

Н.Т. Вату́тин^{1,2}, Е.В. Ещенко*¹¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра внутренней медицины № 1, г. Донецк, Украина² Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, Украина

ЛИМФОПЕНИЯ: ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ

N.T. Vatutin^{1,2}, Y.V. Yeshchenko*¹¹ M. Gorky Donetsk National Medical University, Department of Internal Medicine № 1, Donetsk, Ukraine² Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Ukraine

LYMPHOPENIA: THE MAIN CAUSES

Резюме

В обзоре представлены современные данные литературы об основных причинах развития лимфопении. Описаны наследственные иммунодефицитные состояния, инфекционные и аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, лекарственные препараты и другая патология, при которой наблюдается снижение уровня лимфоцитов.

Ключевые слова: лимфопения, причины развития.

Abstract

This review presents recent data on the main causes of lymphopenia. Hereditary immunodeficiency, infectious and autoimmune diseases, malignant tumors, medications, and other conditions when the level of lymphocytes decreases are reviewed.

Key words: lymphopenia, causes.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-22-27

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита

На долю лимфоцитов приходится 18-40% всех лейкоцитов крови (у детей — до 50%). Лимфоциты относятся к функциональным элементам специфической иммунной системы, защищающей организм от внешних патогенных факторов и уничтожающей измененные (к примеру, опухолевые) клетки самого организма [2].

По морфологическим, функциональным и химическим особенностям выделяют три основных типа лимфоцитов: В-лимфоциты (В-клетки, от *bursa fabricii* птиц, где они впервые были обнаружены), Т-лимфоциты (Т-клетки, от лат. *thymus* — тимус) и нулевые клетки.

Система В-лимфоцитов (около 15% всех лимфоцитов) обеспечивает гуморальный иммунный ответ путем выделения специфических (при этом В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки) или моноклональных антител (при этом В-лимфоциты превращаются в В-клетки памяти).

Система Т-лимфоцитов (70-80% всех лимфоцитов крови) ответственна за клеточный иммунный ответ. Она включает в себя:

- Т-лимфокиновые клетки, выделяющие лимфокины — гормональные вещества, активизирующие макрофаги и стволовые клетки;
- Т-хелперы/индукторы, секретирующие интерлейкин-2, влияющий на дифференцировку Т-клеток;
- Т-хелперы, высвобождающие факторы роста В-клеток, которые способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в антителопродуцирующие плазматические клетки;
- Т-киллеры, уничтожающие клетки, несущие антигены;
- Т-супрессоры, предупреждающие чрезмерные иммунные реакции путём торможения активности В — и Т-лимфоцитов.

Нулевые клетки (примерно 10% лимфоцитов) нельзя с определенностью отнести ни к В-, ни к Т-системе. Интересно, что одна из разновидностей нулевых кле-

*Контакты. E-mail: doljenko@mail.ru. Телефон: (38050) 690-21-74

ток (так называемые естественные клетки — киллеры) способна уничтожать злокачественные клетки.

Состояние, при котором число лимфоцитов в крови уменьшается, называется **лимфопенией (лимфоцитопенией)**. Различают относительную и абсолютную лимфопению. Относительная лимфопения — это снижение процентного содержания лимфоцитов в лейкоформуле при нормальном уровне общего количества лимфоцитов в крови. Абсолютная лимфопения — это снижение общего количества лимфоцитов в крови.

Сама по себе лимфопения может быть бессимптомной или иметь целый ряд проявлений, таких как гипоплазия миндалин лимфоузлов и крупных групп лимфатических коллекторов, изменения со стороны кожи (изъязвления и эрозии). Длительное течение лимфопении повышает риск развития заболеваний инфекционного генеза. Кроме того, продолжительно существующее снижение лимфоцитов приводит к активации оппортунистических инфекций и становится основой для развития злокачественных новообразований и аутоиммунной патологии.

Диагностика лимфопении проста, для ее выявления достаточно выполнить общий клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. Однако большую значимость имеет определение причины снижения лимфоцитов, поскольку в большинстве случаев адекватная этиотропная терапия основного заболевания приводит к нормализации клеточного состава периферической крови. Лимфопения может возникать при целом ряде заболеваний и патологических состояний, краткий обзор которых представлен далее. Знание возможных причин снижения лимфоцитов крови позволяет врачу наметить основные направления диагностических и лечебных мероприятий.

К основным причинам развития лимфопении относят угнетение лимфоцитопоэза, ускоренную гибель лимфоцитов, нарушение их миграции или сочетание этих факторов.

Лимфопения при наследственных иммунодефицитах

Лимфопения характерна для целого ряда врожденных иммунодефицитных заболеваний. Одним из них является наследственно обусловленный тяжелый комбинированный иммунодефицит [22]. На сегодняшний день установлено, что развитию этой патологии способствуют мутации в генах IL2RG, ARTEMIS, RAG1, RAG2, ADA, CD45, JAK3 и IL7R. При тяжелом комбинированном иммунодефиците наблюдается снижение количества Т- лимфоцитов, глубокое угнетение клеточного и гуморального им-

мунитета, а в некоторых случаях — снижение количества и нарушение функции естественных киллеров. У детей, страдающих этим заболеванием, в течение первых 6 месяцев жизни развиваются тяжелые бактериальные и вирусные инфекции. Чаще всего такие пациенты не доживают до года без соответствующего лечения (трансплантации гемопоэтических стволовых клеток). Поэтому особое внимание следует уделять раннему выявлению заболевания у новорожденных.

Выраженный Т-клеточный дефицит наблюдается при синдроме Ди Джорджи, возникающем вследствие делеции 22q11.2 хромосомы [29]. Это врожденное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, кроме развития гипопаратиреоза и врожденных аномалий крупных сосудов и сердца (дефекты аорты, тетрада Фалло), характеризуется гипоплазией тимуса, приводящей к резкому снижению популяции Т-лимфоцитов. Поскольку функционирование В-лимфоцитов у человека в основном является Т-зависимым, Т-клеточная недостаточность сопровождается также и гуморальным иммунодефицитом.

Недоразвитие тимуса во время эмбриогенеза с нарушением процессов Т-клеточной дифференцировки и развитием лимфопении характерно и для синдрома Незелофа, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Недостаточность Т-лимфоцитов обуславливает повышенную чувствительность организма к вирусным и грибковым инфекциям, предупреждение которых основано на реакциях клеточного иммунитета.

Лимфопения выявляется также при синдроме Вискотта-Одрича, редкого наследственного X-сцепленного рецессивного заболевания, характеризующегося наличием экземы, тромбоцитопенией и иммунодефицита.

Снижение количества лимфоцитов определяется у пациентов с синдромом Луи-Бара, проявляющимся мозжечковой атаксией, телеангиэктазиями и недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета.

Лимфопения вследствие ускоренной гибели лимфоцитов

Инфекции

Ускоренная гибель лимфоцитов наблюдается при различных инфекциях, как вирусных, так и бактериальных. В первую очередь, лимфопения развивается под воздействием лимфотропных вирусов. Наиболее распространенным из них считается вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающий ВИЧ-инфекцию, в последней стадии которой формируется синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Основ-

ной мишенью вируса являются обнаруживаемые на поверхности Т-лимфоцитов (хелперов) CD4 (CD — от англ. *cluster of differentiation, cluster designation* — кластер дифференцировки) рецепторы, связываясь с которыми, вирус проникает в клетку, где активно размножается и приводит к ее гибели [28]. Снижению числа CD4 Т-лимфоцитов в крови способствует как прямое повреждение клеток ВИЧ, так и ускоренная их гибель вследствие активации процессов апоптоза и аутоиммунного поражения. Прогрессирующий иммунодефицит, обусловленный ВИЧ-инфекцией, коррелирует со снижением количества и активности Т-хелперов и предрасполагает к развитию оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований. Современная антиретровирусная терапия может замедлить развитие болезни путем предотвращения репликации вируса и, следовательно, уменьшения количества вирусов («вирусной нагрузки») в крови инфицированного человека.

К лимфотропным относится и вирус кори (семейство парамиксовирусов), который, попадая в организм человека, приводит к гибели преимущественно CD45RA⁺ Т- и фолликулярных В-лимфоцитов, развитию лимфопении и снижению клеточного иммунитета. Иммуносупрессия при кори может сохраняться в течение нескольких недель и даже месяцев после острой стадии заболевания. Предполагают [42], что вирус кори поражает клетки иммунологической памяти, вызывая тем самым временную «иммунную амнезию».

Респираторный синцитиальный вирус, еще один представитель семейства парамиксовирусов, вызывающий развитие инфекций дыхательных путей у детей младшего возраста и бронхоолита у грудных, также приводит к ускоренной гибели лимфоцитов вследствие активации апоптоза [31]. При этом степень лимфопении обычно коррелирует с тяжестью состояния ребенка.

Лимфопения является ранним лабораторным проявлением при гриппе у взрослых, особенно в случае тяжелого развития заболевания. В частности, снижение количества лимфоцитов описано при инфицировании такими вариантами вируса гриппа А, как свиной (H1N1) и птичий (H5N1, H7N9) [14, 23, 34, 44].

Лимфопения была выявлена и у 77% больных тяжелым острым респираторным синдромом (severe acute respiratory syndrome, SARS, атипичная пневмония), возбудителем которого является коронавирус [42]. Механизмы снижения числа лимфоцитов при этой инфекции до конца не изучены. Предполагается, что их апоптоз и некроз связаны не с прямым повреждающим действием вируса, а возникают вследствие интенсивного «цитокинового шторма» [9]. Лимфопения наблюдается и при ряде других вирусных инфекций, парвовирусных, герпеса, гепатита.

Что же касается заболеваний бактериальной природы, снижение лимфоцитов было выявлено при лептоспирозе, эрлихиозе, брюшном тифе, легионеллезе [5, 10, 21, 35]. Кроме того, лимфопения характерна и для такой широко распространенной инфекции, как туберкулез [3]. При этом заболевании отмечается снижение CD4 и CD8 лимфоцитов, более выраженное при диссеминированных формах. Интересен тот факт, что после успешного проведения противотуберкулезного лечения уровень лимфоцитов постепенно нормализуется.

Массивная гибель лимфоцитов характерна для сепсиса. Снижение числа В- и Т-лимфоцитов в периферической крови объясняется активацией апоптоза вследствие цитокин-индуцированного высвобождения кортикостероидов [48]. Согласно данным de Jager С.Р. и соавт. [44] абсолютная лимфопения является надежным предиктором бактериемии у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии и может быть использована при прогнозировании развития инфекций.

Аутоиммунные заболевания

Лимфопения часто наблюдается при аутоиммунных заболеваниях [45]. Согласно классификации Американской Коллегии Ревматологов, снижение уровня лимфоцитов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, выявляемое у пациента не менее двух раз, является одним из диагностических критериев системной красной волчанки [37]. При этой патологии лимфопения определяется в 20–81% случаев [7]. Установлено, что снижается уровень как Т-, так и В-лимфоцитов, при этом содержание натуральных киллеров увеличивается. У 36–90% больных системной красной волчанкой выявляются антилимфоцитарные антитела, однако их патогенетическая роль остается не достаточно ясной, как и целесообразность рутинного определения в клинической практике [17]. Вероятной причиной развития лимфопении при системной красной волчанке считается снижение экспрессии комплемент-регулирующих протеинов CD55 и CD59, что приводит к повышению чувствительности лимфоцитов к комплемент-опосредованному цитолизу [16].

Лимфопения может выявляться и у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, при этом отмечается снижение пула Т-лимфоцитов (CD4). В последнее время все больше данных указывает на то, что возможной причиной лимфопении при ревматоидном артрите является дефицит ДНК-восстанавливающих энзимов, что повышает чувствительность Т-лимфоцитов к апоптозу [33].

Снижение количества лимфоцитов отмечается примерно у трети больных синдромом Шегрена [4, 30], а тяжесть лимфопении коррелирует с на-

личием антилимфоцитарных (анти-CD4) антител у этих пациентов. Кроме того, лимфопения наблюдается и при таких аутоиммунных заболеваниях, как болезнь Крона [38], рассеянный склероз [19], сахарный диабет 1 типа [45], гранулематоз Вегенера [20], артериит Такаясу [32] и иные системные васкулиты [8].

Другие заболевания

Лимфопения часто выявляется у пациентов с хронической почечной недостаточностью, особенно в терминальной ее стадии [40]. Основной причиной снижения количества лимфоцитов при этой патологии считается их ускоренная гибель вследствие активации процессов апоптоза [13, 43]. В последнее время появились данные о том, что определенную роль в развитии лимфопении при уремии может играть нарушение созревания и дифференцировки В-лимфоцитов [27].

Массивные ожоги также могут быть причиной снижения количества лимфоцитов в периферической крови [6]. Их гибель, вероятно, обусловлена повышением функции надпочечников в ответ на стрессовое состояние.

Снижение количества лимфоцитов в периферической крови выявляется более чем у половины больных, страдающих саркоидозом [36]. Этиология этого хронического мультисистемного заболевания неизвестна. Возможной причиной лимфопении при саркоидозе считается замещение лимфоидной ткани гранулемами.

Лимфопения, обусловленная потерей лимфоцитов

Лимфопения, связанная с лимфореей (истечением лимфы на поверхность или в полости тела), может развиваться при повреждении крупных лимфатических протоков грудной и брюшной полости в результате травм (переломы ребер, ключиц, ранения шеи, груди, живота), оперативных вмешательств (торакальных, кардиохирургических, абдоминальных, спинальных), диагностических процедур и манипуляций (транслюмбальной артериографии, катетеризации подключичной вены или левых отделов сердца) [25, 26, 39].

Нетравматическое повреждение и нарушение целостности крупных лимфатических сосудов (чаще грудного протока) вследствие доброкачественных и злокачественных новообразований, воспалительной инфильтрации и врожденных аномалий развития стенки лимфатических сосудов с последующей массивной лимфореей также приводит к потере лимфоцитов и развитию лимфопении [40].

Причиной лимфопении может быть первичная кишечная лимфангиэктазия (идиопатическая гипопроотеинемия, экссудативная гипопроотеинемическая энтеропатия (болезнь Вальдмана) [41]. Это заболевание характеризуется гипоплазией и расширением лимфатических сосудов слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к их разрыву, истечению лимфы в просвет кишки и значительной потере белка и лимфоцитов [15]. Распространенность первичной кишечной лимфангиэктазии точно неизвестна, поскольку заболевание может протекать бессимптомно. Чаще эта патология выявляется у детей и лиц молодого возраста, хотя иногда может впервые проявляться и у пожилых. Вначале заболевание протекает латентно, так как потеря белка компенсируется усилением белково-синтетической функции печени. Однако в последующем прогрессирует гипопроотеинемия, появляются периферические и полостные отеки, развивается синдром мальабсорбции и снижается количество лимфоцитов в крови.

Лимфопения при злокачественных опухолях

Известно, что лимфопения развивается при различных злокачественных новообразованиях. В первую очередь, это касается онко-гематологической патологии. Так, она часто наблюдается при лимфогранулематозе, В-клеточных и Т-клеточных лимфомах, причем установлено [24], что пациенты, у которых снижено количество лимфоцитов в периферической крови, имеют более неблагоприятный прогноз.

Снижение количества лимфоцитов описано при раке щитовидной железы, молочной железы и прямой кишки [1]. При этом наличие лимфопении также значительно снижает выживаемость таких пациентов. Однако причины лимфопении, ее механизмы и особенности при злокачественных опухолях различной локализации, пока изучены недостаточно.

Лимфопения, связанная с лекарственными препаратами

Целый ряд лекарственных средств способен угнетать лимфопоэз, либо ускорять гибель лимфоцитов. Так, развитию лимфопении может способствовать применение глюкокортикоидов. Препараты этой группы нарушают процессы миграции Т-лимфоцитов, при этом увеличивается переход клеток в ткани из циркуляторного русла, угнетается их выход из лимфоидных тканей и активируется апоптоз. Что касается В-лимфоцитов, то влияние глюкокортикоидов на них менее выражено. Длительное назначение препаратов этой группы может приводить и к снижению уровня циркулирующих IgG.

Антиметаболические химиотерапевтические препараты, такие как метотрексат, азатиоприн, 6-меркаптопурин, уменьшают количество как лимфоцитов, так и нейтрофилов. В отличие от них, циклофосфамид — цитостатический препарат алкилирующего действия — обладает выраженным иммуносупрессивным действием с преимущественным угнетением активности В-лимфоцитов.

Аналоги пуриновых нуклеотидов (флударабин, кладрибин, неларабин, клофарабин), угнетая синтез и репарацию ДНК, вызывают тяжелую лимфопению, которая может сохраняться в течение нескольких лет после прекращения лечения.

Длительное выраженное снижение количества лимфоцитов может возникать и в результате действия моноклональных и поликлональных антилимфоцитарных антител, часто используемых в клинической практике в последние годы. Так, алемтузумаб способствует уменьшению как Т-, так и В-лимфоцитов, даклизумаб и базиликсимаб более выражено снижает количество Т-клеток, а ритуксимаб инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток.

Лимфопения может развиваться под воздействием ионизирующей радиации. При этом уменьшение количества лимфоцитов значительно опережает темп снижения содержания других клеток крови. Так, после большой дозы облучения лимфопения может выявляться уже в течение первых суток.

Идиопатическая CD4 лимфопения

В случае снижения количества CD4 Т-лимфоцитов менее 300 клеток в мм³ или менее 20% от общего числа Т-лимфоцитов, определяемое более одного раза, при отсутствии альтернативных причин (ВИЧ-инфекции, других иммунодефицитных состояний, лекарственно обусловленного снижения Т-лимфоцитов) диагностируется идиопатическая CD4 лимфопения [46]. Этот синдром, впервые описанный в 1992 г., считается достаточно редким состоянием и чаще всего выявляется после присоединения оппортунистической инфекции. При идиопатической CD4 лимфопении возможно развитие аутоиммунных заболеваний, лимфом и других опухолей. Патогенез, клиническое течение, подходы к лечению и прогноз при этой патологии пока остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что лимфопения — тревожный симптом многих заболеваний и состояний, требует от врача тщательного анализа клинической ситуации с целью своевременного выявления и устранения её причины.

Список литературы:

1. Барсуков В.Ю., Чеснокова Н.П., Зяблов Е.В., Селезнева Т.Д. Рак щитовидной железы: патофизиологические и клинические аспекты. М.: Акад. Естествознания. 2012; 104 с.
2. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Склинная Е.В. и соавт. Гематология. Донецк: Каштан, 2012; 346 с.
3. Al-Aska A., Al-Anazi A.R., Al-Subaei S.S. et al. CD4+ T-lymphopenia in HIV negative tuberculous patients at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Eur. J. Med. Res.* 2011; 16(6): 285-288.
4. Aoki A., Ohno S., Ueda A. et al. Hematological abnormalities of primary Sjogren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2000; 23(2): 124-128.
5. Bakken J.S., Agüero-Rosenfeld M.E., Tilden R.L. et al. Serial measurements of hematologic counts during the active phase of human granulocytic ehrlichiosis. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32(6): 862-870.
6. Barlow Y. T lymphocytes and immunosuppression in the burned patient: a review. *Burns.* 1994; 20(6): 487-490.
7. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol. J.* 2013; 7: 87-95.
8. Bordin G., Ballaré M., Paglino S. et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia and systemic vasculitis. *J. Intern. Med.* 1996; 240(1): 37-41.
9. Chan P.K., Chen G.G. Mechanisms of lymphocyte loss in SARS coronavirus infection. *Hong Kong Med. J.* 2008; 14 (Suppl 4): 21-26.
10. de Jager C.P., Gemen E.F., Leuvenink J. et al. Dynamics of peripheral blood lymphocyte subpopulations in the acute and subacute phase of Legionnaires' disease. *PLoS One.* 2013; 8(4): e62265.
11. de Jager C.P., van Wijk P.T., Mathoera R.B. et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit. Care.* 2010; 14(5): R192.
12. de Vries R.D., McQuaid S., van Amerongen G. et al. Measles immune suppression: lessons from the macaque model. *PLoS Pathog.* 2012; 8(8): e1002885.
13. Fernández-Fresnedo G., Ramos M.A., González-Pardo M.C. et al. B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 502-510.
14. Fox A., Le N.M., Horby P. et al. Severe pandemic H1N1 2009 infection is associated with transient NK and T deficiency and aberrant CD8 responses. *PLoS One.* 2012; 7(2): e31535.
15. Freeman H.J., Nimmo M. Intestinal lymphangiectasia in adults. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2011; 3(2): 19-23.
16. Garcia-Valladares I., Atisha-Fregoso Y., Richaud-Patin Y. et al. Diminished expression of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients with lymphopenia. *Lupus.* 2006; 15: 600-605.
17. Hepburn A.L., Narat S., Mason J.C. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(12): 2243-2254.
18. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(2): 138-150.
19. Hug A., Korporal M., Schroder I. et al. Thymic export function and T cell homeostasis in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J. Immunol.* 2003; 171: 432-437.
20. Izzedine H., Cacoub P., Launay-Vacher V. et al. Lymphopenia in Wegener's granulomatosis. A new clinical activity index? *Nephron.* 2002; 92(2): 466-471.
21. Jauréguiberry S., Roussel M., Brinchault-Rabin G. et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 34 patients admitted to

- a single institution in metropolitan France. Clin. Microbiol. Infect. 2005; 11(5): 391-394.
22. Kalman L., Lindegren M.L., Kobrynski L. et al. Mutations in genes required for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review. Genet. Med. 2004; 6(1): 16-26.
 23. Liem N.T., Tung C.V., Hien N.D. et al. Clinical features of human influenza A (H5N1) infection in Vietnam: 2004-2006. Clin. Infect. Dis. 2009; 48(12): 1639-1646.
 24. Mociková H. Prognostic significance of absolute lymphocyte count and lymphocyte subsets in lymphomas. Prague Med. Rep. 2010; 111(1): 5-11.
 25. Nakayama G., Morioka D., Murakami T. et al. Chylous ascites occurring after low anterior resection of the rectum successfully treated with an oral fat-free elemental diet. Clin. J. Gastroenterol. 2012; 5(3): 216-219.
 26. Nowak K., Wierzbicka M., Szyfter W. Chylous leakage--rare but still dangerous complication after neck surgery. Otolaryngol. Pol. 2011; 65(2): 128-131.
 27. Pahl M.V., Gollapudi S., Sepassi L. et al. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. Nephrol. Dial. Transplant. 2010; 25(1): 205-212.
 28. Parinitha S., Kulkarni M. Haematological changes in HIV infection with correlation to CD4 cell count. Australas. Med. J. 2012; 5(3): 157-162.
 29. Piliero L.M., Sanford A.N., McDonald-McGinn D.M. et al. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. Blood. 2004; 103(3): 1020-1025.
 30. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Solans R. et al. Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). Rheumatology (Oxford). 2014; 53(2): 321-331.
 31. Roe M.F., Bloxham D.M., White D.K. et al. Lymphocyte apoptosis in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. Clin. Exp. Immunol. 2004; 137(1): 139-145.
 32. Sebnem Kilic S., Bostan O., Cil E. Takayasu arteritis. Ann. Rheum. Dis. 2002; 61(1): 92-93.
 33. Shao L., Fujii H., Colmegna I. et al. Deficiency of the DNA repair enzyme ATM in rheumatoid arthritis. J. Exp. Med. 2009; 206(6): 1435-1449.
 34. Shen H., Li B., Bai B. et al. Laboratory features throughout the disease course of influenza A (H1N1) virus infection. Clin. Lab. 2013; 59(3-4): 337-342.
 35. Spencer D.C., Pienaar N.L., Atkinson P.M. Disturbances of blood coagulation associated with Salmonella typhi infections. J. Infect. 1988; 16(2): 153-161.
 36. Sweiss N.J., Salloum R., Gandhi S. et al. Significant CD4, CD8, and CD19 lymphopenia in peripheral blood of sarcoidosis patients correlates with severe disease manifestations. PLoS One. 2010; 5(2): e9088.
 37. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. Tan ACR classification. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982; 25: 1271-1277.
 38. Taxonera C., Mendoza J.L., Ortega L. et al. Adalimumab reversed a severe lymphopenia in a patient with Crohn's disease. J. Crohns Colitis. 2012; 6(4): 488-491.
 39. Tillipman Ladinsky H., Gillispie M., Sriaroon P., Leiding J.W. Thoracic duct injury resulting in abnormal newborn screen. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2013; 1(6): 583-588.
 40. Vaziri N.D., Pahl M.V., Crum A., Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. J. Ren. Nutr. 2012; 22(1): 149-156.
 41. Vignes S., Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). Orphanet J. Rare Dis. 2008; 3: 5.
 42. Wiwanitkit V. Lymphopenia in severe acute respiratory syndrome: a summary on its frequency. Nepal. Med. Coll. J. 2007; 9(2): 132-133.
 43. Yoon J., Gollapudi S., Pahl M., Vaziri N. Naïve and Central Memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. Kidney Int. 2006; 70: 371-376.
 44. Zhang J., Zhao Y., Chen Y. Laboratory findings in patients with avian-origin influenza A (H7N9) virus infections. J. Med. Virol. 2014; 86(5): 895-898.
 45. Zheng P., Chang X., Lu Q., Liu Y. Cytopenia and Autoimmune Diseases: a Vicious Cycle fueled by mTOR Dysregulation in Hematopoietic Stem Cells. J. Autoimmun. 2013; 41: 182-187.
 46. Zonios D.I., Falloon J., Bennett J.E. et al. Idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. Blood. 2008; 112(2): 287-294.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

ЛИМФОЦИТОЗ И ЛИМФОПЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ЗАВОЗНЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ У ЖИТЕЛЕЙ ГЕРМАНИИ, ВЕРНУВШИХСЯ ИЗ ТРОПИЧЕСКИХ И СУБТРОПИЧЕСКИХ РЕГИОНОВ.

Herbinger K.H., Hanus I., Beissner M., Berens-Riha N., Kroidl I., von Sonnenburg F., Löscher T., Hoelscher M., Nothdurft H.D., Schunk M.

LYMPHOCYTOSIS AND LYMPHOPENIA INDUCED BY IMPORTED INFECTIOUS DISEASES: A CONTROLLED CROSS-SECTIONAL STUDY OF 17,229 DISEASED GERMAN TRAVELERS RETURNING FROM THE TROPICS AND SUBTROPICS.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 2016 Apr 11. pii: 15-0920. [Epub ahead of print]

Целью данного исследования явилась оценка относительного и абсолютного лимфоцитоза и лимфопении, вызванных завозными инфекционными заболеваниями. В исследование были включены пациенты, вернувшиеся из тропических и субтропических регионов и консультированные в Университете Мюнхена в период с 1999 по 2014 годы. В итоговый статистический анализ были включены 3 238 путешественников, вернувшихся из Латинской Америки, 5 467 путешественников, вернувшихся из Африки, 8 524 из Азии и 1 774 здоровых добровольца, не путешествовавших в ближайшее время. При оценке результатов было выявлено, что относительная и абсолютная лимфопения (10,5 и 8,0% соответственно) наиболее часто встречалась в исследуемой группе, чем в контрольной, тогда как лимфоцитоз, как абсолютный, так и относительный чаще встречался в группе контроля (6,1 и 8,0% соответственно). У пациентов с относительным лимфоцитозом были выявлены: цитомегаловирусная инфекция (56%), инфекционный мононуклеоз (51%), лихорадка Дэнге (11%); у пациентов с абсолютным лимфоцитозом: инфекционный мононуклеоз (70%) и цитомегаловирусная инфекция (63%); у пациентов с относительной лимфопенией были выявлены: стрептококковые инфекции ЛОР-органов (56%), малярия (34%) кампилобактерная инфекция (19%), сальмонеллез (18%) и шигеллез (17%), у пациентов с абсолютной лимфопенией (ВИЧ (53%), малярия (45%), лихорадка Дэнге (40%), сальмонеллез (16%) и кампилобактерная инфекция (11%). Результаты данного исследования демонстрируют, что как абсолютные, так и относительные лимфопения и лимфоцитоз являются ценным диагностическим показателем у туристов, вернувшихся из тропических и субтропических регионов и, чаще всего, ассоциированы с завозными вирусными, бактериальными и протозойными инфекциями.