальные - Солидные опухоли
* Грибковые - лимфома Ходжкина

**Травма: Миелопролиферативное заболевание:**

* Хирургия - Полицитемия
* Ожоги - Хронический миелоидный лейкоз

**Инфаркт (некроз) Воспаление**

* инфаркт миокарда - ревматоидный артрит
* Тромбоэмболия легочной артерии - Подагра

 - Болезнь Крона

**Метаболизм: Препараты**

* почечная недостаточность - кортикостероиды
* ацидоз - литий

**Врожденный**

* дефицит адгезии лейкоцитов
* наследственная нейтрофилия
1. ***Гипорегенераторный тип нейтрофилии***, характеризующийся:
* Умеренная нейтрофилия (9000-1000 лейкоцитов/мм3);
* Повышенное количество несегментированных нейтрофилов

(выше 5-6%);

* **Чаще всего встречается при воспалении.**
1. ***Нейтрофилия регенеративного типа***, характеризующаяся:
* Заметная нейтрофилия (13000-15000 лейкоцитов/мм3);
* Несегментированные нейтрофилы (более 6-8%);
* Наличие метамиелоцитов (2-4%);
* **Характерен для гнойных процессов**.
1. ***Нейтрофилия гиперрегенераторного типа***, характеризующаяся:
* Преувеличенное повышение общего количества лейкоцитов (30000-40000 лейкоцитов/мм3);
* Несегментированные нейтрофилы выше 6-8%;
* Метамиелоциты более 2-4%;
* 2% миелоцитов;
* Кроме того, в мазке крови можно обнаружить токсические цитоплазматические грануляции.

**Такая нейтрофилия называется *лейкемоидной реакцией* миелоидного *ряда.***

*Лейкемоидные реакции* характеризуются значительным увеличением общего количества лейкоцитов, а также увеличением количества незрелых промежуточных нейтрофилов (промиелоцитов, миелоцитов), что имитирует аналогичную реакцию, развивающуюся при лейкозе, но исчезающую при устранении этиологического фактора.

Лейкемоидная реакция миелоидного ряда развивается под воздействием вирусов, микроорганизмов, биологических активных веществ, выделяемых при иммунных или аллергических реакциях. Чаще может развиваться при инфекционных, а также паразитарных заболеваниях, септицемии, тяжелых интоксикациях, представляя собой лишь гематологический симптом при этих поражениях.

Механизмы развития можно объяснить очагом реактивной гиперплазии в лейкопоэтической ткани со стимуляцией лейкоцитопоэза в результате повышенной продукции лейкопоэтина или снижения уровня ингибирующих лейкопоэз факторов.

**Существуют следующие типы лейкемоидных реакций:**

* *лейкемоидная реакция гранулоцитарного ряда* - более характерна для септицемии, туберкулеза, дифтерии, пневмонии, а также коллагенозов и гнойных процессов;
* *Лейкемоидная реакция эозинофильного ряда* - отмечается при аллергических реакциях, аскаридозе, псориазе, иммунных и аутоиммунных заболеваниях - медицинских состояниях, при которых в периферическом кровотоке обнаруживается повышенный уровень гистамина, биологически активных веществ, которые приводят к преувеличенному высвобождению стимуляторов .
* *лейкемоидная реакция моноцитарного ряда* характерна для хронических заболеваний: туберкулеза, сифилиса, пиелонефрита;
* *лейкемоидная реакция лимфоцитарного ряда* отмечается при инфекционном мононуклеозе, хроническом гепатите, коллагенозах;

Следует отметить, что лейкемоидная реакция не требует специального лечения, так как изменения кроветворения исчезают сразу же после лечения вызвавшего их заболевания.

1. *Регенеративно-дегенеративная нейтрофилия* - характеризуется:
* Общее количество лейкоцитов повышено, но количество зрелых нейтрофилов снижено;
* Умеренное увеличение количества несегментированных нейтрофилов;
* Наличие метамиелоцитов и миелоцитов;
* В мазке крови обнаруживаются нейтрофилы с пикнотическими ядрами, вакуолизацией цитоплазмы, токсическими грануляциями;
* Характерна для тяжелых интоксикаций.

Нейтрофилия с *ядерным сдвигом в* "*право"*, известная *как нейтрофилия дегенеративного типа*, характеризуется:

* Отсутствием или значительным снижением количества молодых нейтрофилов (метамиелоцитов и несегментированных нейтрофилов);
* Наличие в мазке крови гигантских нейтрофилов;
* Нейтрофилы с вакуолизацией цитоплазмы и гиперсегментацией ядер (5-6 и более сегментов);
* Отражает подавление костного мозга и встречается при пернициозной анемии, актинической болезни и других дегенеративных заболеваниях.

Нейтрофилия отражает микробное происхождение повреждения, а при тяжелой интоксикации - деструктивную степень патологического процесса.

Эозинофилы представляют собой белые кровяные тельца, которые по размеру похожи на нейтрофилы, но имеют двулопастное ядро. Эозинофилы являются фагоцитирующими, а их гранулы содержат пероксидазу, способную генерировать реактивные формы кислорода, и белки, участвующие во внутриклеточном уничтожении простейших и гельминтов. Они также участвуют в аллергических реакциях.

**Эозинофильный лейкоцитоз -** *эозинофилия* - представляет собой повышенное количество эозинофилов свыше 700 эозинофилов/мм3.

Это специфическая реакция организма на присутствие гетерогенных белков, ограничивающая повреждения, вызванные иммунными комплексами. Например*, гистаминаза*, высвобождающаяся из эозинофилов, ингибирует гистамин, *фосфолипаза D* инактивирует тромбоактиваторный фактор, *арилсульфатаза В* ингибирует медленно реагирующую субстанцию анафилаксии. Наиболее активными хемотаксическими веществами для эозинофилов являются комплексы антиген-антитело. Хемотаксическое действие оказывают также фибрин, гистамин и протеолитические ферменты. Эозинофилы, как и нейтрофилы, реагируют на хемотаксическую стимуляцию, производимую С5, С6 и С7, а также IgG.

Так, эозинофилия обозначает аллергическую гиперреактивность, характерную для аллергических заболеваний, паразитарной инвазии, дерматозов, бронхиальной астмы, крапивницы, коллагенозов, надпочечниковой недостаточности, инфаркта миокарда, алиментарной аллергии, хронического миелоидного лейкоза, приема антибиотиков (сульфаниламидов).

Базофилы встречаются реже, чем эозинофилы, составляя менее 1% циркулирующих белых клеток. Базофилы связывают IgG на своей поверхности, и воздействие специфического антигена приводит к дегрануляции с выделением гистамина, лейкотриенов и гепарина. Эти клетки участвуют в реакциях гиперчувствительности.

**Базофильный лейкоцитоз *-*** *базофилия* - представляет собой повышенное количество базофилов в крови свыше 150 базофилов/мм3.

Обычно базофилия сопровождает повышение уровня IgE; отмечается при хроническом миелоидном лейкозе, полицитемии, пернициозной анемии, гипотиреозе, сахарном диабете, остром гепатите (желтушная стадия).

  У детей в возрасте до 7 лет лимфоциты являются самыми многочисленными белыми клетками в крови. Они гетерогенны: самые маленькие лимфоциты размером с эритроцит, а самые большие - с нейтрофил. Большинство лимфоцитов в крови - это Т-лимфоциты, которые можно распознать по экспрессии CD-антигенов: CD1, CD2, 3,4,5, 7 и 8. Т-клетки опосредуют клеточный иммунитет, и существует два основных типа: CD4-позитивные клетки-помощники и CD8-позитивные клетки-супрессоры. В-клетки опосредуют гуморальный иммунитет. Продолжительность их жизни может варьироваться от нескольких дней до многих лет.

**Лимфоцитоз -** представляет собой увеличение количества лимфоцитов выше максимально допустимого уровня -3200 лимфоцитов/мм3.

 Существует несколько типов лимфоцитоза:

*Первичный абсолютный лимфоцитоз* - встречается постоянно при неоплазиях лимфоидного ряда, таких как: хронический лимфоидный лейкоз, лимфомы Ходжкина и неходжкинские лимфомы, при этом помимо численных изменений лимфоцитов наблюдаются также клеточные атипии.

*Вторичный абсолютный лимфоцитоз* (реактивный лимфоцитоз) - может наблюдаться при вирусных инфекциях, (инфекционный мононуклеоз, судорожный кашель), когда лимфоцитоз сопровождается моноцитозом. Умеренный реактивный лимфоцитоз может встречаться также при некоторых острых инфекционных заболеваниях (краснуха, эпидемический паротит), при некоторых хронических инфекционных заболеваниях (туберкулез, токсоплазмоз, сифилис, бруцеллез), при некоторых метаболических нарушениях (гипертиреоз, рахит).

*Относительный лимфоцитоз* или *ложный лимфоцитоз* - общее количество лейкоцитов ниже нормы, при этом условное значение лимфоцитов в лейкоцитарной формуле будет увеличено, а условное представление других лейкоцитов (например, нейтрофилов) уменьшено. При этом абсолютное количество лимфоцитов не превышает 3000 лимфоцитов/мм3. Относительный лимфоцитоз отмечается при заболеваниях с нейтропенией, агранулоцитозом, при некоторых вирусных заболеваниях, брюшном тифе и отражает угнетение гранулоцитопоэза.

**Лимфаденит**

После своего первоначального развития из предшественников в костном мозге (В-клетки) и тимусе (Т-клетки) лимфоциты циркулируют в крови и под воздействием специфических цитокинов и хемокинов попадают в лимфатические узлы, селезенку, миндалины, аденоиды и Пейеровы патчи, которые составляют периферические лимфоидные ткани. Лимфатические узлы, наиболее широко распространенная и легкодоступная лимфоидная ткань, часто исследуются в диагностических целях. Они представляют собой дискретные инкапсулированные структуры, содержащие хорошо организованные зоны В-клеток и Т-клеток, богатые фагоцитами и антигенпрезентирующими клетками.

Активация резидентных иммунных клеток приводит к морфологическим изменениям в лимфатических узлах. В течение нескольких дней после антигенной стимуляции первичные фолликулы увеличиваются и превращаются в бледно окрашенные *герминальные центры*, высокодинамичные структуры, в которых В-клетки приобретают способность вырабатывать высокоаффинные антитела против специфических антигенов. Паракортикальные Т-клеточные зоны также могут подвергаться гиперплазии.

Степень и характер морфологических изменений зависят от провоцирующего стимула и интенсивности ответной реакции. Тривиальные травмы и инфекции вызывают незначительные изменения, в то время как более серьезные инфекции неизбежно приводят к увеличению узлов и иногда оставляют остаточные рубцы. По этой причине лимфатические узлы у взрослых почти никогда не бывают нормальными или спокойными, и часто необходимо отличать морфологические изменения, вызванные прошлым опытом, от тех, которые связаны с настоящим заболеванием. Инфекции и воспалительные стимулы часто вызывают региональные или системные иммунные реакции в лимфатических узлах. Некоторые из них, вызывающие характерные морфологические изменения, описаны в других главах. Однако большинство из них вызывают стереотипные реакции лимфатических узлов, обозначаемые как острый и хронический неспецифический лимфаденит.

*Острый неспецифический лимфаденит*

Острый шейный лимфаденит чаще всего обусловлен микробным дренажом при инфекциях зубов или миндалин, а в подмышечном или паховом отделах - инфекциями конечностей. Острый лимфаденит также возникает в брыжеечных лимфатических узлах, при остром аппендиците. Системные вирусные инфекции (особенно у детей) и бактериемия часто вызывают острую генерализованную лимфаденопатию. Узлы, вовлеченные в процесс при остром лимфадените, увеличены и болезненны. При обширном образовании абсцесса узлы становятся флюктуирующими. Кожа над ними краснеет. Заживление таких поражений сопровождается рубцеванием.

*Хронический неспецифический лимфаденит*

Хронические иммунологические стимулы вызывают несколько различных форм реакции лимфатических узлов. Характерно, что лимфатические узлы при хронических реакциях не напряжены, так как увеличение узлов происходит медленно. Хронический лимфаденит особенно часто встречается в паховых и подмышечных узлах, которые дренируют относительно большие участки тела и подвергаются частому обследованию. Стоит отметить, что хронические иммунные реакции могут способствовать появлению организованных скоплений иммунных клеток в нелимфоидных тканях. Классический пример - хронический гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, при котором наблюдаются скопления лимфоцитов слизистой оболочки, имитирующие бляшки Пейера. Аналогичное явление наблюдается при ревматоидном артрите, при котором в воспаленном синовии часто появляются фолликулы В-клеток. Лимфотоксин, цитокин, необходимый для формирования нормальных бляшек Пейера, вероятно, участвует в образовании этих экстранодальных скоплений лимфоидных клеток, вызванных воспалением.

Моноциты - самые крупные лейкоциты, диаметром 12-20 мкм и с нерегулярным ядром. Эти клетки мигрируют в ткани, где превращаются в макрофаги, клетки Купфера или антигенпрезентирующие дендритные клетки. При активации они вырабатывают различные цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), TNF-α и GM-CSF.

**Моноцитоз** - повышенное абсолютное количество моноцитов свыше 800/мм3.

Моноцитоз часто встречается при специфических неоплазиях (моноцитарный или миеломоноцитарный лейкоз), при хронических миелопролиферативных заболеваниях (полицитемия вера, миелоидная метаплазия).

Моноцитоз обычно отражает множество механизмов, которые могут стимулировать медуллярную продукцию моноцитов. Например, эндотоксины, опухолевые антигены и иммунные комплексы могут стимулировать Т-лимфоциты и/или макрофаги к выработке колониестимулирующих факторов, которые способствуют дифференцировке моноцитов из медуллярных предшественников. Такой механизм объясняет моноцитоз, развивающийся при инфекционных заболеваниях.

К инфекционным заболеваниям, при которых можно констатировать моноцитоз, следует отнести гранулематозные инфекции (туберкулез и гистоплазмоз), брюшной тиф и паратифы, люэс, инфекционные заболевания, вызванные грибками и простейшими, ситуации, когда моноциты вовлечены в процесс фагоцитоза. Умеренный моноцитоз может наблюдаться у пациентов с ЛЕС, а также при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени (язвенный колит, регионарный энтерит, гранулематозный колит, цирроз печени). Моноцитоз может отмечаться в восстановительном периоде острых инфекций, при хронической нейтропении, трактуясь как признак выздоровления. Также моноцитоз встречается при аутоиммунных гемолитических анемиях, когда эритроциты, покрытые антителами, разрушаются селезеночными макрофагами, в крови обнаруживаются моноциты с эритрофагоцитозом.

**Лейкопения**

***Лейкопения*** - представляет собой снижение количества лейкоцитов ниже минимально допустимого значения 3000-4000 лейкоцитов/мм3 крови.

Количество циркулирующих белых клеток может быть заметно снижено при различных заболеваниях. Аномально низкое количество лейкоцитов *(лейкопения)* обычно является результатом снижения количества нейтрофилов *(нейтропения, гранулоцитопения)*. Лимфопения встречается реже; помимо врожденных иммунодефицитных заболеваний, она чаще всего наблюдается при прогрессирующей инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), после терапии глюкокортикоидами или цитотоксическими препаратами, при аутоиммунных нарушениях, недостаточном питании и некоторых острых вирусных инфекциях. В последнем случае лимфопения на самом деле является следствием активации лимфоцитов, а не истинным снижением их количества в организме. Известно, что острые вирусные инфекции вызывают выработку интерферонов I типа, которые активируют Т-лимфоциты и изменяют экспрессию ряда поверхностных белков, регулирующих миграцию Т-клеток. Эти изменения приводят к секвестрации активированных Т-клеток в лимфатических узлах и повышенной адгезии к эндотелиальным клеткам, что способствует развитию лимфопении. Гранулоцитопения встречается чаще и часто связана со значительным снижением функции гранулоцитов, поэтому заслуживает дальнейшего обсуждения

Лейкопоэз может быть подавлен как в результате недостаточной продукции лейкопоэтина, так и в результате недостатка необходимых для лейкопоэза пластических факторов (недостаток белка, дефицит В12, дефицит фолатов). Глубокое торможение лейкопоэза наблюдается после облучения, опухолевого метастазирования, лекарственной аллергии. Ингибирование лейкопоэза, как и его усиление, в некоторых условиях может затрагивать как все серии лейкоцитов, так и избирательно только одну популяцию. Например, под влиянием радиации происходит разрушение всех лейкоцитов на уровне кроветворной ткани, а после приема некоторых лекарств, особенно препаратов из группы салициловой кислоты (бруфен, амидопирин, ибупрофен), развивается агранулоцитоз в результате избирательного повреждения гранулоцитов.

Наиболее частой формой лейкопении является *нейтропения* - снижение абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови ниже *2000 нейтрофилов/мм3* крови. Затем количество нейтрофилов достигает 200-300 нейтрофилов/мм3, одновременно с отсутствием эозинофилов и базофилов *возникает агранулоцитоз*.

Нейтропения может развиться в результате:

1. Снижение гранулопоэза;
2. Лизиса нейтрофилов в сосудистом русле;
3. Перераспределение нейтрофилов между различными компартментами организма или их хранилищами (чаще всего смещение нейтрофилов из сосудистого русла в ткани).

Неадекватный или неэффективный гранулопоэз наблюдается при:

- Угнетение кроветворных стволовых клеток, как это происходит при апластической анемии и различных инфильтративных заболеваниях костного мозга (опухоли, гранулематозные заболевания, метастазы рака в костный мозг); при этих состояниях гранулоцитопения сопровождается анемией и тромбоцитопенией (*панцитопения*).

- Угнетение гранулоцитарных предшественников под воздействием некоторых лекарств (высокие дозы радиации, бензол и цитостатические препараты, которые приводят к гипоаплазии медуллярной ткани). Нейтропения может наблюдаться также при интоксикации золотом, мышьяком и т.д.

- Болезненные состояния, связанные с неэффективным кроветворением, такие как мегалобластические анемии и миело-диспластические синдромы, при которых дефектные предшественники погибают в костном мозге;

- Редкие врожденные заболевания (например, *синдром Костманна*, см. ниже), при которых наследственные дефекты в определенных генах нарушают гранулоцитарную дифференцировку.

 Ускоренное удаление или разрушение нейтрофилов происходит при:

 - Иммунологически опосредованное повреждение нейтрофилов, которое может быть идиопатическим, связанным с четко определенным иммунологическим заболеванием (например, системной красной волчанкой) или вызванным воздействием лекарств;

*- Спленомегалия*, при которой секвестрация нейтрофилов в селезенке приводит к их чрезмерному разрушению, обычно сопровождающемуся повышенным разрушением эритроцитов и тромбоцитов;

- Повышенная периферическая утилизация, которая может возникать при подавляющих бактериальных, грибковых или риккетсиальных инфекциях.

*Нейтропения путем перераспределения* отмечается при травматическом шоке, является временной и легко переходит в лейкоцитоз.

Нейтропения может быть:

1. Врожденной
2. Приобретенной

  ***Врожденные нейтропении*** - наследственные нарушения пролиферации и созревания миелоидных стволовых клеток. Существует два типа врожденной нейтропении:

1. *Циклическая (периодическая) нейтропения* - аутосомно-доминантное заболевание, которое начинается в младенчестве и сохраняется в течение десятилетий. Патогенетический механизм связан с нарушением регуляции гемопоэтических предшественников и ассоциирован с геном эластазы нейтрофилов. Характеризуется периодическими колебаниями периферических нейтрофилов от нормального до нейтропенического состояния каждые 18-24 дня. Во время нейтропенической стадии у больных наблюдается лихорадка, стоматит, фарингит, увеличение лимфатических узлов. Иногда могут возникать тяжелые инфекции.
2. *Тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костманна)* - происходит остановка созревания клеток миелоидного ряда на стадии промиелоцитов, что приводит к абсолютному количеству нейтрофилов менее 200 нейтрофилов/мкл. Заболевание обусловлено мутацией в гене эластазы нейтрофилов, что приводит к повышенному апоптозу миелоидных клеток костного мозга. Поражение характеризуется тяжелыми бактериальными инфекциями.
* **Приобретенная нейтропения** может быть:
1. *Аутоиммунная нейтропения* - вызывается антителами против антигенов мембран клеток нейтрофилов или предшественников костного мозга. Существует два типа аутоиммунной нейтропении:
* *Первичная* - умеренная или тяжелая нейтропения, не связанная с другими патологическими процессами. Является самоограничивающимся заболеванием, со спонтанной ремиссией в 95 % случаев. Проявляется чаще всего бактериальными инфекциями.
* *Вторичная* - связанная с другими системными аутоиммунными заболеваниями (чаще всего с СКВ, ревматоидным артритом). Нейтропения является результатом антинейтрофильных антител и высокого уровня циркулирующих иммунных комплексов, которые индуцируют апоптоз нейтрофилов. Больные склонны к развитию тяжелых бактериальных инфекций с развитием сепсиса и тяжелым клиническим исходом.
1. *Нейтропения, связанная с инфекцией* - вирусная (чаще всего), бактериальная, риккетсиозная, паразитарная инфекция может привести к нейтропении. Инфекции вызывают нейтропению по нескольким механизмам:
* повышенное потребление нейтрофилов
* выработка аутоантител, которые вызывают преждевременное и усиленное разрушение нейтрофилов;
* прямой инфильтрации развивающихся линий гемопоэтических клеток;
* выработка токсинов, подавляющих кроветворную функцию костного мозга;
* спленомегалия с повышенной секвестрацией и разрушением нейтрофилов.
1. *Нейтропения, связанная с приемом лекарств* ***-*** нейтропения вызывается приемом лекарств, и механизмы ее могут быть различными:
* иммуноопосредованные реакции, при которых препарат действует как гаптен (пенициллин, аминопирин);
* ускоренный апоптоз нейтрофилов (клозапин);
* нейтропения, вызванная химиотерапией (высокий риск у пожилых людей, плохое питание).

При всех видах нейтропении повышается риск грамположительных и грамотрицательных, а также грибковых инфекций. Ранние признаки инфекции при легкой и умеренной нейтропении включают стоматит, фарингит, воспаление кожи, диарею. Тяжелая нейтропения характеризуется ознобом, недомоганием, слабостью, утомляемостью и лихорадкой. При очень тяжелой нейтропении признаки инфекции могут отсутствовать из-за малого количества нейтрофилов, недостаточного для развития воспалительной реакции.

***Эозинопения*** - снижение абсолютного числа эозинофилов в периферической крови ниже 80-100 эозинофилов/мм3 крови. Эозинопения может наблюдаться при состояниях с гиперактивностью надпочечников, например, во время операции, травм, физических нагрузок, а также после длительного приема глюкокортикоидов, которые обладают способностью подавлять процесс созревания эозинофилов в костном мозге. Снижение количества эозинофилов в периферической крови встречается на ранней стадии инфекционных заболеваний, при воспалительных процессах, острой пневмонии, инфаркте миокарда.

***Агранулоцитоз*** - гематологический синдром, характеризующийся значительным снижением или полным отсутствием гранулоцитов в периферической крови. Он может быть *первичным* - например, при апластической анемии, а может быть *вторичным*, когда развивается в результате миелотоксического действия некоторых лекарств. Наиболее частой причиной агранулоцитоза является лекарственная токсичность. Некоторые препараты, такие как алкилирующие агенты и антиметаболиты, используемые при лечении рака, вызывают агранулоцитоз в предсказуемой, зависимой от дозы форме. Поскольку такие препараты вызывают общее угнетение костного мозга, производство эритроцитов и тромбоцитов также нарушается.

Агранулоцитоз также может возникать как идиосинкразическая реакция на большое количество препаратов. В список таких препаратов входят аминопирин, хлорамфеникол, сульфаниламиды, хлорпромазин, тиоурацил и фенилбутазон. Нейтропения, вызываемая хлорпромазином и родственными фенотиазинами, возникает в результате токсического воздействия на гранулоцитарные предшественники в костном мозге. Напротив, агранулоцитоз после приема аминопирина, тиоурацила и некоторых сульфаниламидов, вероятно, обусловлен антитело-опосредованным разрушением зрелых нейтрофилов по механизмам, сходным с теми, что задействованы в лекарственно-индуцированных иммуногемолитических анемиях.

 Инфекции являются частым следствием агранулоцитоза**.** Язвенно-некротические поражения десны, дна полости рта, слизистой оболочки буккальной области, глотки или других участков ротовой полости (агранулоцитарная ангина) весьма характерны. Они обычно глубокие, подрытые и покрыты серо-зелено-черными некротическими мембранами, из которых можно выделить многочисленные бактерии или грибки. Реже подобные язвенные поражения возникают на коже, во влагалище, заднем проходе или желудочно-кишечном тракте. Тяжелые, угрожающие жизни инвазивные бактериальные или грибковые инфекции могут развиться в легких, мочевыводящих путях и почках. Пациенты с нейтропенией подвержены особенно высокому риску глубоких грибковых инфекций, вызванных *Candida* и *Aspergillus*. В очагах инфекции часто наблюдается массивный рост организмов при незначительном лейкоцитарном ответе. В наиболее ярких случаях бактерии растут колониями, похожими на те, что можно увидеть на агаровых пластинах.

 ***Моноцитопения*** - представляет собой снижение количества моноцитов в периферической крови ниже минимально принятого значения 270 моноцитов /мм3 крови. Моноцитопения <150 мм3 может наблюдаться при медуллярной аплазии, некоторых лейкозах, а также у пациентов, получающих лечение глюкокортикоидами. Моноцитопения приводит к повышению восприимчивости организма к грибковым, микобактериальным и некоторым микроорганизмам инфекциям, представляя собой ответную реакцию на снижение активности моноцитов.