

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-Я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

С. Г. ШЕНЕЦ, В. А. КУВШИННИКОВ

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2017

УДК 616.155.3-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

Ш47

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 17.05.2017 г., протокол № 9

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. детской онкологии, гематологии и иммунологии Белорусской медицинской академии последипломного образования Л. И. Волкова; канд. мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтики детских болезней Белорусского государственного медицинского университета В. И. Твардовский

Шенец, С. Г.

Ш47 Лейкемоидные реакции у детей : учебно-методическое пособие / С. Г. Шенец, В. А. Кувшинников. – Минск : БГМУ, 2017. – 32 с.

ISBN 978-985-567-828-2.

Представлен современный взгляд на различные типы лейкемоидных реакций у детей. Рассмотрены этиология, патогенез, диагностика, дифференциальная диагностика данных состояний, а также принципы лечения и диспансеризации пациентов с лейкемоидными реакциями.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического и лечебного факультетов, медицинского факультета иностранных учащихся, а также курсантов, клинических ординаторов и врачей-интернов.

УДК 616.155.3-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

Учебное издание

Шенец Светлана Григорьевна

Кувшинников Владимир Александрович

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. Н. Войтович

Корректор А. В. Лесив

Компьютерная верстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 21.09.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,7. Тираж 60 экз. Заказ 675.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-567-828-2

© Шенец С. Г., Кувшинников В. А., 2017

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2017

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время практического занятия — 6 ч.

В гематологии выделен особый тип патологических процессов, сходных по картине крови с лейкозами, но таковыми не являющихся. Они получили название лейкемоидные реакции. Это реактивные состояния организма со стороны кроветворной, лимфатической и иммунной систем, возникающие на фоне различных заболеваний. Хотя у лейкемоидных реакций имеются черты сходства с лейкозами, однако, этиопатогенетической общности у этих процессов нет. Следовательно, очень важно своевременно в каждом конкретном случае установить этиологию лейкемоидных реакций, провести дифференциальную диагностику, что даст возможность исключить лейкоз и применить рациональное лечение основного заболевания.

Цель занятия: изучить классификацию, этиопатогенез лейкемоидных реакций, вопросы ранней и дифференциальной диагностики; освоить современные принципы лечения и диспансеризации пациентов.

Задачи занятия:

1. Привить студентам понятие «онкологическая настороженность».
2. Ознакомиться с классификацией лейкемоидных реакций.
3. Разобрать этиопатогенез различных типов лейкемоидных реакций.
4. Изучить раннюю диагностику и дифференциальную диагностику лейкемоидных реакций.
5. Научить студентов составлять алгоритм обследований пациентов с лейкемоидными реакциями.
6. Рассмотреть принципиальные отличия лейкемоидных реакций от лейкозов у детей.
7. Разобрать вопросы лечения и диспансеризации пациентов с лейкемоидными реакциями.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного освоения темы студенту необходимо повторить:

- из гистологии: схему кроветворения;
- нормальной физиологии, пропедевтики детских болезней: методы исследования крови и костного мозга, анатомо-физиологические особенности крови у детей;
- биохимии и патологической физиологии: механизмы воздействия злокачественной опухоли на организм, патофизиологию процесса воздействия злокачественной опухоли.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Особенности гемограммы у детей в зависимости от возраста.
2. Трактовка миелограммы.
3. Обследование детей с патологией крови.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение лейкомоидных реакций.
2. Классификация лейкомоидных реакций.
3. Этиопатогенез различных типов лейкомоидных реакций.
4. Диагностика лейкомоидных реакций.
5. Дифференциальная диагностика лейкомоидных реакций с лейкозами и другими системными заболеваниями крови опухолевого генеза.
6. Принципы лечения лейкомоидных реакций.
7. Течение, прогноз и исходы лейкомоидных реакций.
8. Диспансерное наблюдение за пациентами с лейкомоидными реакциями.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕЙКЕМОИДНЫХ РЕАКЦИЙ

Лейкемоидные реакции — это патологические реактивные изменения состава крови, сходные с картиной крови при лейкозах и других системных заболеваниях крови опухолевого генеза, но не являющиеся проявлением пролиферации злокачественных бластных клеток. Это обратимые, вторичные, симптоматические изменения со стороны «белой» крови, характеризующиеся глубоким сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Эти реакции — отражение функционального состояния кроветворного аппарата, и их возникновение определяется чаще всего индивидуальной реактивностью организма или спецификой возбудителя основного заболевания.

Учитывая, что лейкомоидные реакции не являются самостоятельным заболеванием, провести эпидемиологические исследования не представляется возможным.

Клиническая картина лейкомоидных реакций соответствует основному заболеванию. В течении лейкомоидных реакций выделяют три фазы: **выраженную, спада и нормализации со следовыми реакциями.**

ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ОТЛИЧИЯ ЛЕЙКЕМОИДНЫХ РЕАКЦИЙ ОТ ЛЕЙКОЗОВ

Остановившись на общих закономерностях и особенностях развития отдельных видов лейкомоидных реакций, следует отметить их принципиальные отличия от лейкозов. Лейкемоидные реакции не являются самостоятельным заболеванием в отличие от лейкоза, а носят вторичный симптоматический характер, причем нередко очевидна причина, индуцировавшая развитие лейкомоидной реакции. Как правило, лейкомоидные реакции возникают вследствие воздействия на организм бактериальных,

вирусных инфекций, чрезвычайных стрессорных раздражителей, а также разнообразных патогенных факторов бактериальной и небактериальной природы, вызывающих сенсibilизацию организма. С устранением действия основного этиологического фактора быстро нормализуется состав периферической крови. Для лейкомоидной реакции не характерны признаки опухолевой прогрессии, свойственные лейкозам, поэтому при них не возникают анемии и тромбоцитопении метапластического характера. Как и при лейкозах на фоне развития лейкомоидной реакции возникает выраженное омоложение периферической крови вплоть до появления бластных элементов. Однако в большинстве случаев развития лейкомоидной реакции, за исключением бластемической формы, количество бластных элементов в периферической крови не превышает 1–2 %. В отличие от лейкоцитозов лейкомоидные реакции характеризуются, как правило, более высоким содержанием лейкоцитов в периферической крови (исключение составляют цитопенические варианты лейкомоидной реакции) и более глубоким сдвигом лейкоцитарной формулы вплоть до единичных бластных элементов (табл. 1).

Таблица 1

Отличие лейкозов от лейкомоидных реакций

Критерии	Лейкозы	Лейкомоидные реакции
Категория	Самостоятельное заболевание	Симптомы основного заболевания
Причины возникновения	Канцерогены, вирусы, ионизирующее излучение, химические вещества	Биологические факторы: возбудители инфекции; БАВ, образующиеся при инфекционных, аллергических, опухолевых процессах; экзо- и эндогенная интоксикация; травма; ионизирующее излучение
Механизм развития	Трансформация нормальной гемопоэтической клетки в опухолевую	Активация нормального гемопоэза и поступление в сосудистое русло избытка форменных элементов крови или подавление нормального гемопоэза и торможение выхода в сосудистое русло форменных элементов
Проявления: – в периферической крови	Увеличение числа клеток или цитопения. Наличие бластных лейкозных клеток. Отсутствие признаков дегенерации клеток (встречаются только при хронических В-лимфолейкозах). Базофильно-эозинофильная ассоциация, лейкоэмический «провал» при остром миелобластном лейкозе	Наличие бластных и незрелых форм лейко-, эритро-, тромбоцитарного ряда при пролиферативных формах. Лейко-, эритро-, тромбоцитопения при цитопенических формах. Признаки дегенерации форменных элементов крови. Отсутствие базофильно-эозинофильной ассоциации, лейкоэмического «провала» при лейкомоидных реакциях миелоидного типа

Критерии	Лейкозы	Лейкемоидные реакции
– в костном мозге	Генерализованная опухолевая гиперплазия гемопоэтической ткани. Часто большое число бластных и незрелых лейкозных клеток	Очаговая гиперплазия нормальных гемопоэтических клеток при пролиферативных формах и их гипоплазия при цитопенических формах
Прогноз	Неблагоприятный в большинстве случаев	Благоприятный после купирования вызвавшего их первичного процесса

Следует подчеркнуть, что основными дифференциально-диагностическими отличиями лейкемоидных реакций от лейкозов являются полная нормализация анализа периферической крови после устранения этиологического фактора или стабилизации течения заболевания, вызвавшего изменения гемограммы, а также отсутствие морфологических критериев лейкоза по данным миелограммы.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология лейкемоидных реакций различна, и, очевидно, определяется этиологией того заболевания, которое привело к реактивному изменению состава периферической крови.

Патогенез лейкемоидных реакций также различен в зависимости от основного заболевания и типа лейкемоидной реакции. В патогенезе выделяют несколько механизмов: выход в кровь незрелых клеточных элементов, повышение или снижение продукции клеток крови, ограничение миграции клеток из периферической крови в ткани, перераспределение между клеточными пулами в пользу циркулирующего пула, сочетание нескольких механизмов. Так, например, при раке и сепсисе возникает лейкемоидная нейтрофильная реакция, которая объясняется появлением в крови продуктов клеточного распада, стимулирующих нейтрофильный гемопоэз. При различных инфекциях, в том числе вирусных, значительно активизируется иммунная система, что может проявиться лимфоцитарной лейкемоидной реакцией. Таким образом, в генезе лейкемоидных реакций большое значение имеет также и общая иммунологическая реактивность макроорганизма. Характерной особенностью лейкемоидных реакций является их обратное развитие, нормализация периферической крови после устранения этиологического фактора или стабилизации основного патологического процесса, вызвавшего развитие лейкемоидной реакции.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ТИПЫ ЛЕЙКЕМОИДНЫХ РЕАКЦИЙ

Выделяют следующие виды лейкемоидных реакций:

1. Псевдобластные.
2. Лимфоцитарные:
 - иммунобластные;
 - инфекционный лимфоцитоз;
 - плазмоцитарные.
3. Моноцитарно-макрофагальные.
4. Миелоцитарные:
 - промиелоцитарные;
 - нейтрофильные;
 - комбинированные.
5. Эозинофильные:
 - малые эозинофилии;
 - большие эозинофилии.

Возможны *базофильные* лейкемоидные реакции, сопровождающиеся увеличением количества базофильных лейкоцитов, но в клинической практике они встречаются очень редко, а также *вторичные эритроцитозы* и *реактивные тромбоцитозы*.

В основе классификации лейкемоидных реакций лежат морфологические и количественные характеристики клеток лейкоцитарного ряда периферической крови и костного мозга.

У детей лейкемоидные реакции встречаются чаще, чем у взрослых, и преобладают реакции эозинофильного и моноцитарно-лимфоцитарного типа, реже — миелоцитарные лейкемоидные реакции.

ПСЕВДОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Транзиторные лейкемоидные реакции бластного типа сопровождаются повышением количества бластов в периферической крови и костном мозге. Отмечаются у новорожденных с количественными или качественными генетическими дефектами, а также при выходе из агранулоцитоза.

ЛИМФОЦИТАРНЫЕ ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

В лейкоцитарной формуле количество лимфоцитов повышается более чем на 70 % (табл. 2), в костном мозге — более чем на 20 %.

Имунобластный тип проявляется наличием иммунобластов (бласттрансформированных под действием антигена В-лимфоцитов) в перифе-

рической крови, костном мозге, пунктате лимфатических узлов. **Инфекционный** лимфоцитоз характеризуется абсолютным лимфоцитозом без изменения морфологии лимфоцитов на фоне инфекции. При **плазмодитарном** типе количество плазматических клеток в периферической крови и/или костном мозге $\geq 2\%$. Это происходит при вирусных (ветряная оспа, корь, гепатиты, краснуха, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусные инфекции др.), некоторых бактериальных и вызванных простейшими (тифы, листериоз, орнитозы, хламидиозы, токсоплазмоз и др.) инфекциях, аллергических реакциях.

Таблица 2

Содержание лимфоцитов в крови в норме (Тиц, 1997 г.)

Возраст	Предел колебаний (абсолютная величина), $10^9/\text{л}$	Лимфоциты, %
12 месяцев	4–10,5	61
4 года	2–8	50
6 лет	1,5–7	42
10 лет	1,5–6,5	38
21 год	1–4,8	34
Старше 21 года	1–4,5	34

Лейкемоидные реакции лимфоцитарного и моноцитарно-лимфоцитарного типов наиболее часто встречаются в детском возрасте при таких заболеваниях, как энтеровирусные инфекции, корь, краснуха, коклюш, ветряная оспа, скарлатина. Лейкемоидная реакция моноцитарно-лимфоцитарного типа может возникнуть при синдроме инфекционного мононуклеоза, который вызывается различными вирусами: цитомегаловирусом, вирусами краснухи, гепатита В, аденовирусом, вирусами Herpes simplex, вирусом Эпштейна–Барра. К лейкемоидным реакциям лимфатического типа относят и иммунобластные лимфадениты, отражающие иммунный процесс в лимфатических узлах, возникающий при действии антигена — аллергена. Заслуживает внимания так называемый **симптоматический инфекционный** лимфоцитоз. Это острое доброкачественное эпидемическое заболевание, характеризующееся лимфоцитозом; встречается, преимущественно, у детей в первые 10 лет жизни; возбудитель — энтеровирус из группы коксаки. В крови наблюдается лейкоцитоз от 30 до $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Содержание лимфоцитов возрастает до 70–80 %. При краснухе, скарлатине, коклюше отмечается лейкоцитоз от $(30-40) \cdot 10^9/\text{л}$ до $(90-100) \cdot 10^9/\text{л}$.

Причины, вызывающие развитие лимфоцитарных лейкемоидных реакций:

1. Инфекционный лимфоцитоз:
 - вирусные инфекции, в том числе синдром инфекционного мононуклеоза;

– бактериальные инфекции (коклюш, болезнь кошачьих царапин, иерсиниоз, скарлатина, туберкулез и др.);

– протозойные инвазии (токсоплазмоз, малярия).

2. Острый (стрессовый) лимфоцитоз:

– сердечно-сосудистая недостаточность (острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, септический шок);

– лекарственно-индуцированные лимфоцитопении;

– реакции гиперчувствительности и аллергические дерматиты;

– большие хирургические вмешательства;

– криз при серповидно-клеточной анемии;

– эпилептический статус;

– травма.

3. Персистирующий (хронический) лимфоцитоз:

– ревматоидный артрит;

– рак различной локализации;

– хронические воспалительные процессы;

– гипоспленизм;

– саркоидоз;

– тимома;

– гранулематоз Вегенера;

– туберкулез;

– сифилис;

– курение табака.

4. Заболевания эндокринной системы:

– надпочечниковая недостаточность;

– болезни щитовидной железы.

Инфекционный лимфоцитоз. *Лимфоцитоз при вирусных инфекциях.* Синдром инфекционного мононуклеоза. Инфекционный мононуклеоз — это клинический синдром, для которого характерны повышение температуры тела, фарингит, лимфаденопатия, спленомегалия и атипичный лимфоцитоз (Rosmarin, 2000 г.).

Выделяют две группы этиологических факторов инфекционного мононуклеоза в зависимости от результатов реакции Пауля–Буннеля:

– гетерофильно-положительная форма заболевания (с высокими титрами гетерофильных антител), которая вызывается вирусом Эпштейна–Барра;

– гетерофильно-негативная форма (без повышения титров гетерофильных антител), которая вызывается цитомегаловирусом, вирусами герпеса II, иммунодефицита I, краснухи, гепатита А или В, аденовирусом, токсоплазмой, а также неизвестными агентами.

Клинические проявления синдрома инфекционного мононуклеоза зависят от вида возбудителя (табл. 3).

Клинические проявления синдрома инфекционного мононуклеоза (Betts, 1995 г.)

Симптомы	Количество пациентов, %		
	Вирус Эпштейна–Барра	Цитомегаловирус	Токсоплазма
Лихорадка	90	90	20
Фарингит	80	10	10
Лимфаденопатия	80	10	80
Недомогание	70	80	80
Гепатомегалия	50	40	10
Спленомегалия	40	40	10
Петехии в области неба	30	5	–
Сыпь	10	5	20

Синдром инфекционного мононуклеоза диагностируется:

- при наличии выраженного синдрома интоксикации в начале заболевания: общая слабость, потливость, анорексия, головная боль;
- лихорадке, которая более характерна для мононуклеоза, вызываемого вирусом Эпштейна–Барра и цитомегаловирусом, реже наблюдается при токсоплазменной этиологии заболевания;
- ангине, фарингите в сочетании с петехиальной сыпью на небе, боли при глотании. Эти признаки наиболее характерны для инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна–Барра, и не характерны для цитомегаловирусной и токсоплазменной этиологии заболевания;
- полилимфаденопатии, которая особенно характерна для инфекционного мононуклеоза, вызываемого вирусом Эпштейна–Барра и токсоплазмой, редко наблюдается при цитомегаловирусной этиологии заболевания. Лимфоузлы увеличиваются преимущественно в шейно-затылочной области, но нередко наблюдается увеличение лимфоузлов всех локализаций, характерна их плотная консистенция;
- увеличении печени и селезенки, что характерно для заболевания, вызванного вирусом Эпштейна–Барра и цитомегаловирусом, редко бывает при токсоплазменной этиологии заболевания;
- поражении нервной системы в виде энцефалита, менингита, что наиболее характерно для заболевания, вызванного вирусом Эпштейна–Барра;
- характерных изменениях гемограммы: лейкоцитоз $(12-20) \cdot 10^9/\text{л}$, реже лейкопения, абсолютный лимфоцитоз с появлением атипичных лимфоцитов. Они имеют диаметр до 15–30 мкм и округлую или овальную форму, а также высокое соотношение цитоплазма/ядро;
- положительных серологических тестах, подтверждающих инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барра: реакция Пауля–Буннеля (сохраняется положительной на протяжении 8–12 недель); реакция определения антител к вирусному капсидному антигену

(максимальные титры антител обнаруживаются через 3–4 недели после заражения); реакция определения антител к ядерному антигену вируса Эпштейна–Барра (они появляются через 2–3 месяца после заражения и сохраняются на протяжении всей жизни);

– положительных тестах, подтверждающих цитомегаловирусную этиологию заболевания: выделение вируса из мочи, слюны, цереброспинальной жидкости путем его культивирования в фетальных фибробластах; определение комплементфиксированных антител к антигенам цитомегаловируса;

– положительных тестах, подтверждающих токсоплазменную природу заболевания: выделение токсоплазмы из крови, цереброспинальной жидкости; определение антитоксоплазменных антител класса IgM в сыворотке крови.

Острый инфекционный доброкачественный лимфоцитоз. Это острое инфекционное заболевание с доброкачественным течением, протекающее с лимфоцитозом преимущественно у детей в первые 10 лет жизни. Предполагается, что заболевание вызывается энтеровирусом из группы коксаки или аденовирусом типа 12. Путь передачи воздушно-капельный, наряду с этим возбудитель может передаваться фекально-оральным путем. В детских коллективах возможны вспышки заболевания. Инкубационный период составляет около 2 недель. Как правило, заболевание протекает доброкачественно, без тяжелых клинических проявлений. Основными клиническими признаками являются:

- повышение температуры тела в течение 1–7 дней;
- слабость, астенизация;
- симптомы поражения верхних дыхательных путей (насморк, чихание, неинтенсивный кашель);
- абдоминальные симптомы (не у всех пациентов) в виде тошноты, рвоты, болей в животе, диареи (жидкий стул до 4–7 раз в сутки);
- кожные проявления (редко) в виде полиморфной эритемы, скарлатино- или кореподобной сыпи.

У некоторых пациентов могут отмечаться симптомы нетяжелого менингита или менингоэнцефалита. Как правило, отсутствуют гепатоспленомегалия и лимфаденопатия.

Почти у 50 % пациентов заболевание протекает без четких клинических проявлений, и диагноз можно предположить при случайном исследовании периферической крови.

Общий анализ периферической крови характеризуется лейкоцитозом (от $(30-40) \cdot 10^9/\text{л}$ до $(100-150) \cdot 10^9/\text{л}$) с лимфоцитозом (70–90 %). Размеры и морфология лимфоцитов, как правило, нормальные. Однако в ряде случаев хроматин в ядре может быть конденсирован слабее по сравнению с нормальными лимфоцитами. Лимфоциты относятся преимуще-

ственно к субпопуляции Т-хелперов. Лимфоцитоз наблюдается в течение 2–3 недель, иногда до 2–3 месяцев. У некоторых пациентов имеется небольшое увеличение количества эозинофилов. СОЭ чаще всего нормальная, иногда отмечается небольшое ее увеличение.

В миелограмме содержание лимфоцитов нормальное или несколько увеличено.

Другие вирусные инфекции, вызывающие лимфоцитоз. Значительное увеличение количества лимфоцитов в периферической крови может наблюдаться при краснухе, аденовирусной инфекции, лихорадке Ку, паротите, полиомиелите, ветряной оспе, вирусном гепатите, кори. Все эти заболевания имеют характерную клиническую картину. Лимфоцитоз, чаще всего относительный, обычно появляется в периоде выраженных клинических проявлений и исчезает с наступлением выздоровления.

При краснухе у детей может быть лейкоцитоз с лимфоцитозом на 4–5-й день заболевания, могут появиться атипичные мононуклеары, на 10–14-й день количество лейкоцитов нормализуется. Очень часто при краснухе развивается лейкопения с относительным лимфоцитозом, и в периферической крови могут появляться плазматические клетки. В миелограмме определяется увеличенное количество лимфоцитов.

При ветряной оспе лейкоцитоз встречается в 30 % случаев и часто сопровождается лимфоцитозом, переходящим моноцитозом, однако, у 10–15 % пациентов имеется лейкопения. В миелограмме существенных изменений нет.

Вирусные гепатиты у большинства пациентов сопровождаются лейкопенией с относительным увеличением количества лимфоцитов до 50–60 %, нередко наблюдается моноцитоз.

Лимфоцитоз при бактериальных инфекциях. Коклюш. При коклюше в катаральном и спазматическом периодах отмечается лейкоцитоз ($(15-30) \cdot 10^9/\text{л}$ и даже выше) с лимфоцитозом и моноцитозом. Количество лейкоцитов может достигать $(70-100) \cdot 10^9/\text{л}$, что требует дифференциальной диагностики с лейкозом. Лейкоцитоз и лимфоцитоз могут сохраняться около 4–5 недель, после чего гемограмма нормализуется. У многих пациентов одновременно с лимфоцитозом количество моноцитов и плазматических клеток увеличивается. Лимфоцитоз обусловлен влиянием токсина, продуцируемого возбудителем коклюша. Этот токсин ингибирует миграцию лимфоцитов из крови в лимфоидную ткань. Указанные изменения периферической крови характерны, прежде всего, для детей, у взрослых изменения гемограммы, как и само заболевание, наблюдаются значительно реже.

Скарлатина. При скарлатине в начале отмечается выраженный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, эозинофилией, токсической зернистостью нейтрофилов. В конце 1-й —

вначале 2-й недели (реже — позже) наблюдается лейкоцитоз с лимфоцитозом

и моноцитозом.

Туберкулез. При туберкулезе изменения гемограммы зависят от клинической формы заболевания. Хроническая туберкулезная интоксикация у детей сопровождается небольшим лейкоцитозом (иногда количество лейкоцитов нормальное) с токсической зернистостью нейтрофилов и лимфоцитозом. При туберкулезном плеврите также наблюдается лимфоцитоз.

Острый милиарный туберкулез легких сопровождается относительными или абсолютными лимфоцитозом и моноцитозом. У некоторых пациентов с этой формой туберкулеза может наблюдаться резко выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением бластов, промиелоцитов, что в ряде случаев требует исключения острого лейкоза. Однако довольно часто милиарному туберкулезу легких сопутствует лимфопения. При туберкулезном мезадените отмечается увеличение количества лимфоцитов обычно в фазе обострения заболевания, однако, возможна и лимфопения.

Иерсиниоз. При иерсиниозе наиболее характерные изменения гемограммы — это нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево и увеличением количества палочкоядерных лейкоцитов (иногда до 30–40 %), эозинофилия и довольно часто лимфоцитоз.

Болезнь кошачьих царапин. Возбудителем заболевания является грамотрицательная бактерия из группы Chlamydia, переносчиком — домашние кошки. Инкубационный период составляет около 1–2 недель, иногда 50–60 дней. Внедрение возбудителя происходит через поврежденную когтями кошки кожу. На месте царапины появляются покраснение, а затем окруженная ободком гиперемия, сменяющаяся везикулой. Через 1–2 дня везикула вскрывается, образовавшаяся эрозированная поверхность покрывается корочкой, после отторжения которой образуется рубчик. Поражение кожи обязательно сопровождается увеличением лимфатических узлов, чаще всего подмышечных, шейных, они подвижные и безболезненные. У части пациентов лимфоузлы нагнаиваются. Заболевание сопровождается повышением температуры тела, умеренно выраженными симптомами интоксикации (общая слабость, головная боль, снижение аппетита, ощущение «ломоты» в костях). Возможно увеличение печени и селезенки. Заболевание может осложниться энцефаломиелитом, который, как правило, заканчивается благоприятно. Длительность заболевания — около 2–3 недель, лимфаденопатия может сохраняться в течение нескольких месяцев. В начале заболевания гемограмма характеризуется лейкопенией, а в периоде выраженной клинической симптоматики — лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы и довольно

часто лимфоцитозом (у некоторых пациентов до 60 %). Нередко в периферической крови обнаруживаются лимфоидные клетки, напоминающие мононуклеарные элементы при инфекционном мононуклеозе.

Бруцеллез. При бруцеллезе в периферической крови количество лейкоцитов нормальное или сниженное с относительным лимфоцитозом (до 60 %), моноцитозом и эозинопенией. При хроническом течении бруцеллеза развивается анемия. В диагностике большая роль отводится положительной реакции Райта в титре 1 : 200 – 1 : 400.

Брюшной тиф. При брюшном тифе в период разгара на фоне лейкопении развивается относительный лимфоцитоз.

Лимфоцитоз при протозойных инвазиях. Малярия. При малярии гемограмма обычно изменяется в конце приступа: появляется лейкопения с лимфоцитозом и моноцитозом. В последующем возникает лейкопения, обусловленная спленомегалией.

Токсоплазмоз. Он сопровождается развитием лимфоцитоза (чаще относительного) в периферической крови, чаще всего при хроническом течении заболевания. Наряду с этим для хронического токсоплазмоза характерны длительный субфебрилитет, генерализованная лимфаденопатия, миокардит, хориоретиниты, мезаденит, миозит. Для диагностики заболевания применяется внутрикожная проба с токсоплазмином.

Острые (стрессовые) лимфоцитозы. Острые или стрессовые лимфоцитозы появляются вскоре после травмы, больших хирургических вмешательств, развития острой сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, эпилептического статуса, септического шока. Количество лимфоцитов при этом может повыситься до $5 \cdot 10^9$ /л и выше. Через несколько часов количество лимфоцитов может нормализоваться. Объясняют развитие стрессового лимфоцитоза выделением адреналина в ответ на перечисленные стрессовые ситуации.

Лимфоцитоз может сопровождать развитие реакций гиперчувствительности, в частности, при укусах насекомых и аллергическом дерматите. К группе остро развивающихся лимфоцитозов относят увеличение количества лимфоцитов в крови под влиянием фенобарбитала, аспирина, гризеофульвина, галоперидола, никотинамида и некоторых других лекарственных веществ, а также во время гемолитического криза при серповидно-клеточной анемии.

Персистирующий лимфоцитоз. Это острый или хронический лимфоцитоз, встречающийся при ряде заболеваний. Хронический лимфоцитоз характерен для классического аутоиммунного заболевания — ревматоидного артрита. Описан лимфоцитоз при злокачественных заболеваниях. Злокачественная тимома также сопровождается лимфоцитозом, который обусловлен выделением большого количества тимических гормонов. Лимфоцитоз развивается при многих хронических воспалительных про-

цессах, туберкулезе, сифилисе, саркоидозе, гранулематозе Вегенера, хроническом тонзиллите. При врожденном недоразвитии селезенки (гипоспленизм) и после ее удаления может отмечаться увеличение количества лимфоцитов в периферической крови. Курение сигарет также сопровождается лимфоцитозом преимущественно за счет увеличения Т-лимфоцитов-хелперов и В-лимфоцитов. После прекращения курения количество лимфоцитов в периферической крови постепенно нормализуется.

Лимфоцитоз при эндокринных заболеваниях. Лимфоцитоз сопровождает хроническую надпочечниковую недостаточность (в связи с уменьшением лимфопенического эффекта глюкокортикоидов), а также нередко встречается при диффузном токсическом зобе.

МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНЫЕ ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Такие реакции характеризуются следующим: количеством моноцитов в периферической крови $> 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (более 15 %) и промоноцитов в костном мозге более 2–4 %. Моноцитарно-макрофагальные лейкомоидные реакции развиваются при ряде инфекционных заболеваний, хронических гранулематозных заболеваниях и неспецифическом язвенном колите, системных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах. Моноцитоз наблюдается при инфекционном эндокардите, синдроме инфекционного мононуклеоза, в период выздоровления после многих острых инфекционных заболеваний, при иерсиниозе, грибковых, риккетсиозных и протозойных инфекциях (малярия, лейшманиоз). Резкое увеличение количества зрелых моноцитов отмечают у больных дизентерией в период острых явлений и в период реконвалесценции, а также при паразитарных заболеваниях. Особенно выраженный моноцитоз может наблюдаться при инфекционном эндокардите и вялотекущем сепсисе, лейкоцитоз в этих случаях может отсутствовать. Моноцитоз может развиваться при туберкулезе, и это обычно ассоциируется с активным течением туберкулезного процесса. В данном случае определяют отношение абсолютного количества моноцитов к лимфоцитам. В норме это отношение составляет 0,3–1,0. В активной фазе туберкулеза это отношение более 1,0, а при выздоровлении снижается. Повышенное количество моноцитов в крови может наблюдаться при сифилисе, бруцеллезе и других инфекционных заболеваниях, хронических гранулематозных заболеваниях и неспецифическом язвенном колите. Моноцитоз в периферической крови часто развивается при системных заболеваниях, характеризующихся хроническим активным воспалительным процессом с образованием гранул — саркоидозе, болезни Крона. Своеобразной формой гранулематозного воспалительного процесса с локализацией в подкожной клет-

чатке является синдром Крисчена–Вебера (панникулит), при котором развивается моноцитарная лейкомоидная реакция, особенно выраженная в активной фазе. Моноцитоз может наблюдаться также при неспецифическом язвенном колите. Абсолютный или относительный моноцитоз нередко развивается при ревматизме, системной красной волчанке и почти в 50 % случаев при системных васкулитах (болезни Вегенера, узелковом периартериите и др.), солидных опухолях, гистиоцитозах, облучении.

МИЕЛОЦИТАРНЫЕ ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Нейтрофильные лейкомоидные реакции — реакции, при которых абсолютное количество нейтрофильных лейкоцитов в крови $> 8 \cdot 10^9/\text{л}$, при этом нередко наблюдается сдвиг лейкоцитарной формулы разной степени выраженности. Различают следующие патогенетические механизмы нейтрофилеза:

1) увеличение продукции нейтрофильных лейкоцитов в костном мозге;

2) ускоренное высвобождение и поступление нейтрофилов из костного мозга в кровь;

3) увеличение количества циркулирующих нейтрофилов (циркулирующего пула) за счет поступления нейтрофилов из маргинального пула;

4) редуцированное поступление нейтрофилов из крови в ткани.

В развитии острых нейтрофилезов наибольшее патогенетическое значение имеют выброс катехоламинов, увеличение пула циркулирующих нейтрофилов за счет сокращения маргинального пула, повышенный выход нейтрофилов в периферическую кровь из так называемого резервного нейтрофильного фонда костного мозга. Хронический нейтрофилез является следствием пролонгированной стимуляции пролиферации нейтрофильных предшественников в костном мозге с выходом в кровь клеток из класса созревающих и даже еще более молодых форм. В норме в циркулирующей крови присутствуют только зрелые, функционально полноценные клетки. Указанный патогенетический механизм объясняет изменения в миелограмме, которые могут быть при лейкомоидной реакции — выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением молодых форм нейтрофильного гемопоэза. При реакциях миелоцитарного типа наблюдается лейкоцитоз от 10 000 до 50 000 в 1 мкл крови (редко более 50 000 в 1 мкл), а в лейкограмме сдвиг влево — от повышенного количества палочко-ядерных клеток до единичных бластных элементов с наличием всех промежуточных форм. Степень гиперлейкоцитоза и сдвиг формулы не всегда соответствуют тяжести основного заболевания, а зависят от реакции кроветворной системы на инфекционно-токсическое влияние. В

пунктате костного мозга чаще всего наблюдается увеличение содержания незрелых гранулоцитов, т. е. имеется картина раздражения миелоидного ростка крови. Необходимо отметить, что в ряде случаев может развиваться лейкомоидная реакция миелоидного типа с выраженной бластемией. Подобная реакция наблюдается у пациентов с сепсисом, при хроническом легочном нагноении, при септическом эндокардите, туберкулезе, туляремии и др. В таких случаях приходится дифференцировать лейкомоидную реакцию с лейкозом. Редкой формой миелоидной реакции является лейкомоидная реакция цитопенического типа, когда у пациентов на фоне лейкопении (количество лейкоцитов — 1500–2500 в 1 мкл крови) имеет место сдвиг лейкоцитарной формулы влево до единичных незрелых форм. Возможно, в основе лейкомоидной реакции цитопенического типа лежит задержка созревания и накопление незрелых клеточных элементов в кроветворной ткани. В таких случаях картина крови напоминает таковую при хроническом миелолейкозе и диагностическом миелофиброзе. Лейкомоидные реакции миелоидного типа возникают при различных инфекционных и неинфекционных процессах, септических состояниях, интоксикациях эндогенного и экзогенного происхождения, тяжелых травмах, остром гемолизе. Также они имеют место при инфарктах миокарда или легкого, термических поражениях, системном васкулите, злокачественных лимфомах, тиреотоксическом кризе. Развитие миелоидных лейкомоидных реакций может провоцироваться на фоне приема ряда лекарственных препаратов: кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, эфедрина, гепарина, адреналина и др. Формирование нейтрофильного лейкоцитоза и миелоидных лейкомоидных реакций может иметь наследственный характер в связи с дефицитом рецепторов для C3 компонентов комплемента или при дефектах хемотаксиса (синдром Джоба). В плане дифференциальной диагностики лейкомоидных реакций следует отметить, что они развиваются, как правило, на фоне общего тяжелого состояния пациента. Для лейкомоидных реакций не характерна спленомегалия, и в цитоплазме клеток нейтрофильного ряда появляются токсическая зернистость, вакуолизация ядра и цитоплазмы и даже прижизненный распад ядра. В пользу лейкомоидных реакций свидетельствует нормальный клеточный состав костного мозга. Следует отметить, что развитие солидных опухолей также нередко сопровождается лейкомоидными реакциями нейтрофильного типа в сочетании с тромбоцитозом, тромбоцитопенией, эритроцитозом. *Промиелоцитарный* тип характеризуется сдвигом лейкоцитарной формулы до промиелоцитов, увеличением в костном мозге количества промиелоцитов; *нейтрофильный* — повышением уровня нейтрофилов с палочкоядерным сдвигом, но без миелоцитов и метамиелоцитов. При *комбинированных* типах может присоединяться тромбоци-

тоз, реже — эритроцитоз. Такие типы отмечаются при бактериальных инфекциях, острых кровопотерях, аллергических дерматитах, выходе из агранулоцитоза, миелопролиферативных заболеваниях, гемобластозах, остром иммунном гемолизе.

Причины нейтрофилеза:

1) Острый нейтрофилез:

– воздействие физических и эмоциональных факторов (холод, жара, физические упражнения, судороги, боль, ионизирующая радиация, интенсивная физическая работа, анестезия, хирургическое вмешательство, тяжелая стрессовая ситуация, страх);

– различные острые локальные и системные бактериальные, грибковые, риккетсиозные, вирусные инфекции;

– воспаление или некроз ткани (ожоги, электротравма, инфаркт, подагра, васкулиты, иммунокомплексные болезни, активация компонента);

– влияние лекарств, гормонов и токсинов (адреналин, эндотоксин, глюкокортикоиды, яды, вакцины, колониестимулирующие факторы);

2) Хронический нейтрофилез:

– инфекции (персистирование различных инфекций, вызывающих острый нейтрофилез);

– воспалительные заболевания, имеющие хроническое течение (ревматоидный артрит, ревматизм, подагра, системные васкулиты, полимиозит, гломерулонефрит, колит, панкреатит, тиреоидит, периодонтит, гиперчувствительность к лекарственным средствам);

– влияние гормонов, лекарственных средств, токсинов;

– злокачественные опухоли желудка, бронхов, почек, печени, поджелудочной железы, реже лимфогранулематоз, лимфома, опухоли головного мозга, меланома;

– эндокринные заболевания (тиреотоксический криз, гиперпродукция АКТГ или глюкокортикоидов);

– гематологические заболевания (в период выхода из агранулоцитоза, после лечения мегалобластной анемии, хронический гемолиз, кровотечения, хронические миелопролиферативные заболевания);

– врожденные нарушения и заболевания.

В клинической практике приходится иметь дело с нейтрофильными лейкомоидными реакциями при выраженных инфекционно-воспалительных процессах и злокачественных новообразованиях. Наиболее выраженная лейкомоидная реакция нейтрофильного типа наблюдается при тяжелых инфекционно-воспалительных процессах, сепсисе, локализованных гнойно-воспалительных заболеваниях, например, при остеомиелите. Количество лейкоцитов при этих заболеваниях может достигать $(30-50) \cdot 10^9/\text{л}$.

Выраженный лейкоцитоз может наблюдаться при злокачественных новообразованиях.

Лейкемоидная нейтрофильная реакция, как правило, сопровождается значительными изменениями в лейкоцитарной формуле: отмечается увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов, могут появиться миелоциты, промиелоциты, появляется токсическая зернистость нейтрофилов. При кишечных инфекциях, вызванных энтеротоксигенными *E. coli*, а также при острой кровопотере, особенно в детском возрасте, может развиваться нейтрофильная лейкемоидная реакция с очень выраженным палочкоядерным сдвигом (до 20–40 %) без более ранних предшественников гранулоцитопоза. Подобные сдвиги в лейкоцитарной формуле часто отмечаются при сепсисе. Нейтрофильная лейкемоидная реакция также сопровождается изменениями в миелограмме, которые заключаются в нарушении лейко-эритрокариоцитарного соотношения. В норме это соотношение составляет 4 : 1, при нейтрофильных лейкемоидных реакциях может повышаться до 10 : 1, 20 : 1 за счет раздражения миелоидного ростка и увеличения количества миелоцитов и промиелоцитов. В некоторых случаях может отмечаться увеличение количества бластных клеток, однако, процент увеличения совсем невелик и не достигает таких больших величин, как это бывает при гемобластозах. Нейтрофильные лейкемоидные реакции требуют дифференциальной диагностики с миелопролиферативными заболеваниями — хроническим миелоидным лейкозом и миелофиброзом.

Нейтрофильная лейкемоидная реакция при злокачественных новообразованиях имеет определенные особенности. Эта реакция развивается под влиянием токсинов опухоли, продуктов ее распада или вследствие метастазирования опухоли в костный мозг, при этом происходит сокращение красного и мегакариоцитарного кроветворных ростков. Вследствие указанных обстоятельств, нейтрофильная лейкемоидная реакция сопровождается выраженной анемией, тромбоцитопенией и значительным увеличением СОЭ.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

При лейкемоидных реакциях эозинофильного типа в лейкоцитарной формуле количество эозинофильных гранулоцитов более 15 % (малая эозинофилия — 15–35 %; большая — свыше 35 %), в костном мозге — норма или гиперэозинофилия за счет эозинофильных метамиелоцитов, миелоцитов и промиелоцитов. Данные реакции отмечаются при паразитарных болезнях, аллергических заболеваниях, злокачественных опухо-

лях, миелопролиферативных заболеваниях, диффузных заболеваниях соединительной ткани, иммунодефицитных синдромах, гистиоцитозах.

Лейкемоидные реакции эозинофильного типа встречаются при следующих формах патологии:

1. Паразитарные инвазии:

– заражение простейшими (малярия, лямблиоз, амебиаз, токсоплазмоз и др.);

– заражение гельминтами (трематодозы, аскаридоз, трихинеллез, описторхоз, дифиллоботриоз и др.), как проявление неспецифического синдрома в результате алергизации организма, чаще при тканевых стадиях развития гельминтов и в период гибели паразитов в тканях под влиянием терапии;

– заражение членистоногими (чесоточный клещ).

2. Медикаментозные алергозы — при применении ряда лекарственных препаратов (антибиотики, аспирин, эуфиллин, витамин В1, антиревматические нестероидные средства, препараты золота и др.).

3. Респираторные алергозы — алергический ринит, синусит, фарингит, ларингит, сывороточная болезнь, бронхиальная астма.

4. Кожные заболевания — экзема, псориаз, ихтиоз, целлюлит и др.

5. Заболевания соединительной ткани — ревматоидный артрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит.

6. Опухолевые заболевания — лимфосаркома, лимфобластный лейкоз, гистиоцитоз, лимфогранулематоз с поражением забрюшинных лимфоузлов, селезенки, тонкого кишечника, при этом большая эозинофилия — прогностически неблагоприятный признак.

7. Иммунодефицитные состояния — синдром Вискотта–Олдрича, селективный иммунодефицит IgM.

8. Органные эозинофилии — эозинофильные панкреатиты, холецистит, паротит, плеврит, миокардит, тропическая эозинофилия легких и др.

Большая эозинофилия (эозинофилов более $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), продолжающаяся более 6 месяцев при отсутствии известного этиологического фактора, расценивается как **гиперэозинофильный синдром**, характеризующийся также тяжелыми органными нарушениями, обусловленными токсическим действием эозинофилов. В случае обнаружения клонового характера кроветворения может быть диагностирован хронический эозинофильный лейкоз.

Клинические состояния, сопровождающиеся эозинофилией. Паразитарные инвазии являются причиной эозинофилии в 18–30 % случаев. В клинической практике наиболее часто встречаются такие паразитарные инвазии, как **аскаридоз, описторхоз, трихинеллез, трихоцефалез, энтеробиоз, эхинококкоз, стронгилоидоз, дифиллоботриоз, токсокароз, филяриидоз, лямблиоз**. При этих заболеваниях личинка (или зрелые

формы паразита), соприкасаясь с тканями пациента, выделяет хемотаксические вещества, под влиянием которых увеличивается продукция эозинофилов в костном мозге. Далее эозинофилы поступают в кровоток (гиперэозинофилия), а также контактируют с личинками паразитов и выделяют уничтожающие их катионный белок лизосомальные ферменты, пероксидазу и другие активные вещества. Для *трихинеллеза* характерны выраженная миалгия и высокая эозинофилия. Максимальное количество эозинофилов наблюдается обычно на 8–11-й день болезни и может достигать 20–40 % и больше, при этом обычно увеличивается и общее количество лейкоцитов до $(10–20) \cdot 10^9/\text{л}$. Высокая эозинофилия сохраняется в течение 2–3 месяцев, затем постепенно снижается до нормальной величины (иногда через 6–7 месяцев). После перенесенного трихинеллеза может появиться предрасположенность к развитию аллергических заболеваний.

При *фасциолезе* количество эозинофилов в периферической крови колеблется от 20 до 70 %, общее количество может увеличиваться до $(10–18) \cdot 10^9/\text{л}$, характерна также гипохромная анемия.

При *описторхозе* эозинофилия достигает 20–30 %, более высокое содержание эозинофилов бывает редко. Обычно наблюдаются изменения в лейкоцитарной формуле: нейтропения, лимфоцитоз (довольно часто количество лимфоцитов нормальное). Нередко наряду с эозинофилией отмечается анемия (гипохромная, реже гиперхромная).

Аскаридоз является наиболее распространенной паразитарной инвазией. Выраженная эозинофилия развивается в миграционной и тканевой стадиях этого заболевания. Довольно часто эозинофилия сопровождается развитием эозинофильной пневмонии, бронхита, плеврита, анемии.

Токсокароз — инвазия личинок собачьих и кошачьих аскаридат, встречается чаще всего у детей (в анамнезе — тесный контакт с собаками и кошками) и сопровождается эозинофилией различной степени выраженности.

При *стронгилоидозе* гиперэозинофилия развивается обычно в ранней миграционной и реже в кишечной фазе заболевания. Количество эозинофилов в крови повышается до 30–70 %. Стронгилоидоз проявляется крапивницей, отеком Квинке, желудочно-кишечными расстройствами, нарушением функции печени (возможно даже развитие желтухи), нервной системы и иногда легких. У большинства пациентов стронгилоидоз приводит к значительному снижению массы тела. Описаны случаи бессимптомного течения заболевания, но с гиперэозинофилией. Диагноз подтверждается обнаружением в кале или дуоденальном содержимом личинок паразита, а при поражении легких — в мокроте.

Филяриидоз сопровождается увеличением количества эозинофилов в периферической крови до 15–30 %.

Лямблиоз — распространенная причина эозинофилии, диагноз верифицируется путем обнаружения лямблий в дуоденальном содержимом. Различные бактериальные и вирусные инфекции, а также микозы могут сопровождаться эозинофилией. Однако следует подчеркнуть, что чаще всего эозинофилия при бактериальных инфекциях наблюдается в фазе реконвалесценции (эозинофилия — «розовая» фаза выздоровления), особенно это характерно для брюшного тифа (эозинофилия в начальном периоде заставляет усомниться в диагнозе брюшного тифа).

Аллергические болезни, как правило, сопровождаются эозинофилией. Увеличение количества эозинофилов и мононуклеарных клеток наблюдается при атопической и неатопической бронхиальной астме. Установлено также значительное увеличение количества эозинофилов в самих дыхательных путях после вдыхания аллергена — виновника бронхиальной астмы. Одновременно происходит увеличение количества активированных Т-лимфоцитов и моноцитов в легких, коже, слизистой оболочке носа. Эозинофильная инфильтрация в бронхах ассоциируется с их гиперреактивностью. Увеличение количества эозинофилов в периферической крови наблюдается в группе заболеваний, получивших название легочные эозинофилии, а также при крапивнице, отеке Квинке, поллинозах, атоническом дерматите, сывороточной болезни. Эти аллергические заболевания, как правило, имеют четко очерченную клиническую картину и диагностируются легко. Очень распространенной причиной эозинофилии является прием различных лекарственных препаратов. Лекарственная аллергия может вызываться антибиотиками, ацетилсалициловой кислотой, анальгином, сульфаниламидными препаратами, противосудорожными и противотуберкулезными средствами, препаратами золота, диуретиками и др. Гиперэозинофилия при приеме лекарственных средств обусловлена чаще всего развитием гиперчувствительности немедленного типа с гиперпродукцией IgE (реагина) с последующим его соединением с лекарственным веществом на поверхности тучных клеток. При этом в кровь выделяется большое количество биологически активных веществ (гистамина, лейкотриенов, простагландинов и др.), которые вызывают гиперэозинофилию.

В ряде случаев лекарственные аллергические реакции развиваются по типу гиперчувствительности замедленного типа с участием Т-лимфоцитов. Клинические проявления лекарственной аллергии могут быть различной степени тяжести в зависимости от выраженности сенсибилизации организма к лекарственному препарату. Эозинофилия различной степени выраженности может наблюдаться **при кожных заболеваниях** — псориазе, экземе, пузырчатке, ихтиозе. Интерпретация эозинофилии обычно не вызывает затруднений в связи с четкими кожными проявлениями этих заболеваний. **Системные заболевания соединительной ткани** (диффузный

эозинофильный фасциит, дерматомиозит, реже системная красная волчанка, ревматоидный артрит) могут сопровождаться эозинофилией. Она значительно выражена при эозинофильном фасциите. Довольно часто эозинофилией сопровождаются **системные васкулиты**. Она особенно характерна для синдрома Чарга–Стросса, узелкового периартериита. Эозинофилия **при гастроэнтерологических заболеваниях** наблюдается редко. Увеличение количества эозинофилов в периферической крови возможно при болезни Крона, пищевой аллергии, глютеновой энтеропатии и эозинофильном гастрите и гастроэнтерите. Эозинофилией может сопровождаться эозинофильный колит. Его характерной особенностью является инфильтрация слизистой оболочки толстого кишечника эозинофилами.

Эозинофилия часто сопровождает **опухолевые заболевания**, особенно системы крови (эозинофильный лейкоз, миелома, хронические миелопролиферативные заболевания), лимфогранулематоз, лимфомы. Эозинофилия наблюдается иногда при раке легкого, поджелудочной железы, толстого кишечника, матки и некоторых других опухолях. Возможны ситуации, когда эозинофилия предшествует развитию клинической симптоматики злокачественного новообразования.

Гиперэозинофильный синдром — это длительно персистирующая гиперэозинофилия неизвестной этиологии, характеризующаяся поражением многих органов и систем, прежде всего, сердечно-сосудистой и нервной. В патогенезе заболевания придается значение пролиферации эозинофилов в костном мозге, важную роль при этом играют Т-лимфоциты, продуцирующие эозинофилопоэтические цитокины. Поражение органов и систем обусловлено повреждающим влиянием содержимого гранул эозинофилов — катионными белками, пероксидазой, нейротоксинами и др.

Основными *клиническими проявлениями гиперэозинофильного синдрома* являются:

- прогрессирующая слабость, ухудшение аппетита, снижение массы тела, боли неопределенной локализации в животе, тошнота, рвота, непродуктивный кашель;
- кожный зуд, отек Квинке (непостоянно);
- повышение температуры тела, сопровождающееся потливостью, особенно ночью;
- увеличение печени и селезенки;
- поражение сердца (аритмии, нарушение атриовентрикулярной проводимости, расширение границ сердца, застойная сердечная недостаточность), в основе которого лежит развитие эндомиокардиального фиброза;

– появление в легких очаговых инфильтратов или диффузных интерстициальных изменений, развитие плевральных выпотов;

– поражение нервной системы (головокружение, головные боли, в тяжелых случаях бред, галлюцинации, развитие коматозного состояния, при длительном существовании гиперэозинофильного синдрома деменция); возможны нарушения зрения, слуха, могут развиваться периферические невриты.

Лабораторные проявления гиперэозинофильного синдрома:

– самый характерный признак — увеличение количества эозинофилов больше 1500 в 1 мм^3 (больше $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), описаны случаи с количеством эозинофилов до $(10-20) \cdot 10^9/\text{л}$ и больше;

– анемия — признак непатогномоничный, может развиваться вследствие хронического воспалительного процесса; у 1/3 пациентов имеется тромбоцитопения;

– увеличение количества эозинофилов в костномозговом пунктате.

Диагностические критерии идиопатического гиперэозинофильного синдрома:

– эозинофилия в периферической крови (более 1500 клеток в 1 мкл), сохраняющаяся не менее 6 месяцев;

– отсутствие паразитарных, аллергических и других причин эозинофилии по результатам всестороннего комплексного обследования пациента;

– изменения органов и нарушение их функций, которые обусловлены гиперэозинофилией и не могут быть объяснены какими-либо другими причинами.

Редкой причиной гиперэозинофилии является синдром гиперпродукции IgE. Заболевание относится к первичным иммунодефицитным состояниям. Предполагается, что у пациентов имеется сывороточный ингибитор, инактивирующий субпопуляцию Т-лимфоцитов-супрессоров и нейтрофилов; характерно также значительное увеличение содержания в крови IgE (до 40 000 МЕ/мл). Уровень других иммуноглобулинов в сыворотке крови существенно не изменяется. Отмечается также повышение концентрации в крови гистамина. Характерной особенностью заболевания является гиперэозинофилия. Гиперэозинофилией сопровождаются и другие первичные иммунодефицитные состояния — синдром Вискотта–Олдрича и синдром ДиДжорджи.

При наличии лейкомоидной эозинофильной реакции необходимо выполнить следующую программу обследования:

1. Тщательный анализ данных анамнеза с учетом основных причин эозинофилии. Необходимо выяснить следующее:

– принимал ли пациент лекарственные средства, которые могут вызвать эозинофилию (антибиотики, сульфаниламиды и др.); необходимо

обратить особое внимание на новые лекарственные средства, которые пациент никогда не принимал ранее;

– страдает ли он какими-либо аллергическими заболеваниями (атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит, отек Квинке, поллиноз и др.);

– нет ли указаний на пищевую аллергию и кожные заболевания, протекающие с аллергией (атопический дерматит, экзема, псориаз), а также не страдает ли он грибковыми заболеваниями;

– не было ли недавно путешествий в экзотические страны с жарким климатом, где велик риск инфекций, паразитарных инвазий.

2. Детальное физикальное исследование всех органов и систем и анализ клинических проявлений (кожной сыпи и других изменений кожи, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, миозита, фасциита, поражений внутренних органов, нервной системы).

3. Общий анализ крови, мочи.

4. Анализ кала на гельминты.

5. Исследование дуоденального содержимого на наличие некоторых паразитов (лямблий, стронгилоидов и др.).

6. Иммунологический анализ крови: определение содержания общего количества лимфоцитов и их субпопуляций (В-, Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов-супрессоров и хелперов), иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов.

7. Рентгенологическое исследование легких.

8. Электрокардиография.

9. УЗИ сердца, печени, селезенки, почек, желчного пузыря, поджелудочной железы.

10. Тщательное онкологическое обследование, если выполнение предыдущих пунктов программы не выявило причину эозинофилии. Онкообследование должно включать фиброэзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию, УЗИ матки и яичников, биопсию увеличенных лимфоузлов, фибробронхоскопию при подозрении на рак легкого.

11. При выраженной эозинофилии неустановленной этиологии необходимо исследование костномозгового пунктата для исключения эозинофильного лейкоза и миелопролиферативных заболеваний.

БАЗОФИЛЬНЫЕ ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Лейкемоидные реакции базофильного типа встречаются редко. Реактивная базофилия может развиваться при аллергических реакциях, гемолитической анемии, неспецифическом язвенном колите, гипотиреозе, лейкозах. Базофилы — самые малочисленные клетки в периферической

крови, их количество составляет менее 1 % от всех лейкоцитов. В своей цитоплазме базофилы содержат гранулы, основным компонентом которых является гистамин. Базофилия — это повышение количества базофилов более $(0,15-0,2) \cdot 10^9/\text{л}$ (более 150–200 в 1 мкл).

Основными причинами базофилии являются:

- аллергические реакции на пищу, лекарства;
- аллергические заболевания;
- хронический миелолейкоз, миелофиброз, истинная полицитемия, лимфогранулематоз;
- хронический язвенный колит;
- состояние после спленэктомии;
- гипофункция щитовидной железы;
- лечение эстрогенами;
- инфекционные заболевания (натуральная и ветряная оспа);
- туберкулез легких.

При гематологических заболеваниях (при хроническом миелолейкозе, лимфогранулематозе) встречается **эозинофильно-базофильная ассоциация**.

ВТОРИЧНЫЕ ЭРИТРОЦИТОЗЫ И РЕАКТИВНЫЕ ТРОМБОЦИТОЗЫ

Вторичные эритроцитозы (эритроцитов более $6 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин повышен) также рассматриваются как лейкомоидные реакции. Причины развития вторичных эритроцитозов чаще всего связывают с повышенной продукцией в почках эритропоэтина как реакции на гипоксию, развивающуюся при хронической дыхательной и сердечной недостаточности, врожденных и приобретенных пороках сердца, болезнях крови. Эритроцитозы возникают при болезни и синдроме Иценко–Кушинга, усиленной выработке андрогенов. Эритроцитозы при контузиях, стрессе, гипертоническом синдроме имеют центральный генез. Различают абсолютные (первичные и вторичные) эритроцитозы, вызванные усилением эритропоэза, и относительные гемоконцентрационные, характеризующиеся уменьшением объема плазмы. Реактивные (симптоматические) эритроцитозы в большинстве случаев обусловлены повышением выработки эритропоэтина, что является важным критерием дифференциальной диагностики их и эритремии, при которой уровень эритропоэтина не увеличен, а усиленный эритропоэз является результатом неконтролируемого опухолевого роста. Об эритремии можно думать после того, как исключены все возможные причины симптоматических эритроцитозов.

В пользу эритремии свидетельствуют спленомегалия, обнаружение клональных генетических аномалий, лейкоцитоз выше $12 \cdot 10^9/\text{л}$ в отсутствие инфекций, тромбоцитоз выше $400 \cdot 10^9/\text{л}$.

Реактивные тромбоцитозы (тромбоцитов более $500 \cdot 10^9/\text{л}$) наблюдаются у некоторых пациентов со злокачественными новообразованиями, после спленэктомии или атрофии селезенки, при гемолитических анемиях, ревматическом полиартрите, атеросклерозе, хроническом гепатите. Тромбоцитоз может быть первичным в результате опухолевой пролиферации мегакариоцитов при хронических миелопролиферативных заболеваниях (эссенциальная тромбоцитемия, идиопатический миелофиброз, хронический миелобластный лейкоз, эритремия) и вторичным, реактивным. Симптоматический (реактивный) тромбоцитоз также возможен при воспалительных заболеваниях, после кровотечений, гемолитических кризов, после оперативных вмешательств и удаления селезенки. Вторичный тромбоцитоз обычно не столь выражен, как первичный, реже осложняется тромбозом или кровотечением и исчезает при устранении причины. О первичном тромбоцитозе вследствие хронических миелопролиферативных заболеваний можно говорить после исключения возможных причин реактивного тромбоцитоза.

Реакция крови на опухоль. Лейкемоидные реакции на опухоль могут быть односторонними (нейтрофилез, моноцитоз, эозинофилия, эритроцитоз или тромбоцитоз) или двухсторонними (нейтрофилез и тромбоцитоз, эритроцитоз и моноцитоз или другие сочетания). При милиарных метастазах в костный мозг наблюдается картина миелемии (костный мозг «в крови»): наряду с нейтрофилезом и выраженным левым сдвигом до миелоцитов, промиелоцитов и бластов в крови обнаруживается много эритрокариоцитов. Число лейкоцитов при этом сильно варьирует от выраженной лейкопении до гиперлейкоцитоза. Обычно выражены анемия с ретикулоцитопенией и тромбоцитопения. Подобная картина может наблюдаться при остром эритромиелозе (ОМЛ-М6) и остром иммунном гемолизе. Диагноз становится очевидным при обнаружении раковых клеток в пунктате или трепанобиоптате костного мозга.

ПРОГРАММА ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Программа обследования пациентов с лейкемоидными реакциями соответствует программе обследования, применяемой при диагностике лейкозов. Следует также учитывать особенности обследования при тех заболеваниях, которые могут вызвать развитие лейкемоидных реакций.

Лабораторно-инструментальные исследования:

- общий анализ крови и пункция костного мозга (изменения соответствуют типу лейкомоидной реакции);
- лабораторно-инструментальные методы исследования согласно диагностике основного заболевания (биопсия лимфатических узлов и костного мозга, исследование на гельминты, иммунологическое исследование, УЗИ органов брюшной полости и периферических лимфатических узлов, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография и др.).

Дифференциальная диагностика соответствует основному заболеванию.

ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Тактика лечения лейкомоидных реакций зависит от этиологии того заболевания, которое привело к реактивному изменению состава периферической крови. Прогноз благоприятный после купирования вызвавшего их первичного процесса.

Диспансерное наблюдение:

- наблюдение осуществляется согласно основному заболеванию, пациентов снимают с учета через 1 год после стойкой нормализации клинико-гематологических показателей;
- наблюдение гематолога 1 раз в месяц в период лейкомоидной реакции, затем 1 раз в 6 месяцев;
- общий анализ крови 1 раз в месяц;
- исследование на гельминты, общий анализ мочи, иммунологическое исследование крови, УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 6 месяцев;
- рентгенография органов грудной клетки 1 раз в год;
- компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, гистологическое исследование по показаниям.

Лечебно-профилактические мероприятия: санация очагов хронической инфекции, профилактика и лечение паразитарных болезней, выведение ксенобиотиков, антиоксидантная терапия, биогенные стимуляторы, фитотерапия.

Противопоказаны: профилактические прививки на протяжении диспансерного наблюдения, кроме эпидпоказаний.

Рекомендации родителям:

- организация и соблюдение режима дня и питания;
- полноценное рациональное питание, богатое витаминами и микроэлементами, употребление продуктов, обладающих свойствами неспецифических сорбентов (морковь, слива, облепиха, черная смородина, вишня, бобовые, тыква, кабачок, дыня и др.), гемицеллюлозосодержащих продуктов (отруби, хлеб грубого помола, гречневая каша и др.);

- соблюдение гигиенических норм и правил;
- предупреждение переохлаждения ребенка, ограничение пребывания на солнце;
- санаторное лечение только в санаториях и профилакториях своей климатической зоны;
- предупреждение интеркуррентных заболеваний.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. В нормальной миелограмме:

- а) процент бластных клеток составляет 5–10 %;
- б) количество лимфоцитов составляет 9–15 %;
- в) лейко-эритробластический индекс составляет 3 : 1.

2. Лейкемоидные реакции:

- а) встречаются при лейкозах;
- б) могут быть миелоидного и лимфоцитарного типа;
- в) встречаются при септических состояниях;
- г) встречаются при иммунном гемолизе.

3. Моноцитарно-макрофагальные реакции:

- а) возможны при любой инфекции;
- б) чаще сопровождают туберкулез;
- в) при них возникает моноцитоз в крови;
- г) следует дифференцировать с хроническим моноцитарным лейкозом.

4. Нейтрофилез возникает:

- а) при ветряной оспе;
- б) узелковом периартрите;
- в) хронической почечной недостаточности;
- г) опухолях.

5. Если у пациента имеется значительная эозинофилия, то можно думать:

- а) о паразитарной инфекции;
- б) узелковом периартрите;
- в) эозинофильном лейкозе;
- г) бронхиальной астме;
- д) гиперэозинофильном синдроме.

6. Повышение количества эритроцитов в периферической крови наблюдается:

- а) при гипоксии и гипоксемии;
- б) поликистозе почек;
- в) эритремии;
- г) острых лейкозах;
- д) опухолях почек.

7. Для установления диагноза острого лейкоза необходимо выявлять:

- а) лейкоцитоз в периферической крови;
- б) анемию в периферической крови;
- в) увеличение количества бластов в миелограмме;
- г) тромбоцитопению в периферической крови.

8. Для дифференциального диагноза хронического миелобластного лейкоза и лейкомоидной реакции инфекционного генеза необходимо:

- а) провести анализ миелограммы;
- б) определить уровень лактатдегидрогеназы;
- в) определить щелочную фосфатазу нейтрофилов.

9. Какие изменения в периферической крови, как правило, характеризуют лейкомоидную реакцию миелоидного типа:

- а) нейтрофильный гиперлейкоцитоз со значительным ядерным сдвигом влево (до промиелоцитов и миелобластов);
- б) наличие лейкомического провала;
- в) токсогенной зернистости в нейтрофилах;
- г) эозинофильно-базофильной ассоциации;
- д) мегалобластов;
- е) миелоцитов;
- ж) промиелоцитов;
- з) высокая фагоцитарная активность лейкоцитов?

10. Какие утверждения являются ошибочными:

- а) лейкомоидная реакция является одним из вариантов хронического лейкоза;
- б) лейкомоидная реакция обусловлена стойкой необратимой гиперплазией костного мозга;
- в) при лейкомоидной реакции отсутствует лейкомический провал;
- г) лейкомоидная реакция обусловлена временной гиперплазией лейкобластического кроветворного ростка;

д) при лейкомоидной реакции, как правило, образуются экстрамедуллярные очаги кроветворения;

е) лейкомоидная реакция, как правило, переходит в лейкоз?

Ответы: 1 — б, в; 2 — б, в, г; 3 — а, б, в, г; 4 — а, б, в, г; 5 — а, б, в, г, д; 6 — а, б, в, д; 7 — в; 8 — а, б, в; 9 — а, в, е, ж, з; 10 — а, б, д, е.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алексеев, Н. А.* Гематология и иммунология детского возраста / Н. А. Алексеев. Санкт-Петербург : Гиппократ, 2009. 1044 с.

2. *Руководство по гематологии* : в 3 т. / под ред. А. И. Воробьева. Москва : Ньюдиамед, 2002–2005. Т. 1–3.

3. *Окороков, А. Н.* Диагностика болезней внутренних органов : в 10 т. / А. Н. Окороков. Москва : Медицинская литература, 2001. Т. 5 : Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек. 492 с.

4. *Ланцковский, Ф.* Детская гематология и онкология / Ф. Ланцковский; пер. с англ. Москва : Лори, 2005. 784 с.

5. *Шиффман, Ф. Дж.* Патология крови : монография / Ф. Дж. Шиффман; пер. с англ. Е. Б. Жибурта, Ю. Н. Токарева. Москва ; Санкт-Петербург : Бином, 2000. 448 с.

6. *Педиатрия* : национальное руководство : в 2 т. / А. А. Баранов [и др.]. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1.

7. *Козарезова, Т. И.* Болезни крови у детей : учеб. пособие / Т. И. Козарезова, Н. Н. Климович. Минск : Белорусская наука, 2001. 383 с.

8. *Новикова, И. А.* Клиническая и лабораторная гематология : учеб. пособие для студ. учрежд. высш. мед. обр. / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. Минск : Высшая школа, 2013. 446 с. : ил.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Определение лейкомоидных реакций.....	4
Принципиальные отличия лейкомоидных реакций от лейкозов.....	4
Этиология и патогенез	6
Классификация и типы лейкомоидных реакций	7
Псевдобластные лейкомоидные реакции.....	7
Лимфоцитарные лейкомоидные реакции.....	7
Моноцитарно-макрофагальные лейкомоидные реакции.....	15
Миелоцитарные лейкомоидные реакции	16
Эозинофильные лейкомоидные реакции	19
Базофильные лейкомоидные реакции	25
Вторичные эритроцитозы и реактивные тромбоцитозы	26
Программа обследования пациентов.....	27
Лечение, прогноз и диспансерное наблюдение.....	28
Самоконтроль усвоения темы	29
Список использованной литературы	31