УДК 612.111.2/.4-071(042.4)

Зоркова Е. В., Межова О. К., Степанова М. Г.,
Валигун Я. С., Федорова А. В., Лисанова С. В.
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ. ЧАСТЬ 2. ЛЕЙКОЦИТЫ. СОЭ (лекция для врачей-интернов)

РЕФЕРАТ. Цель лекции – ознакомить врачей-интернов с преимуществами и ограничениями клинических методов исследования крови, особенностями интерпретации показателей периферической крови в зависимости от используемого лабораторного метода.

В лекции рассматриваются основные лейкоцитарные показатели периферической крови, полученные методом общеклинического анализа и с помощью гематологического анализатора, а также особенности интерпретации скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Описаны особенности преаналитического этапа лабораторного исследования (подготовка пациента, взятие биологического материала, транспортировка пробы). Рассмотрены преимущества и ограничения методов. Подробно описана интерпретация показателей.

Ключевые слова: общеклинический анализ крови, гематологический анализатор, лейкоциты, СОЭ.

План лекции

1. Виды и основные свойства лейкоцитов.
2. Патологические изменения (нарушения лейкопоэза, количественных характеристик и дегенерация) лейкоцитов.
3. СОЭ при физиологических и патологических процессах.

Цель лекции – ознакомить врачей-интернов с преимуществами и ограничениями клинических методов исследования крови, особенностями интерпретации показателей периферической крови в зависимости от используемого лабораторного метода.

1. Виды и основные свойства лейкоцитов

Лейкоциты, циркулирующие в периферической крови, представляют собой большую группу специализированных клеток. Они отличаются происхождением (миелоидные и лимфоидные), функциями (фагоциты и иммуноциты), морфологическим особенностями ядра (полиморфноядерные и мононуклеары) и цитоплазмы (гранулоциты и агранулоциты). Полиморфноядерными лейкоцитами (ПМЯЛ) называют зрелые нейтрофилы, составляющие большую часть лейкоцитов периферической крови.

Цитоплазма гранулоцитов содержит *специфические гранулы*. Ядра зрелых и почти зрелых гранулоцитов состоят из нескольких долек: могут быть двудольчатыми, трех- и четырехдольчатыми. Агранулоциты не имеют специфических гранул и обладают округлым, овальным или бобовидным ядром. И гранулоциты, и агранулоциты имеют в цитоплазме *неспецифические гранулы*, которые представляют собой лизосомы, состав которых одинаков у всех лейкоцитов. К гранулоцитам относятся базофилы, эозинофилы и нейтрофилы, к агранулоцитам – лимфоциты и моноциты.

НЕЙТРОФИЛЫ

В норме в крови человека находятся нейтрофилы разной степени зрелости: юные нейтрофилы (метамиелоциты) – самые молодые; палочкоядерные нейтрофилы – более зрелые; сегментоядерные нейтрофилы – самые зрелые.

Референсные интервалы: палочкоядерные нейтрофилы (0,04–0,30)×10^9/л (1,0–6,0 %); сегментоядерные нейтрофилы (2,00–5,50) ×10^9/л; (47,0–72,0 %).

Нейтрофилы – это клетки округлой формы, в цитоплазме которых, кроме всех основных органелл имеются специфические (первичные и вторичные) и неспецифические гранулы. Внутри специфических гранул имеется щёлочная или нейтральная pH, а внутри неспецифических – кислая. Специфические гранулы окрашиваются и кислыми, и основными красителями. Кислый краситель (эозин) имеет красный или розовый цвет, основной краситель (азур-2) имеет тёмно-синий или фиолетовый цвет и поэтому при окраске азур-2-эозином по Романовскому-Гимза специфические гранулы нейтрофила выглядят буровато-фиолетовыми. Ядра юных нейтрофилов – бобовидные, палочкоядерных – в виде подковы, сегментоядерных – трех- или четырехдольчатые, иногда – двудольчатые. На цитомембране нейтрофилов есть рецепторы для C3b компонента комплемента, Fc-рецепторы для IgG, а также рецепторы для очень многих медиаторов иммунитета и других биологически активных веществ (БАВ).

Состав первичных специфических гранул: миелопероксидаза (катализирует образование хлорноватистой кислоты, которая обладает токсическими свойствами для бактерий и клеток); лизоцим (разрушает пептидогликаны клеточной стенки бактерий); катионные белки (формируют водные каналы в мембранах, что приводит к лизису клетки).

Состав вторичных специфических гранул: катионные белки (формируют водные каналы в мембранах, что приводит к лизису клетки): щёлочная фосфатаза (отщепляет фосфатные группы от различных субстратов, участвует в трансфосфорилировании); фагоцитин (разрушает мембраны); лактоферрин (лишает пролиферирующие бактерии железа и железосодержащих факторов роста); белок, связывающий витамин B_{12} (необходимый для пролиферации бактерий); лизоцим (разрушает пептидогликаны клеточной стенки бактерий); коллагеназа (расщепляет коллаген).

Состав неспецифических (или азурофильных) гранул (лизосом): кислые протеиназы; катепсины A, D, E (расщепляют белки, разрушают бактерии); α-фруктозидаза (отщепляет фруктозу от дисахаридов); 5-нуклеотидаза (отщепляет фосфат от ДНК и РНК); β-галактозидаза (отщепляет галактозу от ди- и олигосахаридов); арилсульфатаза B (отщепляет сульфатные группы); α-маннозидаза (отщепляет маннозу от ди- и олиго- и полисахаридов); N-ацетил-β-глюкозоаминидаза (расщепляет ацетилгалактозамины от олигосахаридов); β-глюкоуронидаза (расщепляет гликозаминогликаны); кислая β-глицерофосфатаза (отщепляет фосфат от остатка глицерола); кислая фосфатаза (отщепляет фосфаты от различных субстратов); нейтральные протеиназы; азуроцидин (антибактериальный белок); катепсин G (расщепляет белки); эластаза (разрушает эластин); коллагеназа (разрушает коллаген); протеиназа 3 (миелобластин) – расщепляет эластин; катионные белки (формируют водные каналы в мембранах, что приводит к лизису клетки).

Свойства:

1. Выход из крови в ткани, миграция в тканях.
2. Направленная миграция (хемотаксис) в очаги воспаления под действием хемотаксических факторов.
3. Активация под действием медиаторов иммунитета и бактерий.
4. Интенсивный фагоцитоз бактерий, клеточных остатков (микрофагоцитоз).
5. Способность высвобождать содержимое своих гранул в окружающее пространство, что приводит к гибели окружающих тканей и образованию гноя.
6. Синтез множества БАВ.

При фагоцитозе, фагоцитарная вакуоль сначала сливается со специфическими гранулами, а затем комплекс фаго-

сома – специфическая гранула сливается с неспецифическими гранулами, то есть с лизосомами. Таким образом, на фагоцитируемый материал сначала действуют вещества специфических гранул, которые убивают его (бактерии или клетки), а затем – действуют вещества лизосом (неспецифических гранул), которые расщепляют все органические биополимеры до мономеров.

Функции нейтрофилов обусловлены веществами гранул, свойствами клетки и синтезом множества БАВ.

БАЗОФИЛЫ

Клетки округлой формы, в крови присутствуют в основном наиболее зрелые формы (сегментоядерные), имеющие, как правило, двудольчатое ядро. В их цитоплазме определяются специфические и неспецифические гранулы.

Референсные интервалы:
(0–0,065) $\times 10^9$/л; (0–1,0 %).

Специфические гранулы хорошо окрашиваются основными (щёлочными) красителями; основной краситель азур-2 имеет тёмно-синий цвет и поэтому при окраске мазка крови азур-2-эозином по Романовскому-Гимза специфические гранулы базофила должны бы окрашиваться в тёмно-синий цвет, но благодаря наличию в этих гранулах сульфатированных протеогликанов они окрашиваются в фиолетово-пурпурный цвет, т.е. метахроматично.

Состав специфических гранул: хондроитин сульфат А (сульфатированный протеогликан); гистамин; серотонин; небольшие количества нейтральных протеиназ – химазы, триптазы.

Состав неспецифических (или азурофильных) гранул такой же, как и у нейтрофилов.

Свойства:

1. Выход из крови в ткани, миграция в тканях.
2. Способность высвобождать содержимое гранул в окружающее межклеточное пространство (дегрануляция).
3. Слабый фагоцитоз.
4. Высвобождение БАВ, не входящих в состав гранул.
5. Поглощение гистамина и серотонина из окружающих тканей.

Функции базофилов обусловлены действием веществ гранул, а также синтезом и секрецией ряда БАВ, не входящих в состав гранул, таких как ФНО-α, простагландин D_2, тромбоксан A_2, интерлейкин-4 и др.

ЭОЗИНОФИЛЫ

Как все гранулоциты, имеющие сегментированные ядра, эозинофилы, в зависимости от формы ядра, подразделяются на сегментоядерные (2-5 сегментов), палочкоядерные и юные формы.

Референсные интервалы:
(0,02–0,30) $\times 10^9$/л; (0,5–5,0 %).

В их цитоплазме имеется незначительное количество митохондрий, рибосом, остатки эндоплазматической сети, комплекс Гольджи и большое количество зёрен гликогена. Также в цитоплазме эозинофилов содержатся многочисленные гранулы: большие, удлиненные специфические гранулы, которые хорошо окрашиваются эозином, и незначительное количество мелких неспецифических гранул.

Состав специфических гранул: главный основной (щёлочной) белок (повреждает мембраны паразитов и клеток, нейтрализует гепарин, гистамин) относится к катионным белкам; пероксидаза (расщепляет перекись водорода с одновременным высвобождением активного кислорода и окислением чего-либо); лизофосфолипаза (высвобождает из липидов лизолецитин и лизофосфатидилсерин, которые являются мембранными липидами; лизолецитин может угнетать активность аденилатциклазы и активировать гуанилатциклазу, высвобождать из липидов и другие жирные кислоты, например, арахидоновую кислоту); гистаминаза (разрушает гистамин); арилсульфатаза В (отщепляет сульфатные группы); фосфолипаза D (расщепляет фосфолипиды); β-глюкоуронидаза; коллагеназа; нейротоксин эозинофилов (приводит к гибели нервных клеток).

Состав неспецифических (или азурофильных) гранул такой же, как и у нейтрофилов.

Свойства:

1. Выход из крови в ткани и в просветы внутренних органов.
2. Миграция в тканях и на поверхности слизистых оболочек внутренних органов.

3. Способность высвобождать содержимое гранул в окружающее пространство (дегрануляция).

4. Слабый фагоцитоз, при котором специфические гранулы могут сливаться с лизосомами и фагосомами (но этот процесс не так активен, как у нейтрофилов).

5. Эозинофилы способны прикрепляться к паразитам, локально высвобождать содержимое гранул и вводить их содержимое в цитоплазму паразита.

Функции эозинофилов обусловлены действием веществ гранул, и секрецией ряда БАВ, не входящих в состав гранул, таких как тромбоцит-активирующий фактор, тромбоксан B_2, лейкотриены C_4 и B_4.

ЛИМФОЦИТЫ

Клетки круглой формы с округлым или бобовидным (у больших лимфоцитов) ядром и небольшим объёмом цитоплазмы, в которой органеллы развиты плохо. Встречаются неспецифические гранулы – лизосомы.

Референсные интервалы: (1,20–3,00) $\times 10^9$/л; (19,0–37,0 %).

По морфологии лимфоциты делятся на малые, средние и большие лимфоциты. По функции – подразделяются на Т- и В-лимфоциты, естественные киллеры. Т-лимфоциты в свою очередь делятся на Т-киллеры, Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-памяти. На лимфоцитах есть рецепторы для антигенов, медиаторов иммунитета, гормонов и ряда БАВ.

Свойства:

1. Выход из крови в ткани, миграция в тканях.

2. Направленная миграция в очаги воспаления и иммунологических конфликтов.

3. Пролиферация и дифференцировка под влиянием различных стимулов.

4. У Т-киллеров и естественных киллеров – цитотоксичность.

Функции:

– В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, которые вырабатывают антитела.

– Т-лимфоциты: Т-хелперы – способствуют пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов (Т-киллеров, Т-супрессоров, Т-памяти, естественных киллеров).

– Т-киллеры обладают цитотоксичностью, т.е. убивают чужеродные и раковые клетки, вирусы, простейших.

– Т-супрессоры подавляют пролиферацию и дифференцировку Т-киллеров, Т-памяти, Т-хелперов.

– Т-памяти хранят информацию о попадающих в организм антигенах.

– Т-лимфоциты синтезируют активные вещества, включая интерферон.

– Естественные киллеры – обладают цитотоксичностью по отношению к чужеродным и раковым клеткам, вирусам и др.

МОНОЦИТЫ

Крупные округлые или овальные клетки с бобовидным или подковообразным ядром и достаточно большим объёмом цитоплазмы, в которой много лизосом (неспецифических гранул), фагосом. Цитоплазма окрашивается в синевато-серый цвет.

Референсные интервалы: (0,09–0,60) $\times 10^9$/л; (3,0–11,0 %).

На цитомембране имеются рецепторы для различных медиаторов иммунитета, компонентов комплемента, Fc-рецепторы для IgG, гормонов, биогенных аминов, эйкозаноидов, факторов роста и др. Моноциты – это незрелые клетки, которые выходят из кровеносного русла в ткани, где они дифференцируются в макрофаги.

Свойства:

1. Выход из кровеносных сосудов в окружающие ткани или на поверхность слизистых оболочек и дифференцировка в макрофаги.

2. Миграция в тканях или на поверхности слизистых.

3. Эндоцитоз.

4. Способность к распластыванию.

5. Секреция множества БАВ.

6. Процессинг и представление антигенов.

Функции:

– Эффекторные функции – эндоцитоз, цитотоксичность;

– Секреция БАВ;

– Процессинг и представление антигенов.

2. Патологические изменения (нарушения лейкопоэза, количественных характеристик и дегенерация) лейкоцитов

Патологические изменения лейкоцитов проявляются нарушением их образования (лейкопоэза) в кроветворной ткани, количественными и качественными изменениями. Главным звеном в патогенезе нарушений при патологии лейкоцитов является изменение реактивности организма, в том числе иммунологической и аллергической, что связано с функциональными особенностями лейкоцитов – их участием в процессах фагоцитоза, антителообразования, инактивации биологически активных веществ (гистамина, серотонина, брадикинина). Патологические изменения лейкоцитов могут сопровождаться трофическими нарушениями тканей, местными микроциркуляторными расстройствами. Это обусловлено тем, что одна из функций лейкоцитов заключается в снабжении регенерирующих тканей питательными веществами и стимуляторами деления клеток. Гранулоциты участвуют в развитии сосудистых нарушений как переносчики вазоактивных веществ (базофилы и эозинофилы) или же влияют на их синтез и высвобождение из тучных клеток (нейтрофилы).

НАРУШЕНИЕ ЛЕЙКОПОЭЗА

Нарушение лейкопоэза возникает при действии физических (ионизирующее излучение, ультрафиолетовые лучи), химических и биологических (бактерии, вирусы, простейшие) факторов. К эндогенным факторам нарушения лейкопоэза относятся генетические нарушения образования и дифференцировки лейкоцитов.

Выделяют следующие нарушения лейкопоэза: 1) усиление (угнетение) образования лейкоцитов в гемопоэтической ткани; 2) нарушение созревания лейкоцитов в кроветворных органах; 3) продукция патологически измененных лейкоцитов.

Усиление (угнетение) образования лейкоцитов в гемопоэтической ткани

Усиление лейкопоэза реактивного характера может быть обусловлено повышением выработки гуморальных его стимуляторов (колониестимулирующих факторов, КСФ) и уменьшением продукции их ингибиторов (кейлоны, простагландины Е, лактоферрин, изоферритин). Усиливается пролиферация лейкопоэтинчувствительных клеток костного мозга (КМ) с ускорением их последующей дифференцировки в зрелые лейкоциты.

Усиление лейкопоэза опухолевой природы происходит при действии канцерогенных факторов, вызвавших мутацию генов, ответственных за размножение и дифференцировку кроветворных клеток II–IV классов, что характерно для лейкоза.

Угнетение лейкопоэза может быть обусловлено нарушением регуляции образования лейкоцитов (уменьшение выработки КСФ, увеличение продукции ингибиторов лейкопоэза); дефицитом пластических факторов (белковое голодание, недостаток витамина B_{12} и фолиевой кислоты); наследственным или приобретённым поражением клеток-предшественников и стромальных клеток; генерализованным поражением всей лейкопоэтической ткани (наследственная нейтропения, ионизирующее излучение, опухолевые метастазы и лейкозные инфильтраты, лекарственная аллергия).

Нарушение созревания лейкоцитов

К нарушению созревания лейкоцитов приводят мутации (при лейкозах), действие экзо- и эндогенных факторов (гнойная и вирусная инфекции, интоксикации, лекарственные аллергены), изменение проницаемости костномозгового барьера (действие глюкокортикоидов).

Продукция патологически измененных лейкоцитов может возникать вследствие:

– опухолевой трансформации лейкопоэтической ткани при лейкозе, генетически обусловленных нарушениях структуры (пельгеровская аномалия лейкоцитов) и обмена веществ в лейкоцитах;

– неэффективного лейкопоэза с укорочением продолжительности жизни лейкоцитов.

КАЧЕСТВЕННЫЕ (ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ) ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

Наиболее часто встречаются следующие дегенеративные формы лейкоцитов: нейтрофилы и моноциты с токсигенной зернистостью и вакуолизацией цитоплазмы;

гиперсегментированные нейтрофилы; дегенеративные изменения лимфоцитов в виде пикнотически измененного ядра; тени Боткина-Гумпрехта; атипичные мононуклеары (лимфомоноциты); гипохроматоз; анизоцитоз лейкоцитов; тельца Князькова-Деле.

Токсическая зернистость нейтрофилов возникает в результате коагуляции белка цитоплазмы под влиянием инфекционного или токсического агента. В этих случаях, помимо характерной для нейтрофилов мелкой нежной зернистости, в цитоплазме появляются крупные грубые базофильно окрашенные гранулы и вакуоли.

Вакуолизация цитоплазмы и (реже) ядра – признак жирового перерождения клетки. При фиксации препарата спиртом жир растворяется, и остаются пустые участки, не воспринимающие окраску – «дырявые лейкоциты».

Токсическая зернистость и вакуолизация цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов нередко встречаются при тяжёлом течении гнойно-воспалительных и других заболеваний, сопровождающихся выраженной интоксикацией (сепсис, абсцесс, лучевая болезнь).

Гиперсегментированные нейтрофилы, ядро которых состоит из 6 и более сегментов, встречаются при B_{12}-фолиеводефицитной анемии, лейкозах, а также при некоторых инфекциях и гнойно-воспалительных заболеваниях, отражая т.н. *ядерный сдвиг* нейтрофилов вправо.

Дегенеративные изменения лимфоцитов в виде пикнотически измененного ядра, иногда имеющего двудольчатое строение, и слабого развития или отсутствия цитоплазмы. Пикноз (уплотнение структуры хроматина) и рексис ядра – распад его на отдельные, не связанные между собой пикнотические части еще называют *кариорексис*.

Тени Боткина-Гумпрехта – это остатки поврежденных лимфоцитов в виде скоплений светлых хроматиновых тяжей. Голые лимфоцитарные ядра, а также тени Боткина-Гумпрехта встречаются при хроническом лимфолейкозе.

Атипичные мононуклеары (лимфомоноциты) – это клетки, сочетающие в себе некоторые морфологические признаки лимфоцитов и моноцитов: они более крупные, чем обычные лимфоциты, но по размерам не достигают моноцитов, хотя и содержат моноцитарное ядро. По морфологии лимфомоноциты напоминают бластные клетки и часто встречаются при инфекционном мононуклеозе.

Гипохроматоз – потеря ядром способности нормально окрашиваться, при этом оно может сохранять четкие контуры (*хроматинолиз*) либо не имеет их (*кариолиз*).

Анизоцитоз лейкоцитов – это наличие микро- и гигантских форм клеток.

Тельца Князькова-Деле – остатки в цитоплазме базофилии в виде бледно-голубых комочков различной формы, встречающиеся при скарлатине, крупозной пневмонии и др. инфекциях.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

К количественным изменениям лейкоцитов относятся увеличение (лейкоцитоз) или уменьшение (лейкопения) по сравнению с нормой количества лейкоцитов.

Лейкоцитоз может переходить в лейкопению и лейкопения в лейкоцитоз в зависимости от силы действия одной и той же причины, а также от реактивности организма и его кроветворного аппарата.

Результат подсчета количества лейкоцитов на гематологическом анализаторе выдается в единице объема крови (Ley$\times 10^9$/л).

Количество лейкоцитов (WBC – white blood cells)

Референсные значения:
(4,0–9,0)$\times 10^9$/л

В зависимости от технической конструкции геманализатора, возможна дифференцировка лейкоцитов на 3 популяции (нейтрофилы, лимфоциты, средние клетки (моноциты, эозинофилы, базофилы, плазматические клети) и на 5 популяций (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты). Нейтрофилы аппаратом не дифференцируются по степени зрелости, однако анализаторы способны выдавать флаги о наличии палочкоядерных нейтрофилов (BAND – band-form granulocytes), созревающих гранулоцитов (IG – immature granulocytes).

Результат WBC всегда надо интерпретировать в сочетании с процентным распре-

делением субпопуляций лейкоцитов. Точнее, интерпретация результата морфологического исследования крови должна происходить комплексно, учитывая возможные добавочные исследования и клинические симптомы.

Увеличение количества лейкоцитов выше $9{,}0\times10^9$/л называется лейкоцитозом, уменьшение их числа ниже $4{,}0\times10^9$/л – лейкопенией.

Однако даже $3{,}5\times10^9$/л лейкоцитов для ряда лиц может являться нормой. По данным литературы, у таких людей повышена иммунная сопротивляемость и они реже болеют, что, по-видимому, объясняется необходимостью для осуществления иммунных реакций наличия резерва лейкоцитов в тканях, где их в 50–60 раз больше, чем в кровяном русле. Очевидно, именно у здоровых лиц с низким содержанием лейкоцитов в периферической крови соответственно увеличены резервы их в тканях. Объясняют этот феномен наследственно-семейным характером или повышением влияния парасимпатической нервной системы.

Лейкопения может быть функциональной и органической. Функциональная лейкопения связана с нарушением регуляции кроветворения и наблюдается при некоторых бактериальных и вирусных инфекциях (брюшной тиф, грипп, оспа, краснуха, болезнь Боткина, корь); при действии лекарственных препаратов (сульфаниламидов, анальгетиков, противосудорожных, антитиреоидных, цитостатических и др.); при мышечной работе, введении чужеродного белка, нервных и температурных влияниях, голодании, гипотонических состояниях. Ложная лейкоцитопения может быть связана с агрегацией лейкоцитов во время длительного хранения крови при комнатной температуре (более 4 ч).

Органическая лейкопения, возникающая в результате аплазии костного мозга и замещения его жировой тканью, бывает при апластической анемии; агранулоцитозе; лейкопенической форме лейкоза; некоторых формах лимфогранулематоза; ионизирующем облучении; гиперспленизме (первичном и вторичном); коллагенозах.

Лейкоцитоз – это реакция кроветворной системы на воздействие экзогенных и эндогенных факторов. Различают физиологический и патологический лейкоцитоз.

Физиологический лейкоцитоз бывает пищеварительный. Он возникает после приема пищи, в особенности богатой белками. Число лейкоцитов не превышает $(10{,}0 – 12{,}0)\times10^9$/л и через 3–4 часа возвращается к норме. Лейкоцитоз может возникать при эмоциональном напряжении (выделение адреналина), тяжелой физической нагрузке, охлаждении, чрезмерном пребывании на солнце (солнечные ожоги), введении ряда гормонов (катехоламинов, глюкокортикостероидов и др.), во второй половине беременности, во время менструаций и обусловлен неравномерным распределением лейкоцитов в кровяном русле.

Патологический лейкоцитоз делится на абсолютный и относительный.

Абсолютный лейкоцитоз – это повышение числа лейкоцитов в крови до $(100{,}0–600{,}0)\times10^9$/л и более. Наиболее часто наблюдается при лейкозах (при хроническом лейкозе – в 98–100 % случаев, при острых лейкозах – в 50–60 %. Изменение соотношения клеток лейкоцитарного ряда в пунктате костного мозга и в крови служит основой диагностики лейкозов.

Относительный лейкоцитоз – это увеличение числа лейкоцитов в крови в результате перераспределения их из пристеночного пула в циркулирующий, а также их скопления в очаге воспаления. Причем, возрастание общего числа лейкоцитов сочетается с увеличением количества отдельных видов лейкоцитов (эозинофиллия, нейтрофилёз, базофилия, лимфоцитоз, моноцитоз).

Относительный лейкоцитоз наблюдается при острых воспалительных и инфекционных процессах, исключение составляют брюшной тиф, грипп, оспа, краснуха, болезнь Боткина, корь. Наибольший лейкоцитоз (до $70{,}0–80{,}0\times10^9$/л) отмечается при сепсисе; под влиянием токсических веществ (ядов насекомых, эндотоксинов), ионизирующей радиации (сразу после облучения); в результате действия кортикостероидов, адреналина, гистамина, ацетил-

холина, препаратов наперстянки; при распаде ткани (некрозе), инфаркте миокарда, тромбозе периферических артерий с развитием гангрены, ожогах, экссудативном плеврите, перикардите, уремии, печеночной коме; значительных кровопотерях при ранениях, внутренних, гинекологических и других кровотечениях.

Лейкоцитоз в большинстве случаев отражает удовлетворительную реактивность системы костномозгового кроветворения в ответ на действие внешних и внутренних стимуляторов лейкопоэза, хотя следует учитывать и возможность сосудистых реакций, перераспределение кровотока, изменения проницаемости эндотелия, а также пролиферацию ростков кроветворения при лейкозах.

Наиболее выраженный лейкоцитоз встречается при хронических и острых лейкозах и гнойных заболеваниях внутренних органов (абсцесс, гангрена и т.п.). Лейкоцитоз не характерен для брюшного тифа, паратифа, некоторых стадий сыпного тифа, а также для многих вирусных инфекций (грипп, корь, паротит, вирусный гепатит и др.), при которых увеличение количества лейкоцитов в периферической крови свидетельствует о развитии бактериальных и других осложнений. Исключение составляют вирусные заболевания дыхательных путей, оспа и некоторые другие.

Повышение числа лейкоцитов при инфекционных заболеваниях в большинстве случаев сопровождается сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Лейкоцитарной формулой называется процентное соотношение отдельных форм лейкоцитов крови, определяемое при подсчёте их в окрашенном мазке крови под микроскопом.

Референсные значения: Нейтрофилы: юные 0–1 %, палочкоядерные 1–5 %, сегментоядерные 46–72 %. Базофилы 0–1 %. Эозинофилы 0,5–5 %. Лимфоциты 19–37 %. Моноциты 3–11 %.

Увеличение содержания в крови молодых форм нейтрофилов (юных и палочкоядерных) является следствием повышенной функции красного костного мозга и носит название *сдвига лейкоцитарной формулы влево*.

Гематологический автоматический анализатор позволяет получить дифференциальную лейкоцитарную гистограмму, которая основана на возможности анализаторов, использующих кондуктометрический метод анализа, различать три вида лейкоцитов (лимфоциты, моноциты, гранулоциты). Принцип разделения основан на изменении первоначального объема клеток под действием лизирующего реагента. Этот раствор вызывает изменения в лейкоцитах с частичной потерей цитоплазмы: лимфоциты сморщиваются почти до половины исходного объема, гранулоциты – до 2/3 своего объема. Распределение происходит в следующем порядке: лимфоциты, клетки средних размеров (базофилы, моноциты, эозинофилы) и нейтрофилы. Формула рассчитывается на основе гистограммы распределения лейкоцитов.

Такая дифференциация лейкоцитов на три субпопуляции имеет право на существование и может быть достаточной при проведении диспансерных и профилактических мероприятий в клиниках, не соприкасающихся с гематологической патологией. Учитывая, что в процентном отношении в крови число базофилов и эозинофилов мало, популяция полиморфноядерных клеток представлена главным образом нейтрофилами.

Одним из главных преимуществ автоматического подсчета лейкоцитарной формулы является повышение точности результатов за счет того, что счетчик анализирует фактическое количество клеток вместо 100 по традиционному методу. Низкое количество клеток, учитываемых при подсчете мазка крови под микроскопом, является, по статистике, главной причиной ошибок. Типичная гистограмма лейкоцитов, получаемая на приборах с дифференциацией на 3 части (3Diff), имеет следующий вид: лимфоциты (LYM) расположены в области клеток объемом примерно 35–90 fl (фемтолитров), моноциты (MON) – 90–130 fl (в некоторых анализаторах они обозначаются как средние клетки (MID – middle), гранулоци-

ты (GRA) – 130-400 fl. Количество клеток в каждой фракции лейкоцитов пропорционально площади соответствующего пика (Рис. 1). Прибор выдает также абсолютное и относительное количество лейкоцитов. В скобках указывают референсные интервалы (min – max), единицы измерения. Данные пациента указывают рядом с аббревиатурой. Если это значение меньше, чем нижний референсный интервал, то анализатор в следующем столбике помечает L (low – низкий), если выше – H (high – высокий). Ниже приведена гистограмма распределения лейкоцитов здорового человека (рис. 2).

Изменение количества нейтрофилов (табл. 1)

Нейтрофилез (нейтрофилия) – увеличение содержания нейтрофилов выше $8{,}0\times10^9$/л.

Нейтропения – содержание нейтрофилов в крови ниже $1{,}5\times10^9$/л.

Агранулоцитоз – резкое уменьшение числа гранулоцитов в периферической крови (ниже $0{,}5\times10^9$/л) вплоть до полного их исчезновения, приводящее к снижению сопротивляемости организма инфекции, развитию бактериальных осложнений.

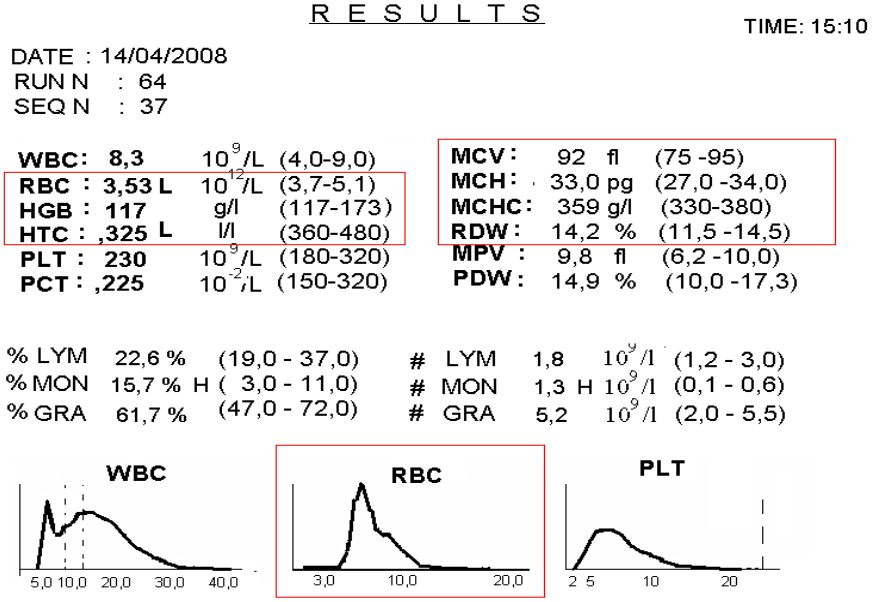


Рис. 1. Бланк ответа, полученного на приборе с дифференциацией 3Diff

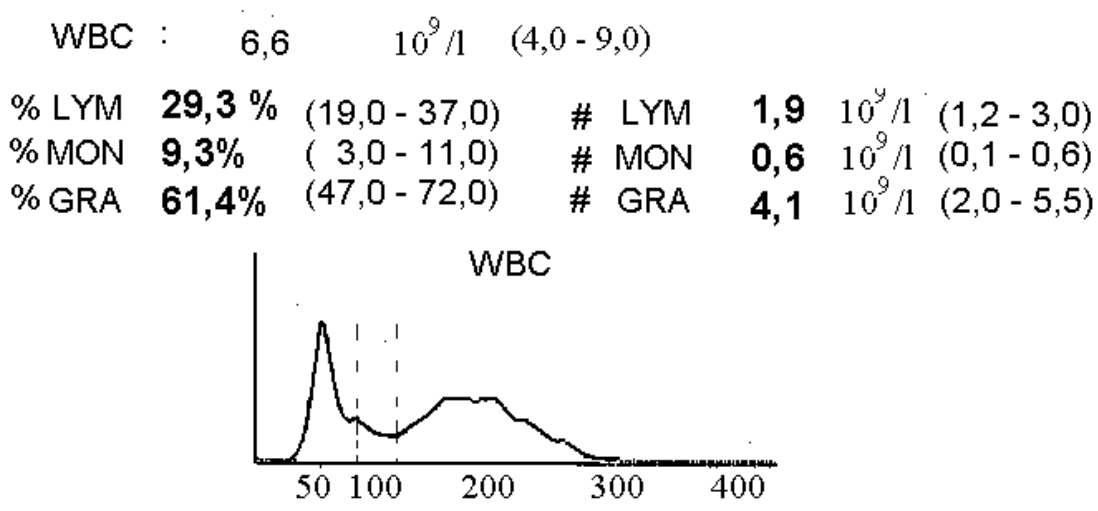


Рис. 2. Гистограмма распределения лейкоцитов, полученная на приборе с дифференциацией 3Diff

Таблица 1. Заболевания и состояния, которые сопровождаются изменением количества нейтрофилов

Нейтрофилез	Нейтропения
Острые бактериальные инфекции: – локализованные (абсцессы, остеомиелит, острый аппендицит, острый отит, пневмония, острый пиелонефрит, сальпингит, менингиты гнойные и туберкулезный, ангина, острый холецистит, тромбофлебит и др.) – генерализованные (сепсис, перитонит, эмпиема плевры, скарлатина, холера и пр.) **Воспаление или некроз тканей** (инфаркт миокарда, обширные ожоги, гангрена, быстро развивающаяся злокачественная опухоль с распадом, узелковый периартериит, острая атака ревматизма) **Интоксикации экзогенные** (свинец, змеиный яд, вакцины (чужеродный белок, бактериальные)) **Интоксикации эндогенные** (уремия, диабетический ацидоз, подагра, эклампсия, синдром Кушинга) **Лекарственные воздействия** **Миелопролиферативные заболевания** (хронический миелолейкоз, эритремия); **Острые геморрагии**	**Бактериальные инфекции** (тиф, паратиф, туляремия, бруцеллез, подострый бактериальный эндокардит, милиарный туберкулез). **Вирусные инфекции** (инфекционный гепатит, грипп, корь, краснуха). **Миелотоксические влияния и супрессия гранулоцитопоэза:** – ионизирующая радиация – химические агенты (бензол, анилин); – противоопухолевые препараты (цитостатики и иммунодепрессанты) – недостаточность витамина B_{12} и фолиевой кислоты – острый лейкоз, апластическая анемия **Иммунный агранулоцитоз:** – гаптеновый (гиперчувствительность к медикаментам) – аутоиммунный (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронический лимфолейкоз) – изоиммунный (у новорожденных, посттрансфузионный) **Перераспределение и секвестрация в органах:** – анафилактический шок – спленомегалия **Наследственные формы** (циклическая нейтропения, доброкачественная хроническая семейная нейтропения, хроническая нейтропения у детей)

Изменение количества базофилов

Базофилия – повышение уровня базофилов крови более $0{,}2\times10^9$/л).

Заболевания и состояния, при которых может выявляться базофилия:

–Аллергические реакции на пищу, лекарства, введение чужеродного белка; хронический миелолейкоз, миелофиброз, эритремия;

–Лимфогранулематоз;

–Хронический язвенный колит;

–Гипофункция щитовидной железы;

–Лечение эстрогенами.

Базопения – снижение уровня базофилов крови менее $0{,}01\times10^9$/л). Базопению установить достаточно трудно из-за малого содержания базофилов в норме.

Изменение количества эозинофилов

Эозинофилия – увеличение числа эозинофилов в крови более $0{,}4\times10^9$/л (5 %). Наиболее часто сопровождаются эозинофилией паразитарные заболевания и атопическая аллергия. Поэтому для выяснения причины эозинофилии значение имеет исследование кала на предмет обнаружения кишечных паразитов, особенно в эндемичных районах. Наличие аллергического заболевания наиболее достоверно по сравнению с кожными пробами выявляет определение уровня сывороточного IgE.

При некоторых состояниях (фибропластический париетальный эндокардит, узелковый периартериит, лимфогрануломатоз) могут наблюдаться гиперэозинофильные лейкемоидные реакции с эозинофильной гиперплазией костного мозга и инфильтрацией эозинофилами тканей.

Эозинопения – снижение содержания эозинофилов менее $0{,}05\times10^9$/л. В большинстве случаев обусловлена по-

вышением адренокортикоидной активности, которая приводит к задержке эозинофилов в костном мозге. Эозинопения особенно характерна для начальной фазы инфекционно-токсического процесса. Отсутствие эозинофилов в крови встречается на первом этапе воспалительного процесса, при тяжелых гнойных инфекциях, шоке, стрессе, эклампсии и в родах, интоксикациях различными химическими соединениями, тяжелыми металлами. Уменьшение числа эозинофилов в послеоперационном периоде свидетельствует о тяжелом состоянии больного.

Изменение количества лимфоцитов

Лимфоциты, являясь главными клеточными элементами иммунной системы, образуются в костном мозге, активно функционируют в лимфоидной ткани. Основные причины, приводящие к изменению содержания лимфоцитов в крови, отражены в табл. 2.

Таблица 2. Заболевания и состояния, которые сопровождаются изменением количества лимфоцитов

Абсолютный лимфоцитоз	Абсолютная лимфопения
Вирусная инфекция Острый инфекционный лимфоцитоз Коклюш Инфекционный мононуклеоз Острый вирусный гепатит Цитомегаловирусная инфекция Заболевания лимфатической системы: – хронический лимфолейкоз; – макроглобулинемия – болезнь Вальденстрема	Панцитопения Прием кортикостероидов Тяжелые вирусные заболевания Злокачественные новообразования Вторичные иммунные дефициты Почечная недостаточность Недостаточность кровообращения

Изменение количества моноцитов

Моноцитоз – увеличение числа моноцитов в крови более $0{,}8\times10^9$/л. При туберкулезе появление моноцитоза считается доказательством активного распространения туберкулезного процесса. При септических эндокардитах, вялотекущем сепсисе возможен значительный моноцитоз, который нередко встречается в отсутствие лейкоцитоза. Относительный или абсолютный моноцитоз отмечается у 50 % больных с системными васкулитами.

Моноцитопения – уменьшение числа моноцитов менее $0{,}09\times10^9$/л. При гипоплазии кроветворения количество моноцитов в крови снижено. Моноцитопения наблюдается при тяжелых септических заболеваниях, гипертоксической форме брюшного тифа и других инфекциях, апластических анемиях, в результате действия глюкокортикостероидов.

Дополнительные характеристики лейкоцитов

Помимо вышеперечисленных параметров, автоматические гематологические анализаторы способны выдавать предупреждающие *«сигнальные флаги»* о наличии патологических форм клеток, что значительно облегчает интерпретацию результатов (табл. 3).

Потенциальные причины ошибок при автоматическом анализе крови

Существует ряд объективных причин, по которым результат автоматического анализа крови может не соответствовать истинным значениям.

На неправильное количественное измерение лейкоцитов могут влиять следующие факторы.

К ложно завышенным показателям WBC приводят:

- Негемолизированные эритроциты
- Агрегаты тромбоцитов
- Макроцитоз тромбоцитов
- Эритрокариоциты
- Криоглобулинемия
- Моноклональные парапротеинемии
- Гепарин
- Исследование не натощак.

К ложно заниженным показателям WBC приводят:

– Сгусток, микросгустки
– Разведение крови капельными инфузиями
– Апоптоз клеток, старая кровь
– Плохо перемешанная кровь.

Таблица 3. Сигналы, выдаваемые автоматическими анализаторами, о наличии патологических форм клеток

Флаги	Возможные причины
DIFF	Атипичные лимфоциты > 5 % от всех лимфоцитов Неправильные моноциты > 3 % Незрелые гранулоциты (за исключением палочкоядерных) Бласты > 1 %
BAND	Палочкоядерные нейтрофилы > 12,5 % от всех лейкоцитов, или палочкоядерные нейтрофилы >5 % от всех нейтрофилов
IG	Незрелые гранулоциты >3 % за исключением палочкоядерных нейтрофилов
BLAST	Бласты > 1 % Атипичные лимфоциты > 5 % от всех лимфоцитов Моноциты >20 % всех лейкоцитов, или неправильные моноциты > 3 % Незрелые гранулоциты >3 %
VAR LYM	Атипичные лимфоциты > 5 % Неправильные моноциты > 3 % Незрелые лимфоциты Реактивные лимфоциты Тени Гумпрехта
NRBC	Эритрокариоциты Малые лимфоцтиы объемом < 60fL Большие тромбоциты или агрегаты тромбоцитов Фрагменты клеток
RRBC	Резистентные к гемолизу эритроциты Ретикулоцитоз
NvWBC	Старая кровь, мертвые клетки, апоптоз клеток

3. СОЭ при физиологических и патологических процессах

Оседание эритроцитов – это свойство эритроцитов осаждаться на дне сосуда при сохранении крови в несвертывающемся состоянии. Вначале оседают не связанные между собой элементы, затем происходит их агломерация – соединение в группы, которые вследствие большей силы тяжести оседают быстрее. Процессу агломерации способствуют белковые компоненты плазмы (глобулины, фибриноген) и мукополисахариды. Поэтому процессы, приводящие к увеличению в крови вышеуказанных компонентов, сопровождаются ускорением оседания эритроцитов.

У здоровых мужчин скорость оседания эритроцитов (СОЭ) меньше (в среднем 5 мм/ч, колебания от 1 до 10 мм/ч), чем у женщин (в среднем 9 мм/ч, колебания от 2 до 15 мм/ч).

В последние годы показано, что оседание эритроцитов не монотонный процесс и исследование динамики процесса оседания может дать дополнительную диагностическую информацию. Исследование СОЭ является одним из самых распространенных в лабораторной практике и входит в состав общего клинического анализа крови. Это неспецифический, но высокочувствительный тест. Ускорение СОЭ указывает на активно протекающий воспалительный процесс, не определяя его природы.

Для получения правильных результатов определение СОЭ необходимо выполнять при температуре +(18–25)°С не позднее 2 ч после взятия материала. Если кровь помещалась на хранение в холодильник, то СОЭ следует определять не позднее 6 ч от момента получения материала и обязательно довести кровь до комнатной температуры.

Международный комитет по стандартизации в гематологии (ICSH) рекомендует для определения СОЭ метод Вестергрена (Westergren). Для автоматизации этого метода выпускаются специальные анализаторы, капилляры, штативы, системы взятия крови. В нашей стране прижился микрометод Панченкова. Он прост в исполнении, не дорог, но требует не менее 1 ч для выполнения, не автоматизирован, не снабжен системой документирования результатов, проводится вручную.

Референсные интервалы: мужчины – 2–10 мм/час; женщины – 2–15 мм/час.

Таблица 4. Клинико-диагностическое значение СОЭ

СОЭ ускорена	СОЭ замедлена
– Острые и хронические инфекции – Воспаление и некроз тканей – Заболевания соединительной ткани – Анемия – Туберкулез – Болезни почек – Хронический активный гепатит, цирроз печени – Шок, травмы, операционные вмешательства – Интоксикации, отравления химическими соединениями – Злокачественные новообразования – Парапротеинемические гемобластозы (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема) – Гипертиреоз, гипотиреоз – Беременность, послеродовый период, менструация – Действие лекарственных препаратов (морфин, метилдопа, витамин А, пероральные контрацептивы)	– Эритроцитозы – Хроническая недостаточность кровообращения – Анафилактический шок

СОЭ не является самостоятельным диагностическим симптомом, но позволяет судить об активности процесса. СОЭ не всегда меняется параллельно другим показателям активности. Она может запаздывать по сравнению с лейкоцитозом и повышением t° при аппендиците или инфаркте миокарда и нормализуется медленнее их.

При клинической оценке СОЭ имеет значение изменение ее в динамике заболевания, в период лечения. Следует обращать внимание на стойкость высоких цифр, тенденцию к снижению или повышению. Нормальная СОЭ не исключает заболевания, при котором она может быть увеличена, но вместе с тем повышение СОЭ не бывает у здоровых людей.

Список литературы

1. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.В. Алексеев [и др.]; под ред. А.И. Карпищенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – Т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 792 с.

2. Антонов, В.С. Автоматизация гематологического анализа. Интерпретация показателей гемограммы. Часть 3 / В.С. Антонов, А.С. Волков / Лабораторная служба. – 2014, № 2. – С. 6–28.

3. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования: учеб. пособие для студентов / И.А. Зупанец [и др.]; под ред. И.А. Зупанца. – 3-е изд., перераб. и доп. – Харьков: Издво НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 200 с.

4. Гематологический атлас: настольное руководство врача-лаборанта / Г И. Козинец [и др.]. – М.: Практическая медицина, 2015. – 192 с.

5. Кишкун, А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 976 с.

6. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. / по ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

7. Лабораторная гематология / С.А. Луговская [и др.]. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2006. – 224 с.

8. Лелевич, С.В. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие / С.В. Лелевич, В.В. Воробьев, Т.Н. Гриневич. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 168 с.

9. Медведев, В.В. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей / В.В. Медведев, Ю.З. Волчек / Под ред. В.Я. Яковлева. – СПб.: Гиппократ, 2006. – 360 с.

10. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.В. Алексеев [и др.]; под ред. А.И. Карпищенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – Т. 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.: ил.

11. Методы клинических лабораторных исследований: учебник / под ред. В.С. Камышникова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕД-пресс-информ, 2009. – 752 с.

12. Меркулова, И.П. Патофизиология системы крови: учеб.-метод. пособие / И.П. Меркулова. – 2-е изд. – Минск: МГЭУ им. А.Д. Сахарова, 2012. – 120 с.

13. Общий анализ крови: метод. указ. к практ. занятиям по пропедевтике внутр. медицины для студентов мед. фак-тов высш. мед. учеб. заведений III–IV уровня аккредитации / сост.: Т. В. Ащеулова, Н. И. Питецкая. – Харьков: ХНМУ, 2016. – 20 с.

14. Патофизиология системы крови. Часть II. Нарушения в системе лейкоцитов / О. В. Николаева [и др.]. – Харьков: «Типография Мадрид», 2016. – 128 с.

15. Интерпретация показателей крови на автоматическом гематологическом анализаторе: практическое пособие для врачей / Д.С. Сачилович [и др.]. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. – 27 с.

26.03.2021

ZORKOVA E.V., MEZHOVA O.K., STEPANOVA M.G.,
WALIGUN J.S., FEDOROVA A.V., LISANOVA S.V.
STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION
«M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY»

PECULIARITIES OF INTERPRETATION OF CLINICAL INDICATORS OF PERIPHERAL BLOOD. PART 2. LEUKOCYTES. ESR (lecture for interns)

SUMMARY. Objective. To familiarize interns with the advantages and limitations of clinical methods of blood testing, the peculiarities of the interpretation of peripheral blood parameters, depending on the laboratory method used.

The lecture discusses the main leukocyte parameters of peripheral blood, obtained by the method of general clinical analysis and using a hematological analyzer, as well as features of erythrocyte sedimentation rate (ESR) interpretation. The features of the preanalytical stage of laboratory research (preparation of the patient, taking of the biological material, transportation of the sample) are described. The advantages and limitations of the methods are considered. The interpretation of clinical parameters of peripheral blood is described in details.

Key words: general clinical blood test, hematological analyzer, leukocytes, ESR.