

# ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Л.М.Пасиешвили

Харьковский национальный медицинский университет

Лейкемоидные реакции (ЛР) – патологические реактивные изменения в крови и кроветворных органах, которые подобны изменениям при лейкозах и других системных заболеваниях крови опухолевого генеза, при этом они отличаются от них патогенезом и не трансформируются в опухоль.

Общими признаками ЛР является гиперлейкоцитоз с увеличением количества лейкоцитов более  $20,0 \times 10^9/\text{л}$  при отсутствии поражения костного мозга, наличием молодых форм, вплоть до появления бластных клеток, и наличием доброкачественных причин возникновения. Такие гематологические проявления напоминают реакции при лейкозах. В зависимости от линии лейкопоэза, которая соответствует гиперреактивности в ответ на патологический фактор, выделяют миелоидные (промиелоцитарные, нейтрофильные, эозинофильные, моноцитарные) и лимфоцитарные ЛР (инфекционный мононуклеоз, болезнь «кошачих царапин» и др.).

Етиопатогенез ЛР многообразный и, в первую очередь, определяется этиологией заболевания, при котором она возникла. К появлению ЛР могут приводить экзогенные факторы: передозировка сульфаниламидов, дигиталиса, адреналина; отравление ртутью, мышьяком, угарным газом, воздействие ионизирующего излучения и другие. Среди эндогенных факторов рассматривают: вирусы, токсины гельминтов (лямблиоз, описторхоз, токсоплазмоз, фасцилез и др.), продукты лизиса клеток крови вследствие гемолиза и массивного распада опухолевых клеток при онкологии, сепсисе, острых кровотечениях. Тип ЛР определяется этиологическим фактором, индивидуальной реактивностью организма, состоянием системы кроветворения. Выделяют ЛР миелоидного и лимфоцитарного типов.

*Характерная особенность ЛР – обратное развитие, нормализация показателей крови после устранения этиологического фактора или стабилизации основного патологического процесса, при котором эта реакция возникла.*

Разновидностью ЛР миелоидного типа являются **ЛР нейтрофильного типа**, которые могут сопровождаться либо нейтропенией (снижением уровня нейтрофилов в крови), либо нейтрофилезом (нейтрофилией) – повышением нейтрофилов в крови. При этом термином «нейтрофильная ЛР» обозначается увеличение абсолютного количества нейтрофильных лейкоцитов крови более  $8,0 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Повышение содержания нейтрофилов в крови чаще является результатом активации защитной реакции на инфекционный агент путем фагоцитоза и секреции цитокинов. Нейтрофилы рассматривают как первую линию защиты от инфекции, т.к. они способны захватывать и перерабатывать чужеродный материал – микробный агент и другие частицы, а также синтезировать провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-8 и др.), тем самым обеспечивать развитие местной, а в последующем, системной воспалительной реакции.

Развитие хронического нейтрофилеза наблюдается при хроническом панкреатите, тиреоидите, тиреотоксическом кризе, гиперпродукции АКТГ или глюкокортикоидов. Его появление связывают с пролонгированной стимуляцией нейтрофильных предшественников в костном мозге и выходом в кровь клеток из класса созревающих и даже молодых форм. При этом возникает сдвиг формулы нейтрофилов влево, что свидетельствует о напряженности и интенсивности воспалительной реакции; при этом чем более выражен сдвиг – тем интенсивнее течение воспалительного процесса.

Картина крови при ЛР нейтрофильного типа характеризуется умеренным лейкоцитозом ( $15-20 \times 10^9/\text{л}$ ), а также дегенеративными изменениями в нейтрофилах (токсическая зернистость, вакуолизация цитоплазмы и ядер, пикнотические изменения ядер). Нейтрофильная ЛР, как правило,

сопровождается значительными изменениями в лейкоцитарной формуле: увеличивается количество палочкоядерных нейтрофилов, могут появиться миелоциты, промиелоциты.

Дифференциальный диагноз ЛР нейтрофильного типа проводят с миелопролиферативными заболеваниями – хроническим миелоидным лейкозом и миелофиброзом (табл.1).

Таблица 1. Дифференциально-диагностические отличия между нейтрофильной ЛР и миелопролиферативными заболеваниями.

Признаки	Нейтрофильная ЛР	Миелопролиферативные заболевания
Общее состояние больного	Обычно значительное ухудшение общего состояния на фоне изменения количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы	При выраженных изменениях в крови общее состояние больного может быть удовлетворительным
Спленомегалия	Обычно не характерна, но может быть при сепсисе или инфекционных заболеваниях, при этом селезенка увеличена умеренно, мягкая наощупь	Спленомегалия у 100% больных, очень большая, плотная
Морфологические изменения нейтрофилов: - токсическая зернистость - вакуолизация ядра, цитоплазмы - некробиоз ядра (прижизненный распад)	Характерна Характерна Характерно при тяжелых септических состояниях	Не характерна Не характерна Не характерно
Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов периферической крови	Нормальная	Снижена при ХМЛ*; повышена при миелофиброзе, истинной полицитемии
Миелограмма		

Общее содержание клеток	У большинства больных нормальное, иногда – умеренно повышено	Значительно увеличено при ХМЛ
Количество эозинофилов и базофилов	норма	При ХМЛ значительно увеличено (эозинофильно-базофильная ассоциация).
Количество бластов	норма	увеличено
Количество мегакариоцитов	норма	увеличено
Этиология изменений анализа крови	Всегда четкая связь с установленной причиной (инфекция, пневмония, сепсис, опухоль и др.).	Четкой связи развития изменений установить не удается
Возможность нормализации гемограммы	После устранения причины – нормализация гемограммы	Улучшение или нормализация гемограммы только после лечения цитостатиками

Примечание: \* - ХМЛ – хронический миелолейкоз

Развитие *ЛР по эозинофильному типу* (с повышением эозинофилов в тканях и органах) может наблюдаться при хронической недостаточности надпочечников. В норме ГКС способны вызывать апоптоз эозинофилов. При болезни Аддисона, кровоизлиянии в надпочечники или гипопитуитаризме может наблюдаться увеличение эозинофилов в крови, обусловленное надпочечниковой недостаточностью. Несколько моментов может объяснить этот феномен с учетом роли ГКС в организме. Так, недостаточность ГКС может провоцировать развитие аллергического воспаления, и повышение синтеза эозинофилов может быть обусловлено необходимостью нейтрализации медиаторов тучных клеток в локальных реакциях, в частности, фактора анафилаксии, и ограничения участка

реакции от организма. Снижение уровня ГКС при заболеваниях надпочечников может способствовать присоединению вторичной инфекции – бактерий, вирусов. При этом эозинофилия всегда сопровождает любой воспалительный процесс, и чем тяжелее этот процесс, тем более выражена эозинофилия, которая в совокупности с изменениями в показателях других клеток крови может способствовать формированию ЛР. Однако значительное повышение уровня эозинофилов обычно наблюдается в период реконвалесценции заболевания, т.е. появляется на поздних этапах воспаления и является признаком положительной динамики заболевания – «заря выздоровления».

Развитие ЛР по эозинофильному типу может быть результатом лекарственной аллергии, и протекать бессимптомно или сопровождаться такой симптоматикой, как интерстициальный нефрит, аллергический васкулит, сывороточная болезнь и др. При этом у больных с заболеваниями надпочечников она может быть обусловлена использованием антибиотиков сульфаниламидов, ацетилсалициловой кислоты, анальгина и даже преднизолона. Такой феномен (ЛР по эозинофильному типу) связывают с развитием гиперчувствительности немедленного типа и гиперпродукцией IgE (реагина) с последующей фиксацией его вместе с лекарственным препаратом на поверхности тучных клеток.

***Лейкемоидная реакция базофильного типа*** (базофилия) может наблюдаться у больных с сахарным диабетом, при использовании эстрогенов и гипотиреозидизме. Развитие ЛР по базофильному типу обусловлено участием базофилов в воспалительной реакции: базофилы крови активируются и мигрируют в очаг воспаления, где способствуют выделению гистамина и других активных веществ, включая провоспалительные цитокины, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, фактор хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов. Т.е. появление увеличенного количества базофилов в периферической крови может быть как проявлением аллергической реакции немедленного типа, так и поздних аллергических

реакций. При этом базофилы, действие которых подобно действию эозинофилов на тучные клетки, могут приводить к развитию базофильно-эозинофильной ассоциации.

*Лейкомоидная реакция лимфоцитарного типа* может наблюдаться при надпочечниковой недостаточности и заболеваниях щитовидной железы. При этом увеличение количества лимфоцитов – основных иммунокомпетентных клеток, которые способны специфически распознавать различные патогенны и осуществлять иммунологический контроль организма, превышает  $4,0 \cdot 10^9$ /л. Клинически может наблюдаться увеличение лимфатических узлов, селезенки, печени.

Различают первичные и реактивные лимфоцитозы. Лимфоцитарная ЛР относится к вторичным реактивным лимфоцитозам, когда абсолютное увеличение количества лимфоцитов в периферической крови наблюдается в ответ на инфекцию, токсины и другие причины.

При бактериальной инфекции лимфоцитоз (как абсолютный, так и относительный) характерен для второй половины иммунного ответа, который разворачивается после «удачной передачи» информации про антиген лимфоцитам от антигенпрезентирующих клеток – макрофагов, дендритных клеток. Для ранней фазы характерен абсолютный или относительный нейтрофилез, на фоне которого наблюдается лишь абсолютный лимфоцитоз. При переходе иммунного ответа в лимфоцитарную фазу в клинической картине отмечается стихание клинических проявлений воспаления – общих (гипертермия, интоксикация) и местных (отек, покраснение, боль, повышение локальной температуры, нарушение функции). Уменьшение проявлений воспаления на фоне повышения уровня лимфоцитов связано с функциональным назначением иммунокомпетентных клеток. Лимфоцитарные реакции способствуют наработке для факторов врожденной резистентности специфического механизма распознавания патогенов, вследствие чего иммунный ответ становится более принципиальным и эффективным. Если смена нейтрофильной фазы на лимфоцитарную не

сопровождается прогрессирующим ослаблением симптомов воспалительной реакции, то это неблагоприятный прогностический фактор, поскольку свидетельствует о том, что сформированные иммунокомпетентные клетки не могут переключить иммунный ответ на специфический (адаптивный) уровень. Эта причина может быть обусловлена как свойствами самих лимфоцитов (качественные дефекты иммунокомпетентных клеток), так и деятельностью антигенпрезентирующих клеток, поскольку некачественная антигенная презентация дает недостоверную информацию про природу патогенна лимфоцитам и способствует, таким образом, синтезу недостаточно специфических антител.

Таким образом, формирование лейкомоидных реакций может наблюдаться при многих заболеваниях и патологических состояниях в ответ на попадание в организм бактериальных, вирусных и грибковых антигенов, а также при нарушении функционирования иммунной системы. При этом принципиально важным постулатом является момент, что после удаления этиологического фактора наблюдается полная нормализация анализа периферической крови.