

The background of the slide is a 3D rendering of numerous red blood cells. The cells are depicted in various sizes and orientations, creating a sense of depth and movement. They are a vibrant red color with a slightly textured surface, set against a plain white background.

**Дифференциальный
диагноз
лейкоцитоза и
агранулоцитоза**

**подготовил: Студент 1.5.04а
группы Дубов А.А.**

Начну с клинического случая

Больной А. 38 лет

Доставлен бригадой СМП в приёмное отделение

По экстренным показаниям позднее 24х часов.

Два дня назад окружающие больного коллеги по работе отметили желтушность кожных покровов.

Диагноз госпитализации:

Острый холецистит? Механическая желтуха.

Социальный анамнез: Менеджер ООО «Ностальгия-ТВ», работа сидячего характера, отмечает стрессовый фактор работы.

Вредные привычки: курение (1 пачка в день с 15 лет), употребление алкоголя(запой с ноября 2016)

Эпидемиологический анамнез: Контакт с инфекционными больными в течении последних 3х недель отрицает, за пределы Москвы и Московской области не выезжал.

Перенесённые заболевания: ОРВИ? От декабря 2016 года, корь, краснуха, туберкулёз, гепатиты отрицает.

Хирургические операции: Не проводились

Наследственный анамнез: не отягощён.

Аллергический анамнез: не отягощён.

Физикальное исследование

Общее состояние: тяжёлое. Кожа и видимые слизистые желтушной окраски, нормальной влажности. На коже живота – множественные стрии. Рост 178 см, вес 120 кг, t 36,6.

В сознании, контактен, адекватен. Взят анализ крови на алкоголь.

Органы дыхания: В легких жестковатое везикулярное дыхание, ослабленное в нижних отделах. Хрипов нет. ЧД 16 в мин.

Система кровообращения: Сердечные тоны ясные, ритмичные. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 130\70 мм.рт.ст. Пульс 100 уд в МИН.

Система пищеварения: Язык влажный, обложен белым налётом у корня.

Живот правильной формы, увеличен в размере, не вздут, участвует в акте дыхания, равномерно всеми отделами. При пальпации живот мягкий, малоблезненный в правом подреберье, где определяется, выступающая из-под рёберной дуги на 6-7 см, плотная, с закругленным краем печень. Симптом Ортнера отрицательный. Желчный пузырь не пальпируется. Симптом Щёткина-Блюмберга – отрицательный. Свободного газа, жидкости в брюшной полости не обнаружено. Кишечные шумы выслушиваются.

Стул был накануне, обычный, газы отходят.

Per rectum: На высоте пальца патологии не выявлено. На перчатке – следы кала обычной окраски.

Мочеполовая система: без особенностей.

Предварительный диагноз: Алкогольный гепатит.

План обследования:

- Клинический анализ крови
- Клинический анализ мочи
- Биохимия крови + электролиты
- Свертываемость крови (коагулограмма)
- ЭКГ
- Rg-графия грудной клетки, брюшной полости.
- УЗИ брюшной полости, почек.
- УЗИ печени, УЗИ поджелудочной железы, УЗИ желчного пузыря, УЗИ желчных протоков, УЗИ селезёнки.
- ЭГДС
- Консультация терапевта.

Отмечалось:

- Повышение в биохимии крови всех ферментов в 3 раза, билирубина всех фракций в 10 раз.
- Снижение общего белка и фракции альбуминов
- Резкое повышение С реактивного белка и гамма-гт.
- В общем анализе крови – в динамике нарастание лейкоцитов до $77 * 10^9$
- Инструментально:

На УЗИ: Гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени.

КТ: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, кт-признаки инфаркта селезёнки.

В динамике: прогрессирует ухудшение
состояния больного и нарастание воспаления.

Не инфаркт, а абсцесс селезёнки?

К сожалению пациент
скончался

результаты вскрытия ещё не
получены

Предположительная причина
смерти : печеночно-клеточная
недостаточность

Лейкоцитоз

– состояние, характеризующееся увеличением числа лейкоцитов в единице объема крови выше нормы (более $9 \cdot 10^9/\text{л}$).

Число лейкоцитов в крови не постоянно и зависит от функционального состояния организма. Оно возрастает во второй половине дня и снижается утром, возрастает в горизонтальном и уменьшается в вертикальном положении тела.

Леонова Е. В. Чантурия А. В. Висмонт Ф. И..
Патологическая физиология системы крови, 2009

Лейкоцитозы бывают физиологические и патологические, абсолютные и относительные.

Физиологический лейкоцитоз наблюдается у здоровых новорожденных, при беременности, при физической нагрузке («миогенный»), пищеварении («пищеварительный»), при психических переживаниях («эмоциональный»), при смене часовых полюсов («акклиматизационный»). В большинстве случаев физиологический лейкоцитоз носит перераспределительный характер.

Патологические лейкоцитозы имеют различную этиологию и встречаются при различных патологических процессах и заболеваниях. Они всегда вторичны по отношению к первичному заболеванию и не постоянны

Механизмы

1. Усиление нормального лейкопоза под влиянием лейкопоэтинов (истинные, абсолютные лейкоцитозы). Это бывает при инфекциях, гнойно-септических процессах, при асептическом воспалении (аллергические реакции, аутоиммунные болезни, ожог, отморожение, травма, инфаркт миокарда), кровотечениях, отравлениях, при облучении.
2. Перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле (ложные, относительные лейкоцитозы). Может наблюдаться при травматическом, анафилактическом шоке (увеличивается число лейкоцитов в крови микрососудов легких, печени, стенках кишечника), значительной физической нагрузке, при скоплении большого числа зрелых лейкоцитов в каком-либо органе и отсутствии признаков гиперплазии лейкопоэтической ткани, сохранении нормального числа лейкоцитов в крови.
Это явление носит временный характер и не сопровождается увеличением молодых форм лейкоцитов.
3. Гиперпродукция лейкоцитов при опухолевом поражении гемопоэтической ткани (лейкозах) является результатом увеличения общего числа лейкоцитов за счет активации пролиферации опухолевых клеток и стимуляции деления и созревания нормальных лейкоцитов вследствие появления в организме опухолевых антигенов.
4. Гемоконцентрация. Её обуславливает гипогидратация организма с развитием гиповолемии (повторная рвота, диарея, полиурия). При общем нормальном количестве лейкоцитов содержание их в единице объема крови увеличено; повышено также и количество других форменных элементов крови.

По морфологическим признакам различают:

- нейтрофильный,
- эозинофильный,
- базофильный лейкоцитозы,
- лимфоцитоз и
- моноцитоз.

Лейкоциты



Нейтрофилы

Нейтрофилы – самая большая группа лейкоцитов (50 – 75%). Продолжительность их жизни около 15 дней.

Нейтрофилы являются наиболее мощными из всех лейкоцитов ферментообразователями.

Они:

- секретируют в окружающую среду лизосомные катионные белки и гистоны; продуцируют интерферон, осуществляя тем самым противовирусное действие;
- синтезируют фермент ацил-оксиацилгидролазу, разрушающую липид А – компонент эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры;
- участвуют в процессах гемостаза, входят в состав белого тромба, выделяют прекалликреин и фактор активации тромбоцитов, способствуют включению последних в этот процесс;
- транспортируют витамин В12, связывают белок; его концентрация в сыворотке повышается при миелолейкозах и снижается при нейтропении;
- вырабатывают нейтрофильный кейлон, ингибирующий их собственную пролиферацию, поэтому их гибель в очаге воспаления в определенной степени стимулирует и повышение их продукции в костном мозге;
- являются важнейшими микрофагами, очищают очаг воспаления, от микробов и продуктов распада;
- выходят в большом количестве из костного мозга в периферическую кровь под влиянием медиаторов воспаления – ИЛ-1; ИЛ-8; ФНО- α ; КСФ;

Различают следующие разновидности нейтрофильного лейкоцитоза.

1. Без ядерного сдвига – увеличение в крови количества зрелых сегментоядерных нейтрофилов на фоне общего лейкоцитоза.

2. С гипорегенеративным ядерным сдвигом влево (простой) – увеличение содержания палочкоядерных нейтрофилов (свыше 5%) на фоне умеренного нейтрофильного лейкоцитоза. Лейкоцитарная формула остается сбалансированной (в ней в достаточном абсолютном количестве представлены другие гранулоциты и агранулоциты); наблюдается при лёгком течении ряда интоксикаций и воспалений.

3. С регенеративным ядерным сдвигом влево – на фоне нейтрофилии и увеличенного содержания палочкоядерных форм обнаруживаются метамиелоциты (юные) при сохранении между формами нормального процентного соотношения; общее количество лейкоцитов, как правило, увеличено; эта форма отражает более глубокую стимуляцию миелопоэза, но с сохранением ресурсов для дальнейшей стимуляции, возникает при гнойно-септических процессах. Прогноз благоприятный.

4. С гиперрегенеративным ядерным сдвигом влево, характеризуется появлением миелоцитов, отдельных промиелоцитов и миелобластов – крайняя степень напряжения гранулопоэза, тревожный показатель, указывающий на длительное течение септических заболеваний.

5. С дегенеративным ядерным сдвигом влево – нарастание числа палочкоядерных нейтрофилов без сопутствующего увеличения юных форм; отражает угнетение гранулоцитопоэза после его предшествующей стимуляции; является неблагоприятным признаком, свидетельствует о наступающем истощении функции костного мозга; общее число лейкоцитов может соответствовать нижней границе нормы или даже умеренной лейкопении.

6. С регенеративно-дегенеративным сдвигом влево – нарастание числа палочкоядерных гранулоцитов, метамиелоцитов, миелоцитов с признаками дегенерации (пикноз ядер, токсогенная зернистость, вакуолизация цитоплазмы и др.); является показателем угнетения функциональной активности костного мозга, может иметь место при тяжелом течении инфекционных заболеваний, эндогенной интоксикации и т.д.

Описанные сдвиги лейкоцитарной формулы влево могут представлять собой последовательные стадии в динамике развития инфекций (чаще гнойной) у одного больного от возрастающей стимуляции гранулоцитопоэза (очаговое поражение) до последующего исчерпания ресурсов регенерации и перехода в дегенерацию (при сепсисе).

7. Ядерный сдвиг нейтрофилов вправо – появление в крови большого количества полисегментированных (свыше 5 сегментов в ядре) нейтрофилов на фоне уменьшения или исчезновения молодых клеток; отражает картину крови, имеющую место при первичном угнетении гранулоцитопоэза без предшествующей этому стимуляции; развивается при лучевой болезни, болезни Аддисона – Бирмера, цинге, фолиевом дефиците.

Эозинофилы

Количество эозинофилов в соответствии с лейкоцитарной формулой составляет 2-5%. Они функционируют главным образом в тканях; их соотношение в крови и численность в тканях 1: 100.

Процесс продуцирования эозинофилов и их выхода в кровь стимулируются цитокинами ИЛ-5 и ИЛ-3. Гранулы эозинофилов человека содержат:

– миелопероксидазу (оказывает токсическое действие на паразитов);

– катионные белки, в частности, эозинофильный катионный белок (не обладает бактерицидной активностью, но способствует сокращению гладких мышц); является основным белком эозинофилов, оказывает паразитоцидное действие;

– α -глюкоронидазу; кислую β -глицерофосфатазу;

– противовоспалительные медиаторы (снижают интенсивность гиперерического воспаления и аллергии); фосфатазы (разрушают фактор активации тромбоцитов); гистаминазу (инактивирует гистамин); арилсульфатазу (разрушает лейкотриены) и др.

Эозинофилы способны к хемотаксису и фагоцитозу. Их фагоцитарная активность проявляется в отношении иммунных комплексов и паразитов, они играют защитную роль в противогельминтном иммунитете.

Эозинофильная пероксидаза оказывает цитотоксическое действие на гельминтов.

Кроме того, эозинофилы выбрасывают плазминоген, тем самым, участвуя в процессе фибринолиза.

Эозинофилия развивается при:

– аллергических процессах (бронхиальная астма, сенная лихорадка, поллинозы, атонический дерматит, отек Квинке, крапивница, лекарственный анафилактический синдром);

– паразитарных и глистных заболеваниях (трихинеллез, аскаридоз, эхинококкоз, дифиллоботриоз, цистицеркоз, лямблиоз, чесотка, филяриатозы);

– инфекциях – период реконвалесценции – «розовая заря выздоровления» (скарлатина, болезнь кошачьих царапин, безлихорадочные формы туберкулеза, тонзиллогенная инфекция);

– иммунопатологических заболеваниях (грибковый аллергический альвеолит, бронхолегочный аспергиллез, отравление лизолом и другие астмаподобные синдромы, развивающиеся в ответ на пенициллин, сульфаниламиды и другие медикаменты, буллезная пузырьчатка, ревматоидный артрит);

– иммунодефицитных состояниях (изолированный дефицит IgA, пневмоцистная пневмония, кокцидиомикоз);

– эндокринопатиях (первичный гипокортицизм, болезнь Аддисона, пангипопитуитаризм);

– хронических кожных болезнях (псориаз, ихтиоз, разноцветный лишай, рецидивирующий гранулематозный дерматит);

– лейкозах и других неоплазмах (см. далее);

– изолированной семейной эозинофилии и наследственном мастоцитозе.

Базофилы

На долю базофилов приходится 0-1% в лейкоцитарной формуле. Они, как и эозинофилы, выполняют дезинтоксикационную функцию.

Первичные гранулы базофилов крупные, окружены мембраной, идентичной плазматической мембране. Мембрана гранул, как и плазматическая мембрана базофилов обладает высокой активностью фосфолипаз и липооксигеназы, поэтому базофилы являются важным источником лейкотриенов (лейкотриен В₄ продуцируется только базофилами).

Гранулы базофилов содержат пероксидазу, гепарин и другие кислые сульфатированные гликозаминогликаны; гистамин, калликреин, фактор хемотаксиса эозинофилов, фактор активации тромбоцитов.

Гепарин базофилов препятствует свёртыванию крови в очаге воспаления, а гистамин расширяет капилляры, способствуя рассасыванию и заживлению.

Базофилия бывает

- при анафилактических, аллергических реакциях,
- при аутоиммунных заболеваниях (неспецифический язвенный колит, коллагенозы),
- некоторых гельминтозах (анкилостомидоз);
- ряде аутоиммунных эндокринопатий (микседема, тиреоидит, сахарный диабет первого типа), миелопролиферативных болезнях (эритремия, тромбоцитемия, миелоидная метаплазия, хронический миелолейкоз),
- гемофилии,
- пролиферативной фазе острого воспаления,
- вирусных заболеваниях (ветрянка, грипп),
- хронических инфекциях (туберкулез),
- дефиците железа в организме,
- при раке.
- Она может быть и у здоровых женщин в период лактации и в начале менструации, и у лиц, перенесших спленэктомию.

Моноциты

Поступившие из кровяного русла в ткани моноциты представляют собой макрофаги (гистиоциты соединительной ткани, купферовские клетки печени, альвеолярные макрофаги, свободные и фиксированные макрофаги селезёнки, костного мозга, лимфоузлов, перитонеальные макрофаги, плевральные макрофаги, остеокласт, клетки микроглии нервной системы).

Кроме фагоцитоза, моноциты выполняют секреторную и синтетическую функцию. Они синтезируют и выделяют ряд «медиаторов» воспаления: интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), интерферон- γ , ФНО- α , факторы ангиогенеза, роста фибробластов, ряд прокоагулянтов, белков системы комплемента и др.

Увеличение количества моноцитов в крови: относительное (более 8%, а для детей раннего возраста выше 10%) или абсолютное (выше $0,800 \cdot 10^9/\text{л}$ – у детей $0,720 \cdot 10^9/\text{л}$ – у взрослых) – моноцитоз

Основными этиологическими факторами моноцитоза являются:

- бактериемия и инфекционное воспаление, вызванное возбудителями, фагоцитируемыми, главным образом, моноцитами (микобактериоз, бруцеллез, сифилис, брюшной тиф, сап, протозойные инфекции – амебиаз, лейшманиоз, токсоплазмоз; оспа, сыпной тиф, корь, малярия);
- диссеминированный туберкулез, проказа.

С лимфомоноцитарной реакцией протекают сифилис, туберкулез, гистоплазмоз, малярия, трипаносомозы (сонная болезнь).

Неинфекционными причинами моноцитоза являются: неспецифический язвенный колит, хронический гранулематозный колит, некоторые формы аутоиммунного тиреоидита, иммунопатологического цирроза печени. С моноцитозом протекают ряд гемобластозов (хронический миелолейкоз, лимфогранулематоз, острый миелоидный лейкоз подтипов М4 и М5). Моноцитоз имеет место при врожденной нейтропении, состоянии регенерации костного мозга после его подавления, а также при действии некоторых лекарственных препаратов.

Лимфоциты

Различают В-, Т- и НК – лимфоциты. В периферической крови имеется сборная группа (нулевые – ни Т-, ни В-лимфоциты), не имеющие признаков Т- и В-лимфоцитов (незрелые лимфоциты, которые еще не коммитированы в В- или Т-линию).

В-лимфоциты дифференцируются в костном мозге, являются предшественниками плазмоцитов – антителопродуцентов. Они отвечают за биосинтез антител. Популяция В-лимфоцитов сравнительно недолговечна. Эти клетки живут не более 10 дней (если не активируются). Т-лимфоциты, образуются из стволовых клеток костного мозга, дифференцируются в тимусе в результате чего формируются зрелые функционально полноценные Т-клетки, осуществляющие клеточный иммунитет. Важное значение в стимуляции их роста и созревания имеют цитокины ИЛ-2; ИЛ-3; ИЛ-4.

Состояние, характеризующееся увеличением количества лимфоцитов в крови – абсолютного (более $5000 \cdot 10^9/\text{л}$) или относительного (свыше 40%) – лимфоцитоз

Физиологический лимфоцитоз наблюдается на 4 – 5-ый день после рождения (по количеству лимфоциты преобладают над гранулоцитами – «первый перекрест») и продолжается до 4-5 лет, когда происходит выравнивание относительного содержания лимфоцитов и нейтрофилов на уровне 40 – 45% («второй перекрест»).

Относительный лимфоцитоз может сохраняться до 8-10 лет. Он затягивается при железодефиците, рахите, гипотрофии. У дошкольников число лейкоцитов в норме не превышает $9000 \cdot 10^9/\text{л}$, у детей школьного возраста – $7200 \cdot 10^9/\text{л}$.

Патологический лимфоцитоз обуславливается иммунным ответом на инфекционный или неинфекционный антиген либо иммуностимулятор. Наблюдается при вирусных инфекциях (герпес, ветряная оспа, свинка, коклюш, опоясывающий лишай, вирусный гепатит и др.) а так же при невирусных (болезнь «кошачьих царапин» – доброкачественный лимфоретикулёз, листериоз, токсоплазмоз), а также при хронически протекающих инфекциях (туберкулёз, сифилис), при некоторых эндокринопатиях (тиреозидизм, микседема, евнухоидизм, акромегалия), при неврастении и других заболеваниях центральной нервной системы, при алиментарной дистрофии. Лекарственные лимфоцитозы могут возникнуть при приеме ПАСКа, новарсенола, атофана и др. Относительный лимфоцитоз отмечается при брюшном тифе, гриппе, иммунном агранулоцитозе, преимущественно углеводном питании.

Агранулоцитоз

Агранулоцитоз - клинико-гематологический синдром, описанный впервые в 1922 году Шульцом.

Агранулоцитоз был описан как реакция на амидопирин.

Данное состояние характеризуется полным или практически полным исчезновением нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови (1.2 - 1.7 тысячи) и инфекционными осложнениями. Смертность составляет от 3 до 36%.

Частота встречаемости 1 на 1200 человек.

Интересно отметить, что агранулоцитоз чаще болеют женщины, старше 40 лет.

Этиология.

- медикаменты (60%).

Агранулоцитоз могут вызвать примерно 300 препаратов. Чаще всего вызывает развитие агранулоцитоза:

-пиразолоновый ряд ненаркотических анальгетиков (анальгин, бисептол и др.). данные препараты вызывают агранулоцитоз гаптенового генеза.

Необходимо учитывать, что агранулоцитоз развивается независимо от дозы препарата.

- сульфаниламиды и антибиотики
- противотуберкулезные препараты
- снотворные
- транквилизаторы
- вакцины
- цитостатики.

Однако при приеме цитостатиков мы ожидаем развитие агранулоцитоза, который является закономерной реакцией на данную терапию. Эффект от цитостатической терапии напрямую связан с дозой.

- химические вещества (бензин, бензол, алкоголь)
- вирусные инфекции (гепатиты, грипп, инфекционный мононуклеоз). Кроме того инфекция протекает с аллергическим компонентом и является предрасполагающим фактором к развитию агранулоцитоза.
- идиопатический (нет явной причины).

Дифференциальный диагноз (агранулоцитоз, апластическая анемия, лейкомоидные реакции).

Острый Лейкоз:

общий анализ крови: признаки анемии, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, увеличение СОЭ; количество лейкоцитов нормальное, пониженное (алейкемический вариант) или повышенное (лейкемический вариант); обнаруживаются бласты; лейкокемический провал - в лейкоцитарной формуле представлены самые молодые и зрелые формы гранулоцитов с отсутствием переходных форм; отсутствие эозинофилов и базофилов.

Миелограмма: сокращение красного и тромбоцитарного ростков кроветворения, бластные клетки составляют от 20 до 90 %.

Агранулоцитоз

- Общий анализ крови: увеличение СОЭ, лейкопения, нейтропения вплоть до полного исчезновения гранулоцитов, относительный лимфоцитоз, появление плазматических клеток.

Исследование костного мозга: уменьшение общего количества миелокариоцитов нарушение созревания гранулоцитов на различных стадиях их развития, увеличение количества плазматических клеток.

Общий анализ мочи: протеинурия (преходящая), цилиндрурия.

БАК: увеличение содержания гаммаглобулинов, сиаловых кислот, фибрина, серомукоида.

Апластическая Анемия

- Общий анализ крови: панцитопения, анемия (чаще нормохромной, реже (20–22%) – гиперхромной) тромбоцитопения, лейкопения (снижения количества гранулоцитов с относительным лимфоцитозом), увеличение СОЭ.

Миелограмма: резкое уменьшение количества клеток всех трех ростков кроветворения (опустошение костного мозга, малая его клеточность).

Трепанобиопсия: жировой костный мозг, малоклеточные очаги кроветворения.

Лейкемоидная Реакция

Эозинофильный тип. В крови - огромное количество эозинофилов.

Лимфоцитарный тип. Проявляется увеличением количества лимфоцитов выше $4 \cdot 10^9/\text{л}$ (4000/мкл), у детей больше $9 \cdot 10^9/\text{л}$. Общая картина данного типа похожа на хронический лимфолейкоз.

Миелоидный тип. В крови - значительное количество промиелоцитов, имеющих обильную зернистость, отсутствие клеточного атипизма, выраженный геморрагический синдром, полиморфная зернистость, анемия, тромбоцитопения.