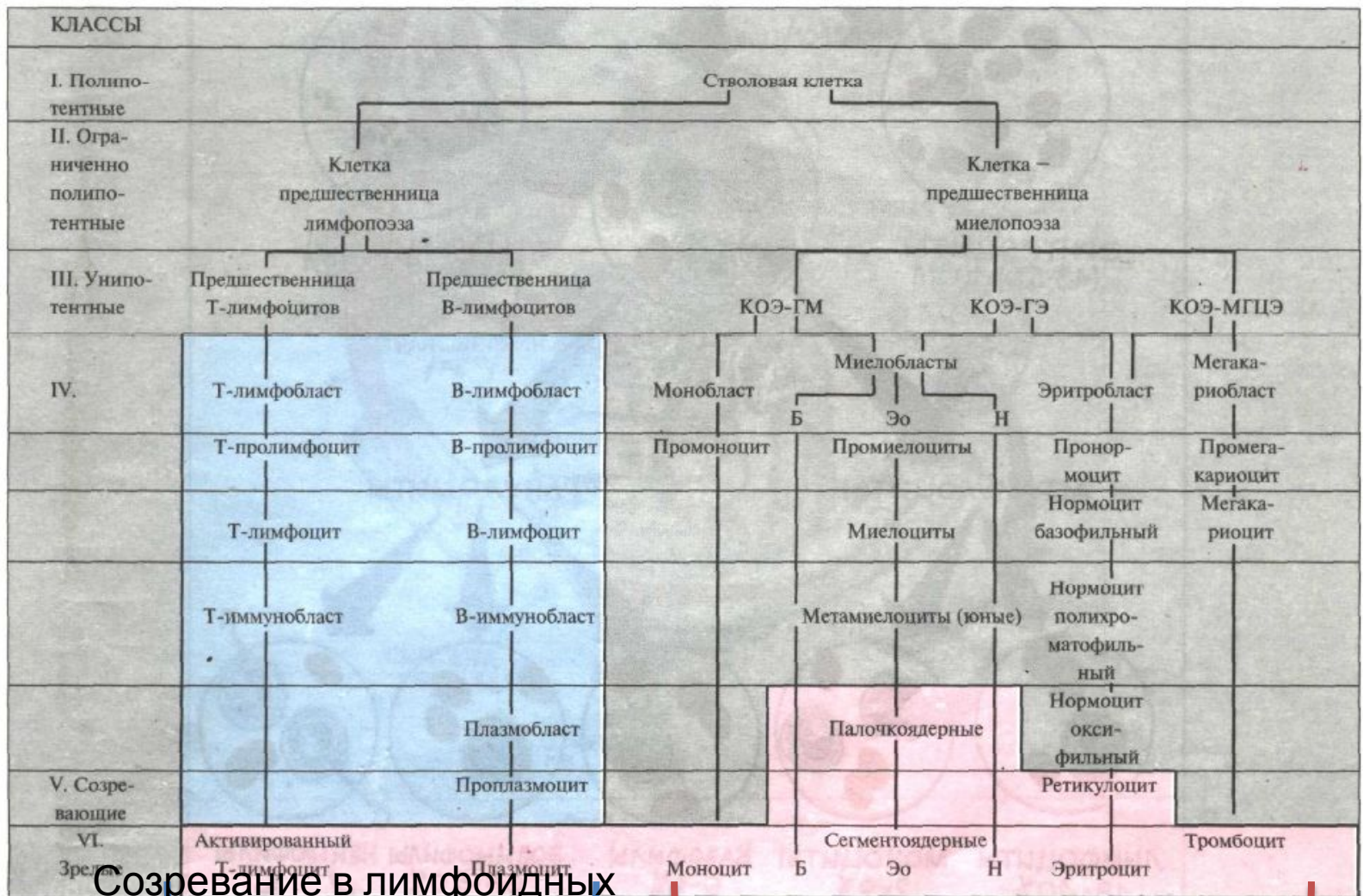


Дифференциальная диагностика лимфопролиферативных заболеваний

Схема гемопоэза (по А.И. Воробьеву и И.Л. Черткову)



Созревание в лимфоидных тканях

Созревание в ККМ

Примечание: Розовым цветом обозначены клетки, присутствующие в периферической крови, синим – в лимфоидных органах.

Б – базофилы,
Эо – эозинофилы,
Н – нейтрофилы.

Лимфопролиферативный синдром

симптомокомплекс, объединяющий все клинические, физикальные и параклинические синдромы, причиной которых является гиперплазия лимфоидной ткани в лимфоидных (центральных и периферических органах лимфопоэза) и нелимфоидных органах.

Лимфоидные органы

первичные (центральные) лимфоидные органы — это красный костный мозг и тимус;

вторичные лимфоидные органы — это селезенка, миндалины, аппендикс, пейеровы бляшки, лимфатические узлы.

Функции лимфоидных органов:

селезенка : контролирует клеточный состав крови, устраняет из крови антигены, поврежденные и погибшие клетки;

лимфоузлы : отфильтровывают и уничтожают антигены (патогенные микроорганизмы и токсины), поступающие по лимфатическим сосудам;

лимфоидная ткань слизистых оболочек — это самый первый барьер на пути инфекции: защитное действие основано на секреции белка **иммуноглобулина А** .

лимфопролиферативного синдрома:

1. синдром лимфаденопатии (увеличение одного или нескольких лимфатических узлов);
2. синдром спленомегалии (увеличение селезенки за счет гиперплазии лимфоидной ткани белой пульпы);
3. синдром тканевой лимфоидной пролиферации вне лимфоидных органов (кожа, ЦНС, ЖКТ, легкие, серозные оболочки, молочные железы, яички, печень и др.);
4. гематологический синдром лимфоидного гиперлейкоцитоза (в гемограмме: лейкоцитоз с абсолютным преобладанием лимфоидных клеток в L-формуле).

Синдром лимфаденопатии

– одиночное (локальное), регионарное или генерализованное увеличение лимфатических узлов.

Лимфаденопатии (патогенетические типы)

1. Воспалительные (лимфадениты)

- регионарные
- генерализованные

2. Иммунные

- реактивные
- на фоне системных аутоиммунных заболеваний

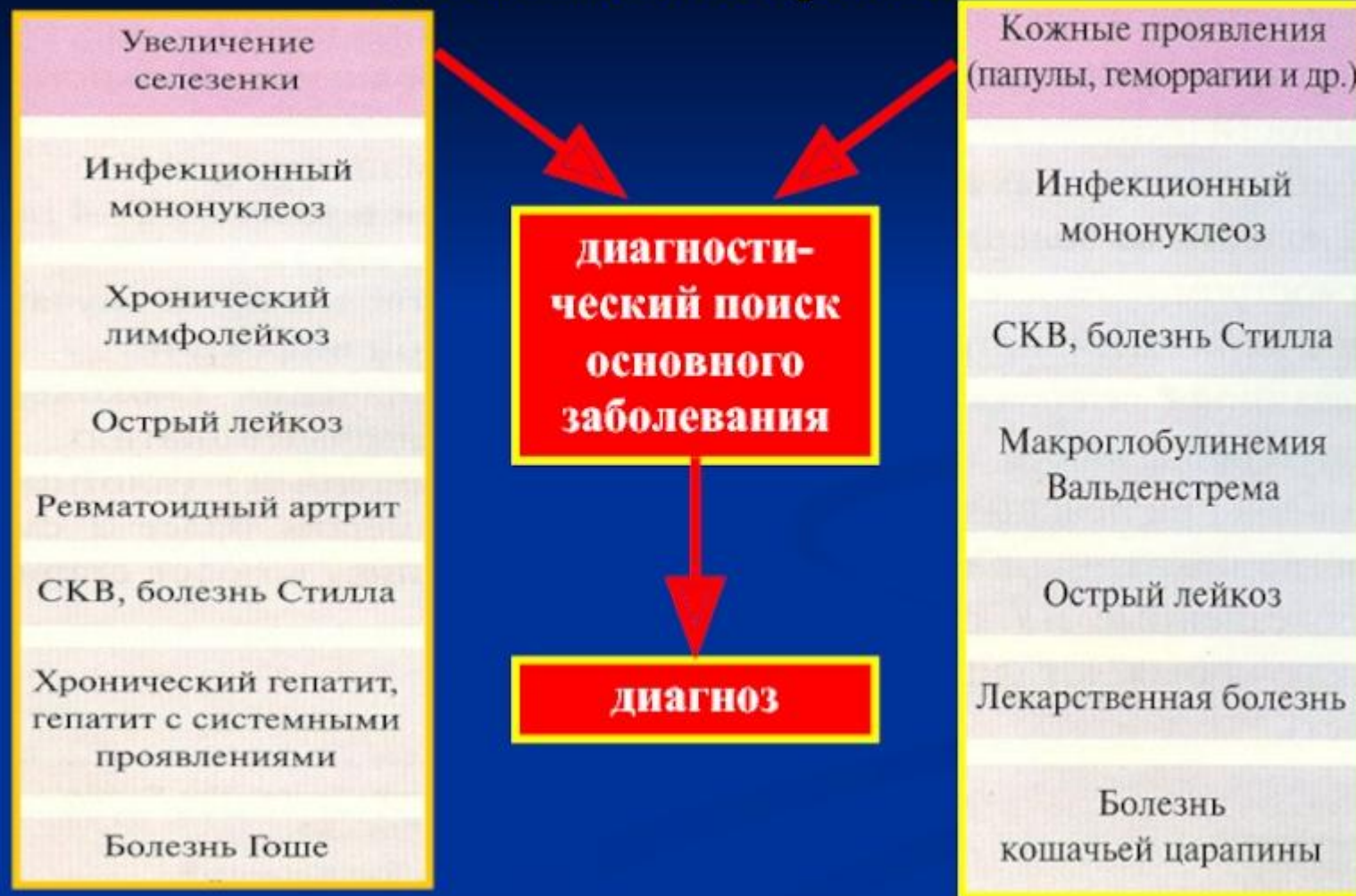
3. Опухолевые

- метастатические (солидные)
- как проявление системных опухолевых заболеваний

4. Неуточненные

1. признаки острого воспаления (проявления острого лимфаденита) - болезненность лимфоузла, покраснение кожи над его поверхностью, местная гипертермия, их подвижность или спаянность с кожей, консистенцию, наличие свищей и характер отделяемого, поиск входных "ворот инфекции" дистальнее регионального лимфаденита.
2. распространенность лимфаденопатии (периферические регионы, лимфоузлы средостения (рентгенография легких, МРТ-томография, лимфоузлы брюшной полости, ворот печени, селезенки, парааортальной зоны (УЗИ, МРТ и др.).
3. пораженность лимфоидных и нелимфоидных органов и систем (селезенка, печень, костный мозг (гемограмма, миелограмма, тепанобиопсия), кожа, ЖКТ (ФГДС, ФКС), кости).
4. наличие общих признаков интоксикации:
 - клинических: лихорадка, похудание (на 7-10кг в течении месяца), генерализованный или локальный кожный зуд (без проявлений аллергии, сыпи), проливной (профузный) ночной пот
 - клинико-лабораторных: повышение уровня белков активной фазы, ускоренная СОЭ, увеличение уровня общего белка за счет иммуноглобулинов (выявление парапротеина - М-градиент при электрофорезе), уровень ЛДГ
5. тщательный сбор анамнеза (в т.ч. инфекционного), учет предыдущей терапии (эффект антибиотиков, противовоспалительных средств и т.д.)
6. данные пункционной и операционной биопсии лимфоузла (в том числе при торакотомии, парапунктотомии или парапунктоскопии)

Дифференциальная диагностика лимфаденопатий: дополнительные признаки



Евро-Американская классификация лимфопролиферативных заболеваний (по N.L.Harris et al., 1994).

Т-клеточные опухоли и опухоли из натуральных киллеров.

- I. Опухоль из ранних предшественников Т-клеток:
 - лейкемия/лимфома из предшественников Т-лимфобластов
- II. Периферические Т-клеточные опухоли и опухоли из натуральных киллеров
 1. Т-клеточный хронический лимфолейкоз /пролимфоцитарный лейкоз.
 2. Лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов.
 - Т-клеточный тип;
 - НК-клеточный тип;
 3. Грибовидный микоз /синдром Сезари.
 4. Периферическая Т-клеточная лимфома,
 5. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.
 6. Ангиоцентричная лимфома.
 7. Интестинальная Т-клеточная лимфома (+/- связанная с энтеропатией).
 8. Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых.
 9. Анапластическая крупноклеточная лимфома, CD30+, Т- и нуль-клеточного типов.
 10. Предварительный тип: анапластическая крупноклеточная лимфома, Ходжкин-подобная.
Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз).
 - I. Лимфоидное преобладание.
 - II. Нодулярный склероз.
 - III. Смешанноклеточный вариант.
 - VI. Лимфоидное истощение.

Евро-Американская классификация лимфопролиферативных заболеваний (по N.L.Harris et al., 1994).

В-клеточные опухоли.

- I. Опухоли из ранних предшественников В-лимфоцитов:
 - лейкемия/лимфома из предшественников В-лимфобластов.
- II. Периферические В-клеточные опухоли.
 1. В-клеточный хронический лимфолейкоз /пролимфоцитарный лейкоз /лимфома из малых лимфоцитов.
 2. Лимфоплазмочитарная лимфома /иммуноцитома.
 3. Лимфома из мантийных клеток.
 4. Лимфома из фолликулярного центра, фолликулярная предварительные цитологические категории:
 - I-- мелкоклеточная;
 - II-- смешанная мелкие и крупные клетки;
 - III-- крупноклеточная;
 5. В-клеточная лимфома маргинальной зоны.
 6. Лимфома селезенки, происходящая из маргинальной зоны
 7. Волосковоклеточный лейкоз.
 8. Плазмочитома /плазмочелюстная миелома.
 9. Диффузная лимфома из крупных В-клеток.
 10. Лимфома Беркитта.
 11. Предварительный тип: В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, Беркитт-подобная.

К группе лимфопролиферативных заболеваний относят:

1. Острый лимфобластный лейкоз
2. Хронический лимфолейкоз
3. Парапротейнемические гемобластозы
4. Лимфогранулематоз (ходжкинская лимфома)
5. Неходжкинские лимфомы (лимфосаркомы)

ЛПЗ - злокачественные или доброкачественные новообразования, которые развиваются из клеток лимфоидного ряда, находящихся на разных стадиях дифференцировки.

Хронический лимфолейкоз – (ХЛЛ)

Доброкачественная опухоль, субстратом которой являются преимущественно морфологические зрелые лимфоциты.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

клональное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся пролиферацией и увеличением в периферической крови количества зрелых лимфоцитов на фоне лимфоцитарной инфильтрации костного мозга, лимфатических узлов, селезёнки и других органов

- Ежегодная заболеваемость 3 случая на 100 000 человек
- Средний возраст 65-70 лет
- 40% всех лейкозов у лиц старше 65 лет
- Этиология неизвестна
- Мужчины болеют чаще 2:1

Клиническая картина:

1. С-м лимфаденопатии (л/у – шейные, подмышечные, паховые, средостение, брюшная полость). Консистенция тестоватая, безболезненные, подвижные.
2. С-м опухолевой интоксикации (↑ утомляемость, слабость, потливость).
3. Лимфоцитоз в гемограмме 40-50% (годы).
4. Гиперпластический синдром (↑ лимфоцитов до 80-90% → в костном мозге анемия, Тр/пения). В пунктате костного мозга лимфоцитов > 30%.

Стадии ХЛЛ

1. Начальная

л/у 1 – 2-х групп, $L \leq 30-50 \times 10^9/\text{л}$

2. Развернутая

- нарастающий L-оз
- рост л/у
- Гепатоспленомегалия
- рецидивирующие инфекции
- аутоиммунные цитопении

3. Терминальная

- Анемия
- Тромбоцитопения
- злокачественная трансформация – саркомный рост л/у

Диагностика

1. абсолютный лимфоцитоз в крови
2. > 30% лимфоцитов в пунктате костного мозга (стернальная пункция)
3. диффузная лимфатическая гиперплазия в трепанате (трепанобиопсия)
4. тени Боткина-Гумпрехта в мазке крови.

Диагностика

- **Иммунофенотипирование лимфоцитов:**
ко-экспрессия CD-19, CD-23, CD-5
- **Цитогенетическое исследование**
- **Выявление лимфопролиферции:** рентген, УЗИ, КТ, МРТ

Осложнения ХЛЛ

1. ↑ чувствительность к инфекциям:
пневмонии, флегмоны, herpes zoster, herpes simplex, плевриты
2. аутоиммунная гемолитическая анемия,
аутоиммунная тромбоцитопения.

Варианты ХЛЛ

- **Т-лимфоцитарный** 1,5-5%, невысокий лейкоцитоз, спленомегалия, поражение кожи
- **Костномозговой** лимфоцитоз, цитопения, без лимфоаденопатии и спленомегалии
- **Опухолевый** наружная и внутренняя лимфоаденопатия, невысокий лейкоцитоз
- **Пролимфоцитарный** 50-60% пролимфоцитов
- **Абдоминальный** внутрибрюшная лимфоаденопатия
- **Спленомегалический** спленомегалия без лимфоаденопатии, невысокий лейкоцитоз
- **Волосатоклеточный** «волосатые клетки», цитопения



Стадии заболевания по J.L.Vinet, 1986

Стадия	Характеристики			Прогноз
	Анемия HGB	Тромбоциты PLT	Увеличение лимфоузлов	
A	>100 г/л	>100x10 ⁹ /л	в 1-2 областях	Хороший
B	>100 г/л	>100x10 ⁹ /л	в 3 и более областях	Промежуточный 7+ лет
C	<100 г/л	<100x10 ⁹ /л	Любое количество зон	Плохой

Лечение

- Выжидательная тактика при компенсации
- Полихимиотерапия
- Моноклональные антитела
- Трансплантация стволовых клеток
- Лучевая терапия
- Симптоматическая терапия осложнений
- Аллопуринол

Химиотерапия

- Глюкокортикостероиды (преднизолон)
- Алкилирующие препараты (циклофосфан, алкеран)
- Алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин)
- Антрациклины (даунорубицин, адриамицин)
- Флударабин
- Бендамустин
- Ибрутиниб, идемалисиб (одобрены FDA в 2014 г.)

Моноклональные антитела

- РИТУКСИМАБ (МАБТЕРА) – к CD-20



- АЛЕМТУЗУМАБ (КЭМПАС) – к CD-



Примеры схем терапии

- **СОР** – циклофосфан, винкристин, преднизолон
- **R-СНОР** – мабтера, циклофосфан, доксорубицин, преднизолон
- **FluCam** – флударабин, кэмпас

Прогноз

Средняя длительность жизни:

- В 15% (быстро прогрессирующая форма) – 2-3 года
- В 50-55% - 8-10 лет
- В 30% (индолентное течение) – такая же, как в популяции

К группе лимфопролиферативных заболеваний относят:

1. Острый лимфобластный лейкоз
2. Хронический лимфолейкоз
3. Парапротейнемические гемобластозы
4. Лимфогранулематоз (ходжкинская лимфома)
5. Неходжкинские лимфомы (лимфосаркомы)

ЛПЗ - злокачественные или доброкачественные новообразования, которые развиваются из клеток лимфоидного ряда, находящиеся на разных стадиях дифференцировки.

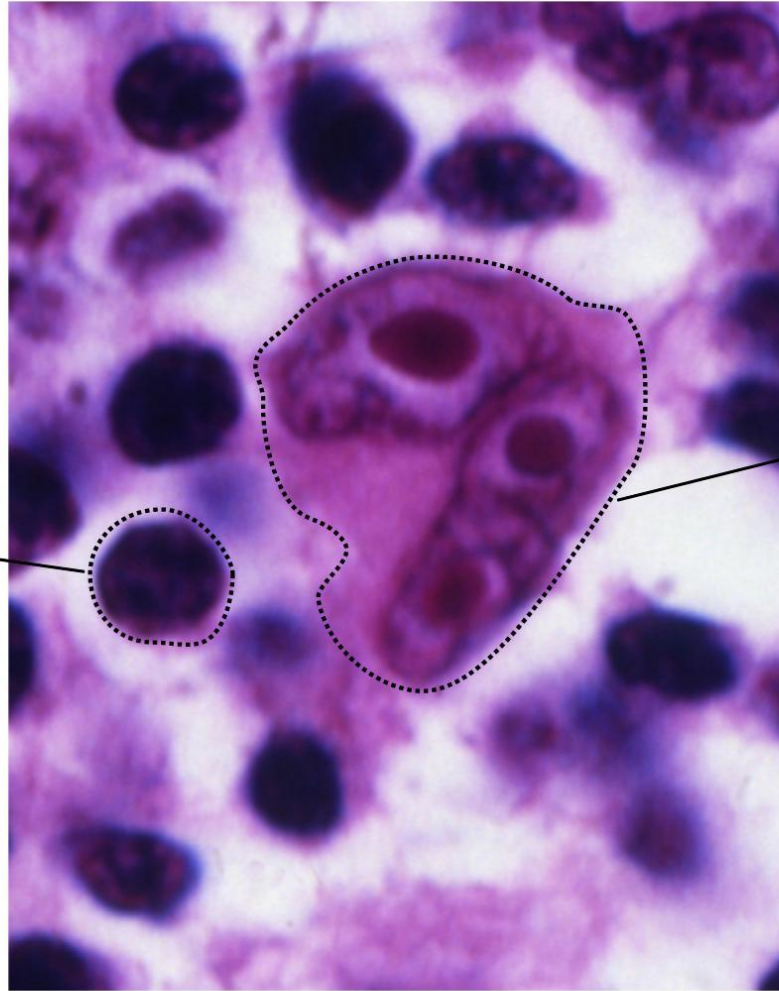
Лимфомы

–гемобластозы, опухолевым субстратом которых являются подвергшиеся злокачественной трансформации лимфоидные клетки различных фаз дифференцировки.

Разновидность лимфом, в опухолевом субстрате которых присутствуют классические клетки Березовского-Штернберга-Рида– носят название лимфомы Ходжкина,

отсутствует. Цитологические

**Normal
lymphocyte**



**Reed-Sternberg
Cell**

Лимфома Ходжкина

– это злокачественная опухоль лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфоузлов.

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

(лимфома Ходжкина) - злокачественное заболевание лимфоидной ткани, характеризующееся образованием гранулем с клетками Рид-Березовского-Штернберга

- это злокачественная опухоль лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфоузлов.

- Впервые описано Т. Ходжкиным в 1932 г.
- Заболеваемость 2,2 случая на 100 000 человек
- Два пика заболеваемости: 20-30 лет, старше 60 лет
- Вирусная гипотеза этиопатогенеза (EBV?)

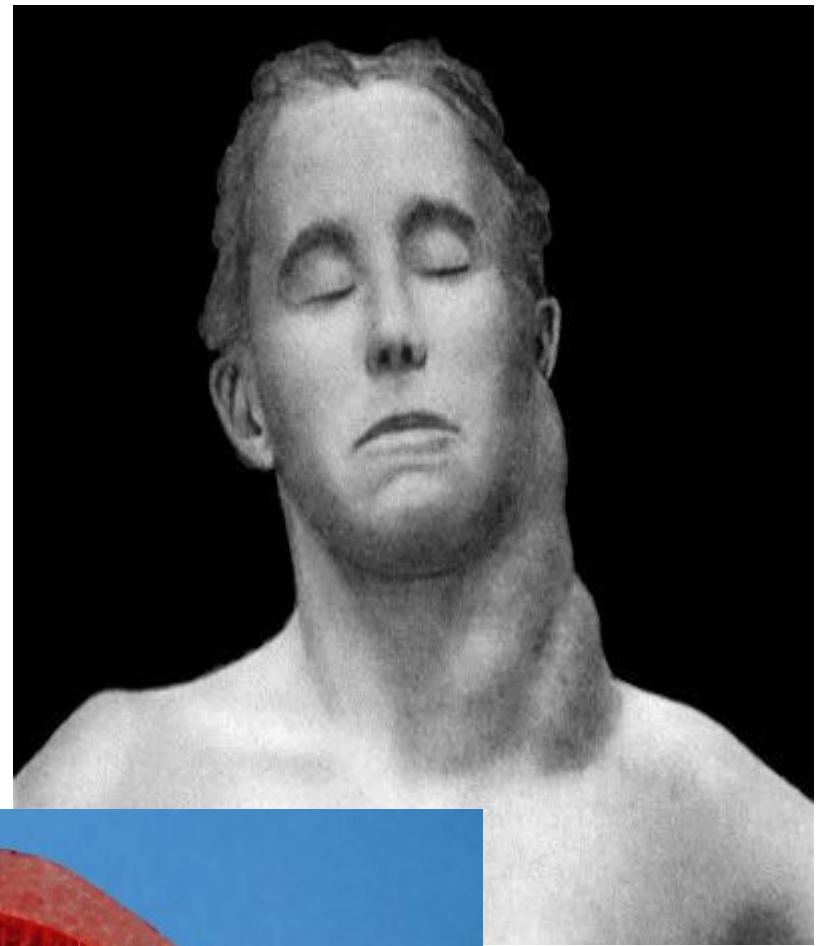
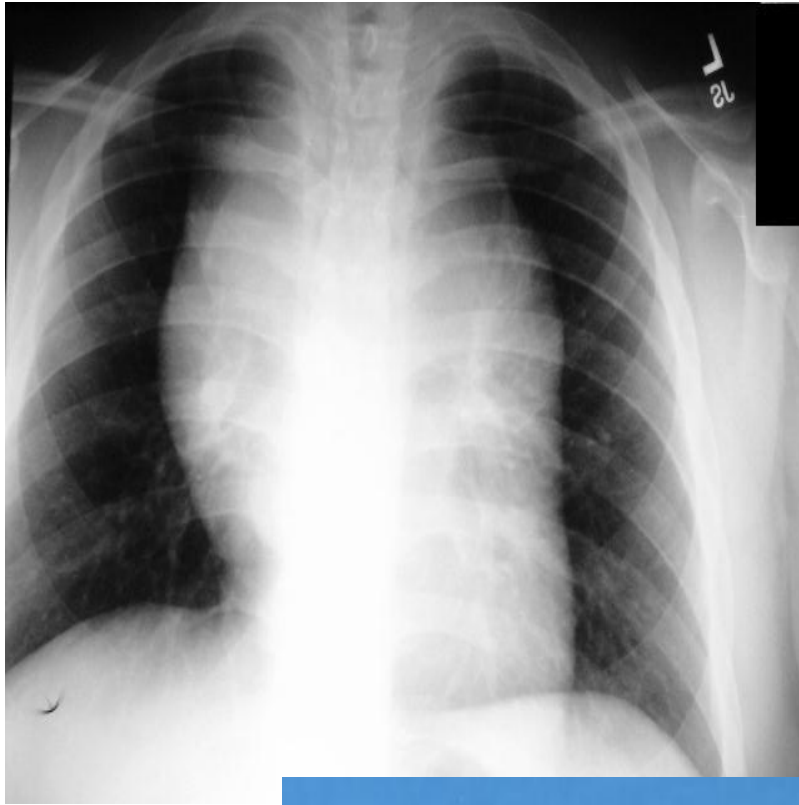
ВОС, 2008 г.

ВАРИАНТЫ «ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА»

1. Лимфоидное преобладание
2. Классическая Болезнь Ходжкина
 - нодулярный склероз
 - смешанно-клеточный
 - лимфоидное истощение
 - саркома Ходжкина

Клиническая картина

- Периферическая и (или) внутренняя лимфоаденопатия
- Опухолевая интоксикация
- Одышка, кашель, синдром сдавления ВПВ при внутригрудной лимфоаденопатии
- Кожный зуд, боль в лимфоузлах

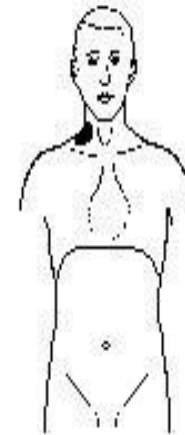


Стадии заболевания

- I. Поражение 1-й группы лимфоузлов
- II. Поражение 2-х или более групп лимфоузлов с локализацией по одну сторону от диафрагмы
- III. Поражение 2-х или более групп лимфоузлов с локализацией по обе стороны от диафрагмы
- IV. Поражение нелимфатического органа (легкие, печень, кожа, костный мозг)

А – без опухолевой интоксикации

Б – с опухолевой



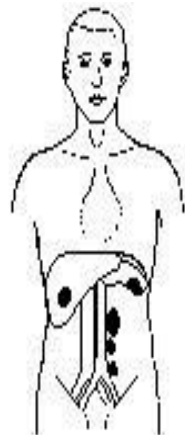
1 стадия



2 стадия



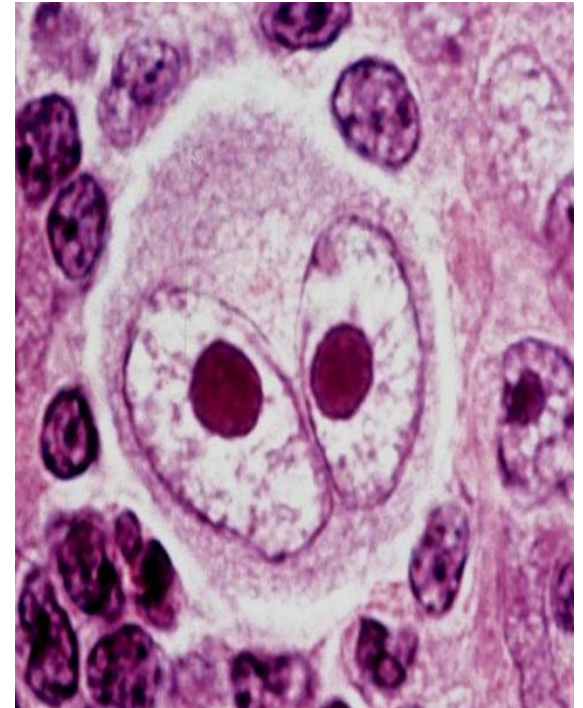
3 стадия



4 стадия

Диагностика

- Биопсия (кор- или эксцизионная) пораженного лимфоузла или нелимфатической структуры, выявление клеток Березовского-Штернберга (Рид) или клеток Ходжкина
- Гемограмма и миелограмма могут быть без значимых изменений!



Морфологические варианты

- **Лимфоидное преобладание** (15%, молодой возраст, мужчины, ранние стадии, благоприятный прогноз)
- **Лимфоидное истощение** (менее 5%, IV стадия, пожилой возраст, неблагоприятный прогноз)
- **Нодулярный склероз** (40-50%, молодой возраст, женщины, благоприятный прогноз)
- **Смешанноклеточный вариант** (30%, дети или пожилые, мужчины, II-III стадия, склонность к генерализации)

Лечение

- **Лучевая терапия (ранние стадии)**
- **Полихимиотерапия (ВЕАСОРР – блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон)**
- **Трансплантация стволовых клеток**

Прогноз

5-летняя безрецидивная
выживаемость:

- В I и II-й стадиях – **90%**
- В IIIА стадии – **80%**
- В IIIБ стадии – **60%**
- В IV стадии – **менее 45%**

К группе лимфопролиферативных заболеваний относят:

1. Острый лимфобластный лейкоз
2. Хронический лимфолейкоз
3. Парапρωтеинемические гемобластозы
4. Лимфогранулематоз (ходжкинская лимфома)
5. **Неходжкинские лимфомы (лимфосаркомы)**

ЛПЗ - злокачественные или доброкачественные новообразования, которые развиваются из клеток лимфоидного ряда, находящиеся на разных стадиях дифференцировки.

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

гетерогенная группа злокачественных опухолевых заболеваний лимфоидной ткани, морфологическим субстратом которых являются лимфоциты

- Болеют около 4,5 млн человек в мире
- Ежегодная смертность около 300 000 человек
- 2,6% всех злокачественных опухолей в России
- Отмечен рост заболеваемости на протяжении последних 30-40 лет
- Максимальный уровень заболеваемости – 70-79 лет
- Генетические и инфекционные этиологические факторы (EBV, HCV, лимфоцитарный вирус I типа, ВИЧ, H. pylori)

Неходжкинские лимфомы (лимфосаркомы)

1. Гетерогенная группа неопластических заболеваний, происходящих из иммунной системы
2. Клеткой источником опухоли является клетка периферического лимфоузла
3. Характеризуется увеличением лимфатических узлов и/или поражением различных внутренних органов, в которых происходит бесконтрольное накопление "опухолевых" лимфоцитов.

Классификация неходжкинских лимфом Всемирной организации здравоохранения

В-клеточные опухоли из предшественников В-лимфоцитов:

В-лимфобластная лимфома / лейкоз из клеток-предшественников (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников).

В-клеточные опухоли из периферических (зрелых) В-лимфоцитов:

В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов (лимфоцитарная лимфома)

В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Лимфоплазмочитарная лимфома

Селезеночная лимфома маргинальной зоны (+/- ворсинчатые лимфоциты)

Волосатоклеточный лейкоз

Плазмоклеточная миелома/плазмочитома

Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа

Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (+/- моноцитоподобные В-лимфоциты)

Фолликулярная лимфома

Лимфома из клеток мантийной зоны

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Медиастинальная диффузная В-крупноклеточная лимфома

Первичная экссудативная лимфома

Лимфома / лейкоз Беркитта

Классификация неходжкинских лимфом Всемирной организации здравоохранения

Т- и НК-клеточные опухоли из предшественников Т-лимфоцитов:

Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников (Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников)

Т-клеточные лимфомы из периферических (зрелых) Т-лимфоцитов:

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Т-клеточный лейкоз из крупных гранулярных лимфоцитов

Агрессивный НК-клеточный лейкоз

Т-клеточная лимфома / лейкоз взрослых (HTLV1+)

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип

Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией

Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома

Т-клеточная панникулитоподобная лимфома подкожной клетчатки

Грибовидный микоз / синдром Сезари

Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/0-клеточная, с первичным поражением кожи

Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома

Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/0-клеточная, с первичным системным поражением

Классификация

• В-клеточные

- Диффузная В-крупноклеточная
- Фолликулярная
- MALT-лимфома
- Из клеток зоны мантии
- Мелкоклеточная лимфоцитарная
- Из клеток маргинальной зоны
- Медиастинальная
- Беркитта
- Серозных полостей
- Внутрисосудистая

□ Т-клеточные

- Т-лимфобластная
- Грибовидный микоз
- Ангиоиммунобластная
- НК-лимфома
- Лимфома с энтеропатией
- Панникулитоподобная
- Крупноклеточная анапластическая

Классификация

- **Индолентные (лимфоцитомы) - лимфомы с низкой степенью злокачественности**
- **Промежуточной степени злокачественности**
- **Агрессивные (лимфосаркомы)**

Классификация стадии лимфом

I стадия - увеличение одной группы лимфатических узлов

II стадия - увеличение двух и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы

III стадия - Увеличение двух и более групп лимфоузлов по разные стороны от диафрагмы

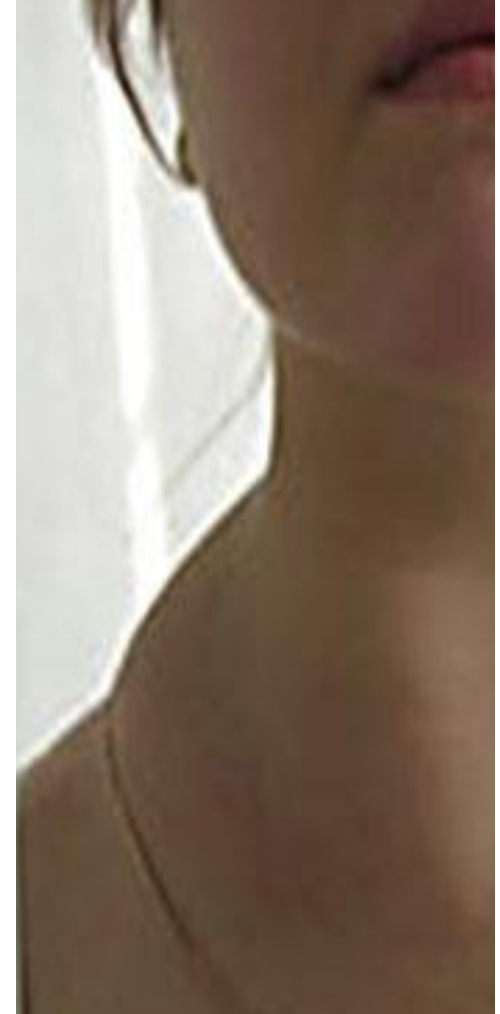
IV стадия - Поражение внутренних органов

V стадия - поражении костного мозга опухолевыми клетками "лимфома с лейкоемизацией"

Клиническая картина

- **Местные симптомы**
 - Лимфаденопатия
 - Экстранодальное поражение

- **Опухолевая интоксикация**



Клиническая картина

1. Симптомы интоксикации

- не вызывает ни каких субъективных ощущений у больного и может быть обнаружена при случайном осмотре
- слабость, повышенная утомляемость, повышение температуры, снижении массы тела
- *проливные поты, особенно в ночные часы, немотивированный кожный зуд и плохая переносимость укусов кровососущих насекомых*

2. Симптомы прогрессии массы опухоли

- Метастатический синдром (большие л/у)
- Иммунологический синдром (иммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, волчаночноподобный синдром)
- Снижение иммунного статуса (частые бактериальные и вирусные инфекции)

Диагностика

1. В анализе крови: часто нет никаких изменений может быть анемия, тромбоцитемия, лейкоцитоз (лимфоцитоз, эозинофилия). Цитопенический синдром при MTS лимфомы в костный мозг.
2. В КМ пунктате: Нормальный клеточный состав Может быть лимфоцитоз до 20% При лейкемизации – определяются клетки морфологически схожие с клетками первичного очага лимфомы Может быть угнетение всех ростков кроветворения

Диагноз лимфомы основывается на **исследовании морфологического субстрата опухоли** –

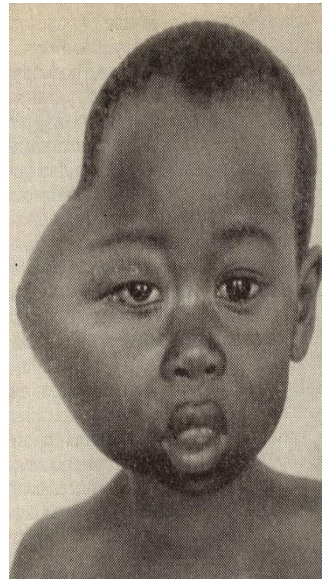
Биопсия (хирургическое удаление) пораженного лимфатического узла с его последующим морфологическим и иммунологическим исследованием

Обычно исходной точкой диагностического поиска является обнаружение немотивированного увеличения лимфатических узлов.

Увеличение лимфатического узла без видимых причин до размера более 1 см и существование такого увеличенного узла более 1 месяца является основанием для выполнения биопсии лимфоузла.

Лимфома Беркитта

- Высокая степень злокачественности
- Ассоциирована с EBV
- Встречается в Центральной Африке, реже – в США
- Экстранодальное поражение (лицевой скелет, брюшная полость)



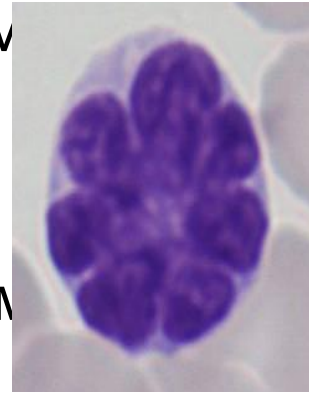
MALT-лимфома

- Локализация – желудок, реже - кишечник
- Ассоциирована с *H. Pylori* (90% случаев)
- Ассоциирована с *Campylobacter jejuni* в тонком кишечнике
- 3-5% злокачественных опухолей желудка
- Эрадикация хеликобактера как монотерапия I стадии заболевания



Грибовидный микоз

- Лимфома из Т-хелперов в верхних слоях дермы
- Полиморфное поражение кожи
- Лейкемизация процесса – синдром Сезари
- Лейкоцитоз за счет клеток Сезари в гемограмме



Лечение

- Полихимиотерапия (СНОР при В-лимфомах)
- Лучевая терапия
- Моноклональные антитела (Ритуксимаб, Ибритумомаб)
- Трансплантация стволовых клеток
- Интерферон α

Прогноз

- Средняя 5-летняя выживаемость (все типы, США) – **69%**
- Выше **70%** при лимфомах маргинальной зоны, мальтомах, фолликулярных лимфомах
- Менее **30%** при Т-лимфобластных лимфомах, лимфомах зоны мантии

К группе лимфопролиферативных заболеваний относят:

1. Острый лимфобластный лейкоз
2. Хронический лимфолейкоз
3. Парапротеинемические гемобластозы
4. Лимфогранулематоз (ходжкинская лимфома)
5. Неходжкинские лимфомы (лимфосаркомы)

ЛПЗ - злокачественные или доброкачественные новообразования, которые развиваются из клеток лимфоидного ряда, находящихся на разных стадиях дифференцировки.

Парапротеинемические гемобластозы

1. Миеломная болезнь
2. Макроглобулинемия Вандельстрема
3. Болезнь тяжелых цепей

особенностью данных гемобластозов является сохранение способности В-лимфоцитов к дифференцировке до стадии иммуноглобулинсекретирующих клеток.

Виды лейкоцитозов

1. Физиологические:

- пищеварительный (через 1-2 часа после приема пищи)
- миогенный (после интенсивной работы, выброс недоокисленных продуктов)
- у новорожденных (1-я неделя, имеет защитное значение)
- у беременных (продукты обмена плода усиливают лейкопоз)

2. Патологические:

- Нейтрофильный при воспалениях, интоксикациях, инфекциях
- Эозинофильный > 5% при аллергических реакциях
- Базофильный
- Лимфоцитоз
- Моноцитоз