

Н. В. Галькевич¹, О. Н. Довнар-Запольская¹, Е. В. Селях²

АНОМАЛИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕЛЬГЕРА КАК «МАСКА» В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница»²

В представленной статье авторы обращают внимание на специфические изменения, которые могут быть обнаружены при исследовании лейкоцитарной формулы при различных заболеваниях, в том числе и так называемую «аномалию лейкоцитов Пельгера». Актуальность данной проблемы заключается как в возможном появлении данных изменений при инфекционной патологии, так и наличии их вследствие наследственной обусловленности у ряда людей, что затрудняет интерпретацию лейкоцитарной формулы при возникновении заболеваний. Аномалия лейкоцитов, обнаруженная К. Пельгером, нередко встречается среди населения, поэтому об этих особенностях для адекватной оценки общего анализа крови должны знать не только врачи лабораторной диагностики, но и врачи-лечебники.

Авторы представляют клинический случай из собственной практики, а также обзор литературных данных по данной проблеме.

Ключевые слова: лейкоциты, аномалия Пельгера, лейкоцитарная формула, дети.

N. V. Galkevich, O. N. Dovnar-Zapolsky, E. V. Selah

THE ANOMALY OF PELGER AS «A MASK» IN THE DIAGNOSTICS OF THE INFECTIOUS DISEASES

In the present article the authors draw attention to the specific changes that can be revealed in researching leukocyte formula under different diseases, including so-called «anomaly of leukocytes Pelger». The urgency of the problem lies either in the possible appearance of these changes in infectious pathology or in their presence due to the heredity. And it makes difficult to interpret the leukocyte formula if diseases appear. The anomaly of leukocytes, discovered by K. Pelger is not a rare thing and that's why these peculiarities for adequate estimation of the general blood analysis should be known not only by doctors of the laboratory diagnostics but by physicians also. The authors present a clinical case from their own practice and a literature review of this problem.

Key words: leucocytes, anomaly of Pelger, leukocyte formula, children.

Инфекционные болезни в настоящее время в большинстве случаев сохраняют характерные классические черты. XX век ознаменовался выдающимися успехами в борьбе с инфекциями, в т. ч. разработками новых методов диагностики, такими как молекулярно-генетические, иммунно-гистохимические методы, электронная микроскопия и др. Несмотря на это традиционные методы исследования, такие как общий анализ крови (ОАК) сохранили свое диагностическое значение.

Особое значение в ОАК имеет оценка общего количества лейкоцитов (WBC) и их процентное распределение в лейкоцитограмме. Определение соотношения отдельных форм лейкоцитов, количество молодых форм, выявление патологических клеточных форм, наличие

дегенеративных изменений отражает тяжесть патологического процесса и несет ценную диагностическую информацию. В то же время, изменения лейкоцитограммы не являются специфическими и могут иметь сходный характер при различной патологии. Например, нейтрофилез, являющийся наиболее частой причиной лейкоцитоза, наблюдается при воспалительных процессах, особенно бактериальной природы, экзо- и эндогенных интоксикациях, злокачественных новообразованиях, миелопролиферативных заболеваниях, после гематологического криза. С другой стороны, могут встречаться непохожие изменения лейкоцитарной формулы при одной и той же патологии у разных пациентов [2].

Лейкоцитарная формула имеет возрастные особенности, следовательно, ее изменения должны оце-

□ В помощь практикующему врачу

ниваться с позиции возрастной нормы. Детский кроветворный аппарат отличается чрезвычайно высокой лабильностью, поэтому картина крови при инфекционном процессе в этом возрасте меняется в большей степени, чем у взрослых. Это выражается не только в изменении количества и соотношения различных видов лейкоцитов, но и появлением в периферической крови при многих тяжелых инфекциях, септических и гнойных процессах молодых форм нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов, миелоцитов), так называемый «сдвиг влево».

Глубина сдвига лейкоцитарной формулы влево отражает тяжесть патологического процесса: при тяжелой интоксикации в периферической крови появляются морфологически измененные нейтрофилы – дегенеративные изменения, среди которых выделяют токсогенную зернистость нейтрофилов, тельца Деле, вакуолизацию ядер и цитоплазмы нейтрофилов, пельгеризацию ядер нейтрофилов.

Знание морфологии лейкоцитов не лишено практического значения для клиницистов. Указание на наличие дегенеративных изменений, присутствие молодых форм в ОАК заставляют заподозрить патологический процесс, протекающий со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Обнаружение 30–50% палочкоядерных гранулоцитов в периферической крови ребенка вызывают у врача подозрения и заставляют его искать скрыто протекающее заболевание, даже при отсутствии других симптомов, либо оценивать имеющееся заболевание как более тяжелое.

Вместе с тем и у здоровых людей может быть обнаружено выраженное увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов, что имеет место при так называемой аномалии нейтрофилов Пельгера (семейный вариант лейкоцитов Пельгера, наследуемый по доминантному типу). При этой аномалии ядра нейтрофилов имеют ряд морфологических особенностей. Такие изменения затрудняют оценку течения заболевания и требуют в ряде случаев проведения дополнительной дифференциальной диагностики.

Приводим клинический пример. Мальчик Ю. 3-х лет (29.08.2010 г. р.), доставлен бригадой скорой медицинской помощи в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска в первый день заболевания с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, жидкий стул. На догоспитальном этапе ребенку была введена «литическая» смесь.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей физиологически, 1-х срочных родов, родился с массой 3 910 г, рост 51 см, на грудном вскармливании до 1 года. Из перенесенных заболеваний родители отмечали нечастые ОРВИ (1–2 раза в год), травм и операций не было. Профилактические прививки проводились согласно возрасту, реакций на прививки не отмечалось. Аллергоанамнез не отягощен.

При поступлении в стационар состояние пациента оценено как среднетяжелое. Температура тела – 37,8 °С. ЧД – 28 в минуту, ЧСС – 128 в минуту. Со-

знание ясное, вялый; телосложение правильное; тургор сохранен. Сыпи при осмотре нет. Лимфатические узлы всех групп не увеличены. Костно-мышечная и суставная системы без отклонений от нормы. Голос не изменен. Носовое дыхание свободное. Катаральных явлений нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический шум на верхушке, за область сердца не проводится. Дыхание везикулярное, хрипов нет, легочный звук при перкуссии. Appetit снижен, язык обложен белым налетом, суховат, слизистая ротоглотки гиперемирована. Небные миндалины не увеличены, налетов нет. Печень и селезенка не увеличены. Перистальтика усилена, урчание по ходу кишечника. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Перитонеальные симптомы отсутствуют. Стул 4 раза (дома), разжижен, желто-зеленый, без патологических примесей. Мочится регулярно, свободно, безболезненно. Менингеальные симптомы отрицательные. Диагноз при поступлении: острый энтерит, дегидратация 1 степени. ОРВИ?

Для определения тактики этиотропной терапии выполнен общий анализ крови, в котором обнаружен выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет палочкоядерных форм нейтрофилов – до 72% – на фоне нормального количества лейкоцитов ($9,76 \cdot 10^9/\text{л}$).

Учитывая необычность ситуации в виде несоответствия лейкоцитарной формулы в общем анализе крови и клинической картины заболевания, общий анализ крови проведен повторно 30.08.2013 г. Количество палочкоядерных форм нейтрофилов в этом исследовании составило 65%. В обоих проведенных анализах врачом лабораторной диагностики была отмечена пельгеризация ядер нейтрофилов. Динамика показателей общего анализа крови отражена в таблице.

При проведении бактериологического исследования кала у пациента была выделена *Salmonella enteritidis* (+).

Учитывая показатели общего анализа крови, для исключения септической формы сальмонеллеза была взята кровь на стерильность – посев роста не дал.

Подтверждением отсутствия септического процесса у пациента служило относительно удовлетворительное состояние ребенка, быстрая нормализация температуры тела на второй день госпитализации, нормальные показатели СОЭ.

Для исключения ОРВИ пациенту было проведено исследование мазка из носа на респираторную группу вирусов методом РИФ. Был получен отрицательный результат. Общий анализ мочи не выявил патологических изменений. При проведении УЗИ органов брюшной полости была обнаружена умеренная гепатоспленомегалия, особенности развития желчного пузыря, диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы, добавочная доля селезенки.

С целью подтверждения возможной врожденной аномалии нейтрофилов у пациента было проведено

Таблица. Показатели общего анализа крови пациента Ю.

Дата / День болезни	29.08.13 г.	30.08.13 г.	02.09.13 г.	03.09.13 г.	09.09.13 г.	10.09.13 (РНПЦ ДОГИИ)
Показатель	1	2	6	7	12	13
Эритроциты, кл·10 ¹² /л	4,3	4,63	4,75	4,75	4,62	4,5
Ретикулоциты, ‰	–	–	–	–	–	4
Гемоглобин, г/л	123	134	142	145	137	125
Гематокрит, %	35,4	36,8	36,9	38,0	35,7	36,1
Тромбоциты, кл·10 ⁹ /л	244	227	287	244	325	381
Лейкоциты, кл·10 ⁹ /л	9,76	9,76	10,5	5,1	7,9	7,9
Эозинофилы, %	–	–	1	1	–	–
Базофилы, %	–	1	–	–	–	–
П/я нейтрофилы, %	72	65	58	22	17	26
С/я нейтрофилы, %	13	13	8	17	29	22
Лимфоциты, %	13	16	12	53	47	48
Моноциты, %	2	5	21	7	7	3
СОЭ, мм/ч	10	10	20	8	11	7
Цветовой показатель	0,86	–	0,9	–	–	–
Примечание	Пельгеризация ядер нейтрофилов	Пельгеризация ядер нейтрофилов	Пельгеризация ядер нейтрофилов	Пельгеризация ядер нейтрофилов	Пельгеризация ядер нейтрофилов	Выражена пельгеризация ядер нейтрофилов

исследование показателей общего анализа крови его родителей. На момент обследования родители были здоровы, жалоб не предъявляли. В показателях общего анализа крови отца патологических изменений не установлено. В тоже время, в общем анализе крови у матери ребенка при нормальных показателях эритроцитов и лейкоцитов отмечалось повышенное количество палочкоядерных форм нейтрофилов и выраженная пельгеризация ядер нейтрофилов (эритроциты $4,42 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 135 г/л, тромбоциты – $263 \cdot 10^9/л$, лейкоциты – $6,3 \cdot 10^9/л$, эозинофилы – 0, палочкоядерные нейтрофилы – 21%, сегментоядерные нейтрофилы – 56%, лимфоциты – 20%, моноциты – 3%, СОЭ – 6 мм/ч).

Со слов матери пациента также известно, что во время беременности у нее было обнаружено повышенное количество «каких-то клеток» в общем анализе крови, при этом в дальнейшем она не обследовалась и не лечилась.

Нейтрофильный сдвиг в лейкоцитограмме при инфекционном заболевании указывает лечащему врачу на выраженность инфекционного процесса бактериальной этиологии, но в данном случае это было затруднительно сделать. Поэтому для выявления синдрома системного воспалительного ответа пациенту был проведен биохимический анализ крови, в котором выявлены умеренные изменения показателей: диспротеинемия с увеличением количества $\alpha 2$ -глобулинов до 13,71%, повышение уровня АсАТ – 52 Ед/л (норма – 37 Ед/л) и ЛДГ – 625 Ед/л (норма 225–450 Ед/л). На момент пребывания ребенка в стационаре отсутствовала техническая возможность определения С-реактивного белка.

Для исключения сопутствующей инфекционной патологии респираторного тракта пациенту была выполнена рентгенограмма органов грудной клетки, на

которой были обнаружены изменения, характерные для острой нетяжелой респираторной инфекции.

В динамике состояние ребенка улучшилось: температура тела нормализовалась на следующий день после поступления в стационар, стул нормализовался на 7-е сутки лечения. Однако на 5-й день госпитализации отмечалось однократное повышение температуры тела до 38,4 °С в сочетании с повторной рвотой без изменения характера стула.

В динамике заболевания общее количество лейкоцитов снизилось от $9,76 \cdot 10^6/л$ при поступлении до $7,9 \cdot 10^6/л$ через 12 дней, при этом количество палочкоядерных нейтрофилов также уменьшилось с 72% до 17%, а количество лимфоцитов увеличилось с 13% до 47%.

Пациент был проконсультирован гематологом в ГУ РНПЦ ДОГИИ, который подтвердил, что выявленные морфологические изменения клеток нейтрофильного ряда соответствуют пельгеровской аномалии нейтрофилов, наследственно обусловленной, что подтверждает наличие пельгеровской аномалии у матери. В то же время, острый бактериальный процесс (сальмонеллез) у пациента вызвал дополнительный выброс палочкоядерных нейтрофилов из костномозгового депо: увеличение процента палочкоядерных нейтрофилов с 17% в норме (ориентируясь на ОАК матери) до 72% при заболевании, а также абсолютное увеличение количества нейтрофильных лейкоцитов до $8,3 \cdot 10^9/л$ при норме до $6,5 \cdot 10^9/л$.

Впервые характерные морфологические изменения нейтрофилов (с пенсне-образными бисегментными ядрами) были описаны в 1928 г. голландским врачом Карлом Пельгером, который наблюдал их в мазках периферической крови двух пациентов с тяжелой диссеминированной формой туберкулеза. Эти больные вскоре скончались, что побудило доктора

□ В помощь практикующему врачу

Пельгера определить негативное прогностическое значение находок и назвать их угрожающие признаки. В 1932 году соотечественник Карла Пельгера Г. Хьюэт обнаружил подобные изменения нейтрофилов как у пациентов с тяжелыми инфекциями, так и у здоровых людей, затем установил аутосомно-доминантный путь наследования этого феномена. Состояние, которое в дальнейшем назвали аномалией Пельгера-Хьюэта, характеризуется следующими признаками:

- гипосегментацией ядер гранулоцитов (круглые, овальные или двудольчатые ядра);
- грубоглыбчатой пикнотичной структурой хроматина в нейтрофилах, эозинофилах, базофилах, моноцитах и лимфоцитах;
- нормальным созреванием цитоплазмы;
- одинаковыми изменениями в большинстве клеток.

Пельгеровская аномалия лейкоцитов не является редким феноменом. По литературным данным частота ее среди населения составляет 1 на 1000–1500 человек. Доказан наследственный характер пельгеровской аномалии, передающейся по аутосомно-доминантному типу. Пенетрантность аномалии близка к 100%. Чаще встречается гетерозиготная форма, случаи гомозиготного носительства описаны исключительно редко. Природа специфического фермента, ответственного за сегментацию ядер лейкоцитов, остается неизвестной. Возможно, что при пельгеровской аномалии лейкоцитов имеется не выпадение функции структурного гена, индуцирующего синтез специфического фермента, ответственного за сегментацию ядер лейкоцитов, а нарушение регуляторного гена. При обследовании людей с пельгеровской аномалией лейкоцитов не выявлено каких-либо патологических нарушений в организме. Пельгеровские нейтрофилы обладают нормальной способностью к фагоцитозу, количество их в периферической крови нормально. В периферической крови среди гранулоцитов преобладают палочкоядерные клетки – до 20–50% с ядрами в виде эллипса, боба, чаще двухсегментные формы. Трисегментноядерные нейтрофилы встречаются лишь единичные (1–3 на 100 нейтрофилов). Эти клетки отличаются от нормальных короткими перемычками между сегментами и комковатым строением хроматина ядра.

Картина крови людей с пельгеровской аномалией лейкоцитов представляет выраженный левый сдвиг («ложный сдвиг влево», «псевдорегенеративная белая картина крови»). Ядра пельгеровских нейтрофилов выглядят короткими, сжатыми, с пикнотическим, грубопятнистым хроматином. Типично наличие так называемых постнуклеарных хроматиновых обломков, окруженных более светлой зоной. Считается, что это обложенные хроматином остатки ядрышек молодых миелоидных клеток. При отсутствии полиморфизма ядер зернистость в пельгеровских лейкоцитах мелкая, обычная для зрелых нейтрофилов. Следовательно, при пельгеровской варианте форма ядра отстает от его структурного развития: структура ядра старая,

но форма его юная. Описанные особенности свойственны также эозинофилам и моноцитам. Не отражается пельгеровская аномалия на эритроидном и мегакариоцитарном ростках кроветворения. В костномозговом пунктате обнаруживаются также последовательные стадии пельгеровских лейкоцитов. Начиная со стадии миелоцита, иногда метамиелоцита, наблюдается тенденция к преждевременной конденсации ядерного хроматина, которая совершается без параллельной сегментации ядра.

Наряду с пельгеровской аномалией, носящей семейно-наследственный характер, описываются приобретенные формы гипосегментации ядер нейтрофилов – «пельгероиды» – реактивные изменения ядер нейтрофилов, аналогичные наблюдаемым при пельгеровской аномалии. Они возникают при тяжелых инфекциях (малярия, грипп, системная красная волчанка, туберкулез, микоплазменная пневмония) и ряде гематологических заболеваний (острый и хронический миелолейкоз, эритремия, миелодиспластический синдром). При дифференциальном диагнозе с хроническим миелолейкозом на пельгеровскую аномалию лейкоцитов указывает преобладание в крови характерных бисегментоядерных и зрелых нейтрофилов с круглым ядром при нормальном лейкоцитозе и нормальном содержании остальных форменных элементов крови.

Появление в периферической крови псевдопельгеровских клеток указывает на тяжесть патологического процесса, а в случае гематологических заболеваний является ранним маркером неблагоприятного прогноза [1, 2, 3, 4].

Таким образом, для правильной интерпретации показателей общего анализа крови, требуется высокая квалификация не только врачей лабораторной диагностики, но и знание врачами-лечебниками особенностей морфологических изменений клеток крови. Наряду с этим следует отметить, что в целях преемственности между педиатрами и терапевтами, информация об особенностях показателей анализа крови детей и их родителей должна быть обязательно отражена в медицинской документации ребенка.

Литература

1. Астапов, А. А. Состояние неспецифического иммунитета при сальмонеллезе тифимуриум на фоне пельгеровской аномалии лейкоцитов / А. А. Астапов, Д. О. Комов, К. Е. Авдеева // Педиатрия. – 1984. – № 12. – С. 66.
2. Камышников, В. С. Методы клинических лабораторных исследований / В. С. Камышников. – М.: МКЕДпресс-информ, 2013. – 736 с.
3. Кулибаба, Т. Г. Лейкемоидные реакции / Т. Г. Кулибаба // Медицина XXI век. – 2008. – № 4 (13). – С. 51–57.
4. Rita Colella, Sandra C. Hollensead. Understanding and Recognizing the Pelger-Huët Anomaly // J Clin Patol 2012; 137: 358–366.
5. John V. Cunningham, Mrinal M. Patnaik, Dale E. Hamerschmidt, Gregory M. Vercellotti, Historical perspective and clinical implications of the Pelger-Huet cell. J. Hematol. 84: 116–119.

Поступила 14.05.2014 г.