

# Принципы интерпретации результатов общего анализа крови при оценке иммунного статуса

В.Е. КАЗМИРЧУК, д. мед. н., профессор; Д.В. МАЛЬЦЕВ, к. мед. н.

/Институт иммунологии и аллергологии  
Национального медицинского университета  
имени А.А. Богомольца, Киев/

Общий анализ крови является одновременно и наиболее доступным, и одним из фундаментальных лабораторных исследований в практике клинического иммунолога. При сопоставлении результатов общего анализа крови с клинико-anamnestическими данными пациента можно получить чрезвычайно ценную и полезную информацию для выбора тактики лечения, оценки эффективности предшествующей терапии, формулирования прогноза дальнейшего течения болезни. Особенно ценными данные общего анализа крови становятся при параллельном проведении специальных иммунологических исследований.

## Эритроциты

Нормальное содержание эритроцитов в крови зависит от возраста и пола пациента. У взрослых лиц нижняя допустимая граница уровня красных кровяных телец крови составляет  $4,5 \times 10^{12}$  в 1 л (женщины) и  $5,0 \times 10^{12}$  в 1 л (мужчины). Снижение содержания эритроцитов свидетельствует о наличии анемии, однако более информативным в этом плане является определение концентрации гемоглобина, поскольку сниженное содержание эритроцитов может компенсироваться повышенным содержанием гемоглобина в одном эритроците.

Анемия, возникшая вследствие разных причин, приводит к развитию вторичной иммунной недостаточности, вызванной состоянием хронической гипоксии. Как известно, микробоцидные механизмы макрофагов и нейтрофилов являются кислородозависимыми, поскольку именно молекулы кислорода выступают в роли источника образования мощнейших свободных радикалов (синглетного кислорода, гидроксильного радикала, супероксиданиона) и агрессивных антимикробных соединений (гипохлорная кислота, оксид азота, перекись водорода). В случае дефицита кислорода в организме большая нагрузка приходится на кислороднезависимые микробоцидные механизмы (лизоцим, лактоферрин, дефензины, антинутриенты), что лишь частично компенсирует снижение антимикробного потенциала иммунной системы. Таким образом, при анемии страдает, прежде всего, фагоцитоз как эффекторное звено системы врожденного иммунитета, а также реакции цитотоксичности, реализация которых невозможна без участия иммунокомпетентных клеток. К гипоксии достаточно чувствительны и лимфоциты, поскольку получают энергию лишь за счет аэробного гликолиза и цикла трикарбоновых кислот.

Взгляд на анемию как причину развития вторичной иммунной недостаточности является общепринятым. Утверждение концепции иммунодефицитных заболеваний (ИДЗ) как самостоятельных нозологических единиц раскрывает новое понимание роли анемии в контексте иммунных расстройств. Дело в том, что клинически манифестный иммунный дефект может приводить как к нарушению созревания эритроцитов, так и к повышенному их разрушению. Высокая частота развития анемий при ИДЗ, которые манифестируют инфекционной патологией органов дыхания (риносинуситы, бронхиты, отиты, пневмонии), свидетельствует, что снижение уровня гемоглобина является следствием иммунных нарушений в организме. Сегодня известно несколько механизмов развития анемии при ИДЗ, свидетельствующих о комплексном характере указанных расстройств. Одной из непосредственных причин снижения гемоглобина в условиях ИДЗ является перераспределение запасов железа в организме в связи с хронической гипоферритинемией (действие ИЛ-1 $\beta$ ). Другой причиной является супрессорное влияние на процессы эритропоэза со стороны цитокина ИЛ-1 $\beta$ , высокие плазменные концентрации которого продолжительно сохраняются при хроническом воспалительном процессе. Кроме того, в условиях продолжительной антигенной нагрузки усиливается разрушение эритроцитов макрофагами селезенки, поскольку первые имеют чрезвычайно активную адсорбирующую мембранную поверхность. Фагоциты распознают фиксированные на эритроцитах молекулярные шаблоны патогенов или Fc-фрагменты антител. Этот процесс получил название гемофагоцитоза (внутриклеточной гемолиз). С другой стороны, нагруженные антигенами эритроциты могут становиться объектами атаки комплемента или тромбоцитов. В таком случае имеет место внутрисосудистый гемолиз. Вклад гемолитических нарушений в клиническую картину анемии при ИДЗ довольно ограничен. Однако именно эти патологические механизмы объясняют некоторые клинические и лабораторные признаки ИДЗ, которые протекают с анемией (появление субиктеричности кожного покрова и гипербилирубинемии).

Таким образом, патогенетическими звеньями развития анемии при ИДЗ являются относительный дефицит железа (подобно железодефицитной анемии), прямое супрессивное влияние на эритропоэз (подобно гипопластической анемии), усиленное разрушение эритроцитов (подобно гемолитической анемии).



## Лечение анемий при иммунодефицитных заболеваниях

Препараты железа, которые рутинно применяются для лечения анемий, дают лишь частичный положительный эффект при ИДЗ. Парентеральное применение препаратов железа показано, поскольку в условиях ИДЗ существует повышенная угроза формирования гемосидероза. Комплексный характер расстройств кроветворения и кроворазрушения обуславливает комплексный подход к лечению таких анемий, в котором ключевое место должны занимать иммунотропные средства. Последние применяются согласно профилю иммунного дефекта в виде моно- или комбинированной терапии. Если среди причин возникновения анемии преобладает механизм угнетения эритропоэза под влиянием провоспалительных цитокинов, целесообразно применение препаратов эритропоэтинов (например, эпоэтин бета). Предварительно необходимо достичь устранения активного воспалительного процесса под влиянием иммунотропных, антимикробных и противовоспалительных средств (преимущество отдается селективным нестероидным препаратам). В случае клинически манифестного гемолиза ключевую роль играют интенсивные дезинтоксикационные средства, способствующие «очищению» адсорбирующей мембранной поверхности эритроцитов. При этом эффективны средства как энтеральной (адсорбенты – полиметилсилоксана полигидрат, диоксид кремния высокодисперсный и др.), так и парентеральной дезинтоксикации (коллоиды, кристаллоиды). При тяжелой анемии (уровень гемоглобина < 75 г/л) возможно применение инфузий отмытых и размороженных эритроцитов, однако такие случаи при ИДЗ встречаются довольно редко.

## Тромбоциты

По данным разных авторов, нормальное содержание тромбоцитов в крови человека колеблется от  $150 \times 10^9$  до  $400 \times 10^9$  в 1 л. Тромбоцитопения является проявлением наследственного иммунодефицитного заболевания, получившего название синдрома Вискотта–Олдрича. Кроме тромбоцитопении, в состав классической триады синдрома входят экзема и клинические признаки иммунных расстройств. При сборе генеалогических данных проба может оказаться, что в некоторых поколениях болезнь проявлялась исключительно как тромбоцитопения без иммунных и кожных нарушений, что необходимо учитывать для правильной интерпретации данных родословной. Синдром Вискотта–Олдрича является неизлечимой болезнью, если не проводится трансплантация костного мозга, и встречается очень редко. Намного чаще в практике клинического иммунолога случаются приобретенные или врожденные ИДЗ, являющиеся фенотипами наследственной болезни.

Тромбоциты – важные факторы врожденной резистентности организма, активно участвуют в борьбе с разнообразными инфекционными агентами. Этот факт пока не приобрел широкого распространения среди практикующих врачей. Тромбоциты способны распознавать патогены преимущественно

по Fc-фрагментам антител и C1q-компоненту комплемента. Для разрушения распознанных патогенов тромбоциты содержат протеолитические ферменты и способны продуцировать свободные радикалы.

Тромбоцитопения при ИДЗ может быть связана как с повышенным потреблением тромбоцитов в случае усиленного образования циркулирующих иммунных комплексов, так и с транзиторными аутоиммунными атаками, риск которых в условиях иммунных дефектов существенно повышается. Таким образом, снижение уровня тромбоцитов является одним из лабораторных критериев ИДЗ. Тромбоцитопения в условиях ИДЗ наиболее часто проявляется клинически лишь в виде одиночных геморрагических высыпаний на коже и слизистой оболочке (петехии, экхимозы), поскольку снижение тромбоцитов редко достигает глубокого уровня. При этом подобные клинические проявления возникают на фоне очередного обострения болезни в виде бронхита, отита, пневмонии, пиелонефрита и т.п. и уменьшаются или устраняются в условиях частичной или полной ремиссии иммунных расстройств.

С другой стороны, гематологические заболевания, в основе которых лежит тромбоцитопения или тромбоцитопатия (например, болезни Верльгофа или Гланцмана), сопровождаются иммунными расстройствами, которые необходимо интерпретировать как вторичную иммунную недостаточность.

## Лейкоциты

К лейкоцитам принадлежат гранулярные и агранулярные белые клетки крови. Гранулоциты по характеру окрашивания делятся на нейтрофильные, эозинофильные и базофильные клетки. Агранулоцитами являются лимфоциты и моноциты. Нормальное содержание лейкоцитов в крови взрослых составляет  $6-9 \times 10^9$ , уровень  $4-6 \times 10^9$  может рассматриваться как критический, поскольку на практике часто встречается при иммунодефицитных заболеваниях. Если содержание лейкоцитов ниже уровня  $4 \times 10^9$ , говорят о лейкопении, если же превышает  $9 \times 10^9$  – о лейкоцитозе. Поскольку основные клетки иммунной системы (лимфоциты) и большинство ключевых клеток врожденного иммунитета (нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы) принадлежат именно к фракции лейкоцитов, определение этого показателя предоставляет наиболее информативные данные относительно иммунного статуса пациента.

## Нейтрофилы

Это наиболее многочисленная популяция лейкоцитов крови (45–65% всех лейкоцитов). Нейтрофильные гранулоциты выполняют функцию фагоцитоза и цитотоксичности, а свое название получили в связи с окрашиванием нейтральными красителями при применении метода Романовского–Гимза. Нейтрофилы значительно уступают макрофагам по фагоцитарной активности и могут захватывать лишь относительно мелкие объекты, поэтому иногда их называют микрофагами. Более типичным свойством этих клеток является секреция факторов агрессии наружу в тканевую жидкость для уничтожения свободных патогенов.



# IPC 19®

лізати бактерій



## Інтраназальне введення Респіраторні шляхи Симуляція захисних сил організму

### Препарат для профілактики та лікування респіраторних інфекцій у дітей і дорослих, яким ніколи хворіти!

**УВАГА!**



**ПІД ЧАС УПРИСКУВАННЯ В НІС ФЛАКОН СЛІД ТРИМАТИ ВЕРТИКАЛЬНО**



**НЕ ЗАКИДАТИ ГОЛОВУ**

**ЗНОВУ в Україні!**



**Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**  
IPC 19®

**Загальна характеристика:** основні властивості лікарської форми: IPC 19® є комплексним препаратом лізатів бактерій, що містяться у вигляді розчину для інтраназального введення в аерозольній упаковці та являє собою прозору безбарвну або з жовтуватим відтінком рідину, із специфічним запахом. Якісний та кількісний склад: 100 мл містить 43,27 мл суспензії лізатів бактерій, активні речовини: лізати бактерій *Streptococcus pneumoniae* тип I — 1,11 мл, *Streptococcus pneumoniae* тип II — 1,11 мл, *Streptococcus pneumoniae* тип III — 1,11 мл, *Streptococcus pneumoniae* тип IV — 1,11 мл, *Streptococcus pneumoniae* тип V — 1,11 мл, *Streptococcus pneumoniae* тип VI — 1,11 мл, *Streptococcus pneumoniae* тип VII — 1,11 мл, *Streptococcus pneumoniae* тип VIII — 1,11 мл, *Streptococcus pneumoniae* тип IX — 1,11 мл, *Streptococcus pneumoniae* тип X — 1,11 мл, *Streptococcus pneumoniae* тип XI — 1,11 мл, *Streptococcus pneumoniae* тип XII — 1,11 мл, *Haemophilus influenzae* тип B — 3,33 мл, *Klebsiella pneumoniae* ss *pneumoniae* — 6,66 мл, *Staphylococcus aureus* — 9,99 мл, *Acinetobacter calcoaceticus* різновид *baumannii* — 3,33 мл, *Moraxella catarrhalis* — 2,22 мл, *Neisseria subflava* різновид *flava* — 2,22 мл, *Neisseria subflava* різновид *perflava* — 2,22 мл, *Streptococcus pyogenes* група A — 1,66 мл, *Streptococcus dysgalactiae* група C — 1,66 мл, *Enterococcus faecium* — 0,83 мл, *Enterococcus faecalis* — 0,83 мл, *Streptococcus* група G — 1,66 мл.

**Форма випуску:** розчин для інтраназального введення в аерозольному балоні. **Імунологічні і біологічні властивості:** IPC 19® є комплексним препаратом лізатів бактерій — найбільш розповсюджених збудників респіраторних інфекцій. Лізис мікроорганізмів здійснюється на основі оригінальної біологічної методики, яка дозволяє отримати антигени із збереженням специфічних властивостей кожного штаму. Завдяки цьому лізати спроможні викликати у слизовій оболонці захисні імунні реакції, ідентичні реакціям на поодинокі збудників інфекції; стимуляцію і розмноження імунокompatентних клітин, підвищення рівня лізодиму та інтерферону в сироватці, збільшення кількості локальних антитіл, особливо імуноглобуліну А, підвищення фагоцитарної активності, яка сприяє елімінації збудників інфекції з організму. **Показання до застосування:** Профілактика і лікування у дорослих і дітей з 2 років гострих і хронічних інфекційних захворювань ЛОР-органів і верхніх дихальних шляхів: гострого і хронічного риніту, рецидивуючого риногаєвронохіту, трахеїту, хронічного бронхіту, запалення аденоїдів, синуситу, фарингіту, ларингіту, отиту, тонзиліту, бронхіальної астми, ускладнень грипу та інших вірусних респіраторних інфекцій, а також у період — і післяопераційний період для профілактики інфекційних ускладнень після хірургічних втручань на ЛОР-органах. **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів препарату. Препарат IPC 19® не слід призначати пацієнтам з аутоімунними захворюваннями. **Спосіб застосування і дози:** Лікування (під час інфекції): 1 впорскування у кожну ніздрю 2-5 разів на добу до зникнення симптомів захворювання. Профілактика (перед початком зимового сезону і в разі хронічних захворювань 2-3 рази на рік): 1 впорскування в кожну ніздрю 2 рази на добу протягом 2 тиж. **Побічна дія:** порушення з боку шкіри та шкірних тканин — можливі реакції гіперчутливості (кропив'янка, ангіоневротичний набряк) та шкірні еритемоподібні реакції. Порушення з боку ЛОР-органів та органів дихання — напади бронхіальної астми і кашель. У рідких випадках на початку лікування може спостерігатися підвищення температури тіла (>39°C) без видимої причини, нудота, блювання, біль у животі, діарея, ринофарингіт, синусит, ларингіт, бронхіт. Описані поодинокі випадки появи тромбоцитопенічної пурпури та вузлуватої еритеми. При появі вищезазначених симптомів рекомендується звернутися до лікаря. **Особливості застосування:** рідко на початку лікування можливе підвищення температури тіла (>39°C). У такому випадку лікування слід відмінити. Однак слід відрізняти такий стан від підвищення температури тіла, що супроводжується нездуванням, що може бути пов'язане з розвитком захворювання ЛОР-органів. При наявності системних клінічних ознак бактеріальної інфекції питання про доцільність призначення системних антибіотиків вирішується лікарем. При призначенні препарату на основі бактеріальних лізатів з метою імуностимуляції у пацієнтів з бронхіальною астмою можлива поява нападів астми. У такому випадку рекомендується припинити лікування та не приймати препарат даного класу у майбутньому. **Запобіжні засоби при застосуванні:** Вміст флакона знаходиться під тиском. Захищати від нагрівання вище 50°C і потрапляння прямого сонячного світла. Не відкривати флакон, навіть якщо він порожній, не спалювати і не проколуювати його. **Застосування в період вагітності та годування грудьми:** через відсутність достатньої кількості даних щодо потенційної можливості тератогенного або токсичного впливу на плід, застосування препарату у період вагітності та годування грудьми не рекомендовано. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** випадки негативної взаємодії з іншими лікарськими засобами невідомі. У випадку появи клінічних симптомів бактеріальної інфекції можливе призначення антибіотиків на фоні застосування IPC 19®.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Повідомити про небажані явища або скарги на якість препарату Ви можете в Представництво «Абботт Продактс ГмбХ» в Україні. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Абботт Продактс ГмбХ» в Україні.

Представництво «Абботт Продактс ГмбХ» в Україні:  
01032, м. Київ, вул. Жиланська, 110. Тел.: +38 (044) 498-60-80.  
Факс: +38 (044) 498-60-81

**Abbott**  
A Promise for Life



Принципально положение, что нейтрофилы первыми поступают из крови к месту пребывания патогена. Именно с деятельностью этих клеток связано возникновение гипертермии и интоксикации на ранних этапах воспаления, а также формирование гнойного экссудата и ограничительного вала вокруг очага инфекции.

Снижение уровня нейтрофилов называют нейтропенией, повышение – нейтрофилезом.

## Нейтропения

Нейтропения может быть абсолютной и относительной. Если уменьшение процентного содержания нейтрофилов происходит в контексте низкого количества нейтрофилов – имеет место абсолютная нейтропения. Если же снижение удельного веса нейтрофилов протекает на фоне нормального или повышенного количества этих клеток, речь идет об относительной нейтропении. Абсолютная нейтропения непосредственно проявляется клиническими признаками недостаточности фагоцитарного звена иммунитета (см. ниже), в связи с чем лечебные влияния должны быть направлены именно на процессы созревания, пролиферации, активации и функционирования нейтрофилов. Относительная нейтропения наиболее часто является следствием нарушений в других звеньях иммунитета и требует более глубокого анализа для поисков причины ее возникновения.

Нейтропения может встречаться на раннем этапе воспаления вследствие быстрого поступления большого количества циркулирующих клеток в очаг инфекции. В таком случае, транзитное снижение уровня нейтрофилов не может рассматриваться как патологическое явление. В дальнейшем подобная нейтропения компенсируется усиленным образованием нейтрофилов в красном костном мозге под влиянием специфических цитокинов, которые получили название гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов. Источник синтеза этих цитокинов – в основном сами активированные нейтрофилы. Во избежание диагностической ошибки в случае выявления транзитной нейтропении при воспалении необходимо проведение исследований общего анализа крови в динамике. Нейтропения может быть следствием гипопластических состояний красного костного мозга – как первичных (аутоиммунных), так и вторичных – вследствие интоксикации экзогенными или эндогенными соединениями (при почечной, печеночной недостаточности, длительном декомпенсированном течении сахарного диабета и др.). Нейтропения может быть следствием лучевых поражений костного мозга и часто встречается у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Одной из актуальных причин нейтропении являются гельминтозы, поскольку подавляющее большинство гельминтов, наряду с токсическим действием конечных продуктов обмена, целенаправленно синтезируют вещества, обладающие супрессорным воздействием на процессы кроветворения.

Механизм положительной обратной связи в регуляции численности нейтрофилов при воспалении, когда количество новообразованных нейтрофилов в костном мозге зависит от функциональной активности работающих клеток, обуславливает возможность формирования нейтропении при дефектах иммунитета,

которые сопровождаются снижением активности фагоцитоза и реакций цитотоксичности. Другими словами, недостаточная степень активации нейтрофилов у больных ИДЗ приводит к недостаточной продукции соответствующих колониестимулирующих факторов и в результате – к неадекватному миелопоэзу, при котором количество новообразованных клеток не соответствует текущим потребностям инфицированного организма. При этом первичного повреждения красного костного мозга может не быть. Часто встречаются такие случаи, когда в период ремиссии ИДЗ наблюдается нормальное количество нейтрофилов, но в условиях инфицирования очередным патогеном нарастает нейтропения. У таких больных в нейтрофилах может отмечаться недостаточная активность миелопероксидазы (фермента, обеспечивающего формирование антимикробных свободных радикалов), снижение экспрессии адгезионных молекул (например CD54), ослабление способности к хемотаксису (направленной миграции к очагу инфекции). В состоянии относительного покоя компенсаторные механизмы обеспечивают поддержание надлежащего уровня нейтрофилов. Однако в случае воспаления, когда потребность в нейтрофилах существенно возрастает, недостаточность механизмов положительной обратной связи обуславливает развитие неадекватного миелопоэза и формирование нейтропении. В случае более глубоких расстройств иммунитета нейтропения наблюдается и в период ремиссии ИДЗ, достигая уровня агранулоцитоза ( $<1,0 \times 10^9$  гранулоцитов в 1 л крови) при очередном обострении болезни.

Наличие нейтропении накладывает существенный отпечаток на клиническую картину инфекционного процесса. При этом в очаге воспаления преобладают некротические изменения, формируется мало гнойного экссудата, очаг очень быстро увеличивается в размерах, не имеет четко очерченных границ. Таким образом, при нейтропении существует повышенный риск генерализации инфекции. Кроме того, не наблюдается характерной температурной реакции или она ограничивается субфебрилитетом при больших по протяженности очагах воспаления. Несмотря на активную инфекцию, самочувствие таких больных зачастую является удовлетворительным, поскольку не формируется интоксикационный синдром (ощущение общей слабости, недомогания, головная боль, артралгии, миалгии). Для объяснения данного факта следует напомнить, что интоксикационный синдром большей частью обусловлен действием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ и др.), которые являются продуктами деятельности активированных нейтрофилов.

Описано наследственное ИДЗ, получившее название циклической нейтропении. В случае этой болезни происходит периодическое резкое снижение количества нейтрофилов (иногда до уровня агранулоцитоза), что проявляется в виде гнойно-некротических воспалительных процессов различной локализации. В дальнейшем клинические проявления болезни на определенное время могут регрессировать (стадия ремиссии нейтропении). Кроме того, существует доброкачественная наследственная (семейная) нейтропения, при которой снижение содержания нейтрофилов не достигает глубокого уровня, а также отсутствует цикличность течения болезни.

Важно отметить, что изолированные нейтропении не повышают чувствительность к ОРВИ, поскольку защита от вирусных патогенов обеспечивается преимущественно другими иммунными механизмами. Нейтропении обычно не приводят к критическому снижению резистентности слизистой оболочки к микробному вторжению, поскольку защита слизистой оболочки обеспечивается, в основном, физико-химическими факторами, секреторными иммуноглобулинами и макрофагами. Нейтрофилы же являются «отрядом реагирования» на чрезвычайные ситуации, при которых местные механизмы защиты оказываются недостаточными, и возникает потребность в привлечении средств системного иммунитета. В связи с указанной ситуацией неглубокие нейтропении на протяжении определенного времени имеют субклиническое течение. Обращение к врачу задерживается еще и в связи с невыразительной клинической манифестацией воспалительных очагов и относительно удовлетворительным самочувствием больного. Часто больного больше беспокоит быстрое распространение гнойно-некротического процесса, чем жалобы на общее недомогание.

Классические проявления нейтропении – гнойно-некротическая ангина, гингивит, стоматит, поскольку именно слизистая оболочка ротовой полости подлежит наибольшей микробной нагрузке, и именно здесь наиболее часто возникает потребность в привлечении к процессам антимикробной защиты нейтрофильных гранулоцитов. Часто клиникой нейтропении дебютируют острые лейкозы. Однако при ИДЗ, которые сопровождаются нейтропенией, обычно не формируются такие большие очаги некротического воспаления на слизистой оболочке, как при острых лейкозах. Это объясняется тем, что при болезнях иммунной системы дефицит одних факторов иммунитета частично компенсируется усиленной деятельностью других, а при острых лейкозах происходит тотальное снижение уровня всех функционально полноценных клеток крови.

Реже первым проявлением нейтропении является уретрит или цистит. При прогрессировании болезни и углублении иммунных расстройств наблюдаются некротический колит, флегмоны, артриты, остеомиелит, сепсис, метастатические воспалительные поражения внутренних органов. При поражении внутренних органов быстро развиваются признаки органной недостаточности в связи с преобладанием некротических изменений и недостаточно эффективным формированием ограничительного вала очага воспаления.

Клинические проявления нейтропений смягчаются при надлежащем функционировании макрофагов (производных моноцитов крови), поскольку эти клетки имеют спектр функций, которые частично перекрывают функции нейтрофильных гранулоцитов. В таком случае характерна быстрая динамика развития очага воспаления в раннюю фазу с дальнейшей стабилизацией местного процесса (макрофаги мигрируют к очагу воспаления с определенным опозданием, по сравнению с нейтрофилами). Несколько отсрочено возникают проявления интоксикационного синдрома и гипертермия, что придает клинической картине воспаления определенную специфику. Напомним, что у иммунологически компетентных лиц сначала формируются общие проявления воспалительного процесса, а лишь затем – четко оформ-

ленные признаки местного поражения. Однако на практике у больных ИДЗ чаще встречается сочетанное нарушение функциональной активности нейтрофилов и макрофагов, поскольку эти клетки подобны по метаболизму и механизму формирования факторов агрессии. Так, при наследственном или приобретенном дефекте фермента миелопероксидазы нарушается микробоцидная функция как макрофагов, так и нейтрофилов.

### Лечение нейтропений

Для лечения нейтропений применяется, по крайней мере, два типа лекарственных средств – препараты колониестимулирующих факторов и так называемые стимуляторы лейкопоза. В случае умеренного снижения уровня нейтрофилов применяются преимущественно стимуляторы лейкопоза, которые относятся к классу нестероидных анаболических соединений. Широко используются пентоксил, натрия нуклеинат и метилурацил. Следует отметить, что применение этих препаратов показано лишь в случае клинически манифестных абсолютных нейтропений. Лечение следует проводить под контролем иммунограммы с обязательным консультативным привлечением клинического иммунолога.

Препаратом выбора у детей является метилурацил, поскольку именно это средство имеет наиболее мягкое действие и наименьшее количество побочных эффектов. Положительной чертой препарата является параллельное улучшение качественных показателей деятельности нейтрофилов (активация фагоцитоза). Метилурацил применяется как в виде таблетированных форм, так и ректальных суппозиториях.

Основным противопоказанием к применению стимуляторов лейкопоза является наличие лейкомоидных реакций или угрозы их возникновения (при значительных интоксикациях). В связи с этим важным является проведение предварительного курса дезинтоксикационной терапии.

В случае неэффективности стимуляторов лейкопоза, а также при первично глубокой нейтропении применяют препараты колониестимулирующих факторов. Эти лекарственные средства ускоряют процесс созревания нейтрофилов в красном костном мозге, интенсифицируют выход их в циркуляцию. Препараты ленограстима и филграстима содержат рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. При применении указанных средств повышается содержание в крови всех гранулоцитов (эозинофилов, базофилов, нейтрофилов), однако прежде всего – именно нейтрофильных клеток. Препарат молграмостима содержит рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, в связи с чем имеет более широкий диапазон фармакологического действия. Кроме повышения содержания гранулоцитов, молграмостим приводит к повышению количества моноцитов/макрофагов и поэтому может применяться при моноцитопениях. Важно отметить, что препарат оказывает действие и на функциональные характеристики клеток крови. Под влиянием молграмостима происходит повышение экспрессии молекул HLA II класса на макрофагах, что приводит к повышению эффективности антигенной презентации. Кроме того, происходит усиление функциональной активности фагоцитов (как макрофагов,



так и нейтрофилов), что сопровождается более интенсивным разрушением патогенов. Среднетерапевтическая доза препарата – 5 мг/кг в сутки (подкожно или внутривенно).

Основные побочные действия всех препаратов колониестимулирующих факторов – возникновение гипертермии, гриппоподобного синдрома, повышение артериального давления, развитие лейкомоидных реакций. В связи с указанными побочными эффектами эти препараты относятся к классу сильнодействующих лекарственных средств и должны назначаться только в условиях стационара.

### Нейтрофилез

Подобно нейтропении, нейтрофилез может быть абсолютным и относительным. При остром воспалительном процессе, в условиях полноценной в функциональном плане иммунной системы, абсолютный нейтрофилез является основной причиной развития лейкоцитоза на начальных этапах. При этом выраженность нейтрофилеза является показателем интенсивности воспалительной реакции. Низкий нейтрофилез при распространенной бактериальной инфекции (например, пневмонии) может быть лабораторным признаком ИДЗ. Таким образом, в условиях адекватного иммунного ответа при бактериальных патогенах уровень повышения нейтрофилов может коррелировать с выраженностью клинической картины болезни.

На завершающих этапах воспаления лейкоцитоз поддерживается за счет повышенного содержания лимфоцитов. Итак, для ранних фаз воспаления характерен нейтрофильный лейкоцитоз, а для поздних – лимфоцитарный. Такая закономерность характерна для инфицирования бактериальными агентами, которые склонны к внеклеточному существованию (стафилококки, стрептококки, протей, кишечная палочка и пр.). Нарушение этой лабораторной закономерности при указанных инфекциях может быть признаком, свидетельствующим о наличии иммунных дефектов. В частности, весьма продолжительный нейтрофилез может свидетельствовать в пользу несостоятельности лимфоцитарного звена (например, снижение функциональной активности Т-лимфоцитов), когда затягивается переключение иммунного ответа на специфический (лимфоцитарный) уровень. При вирусных, грибковых инфекциях, внутриклеточных бактериях (в частности, микобактерии туберкулеза), а также микоплазменных и хламидийных патогенах нейтрофильная фаза воспаления выражена значительно меньше, поскольку в защите от перечисленных агентов большую роль играют моноциты (макрофаги) и лимфоциты.

### Сдвиги формулы нейтрофилов

Поскольку при воспалении существует огромная потребность в нейтрофилах, в циркуляцию поступают и молодые формы этих клеток – юные и палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты. Этот лабораторный феномен получил название сдвига формулы нейтрофилов влево. Подобный сдвиг свидетельствует о напряженности и интенсивности воспалительной реакции – чем более выражен сдвиг (выше уровень юных и палочкоядерных нейтрофилов), тем более интенсивно протекает воспалительный про-

цесс. Слабый сдвиг формулы нейтрофилов влево при массивной бактериальной инфекции (например, пневмонии) свидетельствует о наличии иммунных дефектов и является показанием для иммунологического обследования пациента. Если сдвиг достигает уровня метамиелоцитов и промиелоцитов, всегда следует исключить лейкомоидную реакцию, проконсультировав пациента у гематолога.

Иногда наблюдается противоположная картина – снижение содержания молодых форм нейтрофилов (нормальный уровень палочкоядерных клеток – 2–4%), что свидетельствует о сдвиге формулы нейтрофилов вправо. Однако на практике обнаружить такой сдвиг тяжело в связи с низким нормальным содержанием молодых форм нейтрофилов. Сдвиг формулы нейтрофилов вправо свидетельствует о гипорегенераторном состоянии костного мозга и наблюдается в дебюте гипопластической анемии лучевой или аутоиммунной природы, а также при дефиците витамина В<sub>12</sub>.

### Дегенеративные изменения нейтрофилов

Общий анализ крови может обнаружить некоторые качественные изменения нейтрофилов, к которым относятся гиперсегментация ядра и появление базофильной зернистости цитоплазмы.

Как известно, зрелые нейтрофилы являются сегментоядерными, однако количество сегментов в ядре ограничено (2–4). Появление гиперсегментации ядра свидетельствует о повышенной фрагментации хроматина дистрофического генеза и наблюдается при нарушении созревания предшественников нейтрофилов (в частности, при дефиците витамина В<sub>12</sub> или интоксикационном угнетении миелопоэза).

Базофильная зернистость цитоплазмы встречается при глубокой интоксикации организма продуктами воспалительной реакции, микробными токсинами и свидетельствует об угрозе срыва компенсаторных механизмов. Появление указанной зернистости часто сопровождается снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, ослаблением их адгезионных свойств. Базофильная зернистость, как правило, формируется на фоне высокого нейтрофилеза и глубокого сдвига формулы нейтрофилов влево (т.е. при интенсивном воспалительном ответе). При этом в дальнейшем часто развивается прогрессирующая нейтропения и ухудшение клинической динамики болезни. Итак, появление базофильной зернистости нейтрофилов свидетельствует о необходимости проведения дополнительных дезинтоксикационных мер для устранения метаболической иммуносупрессии.

### Эозинофилы

Эозинофилы – это гранулярные лейкоциты, которые окрашиваются кислыми красителями (эозином при применении метода Романовского-Гимза). Нормальное содержание эозинофилов – 2–5% от общего количества лейкоцитов. Если уровень эозинофилов превышает 5% от общего количества лейкоцитов, говорят об эозинофилии, если же он ниже 2% – об эозинопении. Эозинофилы, как и нейтрофильные гранулоциты, являются фагоцитами и цитотоксическими клетками. Однако деятельность этих лейкоцитов

имеет специализированный характер и тесно связана с функционированием иммунной системы слизистой оболочки. Как известно, одним из ведущих эффекторных иммунных механизмов слизистой оболочки является механизм, опосредованный деятельностью тучных клеток. Эозинофилы, наряду с прямым повреждающим действием на патоген, выступают в роли регулятора данного механизма, предотвращая его гиперактивацию. Для этого эозинофильные гранулоциты продуцируют агенты, которые являются ингибиторами биологически активных веществ (БАВ) тучных клеток (в частности гистаминазу, фосфолипазу D, арилсульфатазу B). В условиях дефицита эозинофилов или их функциональной неполноценности экссудативные изменения на слизистой оболочке, обусловленные гистамином, высвобождающимся из тучных клеток, выражены более ярко и более длительны. Кроме топоческой приуроченности, эозинофилы специализируются на повреждении определенных патогенов, прежде всего – гельминтов и простейших. В условиях эозинопении указанные инвазии протекают более агрессивно, хуже поддаются специфической терапии. Итак, эозинофилия при гельминтозах является не признаком присоединения аллергических реакций, а указывает на напряженность антигельминтного иммунитета, в котором важную роль играют тучные клетки, гистамин и эозинофилы. Особенно высокий уровень эозинофилии бывает при тканевой фазе развития гельминта, наиболее часто – при синдроме Леффлера в условиях аскаридоза («летучие» легочные эозинофильные инфильтраты, обусловленные развитием личинок аскарид). При этом основными фагоцитами, осуществляющими разрушение паразита, являются именно эозинофилы. Итак, при эозинопении может формироваться состояние иммунной недостаточности. Эозинопения при массивной гельминтной инвазии является признаком ИДЗ.

Необходимо опровергнуть несправедливое отношение многих клиницистов к значению эозинофилов в иммунном ответе. Оценка эозинофилии исключительно как патологического явления глубоко ошибочна. Так, эозинофилия является спутником любого воспалительного процесса – появляется она на поздних этапах воспаления и является признаком положительной динамики болезни («зарей выздоровления»). На ранних этапах воспаления наблюдается противоположное явление – эозинопения или даже анэозинофилия (полное отсутствие эозинофилов). Этот феномен стараются объяснить как перераспределением циркулирующих эозинофилов к очагу воспаления, так и действием глюкокортикостероидов. Уровень последних существенно возрастает в начальной фазе воспаления, которое выступает в роли стрессового фактора для организма. Таким образом, для ранней фазы иммунного ответа характерна эозинопения, а для периода реконвалесценции – эозинофилия.

Эозинофилия, безусловно, встречается также при аллергических заболеваниях (бронхиальной астме, поллинозе, atopическом дерматите), однако следует понимать, что аллергическое заболевание непосредственно не вызвано повышенным количеством эозинофилов. Наоборот, быстрое возрастание числа эозинофильных гранулоцитов приводит к регрессу ранней фазы atopической реакции, которая наиболее опасна в клиническом плане, поскольку часто сопровождается развитием неотложных состояний.

При интерпретации результатов общего анализа крови не следует забывать о конституциональных формах эозинофилий – существуют лица, у которых обычный уровень эозинофилов выше, чем среди общей популяции. При этом такие пациенты являются вполне здоровыми. Это еще раз подтверждает тезис, что результаты общего анализа крови следует оценивать в свете клинических данных.

## Базофилы

Нормальное содержание базофильных гранулоцитов в крови составляет 0,5–1,0%. Во многих лабораториях уровень базофилов не подсчитывают, поскольку для этого нужен анализ не 100–200 клеток, а, по крайней мере, 500–1000. Базофильные гранулоциты по функциональной активности соответствуют тучным клеткам. При активации эффекторного механизма, опосредованного тучными клетками, базофилы крови активируются и мигрируют в очаг воспаления, где осуществляют высвобождение гистамина и других БАВ. Функциональное сходство с тучными клетками объясняет тесное сотрудничество базофилов крови с эозинофильными гранулоцитами. Поэтому указанные показатели часто претерпевают синхронные изменения. Так, анбазофилия (полное отсутствие базофилов) является признаком ранней фазы воспалительного ответа и сочетается с анэозинофилией. Диагностическая ценность этих изменений состоит в том, что появляются они еще в продромальный период, когда клинические признаки отсутствуют или нерезко выражены. Восстановление уровня базофилов происходит в период стихания клинических проявлений, синхронно с увеличением количества эозинофилов, и является прогностически благоприятным признаком. Базофилия встречается при хроническом миелолейкозе, поэтому к определению этого показателя следует подходить очень ответственно при подозрении на гематологическое заболевание.

## Лимфоциты

Лимфоциты являются иммунокомпетентными клетками, способными специфически распознавать разнообразные патогены. Нормальное содержание лимфоцитов взрослого человека колеблется в границах 20–40%. При интерпретации уровня лимфоцитов у детей следует учитывать возрастные физиологические перемены формулы крови. Повышение уровня лимфоцитов называют лимфоцитозом, снижение – лимфопенией. Лимфоцитоз и лимфопения могут быть абсолютными и относительными.

При бактериальных инфекциях лимфоцитоз (абсолютный и относительный) характерен для второй половины иммунного ответа, который разворачивается после удачной передачи информации об антигене лимфоцитам от антиген-презентирующих клеток (макрофагов, дендритных клеток). Для ранней фазы характерен абсолютный и относительный нейтрофилез, на фоне которого наблюдается лишь абсолютный лимфоцитоз. При переходе иммунного ответа в лимфоцитарную фазу в клинической картине наблюдается стихание клинических проявлений воспаления – общих (гипертермия, интоксикация) и местных (отек, покраснение, боль, повышение локальной температуры, нарушение функ-



ции). Уменьшение проявлений воспаления на фоне возрастания уровня лимфоцитов объясняется функциональным предназначением иммунокомпетентных клеток. Лимфоцитарные реакции способствуют выработке факторов врожденной резистентности специфического механизма распознавания патогенов, вследствие чего иммунный ответ становится более прицельным и эффективным. Если смена нейтрофильной фазы на лимфоцитарную не сопровождается прогрессирующим ослаблением симптомов воспалительной реакции, это является неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку свидетельствует о том, что сформированные иммунокомпетентные клетки не в состоянии переключить иммунный ответ на специфический (адаптивный) уровень. Причина этого может скрываться как в свойствах самих лимфоцитов (качественные дефекты иммунокомпетентных клеток), так и в деятельности антиген-презентирующих клеток, поскольку некачественная антигенная презентация предоставляет недостоверную информацию о природе патогена лимфоцитам и приводит, в частности, к синтезу недостаточно специфических антител. Выяснить точную причину диссоциации клинических и лабораторных данных позволяет проведение иммунограммы.

При вирусных инфекциях нейтрофильная фаза является крайне короткой, в формуле крови преобладают лимфоциты. Таким образом, для заболевания вирусной этиологии характерен лимфоцитарный тип лейкоцитоза почти с самого начала иммунного ответа. При интерпретации данных общего анализа крови следует учитывать этиологические данные. Патологическим признаком в случае вирусных инфекций является развитие лейкопении на фоне относительного лимфоцитоза. Наиболее часто снижение уровня лимфоцитов провоцируют сами вирусные агенты в связи с наличием иммуносупрессивной активности.

Для лечения лимфопении используют различные средства – интерфероны альфа и гамма, препараты рекомбинантного интерлейкина-2 (фактора роста Т-лимфоцитов), пидотимод, в тяжелых случаях – трансплантацию костного мозга.

## Моноциты

Моноциты являются плазматическими предшественниками макрофагов – клеток, уникальных по своим свойствам. Уникальность макрофагов связана с одновременным выполнением ими функций наиболее эффективного фагоцита, мощнейшего цитотоксического агента и довольно эффективной антиген-презентирующей клетки. По качеству осуществления антигенной презентации макрофаги уступают лишь дендритным клеткам. Моноциты способны выполнять в плазме крови те же функции, что и их производные макрофаги в тканях. Нормальное процентное содержание моноцитов – 4–10%. Повышение уровня моноцитов называют моноцитозом, снижение – моноцитопенией.

Абсолютный моноцитоз наблюдается на протяжении почти всего иммунного ответа на бактериальные микроорганизмы, тем не менее, период относительного моноцитоза непродолжителен и приходится на период развернутой клинической картины болезни.

В случае внутриклеточных возбудителей (вирусы, грибы, некоторые бактерии) на протяжении иммунного ответа характерен продолжительный относительный моноцитоз. При этом относительный моноцитоз сочетается с лимфоцитарным лейкоцитозом. После стихания клинических проявлений инфекции происходит нормализация уровня моноцитов. Таким образом, устранение моноцитоза может быть критерием выздоровления. Если же после клинического выздоровления сохраняется хотя бы небольшой моноцитоз, можно с уверенностью утверждать о хронизации инфекции, неполном уничтожении инфекционного агента.

Особенно высокий моноцитоз наблюдается при болезнях, для которых характерно продуктивное воспаление (с формированием гранулем). Речь идет, прежде всего, о туберкулезе и саркоидозе. Именно макрофаги являются источником образования гигантских фагоцитирующих клеток гранулем. Моноцитопения на фоне клинической картины продуктивного воспаления является признаком серьезных иммунных нарушений.

## Скорость оседания эритроцитов

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) зависит от многих условий, прежде всего – от соотношения в сыворотке крови содержания крупных (иммуноглобулины, некоторые острофазовые протеины) и относительного мелких белков (альбуминов). При повышении содержания крупных белков относительно альбуминов СОЭ повышается и наоборот. В раннюю фазу воспаления существенно возрастает уровень острофазовых протеинов (С-реактивного белка, сывороточного амилоида А и др.), а в позднюю фазу (специфический иммунный ответ) повышается содержание антител (иммуноглобулинов). Таким образом, любой иммунный ответ приводит к изменению соотношения сывороточных белков, что проявляется повышением СОЭ.

Непосредственной причиной ускоренного оседания эритроцитов является изменение электрического заряда их мембран – его уменьшение приводит к снижению сил взаимного отталкивания одноименно заряженных эритроцитов, что способствует склеиванию красных кровяных пластинок в так называемые «монетные столбики», которые оседают на дно пробирки скорее (обладают большей массой). Механизм снижения электрического заряда эритроцитов можно объяснить следующим образом. Как известно, в условиях воспаления под влиянием соответствующих цитокинов эритроциты начинают экспрессировать адгезионные молекулы, Fc-рецепторы, рецепторы к комплементу и прочие поверхностные молекулы, что приводит к накоплению на их мембранах многих микробных и иммунных продуктов (например, иммунных комплексов). Эти молекулы имеют собственные электростатические характеристики, что отражается на величине заряда форменного элемента.

Нормальный уровень СОЭ зависит от пола и возраста пациента. У новорожденных данный показатель составляет 0–2 мм/ч и достигает уровня взрослого уже на первом году жизни. У здоровых взрослых лиц СОЭ не превышает 12 мм/ч (мужчины) и 15 мм/ч (женщины). У лиц преклонного возраста – обычно повышается и может достигать 20–25 мм/ч.

Возрастание СОЭ не всегда является патологическим признаком. К физиологическим причинам повышения СОЭ относятся



перегревание, менструация и беременность. Так, во второй половине беременности данный показатель иногда может повышаться до 60–70 мм/ч. Таким образом, результаты измерения СОЭ следует оценивать в контексте клинических данных.

Важно отметить, что повышение СОЭ при патологических состояниях не всегда связано собственно с иммунными причинами, что следует учитывать при интерпретации результатов общего анализа крови. При анемиях и разрежении крови (например, под влиянием инфузионной терапии) СОЭ может существенно повышаться, а в условиях плеторы и дегидратации – снижаться.

Однако наиболее часто повышение показателя все же обусловлено воспалительным процессом. При этом СОЭ характеризует интенсивность иммунного ответа (чем выше интенсивность, тем более высокая СОЭ), но не свидетельствует о качестве такого ответа. Это означает, что высокая СОЭ может наблюдаться и при недостаточно эффективном иммунном ответе. Например, высокая СОЭ может регистрироваться при синтезе у больного ИДЗ недостаточно специфических антител против причинных инфекционных возбудителей. Снижение СОЭ при активной бактериальной инфекции является критерием ИДЗ и свидетельствует о вялом иммунном ответе на агрессивный патоген.

Следует отметить, что СОЭ является довольно инертным показателем. На протяжении продромального и в период начальных проявлений воспаления СОЭ обычно остается нормальной. Первые признаки повышения скорости оседания эритроцитов регистрируются в середине периода развернутой клинической картины. Нормализация СОЭ не совпадает с моментом полного уничтожения инфекционного возбудителя. СОЭ может длительно сохраняться на относительно высоком уровне даже после успешного завершения иммунного ответа и потому не может быть критерием выздоровления. Данный феномен связан с продолжитель-

ным периодом существования антител. Так, IgG способны циркулировать в плазме крови около 21–23 дней.

СОЭ повышается при аутоиммунных заболеваниях. При этом СОЭ выше при тех заболеваниях, при которых аутоиммунный процесс обусловлен преимущественно синтезом аутоантител и формированием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Так, среднестатистическое СОЭ при системной красной волчанке выше, чем при ревматоидном артрите, поскольку в последнем случае больше выражены клеточные аутоиммунные механизмы.

Повышение СОЭ при опухолях можно объяснить интенсивной продукцией противоопухолевых антител, синтезом острофазовых протеинов, формированием повышенных концентраций ЦИК. Диагностическая ценность данного показателя обусловлена тем, что повышение СОЭ происходит еще в клинически асимптомный период развития неоплазии.

Возрастание СОЭ при амилоидозе внутренних органов связано со стойким повышением концентрации острофазового белка сывороточного амилоида А. Как и в случае опухолей, повышение СОЭ при амилоидозе может происходить еще в доклинический период болезни.

Вопреки своему большому общеклиническому значению, общий анализ крови все же имеет ограниченное диагностическое значение в клинической иммунологии. Связано это, прежде всего, с отсутствием показателей, которые бы характеризовали функциональную (качественную) сторону иммунных факторов. Эти недостатки можно устранить при параллельном проведении иммунограммы. Некоторые авторы включают показатели классического общего анализа крови в структуру иммунограммы и называют такую иммунограмму «современным анализом крови».

*Список литературы находится в редакции*