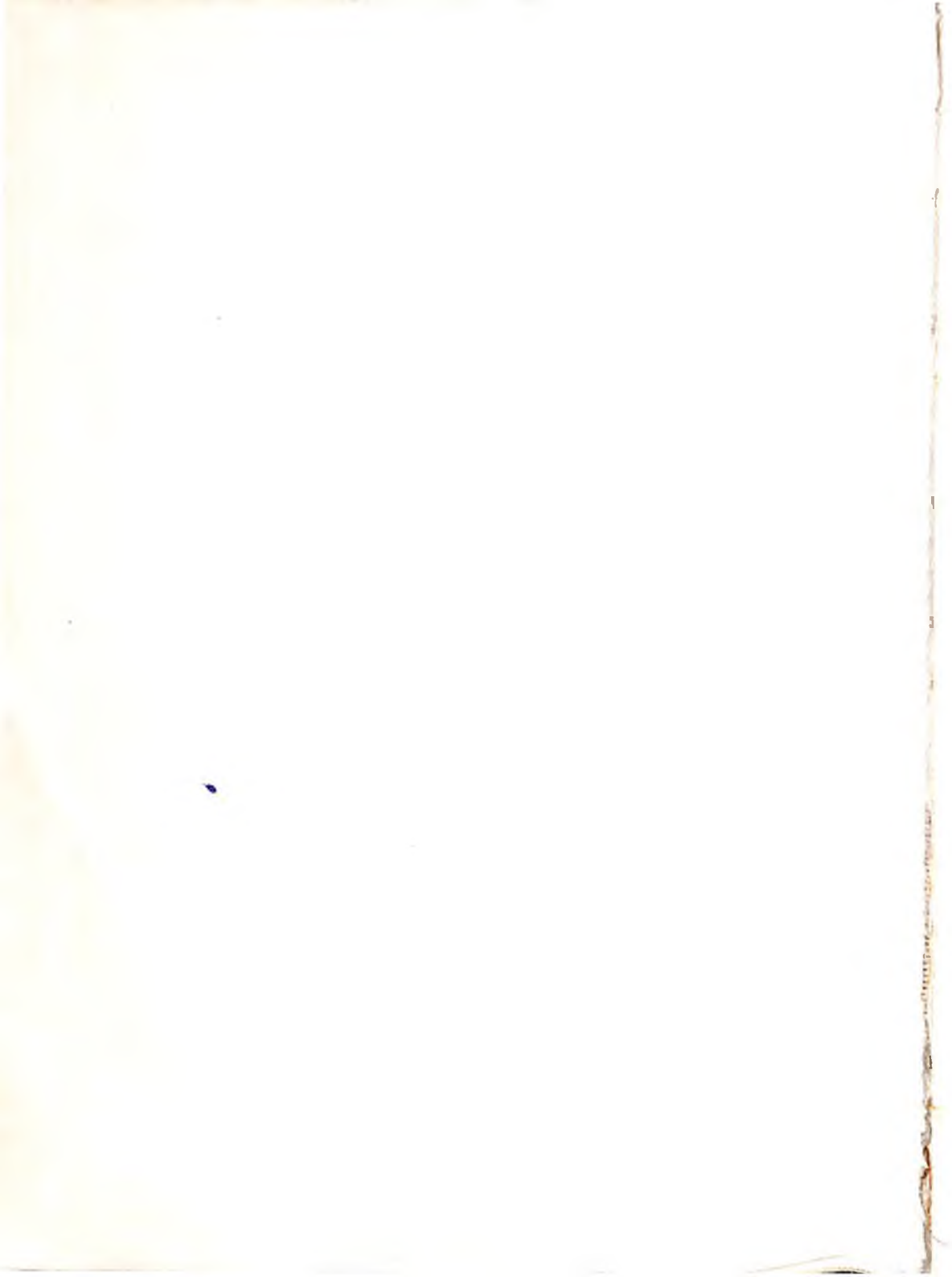


616.15  
Д217



КЛИНИЧЕСКАЯ  
ГЕМАТОЛОГИЯ

Г. А. ДАШТАЯНЦ



616,15

42/7

ПРОФ.  
Г. А. ДАШТАЯНЦ

# КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ

*Издание второе,  
дополненное и переработанное*



«З Д О Р О В ' Я» К И Е В . 1 9 6 8

П.К.

## УДК 616.15

*Монография представляет собой руководство для врачей, в котором на современном научном уровне освещаются вопросы теоретической гематологии и клиника заболеваний системы крови.*

*Книга состоит из двух частей — общей и специальной. В общей части описываются строение и многообразные функции костного мозга, развитие и морфобиология клеток крови, приводятся сведения по иммуногематологии и свертывающей системе крови, а также методика исследования больных с заболеваниями системы крови с указанием нормативов основных гематологических показателей.*

*В специальной части изложена клиника заболеваний системы крови — анемии, лейкозы, ретикулезы, гипопластические состояния кроветворения, геморрагические диатезы, спленопатии, опухолевые поражения костей и др. В указанных разделах дана четкая трактовка системной патологии с учетом современных достижений функциональной гематологии и новейших данных коагулологии.*

*Большое место в книге отведено клинической оценке лабораторного анализа крови и данных цитологической диагностики, что представляет практический интерес для клиницистов различных профилей.*

*В конце книги приведены рецепты лекарственных препаратов, наиболее распространенных в гематологической практике.*

*Книга иллюстрирована 63 черно-белыми и 27 цветными рисунками. Библиография включает 189 работ отечественных и зарубежных авторов.*

*Монография рассчитана на врачей всех клинических специальностей.*

## ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

Гематология как теоретическая наука о крови и тем более клиническая гематология заняла в настоящее время такое положение, которое делает ее нужной и важной в любой медицинской специальности. Каждый врач-практик и теоретик в своей деятельности широко сталкивается с гематологией. Вместе с тем имеющиеся отечественные руководства по гематологии рассчитаны на специалистов-гематологов, широким же массам врачей нуждаются в компактном учебнике, который кратко и в то же время компетентно — на современном научном уровне — освещал бы вопросы теории крови и клиники болезней системы крови.

Задача эта очень трудная, так как в столь сложной науке, как гематология, требуется строгая систематизация знаний, основанная на глубоком понимании вопросов кроветворения и гемокинетики, на методически четкой трактовке системной патологии, на умении использовать и изложить в доходчивой форме практическое значение современных методов, вошедших в теорию и клинику гематологии.

С этой трудной и ответственной задачей, как нам кажется, автор книги, посвятивший изучению и преподаванию наиболее актуальных разделов гематологии много лет, успешно справился. Достоинством книги является то, что автор излагает некоторые спорные и неясные вопросы клинической и теоретической

гематологии сквозь призму собственного опыта и оригинальных воззрений.

Заслуживает внимания и оригинальная композиция книги, освещающей все основные и важные вопросы гематологии. Особенно интересны разделы, посвященные ретикулезам, гипопластическим состояниям, анемиям, спленопатиям и другие, в которых раскрываются собственные взгляды автора, обоснованные его многолетними наблюдениями и исследованиями.

Можно надеяться, что задача, которую ставит перед собой автор — дать практическим врачам современный краткий учебник по гематологии — в значительной степени выполнена и что книга будет встречена с удовлетворением.

*Действительный член АМН СССР  
проф. И. А. Кассирский.*

## ВВЕДЕНИЕ

Кровь является внутренней средой организма с определенным морфологическим составом и многообразными функциями. Условно ее делят на две части: форменные элементы (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты) и плазму, в состав которой входят белки, ферменты, гормоны, витамины и различные гуморальные вещества.

Образование форменных элементов крови происходит в кроветворных органах, к которым относятся красный костный мозг, лимфатические узлы и селезенка. По истечении срока жизни клетки крови разрушаются в ретикуло-эндотелиальной системе. В физиологических условиях процессы кроветворения и кроворазрушения находятся в строгой координации, регулируемой сложными путями (гуморальным, гормональным, нервным) и обеспечивающей постоянство клеточного состава крови. Поэтому Г. Ф. Ланг ввел понятие о «системе крови», в которую входят периферическая кровь, органы кроветворения и кроворазрушения, а также нейро-гуморальный аппарат их регуляции.

В настоящее время установлены различные функции крови — дыхательная, защитная, участие в обменных процессах, гемостазе, а также в нейро-гормональной и физико-химической регуляции организма. Это свидетельствует о том, насколько велико значение для организма

«системы крови» в целом, как обширны и разносторонни задачи научной гематологии. Клиническая гематология ставит перед собой более узкую задачу — изучение различных патологических состояний, связанных прежде всего с нарушением морфологических и функциональных свойств кровяных клеток.

Изучение заболеваний системы крови в настоящее время проводится на основе достижений функциональной гематологии и новейших данных о свертывающей системе крови, которые определили функциональную направленность современных гематологических исследований. Широкое внедрение в гематологическую практику таких современных методов исследования, как радиобиология, автордиография, химия нуклеиновых кислот, гематологическая генетика, вирусология, электронная микроскопия, гематологическая ферментология и другие, позволило более глубоко изучить процессы регуляции кроветворения и свертывания крови, а также правильно представлять аутоиммунные реакции и функциональные свойства кровяных элементов. Однако нельзя считать, что гематоморфологический метод является пройденным этапом, в известной мере «изжившим себя». Недопустимо противопоставлять морфологическое направление в гематологии функциональному и наоборот, так как каждое из них имеет свои преимущества и дальнейшие перспективы применения. В клинической гематологии должен быть незыблемым принцип синтеза цитоморфологических и функциональных исследований, связанных между собой повседневной гематологической практикой.



## ОБЩАЯ ЧАСТЬ

### КОСТНЫЙ МОЗГ КАК ОСНОВНОЙ ОРГАН КРОВЕТВОРЕНИЯ

У взрослых основным центром кроветворения является красный костный мозг, где происходит образование эритроцитов, зернистых лейкоцитов (гранулоцитов) и тромбоцитов. Лимфоциты образуются в лимфатических узлах и селезенке, моноциты — в селезенке и отчасти в костном мозгу.

Костный мозг делят на *красный* (деятельный), находящийся в плоских костях, позвонках и эпифизах длинных костей, и *жировой* (недеятельный), заключенный в диафизах трубчатых костей. В чистом виде каждый из них почти не встречается — при микроскопическом исследовании можно обнаружить в красном костном мозгу жировые клетки, в жировом — участки миелоидной ткани.

Общий объем красного костного мозга довольно большой, он превышает объем печени и зависит от пола, возраста и различных патологических процессов. По данным Механика (Mechanik), количество деятельного костного мозга у женщин меньше, чем у мужчин. У новорожденных все кости содержат красный мозг. По мере роста организма красный костный мозг в трубчатых костях постепенно превращается в жировой. Первые признаки превращения красного костного мозга в жировой, по В. П. Гармашеву, появляются

приблизительно к 4-му году жизни; к 14—16-летнему возрасту процесс заканчивается, и костный мозг по количеству содержащегося в нем жира не отличается от такового у взрослых. С возрастом (примерно после 50 лет) происходит постепенное превращение красного костного мозга в жировой. При усиленном кроветворении (анемии, лейкозы и пр.) масса деятельного костного мозга увеличивается за счет соответственного уменьшения жирового мозга. В пожилом и старческом возрасте, а также при длительных истощающих болезнях костный мозг становится слизистым.

Костный мозг состоит из соединительнотканной основы — стромы, собственно паренхимы, представленной костномозговыми элементами, и многочисленных сосудов.

Строма костного мозга построена из эндоста и ретикулярной ткани, образующей нежнопетлистую сеть, в петлях которой находятся костномозговые элементы и жировые клетки (производные ретикулярной ткани). Ретикулярная ткань располагается между сосудами костного мозга и костными балками, покрытыми эндостом и образующими как бы фиброзную капсулу.

Основную массу костного мозга составляют кровеносные сосуды, проникающие в костномозговую ткань из кортикального слоя кости и образующие в ней замкнутую сеть, в которой мелкие артерии переходят непосредственно в венозные синусы (синусоиды). Последние представляют собой сеть анастомозирующих венозных пространств, многие из которых в обычных условиях находятся в спавшемся состоянии. Стенки синусоидов состоят не из эндотелия в обычном смысле слова, а из ретикулярных клеток, которые находятся в тесной связи с цитоплазмой и волокнами всего остального ретикулума (А. А. Максимов), составляя непрерывную цитоплазматическую, ядросодержащую мембрану, отграничивающую замкнутую кровеносную систему.

В венозных синусах происходит образование кровяных клеток, которые, достигнув зрелости, поступают в периферическую кровь с помощью пока еще неизвестного механизма. В отношении лейкоцитов это связывают с их активной подвижностью. Более сложен вопрос о поступлении в периферическую кровь эритроцитов и тромбоцитов, поскольку они не обладают самостоятельной подвижностью. Видимо, выход их из костного мозга находится под контролем нервных и гуморальных влияний.

В нормальных условиях незрелые клетки задерживаются в костном мозгу эндотелием венозных синусов и в периферическую кровь не поступают. При патологических состояниях барьер-

ерная функция костного мозга нарушается: либо снижается, например при лейкозах и лейкемондных реакциях с появлением в крови незрелых клеток, либо повышается, в частности при гиперспленизме, когда задерживается выход костномозговых элементов на периферию, несмотря на выраженный гиперпластический процесс в костном мозгу. Изменения в периферической крови могут возникать не только в результате угнетения непосредственно костномозговой деятельности (процессов деления и созревания), но и вследствие нарушения аппарата, регулирующего поступление клеточных элементов в кровяное русло.

В костном мозгу находится большое количество нервных элементов. На основании гистологических исследований (Ф. де Кастро и Росси, Б. А. Долго-Сабуров и др.) установлено, что нервные окончания имеются не только в стенках сосудов, но и непосредственно в костномозговой ткани. Это является морфологическим выражением того влияния нервных импульсов на функцию костного мозга, которое обеспечивает ему тонкую реакцию на различные раздражения. В настоящее время считается бесспорным влияние центральной и вегетативной нервной системы на кроветворение. В. Н. Черниговский и А. Я. Ярошевский установили, что органы «системы крови» не только подвержены воздействию нервной системы, но и сами могут явиться источником интерорецептивных импульсов, и что изменение состава крови является результатом взаимосвязи и взаимодействия всех трех процессов — кроветворения, кроворазрушения и кровораспределения. Имеются определенные данные о том, что раздражение симпатической нервной системы стимулирует процессы созревания и выхода в кровь клеточных элементов, а раздражение парасимпатической нервной системы угнетает указанные процессы, хотя это требует еще дальнейших доказательств. Наряду с этим влияние нервной системы на функцию кроветворной системы, филогенетически чрезвычайно старую, отличающуюся относительно слабой мобильностью, может, по-видимому, осуществляться и нейро-гуморальным путем (гормональные влияния, изменение тканевого обмена, активность эритропоэтинов сыворотки и т. п.). Имеет значение также непосредственное влияние на костномозговое кроветворение витаминов (В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевая кислота), продуктов гемолиза и некоторых электролитов (Fe, Cu и др.).

В настоящее время выделяют следующие функции костного мозга:

1. Кроветворную — основную и главную физиологическую функцию.

2. Участие в иммунобиологических процессах и в борьбе с инфекциями с помощью лейкоцитов и ретикуло-эндотелиальной системы.

3. Активное участие в костеобразовании, что в основном приписывается эндосту и жировому костному мозгу, богатому остеогенными элементами.

4. Участие в процессах межклеточного обмена — белковом, жировом, углеводном и минеральном. Костный мозг играет большую роль в выработке лецитина, белковых тел, депонировании фосфатидов, холестерина, аскорбиновой кислоты, а также в метаболизме железа.

5. Костный мозг является депо крови. Благодаря наличию большого количества венозных синусов с замедленным током крови, часть которых находится в спавшемся состоянии, костный мозг при необходимости может дополнительно вместить или, наоборот, отдать в общий кровоток значительное количество крови, увеличивая при этом на 60% или уменьшая на 20% свой первоначальный вес (Ю. Л. Петров).

## РАЗВИТИЕ И МОРФОЛОГИЯ КЛЕТОК КРОВИ

Согласно господствующей в настоящее время унитарной теории кроветворения, созданной трудами отечественных гематологов (В. П. Образцов, Н. В. Усков, А. А. Максимов, А. Н. Крюков и др.), все кровяные элементы происходят из клетки ретикулярного синцития кроветворных органов, обозначаемой гемогистобластом.

Последняя по сути является тканевой клеткой, обладающей потенциальными кроветворными функциями. Непосредственно от нее образуется родоначальная кровяная клетка — гемоцитобласт, которая дает начало нормальным кровяным элементам — эритроцитам, лейкоцитам и тромбоцитам.

Последующие видовые стадии той или иной клетки определяются внутренней спецификой развития различных ростков кроветворения.

Как видно из представленной схемы кроветворения (рис. 1), гранулопоэз определяется следующими стадиями развития: миелобласт — промиелоцит — миелоцит — метамиелоцит — палочкоядерный гранулоцит — сегментоядерный гранулоцит.

Лимфоцит в своем развитии проходит стадии лимфобласта и пролимфоцита.

Моноцит дифференцируется или непосредственно из гемоги-  
стобластов, или через стадию гемоцитобласта. Последний пре-  
вращается в монобласт, а затем через промежуточную стадию —  
промоноцита — в моноцит.

Этапами развития тромбоцитопоэза являются мегакарио-  
бласт — промегакариоцит — мегакариоцит — тромбоцит.

Последовательность развития эритроидных элементов может  
быть представлена следующими стадиями: проэритробласт —

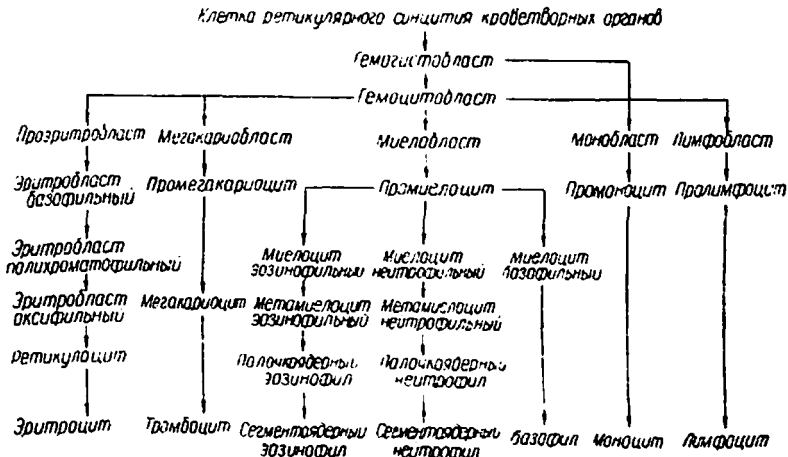


Рис. 1. Схема кроветворения.

эритробласт базофильный—эритробласт полихроматофильный—  
эритробласт оксифильный — ретикулоцит — эритроцит. При этом  
мы исходим из терминологии, предложенной Эрлихом и приня-  
той многими гематологами (Негели — O. Naegeli, M. И. Ария-  
кин, X. X. Владос, Д. Н. Яновский, С. И. Шерман и др.).

Как известно, в настоящее время нет единой общепризна-  
ной номенклатуры для клеток эритроцитарного ряда. Так,  
И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев именуют родоначальную клет-  
ку эритроидного ряда эритробластом, а не проэритробластом,  
а следующую стадию развития — пронормобластом (по аналогии  
с клетками лейкоцитарного ряда). Последовательность стадий  
эритропоэза представлена авторами в следующем виде: эритро-  
бласт — пронормобласт — нормобласт базофильный — норма-  
бласт полихроматофильный — нормобласт оксифильный — рети-  
кулоцит — эритроцит (рис. 2).



Действительный член АМН СССР  
А. Н. Крюков (1878—1952).

В настоящее время большинство гематологов придерживаются умеренно-унитарной теории кроветворения, созданной А. Н. Крюковым, которая, допуская единство происхождения всех кровяных клеток из одной родоначальной клетки (гемоцитобласта), в то же время признает существование двух обособленных систем — миелоидной и лимфоидной. В зависимости от условий тканевой среды гемоцитобласт развивается в разных направлениях: в костном мозгу он образует клетки миелоидного ряда, в лимфатических узлах — лимфоциты. Теория умеренного унитаризма подтверждается методом культуры тканей и клиническими наблюдениями, в частности наличием двух видов лейкозов (миелоз и лимфаденоз), которые не переходят друг в друга.

Первые кровяные элементы появляются на третьей неделе внутриутробной жизни плода. В желточном мешке зародыша из недифференцированных клеток мезенхимы возникают кровяные островки, периферические клетки которых образуют сосудистую стенку, а центральные клетки, округляясь и освобождаясь от синцитиальной связи, преобразуются в первичные кровяные клетки — гемоцитобласты. Последние дают начало первичным эритробластам — мегалобластам, из которых и состоят все клеточные элементы крови в раннем периоде внутриутробной жизни.

На четвертой-пятой неделе внутриутробной жизни плода желточный мешок подвергается атрофии, центром кроветворения становится печень. Из эндотелия капилляров печени образуются мегалобласты, а из окружающей их мезенхимы — гемоцитобласты, дающие начало вторичным эритробластам, гранулоцитам и мегакариоцитам. Однако основная категория клеток, заполняющих кровеносные капилляры эмбриона, представляет собой гемоцитобласты и мегалобласты.

Примерно с 5-го месяца печеночное кроветворение постепенно редуцируется, но зато в гематопозе включается селезенка и несколько позднее — лимфатические узлы.

Красный костный мозг закладывается на 3-м месяце внутриутробной жизни, а к концу ее он становится уже основным органом кроветворения.

Таким образом, по мере развития эмбриона кроветворение, присущее всей мезенхиме плода, становится функцией специализированных органов (печени, селезенки, костного мозга, лимфатических узлов); в них происходит дальнейшая дифференциация гемоцитобластов с возникновением отдельных ростков гематопоза (эритро-, грануло-, лимфо-, моно- и тромбоцитопоза).

В постнатальном периоде зрелые клетки костного мозга возникают путем дифференциации главным образом нормобластических и миелоцитарных элементов (нормобластов, миелоцитов), составляющих довольно значительную часть миелограммы.

Миелоциты размножаются как гомопластически, образуя при делении две дочерние клетки того же вида, так и гетеропластически, путем дифференциации в две новые, более зрелые клетки.

Размножение эритроцитов происходит путем митозов эритроцитов (1-го, 2-го и 3-го порядка) и последовательного превращения их в безъядерные эритроциты.

Лимфоциты образуются при помощи непосредственного деления их в фолликулах лимфатических узлов и селезенки.

Следовательно, в постнатальном периоде кровяные клетки развиваются за счет строго дифференцированных элементов различных ростков кроветворения, сохранившихся в костном мозгу еще с эмбрионального периода. Дифференциация клеток мезенхимных элементов в постнатальном периоде почти не происходит. Не случайно в нормальной миелограмме бластные элементы встречаются чрезвычайно редко. В патологических же условиях (при резком напряжении гематопоза (главным образом при лейкозах) — клеточные элементы образуются за счет пролиферации и дифференциации ретикулярных клеток и гемоцитобластов. В этих случаях, по образному выражению В. Д. Вышегородцевой, «пробуждается кроветворная способность мезенхимных клеток ретикулярного синцития и возрождается эмбриональный тип кроветворения».

**Гемоцитобласт** — первичная материнская кровообразующая клетка, представляющая собой дальнейший этап дифференциации лимфоидно-ретикулярной клетки (гемогистобласта). Это сравнительно небольшая клетка круглой формы, с голубой цитоплазмой, не содержащей зернистости, и нежносетчатой структурой ядра с наличием в нем ядрышек.

**Миелобласт** — родоначальная клетка для всех гранулоцитов обычно больших размеров, чем гемоцитобласт. Ядро этой клетки отличается нежной структурой (несколько грубее, чем у гемоцитобласта) с наличием двух-четырех ядрышек. Цитоплазма характеризуется отчетливой базофилией, нередко содержит единичные азурофильные зернышки, что определяет гранулопластическую направленность развития клетки.

**Промиелоцит** по размерам превосходит миелобласт, имеет различную форму (округлую, овальную, бобовидную). Ядро нередко расположено эксцентрично и более компактно, чем у миелобласта; в нем сохраняются остатки ядрышек. Базофильная цитоплазма имеет различные тона и содержит специфическую зернистость (нейтрофильную, эозинофильную или базофильную).

**Миелоциты** — клетки с круглым компактным ядром, не содержащим ядрышек. Зернистость в цитоплазме четко дифференцируется: у нейтрофильного миелоцита она мелкая и обильная, коричневого цвета при окраске по Романовскому или фиолетового — при окраске по Май-Грюнвальд; у базофильного — крупная, темно-синего, почти черного цвета; у эозинофильного — также крупная, оранжевого цвета, обычно густо заполняет цитоплазму, по внешнему виду напоминает кетовую икру.

Последующие стадии развития гранулоцитов (метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные лейкоциты) сохраняют, по-прежнему, специфическую зернистость в цитоплазме, отличаясь друг от друга структурой и формой ядра: у *метамиелоцита* оно бобовидной формы, напоминает подкову, у *палочкоядерных* — в виде изогнутой палочки, у *сегментированных* лейкоцитов — ядро состоит из нескольких сегментов (у эозинофила — обычно из двух, у нейтрофила — из двух-пяти сегментов, у базофила ядро лопастное).

**Проэритробласт** — родоначальная клетка эритроцитов. Это большая клетка, равная по размеру миелобласту; ее отличительной чертой является резко выраженная базофилия цитоплазмы.



Ядро клетки имеет нежносетчатую структуру, содержит два-три ядрышка.

**Базофильный эритробласт** отличается от проэритробласта меньшим, но более компактным ядром и отсутствием в нем ядрышек. Цитоплазма клетки менее базофильная, чем у проэритробласта.

**Полихроматофильный эритробласт** характеризуется колесовидным ядром и серо-голубой или светло-серой цитоплазмой. Эта полихромазия связана с накоплением в цитоплазме гемоглобина, вследствие чего последняя воспринимает как кислые, так и основные краски.

**Оксифильный эритробласт** имеет резко компактное (почти пикнотизированное) ядро и розовую цитоплазму.

**Зрелый эритроцит (нормоцит)** — безъядерная клетка ярко-розового цвета с просветлением в центре. В своем развитии она проходит кратковременную (в течение нескольких часов) фазу ретикулоцита, в котором при специальной окраске (метиленовой синью или бриллиант-крезилблау) обнаруживают остатки базофильного вещества цитоплазмы (грануло-ретикуло-филаментозная субстанция).

По характеру ядерной субстанции ретикулоциты подразделяют на пять групп:

I группа — венчикообразные ретикулоциты, в которых базофильное вещество имеет форму венчика. В эту группу входят преимущественно ядросодержащие ретикулоциты (нормобласты);

II группа — глыбкообразные — базофильная субстанция в виде глыбки;

III группа — полносетчатые — базофильное вещество в виде густой сеточки;

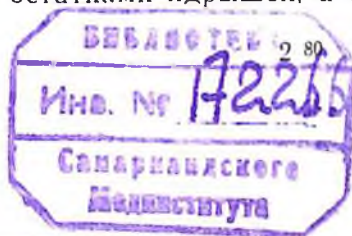
IV группа — неполносетчатые — базофильное вещество в виде отдельных нитей;

V группа — зернистые, или пылевидные, ретикулоциты, содержащие мелкие зернышки базофильного вещества.

У здоровых лиц большинство ретикулоцитов относится к пылевидным и неполносетчатым формам. Появление в периферической крови ретикулоцитов I и II группы свидетельствует об усиленной регенерации эритропоэза. Для оценки функционального состояния эритропоэза необходимо учитывать не только количество, но и «формулу» ретикулоцитов.

**Лимфобласт** по структуре почти не отличается от миелобласта, с той лишь разницей, что в ядре лимфобласта меньше ядрышек (одно-два) и имеется выраженная окооядерная (перинуклеарная) зона просветления.

**Пролимфоцит** — промежуточная стадия между лимфобластом и зрелым лимфоцитом. От зрелого лимфоцита он отличается более нежным ядром, нередко с остатками ядрышек, а от лимфо-



бласта — сглаженностью тонкопетливой структуры хроматина. Обнаружение пролимфоцитов имеет практическое значение при отличии лимфатических реакций от лимфолейкозов, при оценке воспалительных процессов в лимфатических узлах и т. д.

**Лимфоцит** — небольшая клетка округлой формы с плотным ядром, иногда глыбчатым, вследствие неравномерного распределения хроматина. Цитоплазма светло-голубого цвета с околоядерным просветлением, нередко содержит азурофильную зернистость.

**Монобласт** морфологически идентичен миелобласту и только форма ядра (дольчатая, подковообразная, бобовидная) указывает, что данная клетка является родоначальной моноцитарного ряда. Однако монобласт имеет до некоторой степени факультативный характер, так как развитие моноцитов может происходить и непосредственно из гемогистобласта, особенно в условиях патологии.

**Промоноцит** содержит бледное рыхлое ядро с равномерным распределением хроматина и остатками ядрышек.

**Моноцит** — крупная клетка с овальным или подковообразным ядром, бедным хроматином. Цитоплазма дымчато-серая, с мелкой и обильной азурофильной зернистостью.

**Мегакариобласт** — родоначальная клетка тромбоцита — сравнительно небольших размеров (крупнее миелобласта), округлой формы, с нежнопетливой, более грубой, чем у миелобласта, структурой ядра, с наличием ядрышек голубого цвета. Цитоплазма резко базофильна, без зернистости, часто с признаками «клязматоза», то есть отщуровывания цитоплазматических частичек.

**Промегакариоцит** — клетка значительно больших размеров, чем мегакариобласт, с крупным ядром и намечающимися в нем перетяжками и сегментацией. Цитоплазма базофильна, зернистости не содержит.

**Мегакариоцит** — клетка гигантских размеров с полиморфным и нередко полисегментированным ядром, широким поясом цитоплазмы и азурофильной зернистостью.

**Тромбоцит** — образование круглой или овальной формы, диаметром 2—4  $\mu$ , светло-голубого цвета по периферии (гиаломер), в центре его находится небольшое количество азурофильных зерен (грануломер).

## Краткие сведения о морфофизиологии кровяных элементов

**Морфофизиология эритроцитов.** Еще недавно эритроцитам отводили лишь пассивную роль переносчиков кислорода. В настоящее время установлено, что они выполняют в организме весьма сложную и многообразную функцию. По своей структуре эритроцит состоит из оболочки и стромы. Оболочка эритроцита представляет собой динамическое образование, избирательно проницаемое для определенных веществ, главным образом для газов крови. Строма эритроцита играет важную роль в антигенных свойствах и в групповой принадлежности крови. В строму включен дыхательный пигмент — гемоглобин, роль которого сводится к фиксации кислорода и доставке последнего тканям. Это осуществляется благодаря способности гемоглобина связывать кислород в виде непрочного соединения — оксигемоглобина, от которого затем кислород легко отщепляется, диффундируя в ткани, а оксигемоглобин вновь превращается в восстановленный гемоглобин. Синтез гемоглобина начинается со стадии полихроматофильного эритробласта и заканчивается на стадии ретикулоцитов. Помимо дыхательной функции, эритроциты принимают активное участие в регуляции кислотно-щелочного равновесия организма, адсорбции токсинов и антител, а также в ряде ферментативных процессов. Все это свидетельствует о большой функциональной активности эритроцитов.

Процессы созревания эритроцитов находятся под сложным регулирующим воздействием гуморальных, гормональных и нервных факторов, из которых ведущее значение в настоящее время придается гуморальным влияниям, связанным с изменением насыщения крови кислородом. Из экспериментальных и клинических наблюдений вытекает, что кислородное голодание приводит к стимуляции эритропоэтической функции костного мозга и, наоборот, чрезмерное содержание кислорода в крови снижает интенсивность эритропоэза. Еще не выяснено, какими путями гипоксия оказывает стимулирующее воздействие на костный мозг — непосредственно или же через нервно-эндокринную систему.

Высказывается предположение, что это влияние осуществляется путем выработки эритропоэтинов, являющихся физиологическим стимулятором эритропоэза. Полагают, что эритропоэтины вырабатываются почками в ответ на гипоксию, в связи с чем количество их при анемии возрастает. К сожалению, химическая природа эритропоэтинов до сих пор не выяснена.

Для образования и размножения эритроидных элементов необходимы белки, нуклеиновые кислоты (РНК и ДНК), железо и другие электролиты (медь, кобальт), витамины (В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С), а также различные ферменты, количество которых в эритроцитах составляет около 40. Помимо гемоглобинового железа, в эритроцитах содержится негемоглобиновое, легко отщепляемое железо, которое используется для кроветворения. В норме около 50% эритробластов содержат негемоглобиновое железо в виде глыбок. Такие эритробласты называют сидеробластами.

Эритропоэтическая функция находится в тесной взаимосвязи с процессами разрушения эритроцитов. Как известно, последние по истечении срока жизни (100—120 дней) разрушаются в ретикуло-эндотелиальной системе, главным образом в селезенке. Ежедневно разрушается около 1% эритроцитов и такое же количество их вырабатывается за сутки костным мозгом. Недостающее количество красных кровяных шариков в периферической крови пополняется за счет зрелых эритроцитов и отчасти ретикулоцитов, поступающих из костного мозга. Постоянство состава периферической крови регулируется вегетативной нервной системой.

**Морфофизиология лейкоцитов.** Основная функция лейкоцитов — фагоцитарная, она осуществляется главным образом гранулоцитами. Последние являются функционально активными клетками, обладают самостоятельной подвижностью, микрофагоцитарной способностью, участвуют в процессах регенерации и репарации тканей. Способность к самостоятельным движениям обеспечивает проникновение нейтрофилов из очагов кроветворения в периферическую кровь, а также выход их из сосудистого русла в очаг повреждения тканей. Самостоятельная подвижность гранулоцитов имеет тесное отношение к их основной функции — фагоцитозу, который свойственен не только зрелым гранулоцитам, но и более молодым, начиная со стадии миелоцитов. У здоровых лиц около 90% всех нейтрофилов участвует в акте фагоцитоза, при этом примерно через час больше половины поглощенных микробов подвергается активному внутриклеточному перевариванию.

Функциональная активность гранулоцитов осуществляется благодаря наличию в них окислительных ферментов, щелочной фосфатазы и различных энергетических веществ (гликогена, липидов и белков).

Для эозинофилов характерна дезинтоксикационная функция, особенно антигистаминная. Они принимают активное участие

в аллергических реакциях, обычно сопровождающихся значительным образованием гистамина. Этим и можно объяснить тканевую эозинофилию (эозинофильные инфильтраты) при различных аллергиях.

Функция базофилов мало изучена. Однако добытые в последнее время факты, указывающие на значительное содержание гистамина в базофилах, дают возможность придавать определенное значение их участию в аллергических реакциях. Наряду с этим базофилам принадлежит активная роль в антисвертывающей системе крови благодаря содержанию в них большого количества гепарина, поэтому их именуют так же, как и тучные клетки, гепариноцитами.

Лимфоциты принимают активное участие в гуморальном иммунитете благодаря образованию антител. Вместе с тем можно предполагать, что они обладают также и фагоцитарной функцией. Правильно указывает И. А. Кассирский, что «особые стратегические позиции, которые занимают лимфоциты на путях инфекции в лимфатических узлах, и реакция этих узлов вполне позволяют приписывать им известную роль в процессах борьбы с инфекцией». Наряду с этим лимфоциты играют роль фиксаторов токсинов в организме.

Основная функция моноцитов сводится к фагоцитозу возбудителей хронических инфекций (туберкулезная бацилла, палочка лепры и др.), а также продуктов клеточного распада. При туберкулезе моноциты участвуют в формировании гранулем.

Продолжительность жизни различных видов лейкоцитов неодинакова. У эозинофилов она колеблется от нескольких часов до 6—10 дней, у нейтрофилов равна 12—14, у лимфоцитов — приблизительно 100 дням.

Регуляция лейкопоза очень сложна и подробно еще не изучена. До сих пор не выявлен основной фактор, влияющий на процессы пролиферации и дифференциации лейкоцитов, хотя в литературе имеются данные об участии в этой регуляции гуморальных, гормональных (особенно гормонов коры надпочечников) и нервных факторов. В настоящее время большое значение в процессах размножения и роста клеток придается витаминам и особенно нуклеиновым кислотам. Это основано на следующих фактах: 1) количество дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в ядрах и рибонуклеиновой кислоты (РНК) в цитоплазме молодых клеток миелоидного ряда значительно больше, чем в зрелых лейкоцитах; 2) костномозговая ткань значительно богаче нуклеопротеинами, чем периферическая кровь; 3) при гипер-

пластических процессах, сопровождающихся выраженной пролиферацией и размножением клеток, количество нуклеиновых кислот увеличивается, при гипопластических состояниях, наоборот, снижается.

**Морфофизиология тромбоцитов.** Тромбоциты являются производными мегакариоцитов костного мозга, 30—50% которых находится в активной стадии тромбоцитобразования. Установлено, что один мегакариоцит продуцирует до 3000—4000 тромбоцитов. При исследовании пунктатов костного мозга, особенно при помощи фазово-контрастной микроскопии, можно видеть последовательные стадии образования кровяных пластинок, начиная с накопления в цитоплазме мегакариоцитов азурофильной зернистости и кончая процессом отшнуровки тромбоцитов. Иногда способность к образованию пластинок обнаруживается и у более молодых клеток мегакариоцитарного ряда (промегакариоцитов и даже мегакариобластов), особенно в условиях патологии. Однако при этом следует иметь в виду возможность диссоциации в созревании ядра и цитоплазмы мегакариоцитов, которая создает нередко большие затруднения при определении зрелости клетки. Встречаются, например, клетки небольших размеров с базофильной негранулированной цитоплазмой (признак молодости) и зрелым лопастным ядром. С другой стороны, можно видеть мегакариоциты с молодым недифференцированным ядром мегакариобласта и выраженной зернистостью в цитоплазме, характерной для зрелого мегакариоцита. В таких случаях возраст клетки определяется структурой ядра, согласно общепринятым гематологическим принципам. В этом, собственно говоря, и заключается основной недостаток сугубо морфологического подхода в оценке функционального состояния мегакариоцитарного аппарата.

Для клиники особый интерес представляет взаимосвязь между мегакариоцитами костного мозга и тромбоцитами периферической крови. В настоящее время установлено, что тромбоцитопения может быть связана не столько с количественным уменьшением мегакариоцитов, сколько с их функциональным нарушением при наличии иногда даже гиперплазии гигантоклеточного аппарата в целом. Эти функциональные расстройства сводятся к нарушению процесса отшнуровки тромбоцитов, замедлению созревания мегакариоцитов, дегенеративным изменениям в них — уменьшению азурофильной зернистости, вакуолизации цитоплазмы, гиперсегментации ядер (рис. 3, 4). Поэтому для правильной оценки функционального состояния мегакариоцитарного аппарата

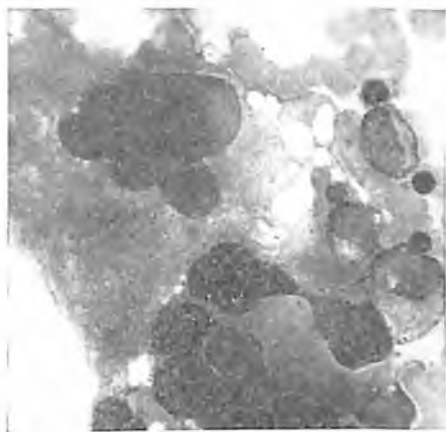


Рис. 3. Вакуолизированный мегакариоцит в пунктате костного мозга (иммерсия).

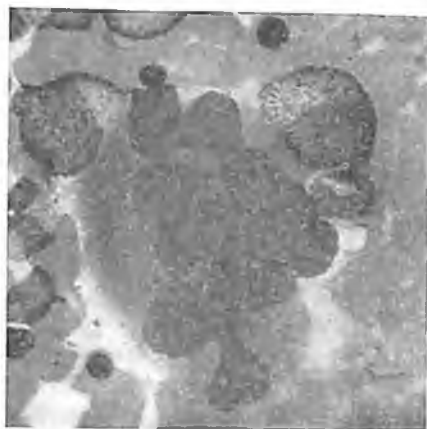


Рис. 4. Гиперсегментированный мегакариоцит в пунктате костного мозга (иммерсия).

необходимо, помимо количественного определения мегакариоцитов, изучать также и мегакариоцитограмму.

В процессах жизнедеятельности организма тромбоциты играют значительную роль. Одной из основных физиологических функций их является участие в процессе свертывания крови, что было известно еще во второй половине прошлого века (Гайем — G. Hayem, 1878; Биццоцери — J. Bizzozzero, 1882). Занимая в сосудах краевое положение, они создают известную преграду для прохождения эритроцитов через капиллярную стенку. Как показали электронномикроскопические исследования Бесси (Bessis), Александровича (Aleksandrowicz) и др., в периферической части тромбоцита (гиаломере) имеется множество волоконцев, образующих псевдоподии, которые способствуют прилипанию тромбоцитов к сосудистой стенке и их агглютинации. В результате этого происходит повреждение пластинок с выделением тромбопластина и других пластинчатых факторов, источником которых является центральная часть тромбоцита (грануломер). Тромбоциты выделяют серотонин, повышающий сосудистый тонус, и ретрактозим, влияющий на ретракцию кровяного сгустка; они способны адсорбировать гистамин, а также являются переносчиками антител.

Продолжительность жизни тромбоцитов у человека составляет 8—12 дней.

По морфологическим свойствам различают несколько разновидностей тромбоцитов (Юргенс и Граупнер — Jürgens u. Graupner; Т. В. Кенигсон): юные, зрелые, старые, формы раздражения и дегенеративные (вакуолизированные). Сдвиг тромбоцитарной формулы влево с увеличением числа юных форм свидетельствует о повышенной регенерации тромбоцитов, которая наблюдается при кровопотерях, при усиленном гемолизе эритроцитов, после спленэктомии. Сдвиг вправо встречается при злокачественных новообразованиях и пернициозной анемии, причем в первом случае он часто сочетается с увеличением числа дегенеративных тромбоцитов и форм раздражения. Формы раздражения тромбоцитов появляются при болезни Верльгофа, аллергических процессах и в ряде других случаев.

До последнего времени считали, что кровоточивость возникает всегда при уменьшении количества тромбоцитов ниже критических цифр — 35 000. Однако оказалось, что это не так. Нередко явления геморрагического диатеза отсутствуют, несмотря на резкую тромбоцитопению, и наоборот, выраженная кровоточивость может возникать при достаточно высоком содержании тромбоцитов в крови. Видимо, проявления геморрагического диатеза при тромбоцитопенических состояниях связаны не только с изменением количества пластинок, но и с их функциональной неполноценностью. Примером этого являются тромбоастения и геморрагическая тромбоцитемия, при которых геморрагические симптомы возникают на фоне нормального или даже резко повышенного количества тромбоцитов.

### РЕТИКУЛО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ СИСТЕМА

Современное учение о ретикуло-эндотелиальной системе создано Ашофом, Н. Н. Аничковым, А. А. Богомольцем и др. Этим термином, введенным еще в начале настоящего столетия, объединяли находящиеся в различных органах клеточные элементы, которым присуща активная фагоцитарная функция и, как выяснилось впоследствии, участие в кроветворении. Однако в настоящее время установлено, что эндотелий сосудов не способен к активному поглощению коллоидальных частиц и не участвует в гематопозе, являясь вполне дифференцированной тканью. Поэтому некоторые авторы предлагают термин «ретикуло-эндотелиальная система» заменить термином «ретикулярная система» или «ретикуло-гистоцитарная система» (РГС), причисляя к ней блуждающие клетки соединительной ткани — гистоциты.







По своей морфологии и функциональному значению ретикулярные клетки делятся на следующие формы:

1. **Лимфоидно-ретикулярные клетки**, которые составляют большую часть ретикулярных клеток костного мозга. Среди них встречаются малые лимфоидно-ретикулярные клетки, которые морфологически сходны с лимфоцитом. Конденсированное ядро этих клеток имеет различную форму: округлую, овальную, неправильную. Иногда в ядре видны ядрышки. Базофильная цитоплазма часто представляется вытянутой или отростчатой.

В отличие от малой лимфоидно-ретикулярной клетки, большая лимфоидно-ретикулярная клетка более крупных размеров, с резко очерченными границами, с нежнопетлистым ядром, содержащим два-три ядрышка, и бледно-голубой цитоплазмой. Лимфоидно-ретикулярная клетка трансформируется в гемоглобласт, обладающий потенциальными свойствами кроветворения.

2. **Макрофаги**, выполняющие фагоцитарную функцию, — это крупные клетки неправильной формы и не всегда с отчетливыми границами. Ядро клетки округлое. Цитоплазма бледно-голубая, содержащая гемосидерин, капли жира, азурофильные зерна и другие элементы.

Фагоцитирующей ретикулярной клетке придается особенно важное значение в фагоцитозе возбудителей различных заболеваний (бактерий, протозоев), продуктов клеточного распада. Макрофаги принимают также участие в обменных процессах.

3. **Плазматическая клетка** участвует главным образом в образовании белковых тел и, в частности, антител. Это клетка неправильной формы и различной величины, с четкими контурами и интенсивно базофильной цитоплазмой, нередко содержащей вакуоли. Ядро расположено эксцентрически, колесовидной структуры, иногда содержит ядрышки (молодые формы).

В своем развитии из полипотентной ретикулярной клетки плазматическая клетка проходит несколько стадий по аналогии с развитием других клеточных элементов системы крови (плазмобласт, проплазмоцит, зрелый плазмоцит).

В последние годы с помощью фазовоконтрастной и электронной микроскопии установлено (Бесси), что плазматическая клетка имеет как бы структуру секреторирующей микрофелазы.

Участие плазматических клеток в белковом обмене подтверждается увеличением общего количества белка крови и особенно глобулинов при различных заболеваниях, сопровождающихся плазмоцитарной метаплазией (миеломная болезнь, плазморетикулярный лейкоз) или обычной плазмоцитарной реакцией (инфек-

ционный моноклеоз, злокачественные новообразования, цирроз печени, гипопластические состояния кроветворения и т. п.).

4. **Тучная тканевая клетка (мастоцит).** Характеризуется красноватой зернистостью, густо насыщающей цитоплазму. Тучной тканевой клетке приписывают наряду с базофилами участие в выработке гепарина.

5. **Клетка Феррата** — крупная клетка неправильной формы, с эксцентрически расположенным ядром, содержащим ядрышки. Цитоплазма клетки, окрашенная в базофильные тона, содержит вакуоли и скудную азурофильную зернистость. В нормальной миелограмме клетки Феррата представлены единичными элементами; число их возрастает при заболеваниях, сопровождающихся гиперплазией ретикуло-эндотелия, и является показателем патологической дифференциации ретикулярных элементов (М. И. Аринкин).

6. **Костномозговая жировая клетка** — крупная клетка с уплощенным, периферически расположенным ядром. По А. А. Максиму, она представляет собой в морфологическом отношении изменившийся и наполнившийся жиром фибробласт, то есть малодифференцированную клетку, обладающую полипотентностью и большой способностью к преобразованию. В зависимости от ряда условий трансформировавшаяся жировая клетка может принимать участие в костеобразовании или превращается в обычные элементы миелоидного ряда.

Ретикулярная ткань отчетливо выражена в жировом костном мозгу, а в красном — ее удается видеть лишь в отдельных участках вследствие гиперплазии клеточных элементов паренхимы костного мозга. При патологических состояниях, сопровождающихся атрофией кроветворной ткани, а также при регенераторных процессах ретикулярный аппарат резко гиперплазируется. В этих условиях даже «жировая клетка при потере ею жира возвращается в первоначальное состояние (в виде маленьких звездчатых ретикулярных элементов) и вновь может получить все свойственные ретикулярной клетке потенции, в частности способность продуцировать элементы крови...» (А. В. Мельниченко). Это положение подтверждается клиническими наблюдениями при апластической анемии (Е. А. Кост, Пор — К. Rohg и др.), когда бедный миелоидными элементами, но богатый жировыми клетками костный мозг сохраняет способность к регенерации. О способности жировой клетки продуцировать при известных условиях элементы крови свидетельствует также патологоанатомическая картина костного мозга при лейкозах, характеризую-

щаяся замещением жирового костного мозга миелиной тканью. Недаром Меллендорф (W. Möllendorf) говорит даже о «кроветворной жировой ткани».

Из сказанного видно, насколько разносторонни функции ретикуло-гистоцитарной системы. Без преувеличения можно сказать, что РГС принадлежит важнейшая роль в жизнедеятельности организма — в процессах кроветворения и кроворазрушения, в межклеточном обмене, иммуногенезе. В соответствии с этим становится понятной и та резкая гиперплазия ретикуло-гистоцитарной ткани, которая наблюдается при многих инфекциях, при парентеральном введении белков, а также при некоторых патологических процессах, характеризующихся нарушением обмена липоидов (болезнь Гоше, Нимана — Пика и пр.). Большая роль принадлежит РГС в защитной реакции организма, осуществляемой путем фагоцитоза различных возбудителей и выработки антител (агглютининов, лизинов). Ретикуло-гистоцитарная система принимает активное участие в развитии воспалительного процесса, в формировании гранул при ряде заболеваний (бруцеллез, туберкулез, лимфогранулематоз, саркоидоз Бека и т. д.).

## УЧЕНИЕ О СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЕ КРОВИ

Систематическое изучение процессов свертывания крови связано с именем русского ученого, профессора Юрьевского университета А. А. Шмидта, заложившего основы ферментативной теории свертывания крови (1872).

По А. А. Шмидту, в образовании кровяного сгустка принимают участие четыре фактора:

I — фибриноген, II — протромбин, III — тромбиназа (по новой терминологии тромбопластин), IV — ионы кальция.

I, II, IV факторы содержатся в плазме, III — в форменных элементах крови, в основном в тромбоцитах, а также в тканях.

Согласно теории А. А. Шмидта, процесс свертывания крови протекает двухфазно. В первой фазе тромбопластин в присутствии ионов кальция превращает протромбин в тромбин. Во второй фазе под влиянием тромбина происходит превращение фибриногена в фибрин.

В дальнейшем исследованиями ряда ученых, в первую очередь Квика (Quick), Оврена (Owgen), Б. А. Кудряшова и других, было показано, что в циркулирующей крови нет активного тромбопластина. Последний образуется в результате сложного и длительного

физико-химического процесса, в котором принимает участие целый ряд ранее неизвестных новых факторов, о которых будет сказано ниже. Для того, чтобы не изменять нумерации фаз свертывания, предложенной А. А. Шмидтом, многие зарубежные ученые фазу образования тромбопластина выделили как «пред-фазу». У нас, в Советском Союзе, получило признание обозначение фаз свертывания крови, предложенное Б. А. Кудряшовым:

I фаза — образование тромбопластина;

II фаза — образование тромбина;

III фаза — образование фибрина.

В последние годы ретракцию сгустка и наступающий затем в ряде случаев фибринолиз обозначают «послефазой», или IV и V фазой процесса свертывания.

**Основные свойства факторов свертывания крови.** Факторы свертывания крови делят на три группы: плазменные, пластиночные и эритроцитарные.

Согласно современной номенклатуре, предложенной Коллером (Koller), плазменные факторы свертывания обозначают римскими цифрами (соответственно хронологическому порядку их открытия), а тромбоцитарные факторы — арабскими цифрами.

**Плазменные факторы свертывания.**

I. *Фибриноген* — термолабильный белок, относящийся к глобулинам. Местом его образования считают печень и другие органы. В плазме концентрация фибриногена составляет 0,2—0,4 г%.

II. *Протромбин* — гликопротеид, в состав которого входят все известные аминокислоты и ряд углеводов. Он синтезируется в печени. Концентрация его в нормальной плазме — 10—15 мг%. Протромбин активизируется тромбопластином, превращаясь в тромбин — белок, близкий по содержанию аминокислот к протромбину, но с более низким молекулярным весом.

III. *Тромбопластин* — фермент, образующийся из пластиночного фактора 3 и ряда плазменных факторов (VIII, IX, X) и называемый поэтому кровяным тромбопластином. В тканях он содержится в неактивном состоянии в виде протромбопластина, который под действием проконвертина плазмы превращается в тканевой тромбопластин.

IV. *Ионы кальция* являются активаторами многих реакций гемостаза, но в первую очередь присутствие их необходимо для образования и активации кровяного тромбопластина.

V. *Проакцелерин* относят к глобулинам плазмы, поэтому его называют еще плазменным Ас-глобулином. Ускоряет превраще-

ние протромбина в тромбин и является предшественником VI фактора.

VI. *Акцелерин* отсутствует в свежей плазме. В процессе свертывания крови образуется из проакцелерина и появляется в сыворотке (отсюда и название его — сывороточный Ас-глобулин). По сравнению с предыдущим фактором более активный.

VII. *Проконвертин* (тромботропин) —  $\beta$ -глобулин, устойчивый при хранении, поэтому называется еще стабильным фактором. Ускоряет превращение протромбина в тромбин, необходим для активации тканевого тромбопластина. Существует мнение, что в организме синтезируется, как и протромбин, митохондриями печеночных клеток.

VIII. *Антигемофильный глобулин А (АГГ)* относится к  $\beta$ -глобулинам крови, неустойчив при хранении. При свертывании крови он полностью исчезает, поэтому обнаруживается в плазме и отсутствует в сыворотке. Принимает участие в образовании кровяного тромбопластина наряду с IX фактором.

IX. *Антигемофильный глобулин В*, или Кристмас-фактор (назван по фамилии больного, у которого был обнаружен его дефицит). Кристмас-фактор присутствует в сыворотке крови в неактивной форме, активизируясь лишь при контакте с инородной поверхностью. В отличие от VIII фактора, в процессе свертывания не расходуется, участвуя лишь в качестве катализатора, поэтому обнаруживается в сыворотке в значительном количестве.

X. *Фактор Стюарт — Прауэра*. Принимает участие в образовании кровяного тромбопластина. В отличие от VII и IX факторов, быстро разрушается, поэтому не содержится в долго хранящейся сыворотке.

XI. *Плазменный предшественник тромбопластина (ППТ)* относится к  $\beta_2$ -глобулинам, принимает участие в образовании кровяного тромбопластина; активизирует VIII фактор.

XII. *Фактор Хагемана*, природа которого полностью не установлена. В крови существует в тесной связи с ингибитором, который разрушается при соприкосновении с шероховатой поверхностью.

Пластиночные факторы (по Сигерсу — Seegers, В. П. Балуда, М. С. Мачабели):

1 фактор ускоряет превращение протромбина в тромбин подобно V фактору (проакцелерину);

2 фактор обладает фибринопластической активностью, то есть, подобно действию тромбина, ускоряет превращение фибриногена в фибрин;

*3 фактор* относится к  $\gamma$ -глобулинам, по своей химической природе — липопротеид. Принимает участие в образовании кровяного тромбопластина, в связи с чем называется также тромбопластическим фактором пластинок (кровяной протромбокиназой);

*4 фактор* является антагонистом гепарина;

*5 фактор* — фибриногенподобная субстанция, способствующая агрегации тромбоцитов;

*6 фактор* — антифибринолитический;

*7 фактор* — ингибитор тромбопластина;

*8 фактор* — ретрактозим, обеспечивающий ретракцию сгустка;

*9 фактор* — серотонин, обладающий сосудосуживающим действием и повышающий проницаемость сосудов;

*10 фактор* стабилизирует Ас-глобулин;

*11 фактор* — липидный прокоагулянт.

В процессе свертывания крови принимает участие также целый ряд эритроцитарных факторов свертывания, к которым относятся эритроцитарный и тромбопластин, антигепариновый, антифибринолизинный и антитромбопластиновый факторы, ускоритель образования тромбоцитов и т. д.

**Схема свертывания крови.** До сих пор нет единой общепризнанной схемы свертывания крови, поскольку характер взаимодействия отдельных факторов свертывающей системы крови еще изучен недостаточно.

Установлено, что в процессе свертывания крови образуются две самостоятельные активные системы тканевого и кровяного тромбопластина, которые условно обозначены как внешняя и внутренняя системы коагуляции (Оврен). Внутренняя система, включающая только кровяной тромбопластин, превалирует при внутрисосудистом тромбозе, тогда как внешняя система, включающая тканевой тромбопластин, является основной при травмах и обширных повреждениях тканей.

Нарушение целостности сосуда приводит к активации проконвертина и при участии тромбопластина и ионов кальция — к образованию специфически действующего тканевого конвертина. Одновременно с этим начинает активироваться и внутренняя система свертывания. При контакте с поврежденной поверхностью сосуда разрушается ингибитор XII (Хагеман) фактора. Последний совместно с VIII, IX, X и XI факторами, а также с 3 фактором пластинок в присутствии ионов кальция образует кровяной конвертин.

В дальнейшем процессы образования тканевого и кровяного тромбопластинов идут, по-видимому, не параллельно, так как



появление активного тканевого тромбопластина происходит гораздо раньше, чем кровяного. Конвертин вызывает образование небольшого количества тромбина, необходимого для превращения проакцелерина в высоко активный акцелерин, а также для «лабилизации» тромбоцитов и высвобождения 3-го фактора. В свою очередь конвертин активируется акцелерином и вызывает образование активных кровяного и тканевого тромбопластинов.

Согласно мнению Стефанини и Дамешека (Stefanini a. Dameshek), процесс свертывания крови может быть разделен на две фазы: медленную и быструю. Медленная фаза приводит к образованию минимального количества тромбина, который является мощным аутокатализатором, вызывающим лавинообразное появление больших количеств тромбина (быстрая фаза). За счет последнего осуществляется превращение фибриногена в фибрин. Следовательно, тромбин, помимо своей обычной функции — превращение фибриногена в фибрин, выполняет еще роль аутокатализатора.

Образование фибрина проходит два этапа. На первом этапе под влиянием тромбина происходит протеолиз фибриногена с образованием фибрин-мономера. На втором этапе под влиянием фибринстабилизирующего фактора плазмы происходит полимеризация фибрин-мономера в фибрин-полимер, то есть кровяной сгусток. Дальнейшая ретракция сгустка и фибринолиз составляют самостоятельный процесс, связанный с воздействием специфических ферментативных факторов.

В настоящее время предложено около 20 различных схем свертывания крови (Квика, Оврена, Биггс и Макфарлана — R. Biggs a. R. McFarlane, Б. А. Кудряшова, А. А. Маркосяна, М. С. Мачабели и др.). Это лишний раз свидетельствует о том, насколько сложен процесс коагуляции крови. Мы ограничимся схемой свертывания крови по Гайнриху — Heingich (рис. 5), как более поздней (1962) и не вызывающей, по нашему мнению, особых возражений.

**Антисвертывающая система крови.** В циркулирующей крови факторы свертывания находятся в неактивной форме в виде так называемых «предшественников», или «прокоагулянтов», деятельность которых подавлена ингибиторами процесса свертывания, или естественными антикоагулянтами. Самым мощным из них является гепарин, воздействующий на все фазы свертывания крови, но в основном на превращение протромбина в тромбин. Гепарин является мукополисахаридом, который вырабатывается

тучными клетками — гепариноцитами. В плазме здорового человека гепарин находится в комплексном соединении с белками и липидами в количестве 0,0005 мг/мл.

Кроме него, существуют антитромбины, являющиеся антагонистами тромбина и препятствующие превращению фибриногена в фибрин, а также ингибиторы тромбопластина (антитромбопластины) и ряда плазменных факторов свертывания.

В крови человека содержится также недействительный глобулин — плазминоген (иначе — профибринолизин), который под влиянием фибринокиназа превращается в активный плазмин (то есть фибринолизин), вызывающий растворение сгустка. Активаторами фибринолизина могут быть фибринокиназы тканевого, плазменного и бактериального происхождения. Фибринолитическая система имеет и свои ингибиторы: антифибринолизин и ряд антифибринокиназ.

Под влиянием плазмина происходит не только фибринолиз, но также фибринолиз и протеолиз ряда факторов свертывания (V, VIII и др.). Равновесие между активаторами фибринолизина и его ингибиторами обеспечи-

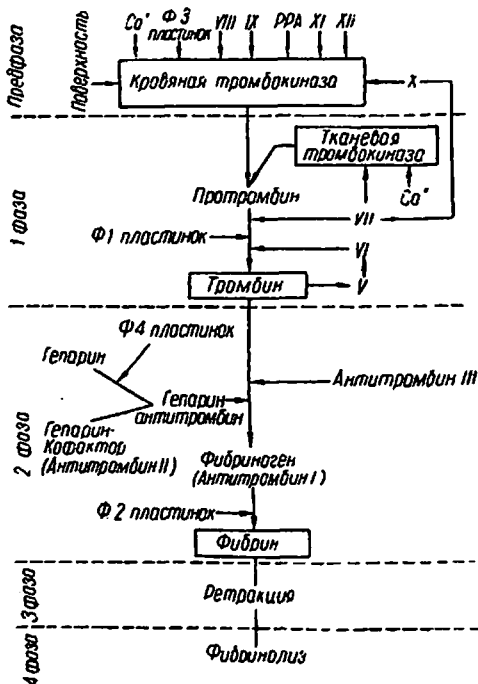


Рис. 5. Схема свертывания крови по Гайнриху.

чивает нормальную фибринолитическую активность.

Б. А. Кудряшов установил, что введение умеренных доз тромбопластина и тромбина в яремную вену крыс, находящихся в обычном состоянии, сопровождается резким снижением тромбопластической функции крови и увеличением количества гепариноподобных веществ, препятствующих свертыванию крови. В то же время у крыс, подвергнутых глубокому эфирному наркозу, введение тромбина вызывает мгновенную смерть от множественного образования тромбов. Внутрисосудистое введение

тромбина лягушке с денервированной конечностью вызывает образование тромбов только в ней, тогда как в остальных частях тела кровь лишается способности свертываться. На основании этих наблюдений можно предполагать, что в организме существует физиологическая антисвертывающая система, рефлекторно реагирующая на количественные изменения тромбина в кровяном русле и препятствующая свертыванию крови.

Согласно концепции Б. А. Кудряшова, антисвертывающая система состоит из двух частей: «первой антисвертывающей системы», блокирующей действие минимальных (подпороговых) концентраций тромбина путем инактивации его антитромбином и частично — поглощением ретикуло-эндотелиальной системой, и «второй антисвертывающей системы», обеспечивающей поступление в кровь гепарина и активаторов фибринолитической системы (при значительном увеличении количества тромбина), что осуществляется благодаря наличию сосудистой хеморецепции и нейрогуморальной регуляции процесса свертывания крови.

Таким образом, появление тромбина в крови может привести к различным реакциям: либо к образованию тромбов, например в патологических условиях, когда отсутствует достаточный контроль антисвертывающей системы, либо к блокированию свертывающего механизма, что наблюдается в нормальных физиологических условиях, когда кровь в сосудистом русле сохраняется в жидком состоянии. Ведь в сущности в крови здоровых людей факторы, принимающие участие в свертывании крови (прокоагулянты), находятся в избытке, тогда как для нормального гемостаза необходимы минимальные концентрации их (протромбина всего 10%, фибриногена — 25—40%, антигемофильных глобулинов: А — 35%, В — 50%). Снижение концентрации проконвертина с 50 до 6% почти не отражается на количестве образующегося тромбопластина. Количество тромбоцитов примерно в шесть раз больше, чем при нормальном процессе свертывания крови. Одним из условий, предупреждающих внутрисосудистое свертывание крови, является противодействие ингибиторов процесса свертывания и высокая фибринолитическая активность плазмы.

Таким образом, под свертывающей системой крови следует понимать сложный физиологический комплекс, в котором свертывающий и антисвертывающий механизмы постоянно находятся в динамическом взаимодействии, что обеспечивает их функциональное равновесие, препятствуя внутрисосудистому свертыванию крови.

В настоящее время учение о свертывающей системе крови перешагнуло рамки гематологии и является одной из важнейших общепатологических проблем, так как в последние годы участились тромбэмболические осложнения при различных заболеваниях (атеросклероз, гипертоническая болезнь, ревматизм, сахарный диабет, злокачественные новообразования и др.), а также в послеоперационном и послеродовом периодах.

## **КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ПО ИММУНОГЕМАТОЛОГИИ**

Иммуногематология — сравнительно новая отрасль гематологии, которая изучает патогенез различных цитопенических состояний, связанных с появлением в организме антител, повреждающих кровяные элементы. В защитных реакциях организма антитела играют большую роль, которая сводится к разрушению или нейтрализации антигенов. До недавнего времени считали, что антитела образуются лишь в тех случаях, когда в организм попадают чужеродные антигены. Однако И. И. Мечников и его ученик С. И. Метальников экспериментально доказали возможность возникновения при определенных условиях антител, направленных против собственных клеток организма.

По своим специфическим свойствам антитела подразделяют на гетеро-, изо- и аутоантитела.

К гетероантителам чувствительны клетки крови животных другого вида. Наличие их в крови человека не вызывает никаких патологических проявлений. Присутствие гетероантител в крови используют с диагностической целью. Примером может служить реакция Пауль — Буннеля при инфекционном мононуклеозе, сущность которой сводится к агглютинации эритроцитов барана гетероантителами сыворотки больного человека.

Изоантитела (или групповые антитела) появляются при переливании несовместимой крови как в отношении групповой принадлежности, так и резус-фактора. При взаимодействии изоантител с групповыми или резус-антигенами возникают посттрансфузионные реакции. Проникновение же резус-антигенов в кровь резус-положительного плода вызывает гемолитическую болезнь новорожденных.

Аутоантитела направлены против антигенов, содержащихся в собственных клетках и тканях организма. Появление этих антител связано как с воздействием внешних патогенных факторов (бактерии, вирусы, некоторые медикаменты, ионизирующая радиация и др.), так и с изменением реактивности организма.

Различные внешние агенты или повреждают кровяные клетки, или вступают с ними в комплексное соединение, превращая их в аутоантигены, которые становятся источником образования аутоантител. Последние вызывают разрушение клеток крови лишь в присутствии повреждающего агента (например, пиримидона), к которому сенсibilизирован организм. Лекарственные вещества в подобных случаях играют роль гаптена: сами по себе они не могут вызывать выработку антител, но, соединяясь с белковым компонентом тканей, приобретают все свойства антигена. Вот почему в случаях лекарственных цитопений отмена медикамента приводит к прекращению реакции антиген — антитело, несмотря на то, что антитела продолжают оставаться в организме. И только при повторном назначении того же самого лекарства вновь возникает взаимодействие антигена с антителом и появляется гемолитический криз. Следовательно, наличия антител еще недостаточно для возникновения цитопенического синдрома.

Аутоантитела подразделяются на антиэритроцитарные, антилейкоцитарные и антитромбоцитарные. В свою очередь все они могут быть в виде агглютининов, гемолизинов, опсоинов и др.

Агглютинины по серологической характеристике делят на полные и неполные. Первые соединяются с антигенами независимо от характера среды. Неполные же антитела вызывают агглютинацию только в белковой или коллоидной среде.

Для выявления аутоантител в крови применяют различные иммуногематологические методики: пробу Кумбса, реакции лейко- и тромбоагглютинации, определение холодových агглютининов и т. п.

Сущность реакции Кумбса заключается в следующем: в крови больных иммуногемолитической анемией содержатся антитела, которые имеют глобулиновую природу. Эти антитела фиксированы на эритроцитах или находятся в плазме. Взаимодействие антиглобулиновой сыворотки кролика с эритроцитами больного человека, содержащими антитела, приводит к агглютинации этих эритроцитов (положительная прямая проба Кумбса). Для выявления антител, находящихся в плазме, надо предварительно инкубировать сыворотку больного с эритроцитами здорового человека для «пересадки» на них антител. Только после этого антиглобулиновая сыворотка кролика дает агглютинацию с эритроцитами здорового человека, имеющими уже антитела (положительная непрямая проба Кумбса).

На технике реакций лейко- и тромбоагглютинации мы не останавливаемся, поскольку она приводится в специальных руководствах.

В настоящее время установлен аутоиммунный патогенез лейкопений и агранулоцитозов, приобретенных гемолитических анемий и тромбоцитопений.

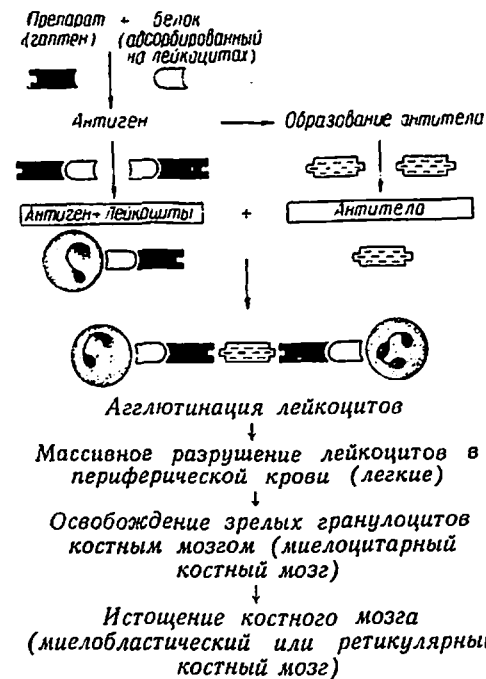


Рис. 6. Схема агглютинации лейкоцитов по С. Мешлину.

В зависимости от этиологического фактора С. Мешлин (Moeschlin) подразделяет все иммунолейкопении на четыре группы:

1) лейкопении лекарственного происхождения;

2) лейкопении инфекционно-воспалительной природы (при вирусных пневмониях, системной красной волчанке, синдроме Фелти, саркоидозе и пр.);

3) лейкопении, связанные с нарушением белкового обмена (миеломная болезнь);

4) лейкопении вследствие аутоинтоксикации (обусловленные повышенным лейколизом, по аналогии с гемолитической анемией).

Помимо вышеуказанных заболеваний, иммунолейкопении наблюдаются при острых лейкозах (лейкопенические формы), хронической лучевой болезни и др. (В. П. Дыгин).

Аутоиммунный генез анемии доказан не только при приобретенных гемолитических, но также и при симптоматических анемиях, возникающих при острых лейкозах, хроническом лимфолейкозе, лимфогранулематозе и др. Точно также аутоиммунные тромбоцитопении встречаются не только при болезни Верльгофа, но и при ряде симптоматических тромбоцитопений, в частности при острых и хронических лейкозах и гипопластических анемиях.

Схема патогенеза иммуноаллергических цитопений представлена С. Мешлиным в следующем виде (рис. 6):

- 1) воздействие внешнего фактора (медикамента) или аллергена на белки плазмы с образованием антигена;
- 2) образование аутоантител против данного антигена;
- 3) фиксация антител на поверхности лейкоцитов;
- 4) агглютинация лейкоцитов;
- 5) выделение склеившихся лейкоцитов через капилляры легких;
- 6) усиленное поступление зрелых гранулоцитов из костного мозга в кровь, вследствие чего костный мозг приобретает миелоцитарный характер;
- 7) постепенное истощение миелопоэтической функции костного мозга.

Вполне возможно, что кровяные элементы адсорбируют не антитела как таковые, а, как полагает Мишер (Miescher), комплекс антиген — антитело.

Гемолизины, в отличие от агглютининов, разрушают кровяные клетки, в частности эритроциты, непосредственно в кровяном русле, поэтому при их наличии часто появляется гемоглобинурия.

Дальнейшие иммуногематологические исследования показали, что влияние антител может быть направлено не только против клеток периферической крови, но и против костномозговых элементов (эритробластов, мегакариоцитов и пр.).

До сих пор является спорным вопрос о месте выработки антител в организме. Ведущая роль в этом процессе отводится плазматическим клеткам и лимфоцитам, хотя не исключено также участие макрофагов.

## **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ**

Исследование системы крови включает в первую очередь анализ периферической крови, то есть определение количества эритроцитов и лейкоцитов, гемоглобина и цветного показателя; подсчет лейкоцитарной формулы, ретикулоцитов и тромбоцитов; определение реакции оседания эритроцитов (РОЭ).

Эритроциты и лейкоциты сосчитывают в камере Горяева, гемоглобин измеряют гемометром ГС-2. Пробирка этого гемометра имеет две шкалы: одна показывает содержание гемоглобина в граммах на 100 мл крови, другая — то же количество гемоглобина в условных единицах. Одновременно с исследованием

жидкой крови делают мазки крови для подсчета лейкоцитарной формулы, ретикулоцитов и тромбоцитов.

Окраску мазков для подсчета лейкограммы производят по Романовскому с предварительной фиксацией их в метиловом спирте. Однако при окраске по Романовскому четко выявляется лишь структура ядра, тогда как зернистость в протоплазме не всегда ясно дифференцируется. Поэтому для окраски препаратов патологической крови и костного мозга лучше пользоваться комбинированным способом по Паппенгейму (сначала краской Май-Грюнвальд с последующим докрашиванием краской Романовского — Гимза). В этом случае фиксации мазков не требуется, так как краску Май-Грюнвальд готовят на метиловом спирте.

Подсчет тромбоцитов производят по методу Фонио — в окрашенной мазке или в счетной камере. К сожалению, подсчет тромбоцитов по методу Фонио имеет серьезный недостаток: не учитываются количественные соотношения крови и раствора сернокислой магнезии, что приводит к значительным колебаниям числа тромбоцитов как в норме (120 000—400 000), так и при различных патологических состояниях. Поэтому в последнее время в лабораторной практике широко применяется метод количественного определения тромбоцитов в счетной камере, который, однако, не позволяет произвести качественную характеристику кровяных пластинок.

Для соблюдения равного объемного соотношения крови и раствора сернокислой магнезии, определяющего равномерное распределение тромбоцитов на мазке, мы ввели модификацию метода Фонио. Для этого используют обычный капилляр Панченко, в который набирают раствор сернокислой магнезии до метки 50, а затем равное количество крови. Содержимое капилляра наносят на часовое стекло, готовят мазки на предметных стеклах и проводят обычную обработку.

По нашим наблюдениям, модифицированный метод Фонио является наиболее приемлемым в клинике, так как, давая малый диапазон количественных колебаний тромбоцитов (от 218 000 до 276 000), он позволяет в то же время изучать качественную характеристику кровяных пластинок. С этой целью определяют тромбоцитограмму (по классификации Юргенса и Граупнера в модификации Т. В. Кенигсон) путем дифференцированного подсчета 500 кровяных пластинок.

Подсчет ретикулоцитов производят в окрашенных мазках крови, приготовленных особым способом — с применением краски бриллиант-крезилблау. При этом пользуются иммерсионной



системой и специальным окуляром с «окошечком». Ретикулоциты, так же как и тромбоциты, считают на 1000 эритроцитов с последующим пересчетом на общее количество эритроцитов (таким образом определяют как относительные, так и абсолютные их цифры).

В последнее время применяют специальный способ окраски форменных элементов крови для одновременного подсчета количества ретикулоцитов и тромбоцитов (Н. Г. Алексеев).

Для диагностики некоторых форм анемий дополнительно исследуют геморрагические тесты (при гипопластических анемиях), осмотическую резистентность эритроцитов (при гемолитических анемиях), а иногда содержание в крови сывороточного железа и витамина В<sub>12</sub> (при анемиях смешанного генеза).

Характеристика геморрагического синдрома дается с учетом следующих тестов: 1) времени свертываемости крови; 2) количества тромбоцитов; 3) длительности кровотечения; 4) ретракции кровяного сгустка; 5) резистентности капилляров. Последняя выявляется при помощи ряда специальных проб, среди которых наиболее распространенными являются симптом жгута (Кончаловского — Румпель — Леede) и симптом щипка.

Симптом жгута определяют следующим образом: в манжетке от аппарата Рива — Рочи, помещенной на область плеча, в течение 10 минут поддерживают давление, соответствующее минимальному артериальному давлению +10 мм рт. ст. Затем манжетку снимают и подсчитывают количество появившихся петехий на 1 см<sup>2</sup> в области локтевого сгиба и внутренней поверхности предплечья. Результаты пробы обозначают следующим образом: несколько петехий +; больше 10 ++; больше 25 +++; обилие петехий ++++.

Для выявления эндотелноза, свойственного обычно ревматизму и особенно затяжному септическому эндокардиту, применяют баночную пробу Вальдмана. Оценка результатов ее такова:

Процент моноцитов в крови из пальца	Процент моноцитов на месте банки	
	положительная реакция	резко положительная реакция
2—3	Нарастание в 3 раза	Нарастание в 4 раза и более
4—10	" " 2 "	" в 3 раза
Свыше 10	" " 1,5 "	" в 2 "

Некоторые авторы предпочитают учитывать результаты баночной пробы не по процентному содержанию гистио-моноцитов, а по

абсолютному количеству их в 1 мм<sup>3</sup> крови, пользуясь при этом системой плюсов:

	+	увеличение количества моноцитов не более чем в 2 раза		
++	>	>	>	более чем в 2 раза
+++	>	>	>	более чем в 3 раза
++++	>	>	>	более чем в 4 раза

При изучении гемофилий и гемофилоидных состояний необходимо определять полную коагулограмму, так как возникновение этих патологических состояний может быть связано с нарушением процесса свертывания крови в любой его фазе. О нарушении первой фазы свертывания крови судят по тесту генерации тромбобластина, который позволяет дифференцировать недостаток антигемофильного глобулина А от дефицита Кристмас-фактора. При нарушении свертывания крови во второй фазе (при так

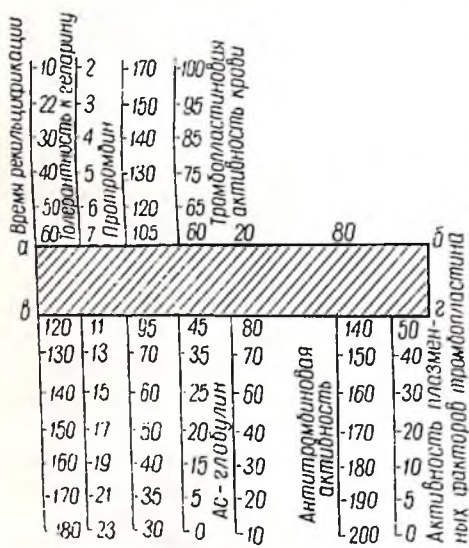
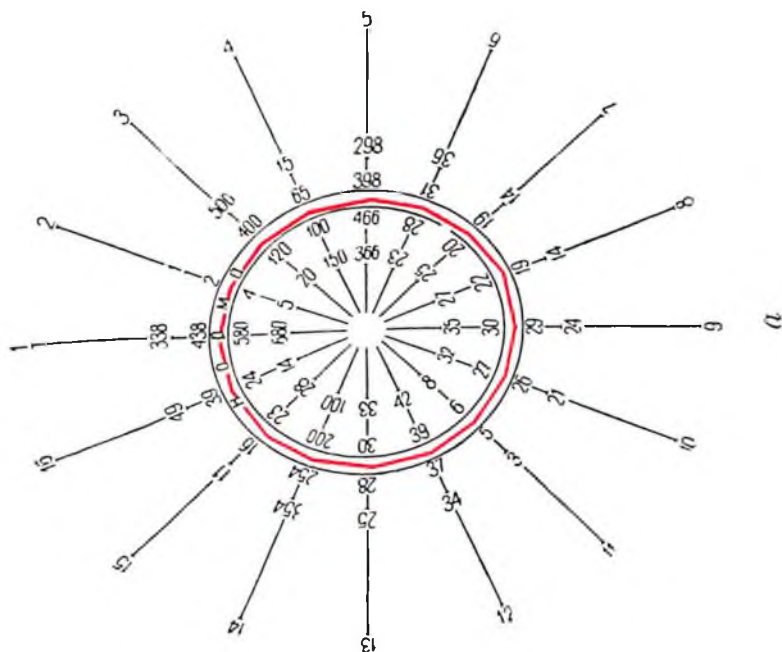
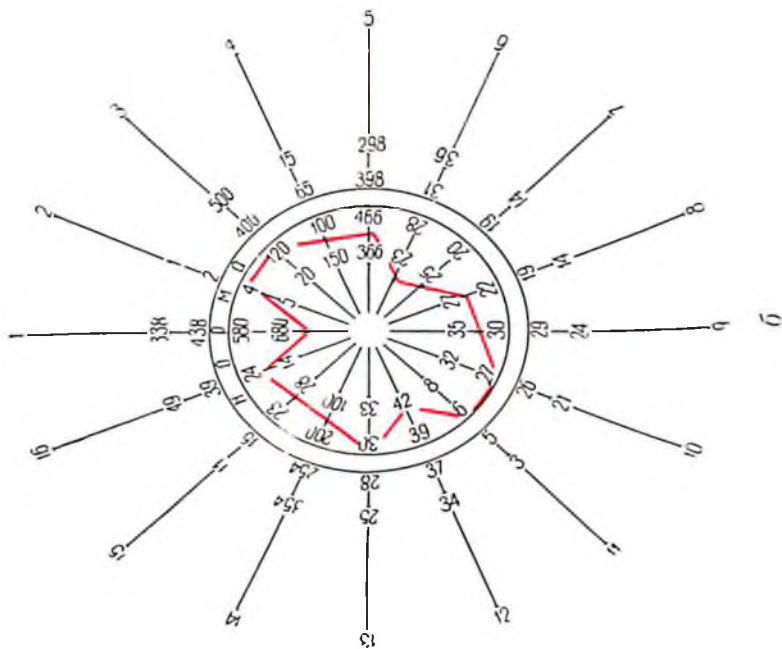


Рис. 7. Коагулограмма по В. П. Балуда.

называемых гемофилоидных состояниях) уменьшается протромбиновый индекс по Квику. Для более точной детализации гемофилоидных состояний необходимо проводить раздельное определение отдельных компонентов протромбинового комплекса — протромбина, акцелерина и проконвертина. И, наконец, на основании исследования количества фибриногена можно судить о состоянии третьей фазы свертывания крови. В некоторых случаях при изучении коагулопатий неясного генеза приходится проводить полное определение коагулограммы.

Существует несколько типов графического изображения коагулограмм. На коагулограммах, предложенных В. П. Балуда (рис. 7) и Ленинградским институтом переливания крови (рис. 8), заштрихованная область соответствует нормальным пределам колебаний показателей свертывающей системы крови. В соответствии с этим отклонение отдельных показателей за рамки нормы графически изображают в виде прямой, соединяющей величину и направленность каждого



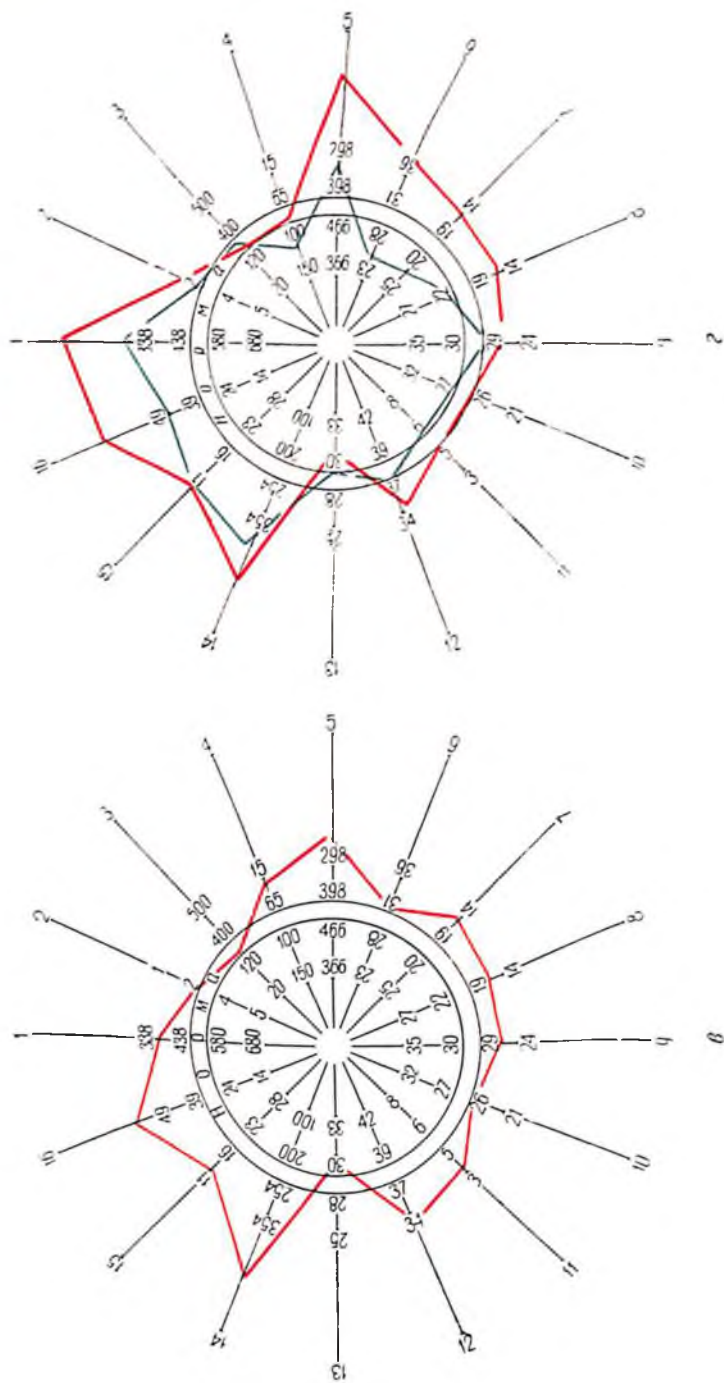


Рис. 9. Коагулограмма по М. Герендасу:

а — нормальная; б — при пониженной свертываемости крови; в — при повышенной свертываемости крови; г — в динамике (красная линия — до лечения, зеленая линия — после лечения).

показателя. Так, например, на коагулограмме, разработанной В. П. Балуда, смещение показателей за линию *a* — *b* вверх свидетельствует о гиперкоагуляции крови и «готовности» к тромбозу, а смещение за линию *b* — *c* вниз указывает на снижение активности прокоагулянтов и опасность возникновения кровотечения.

Время свертывания крови	9	6	7	6	5	4	3	2	мл	
Время рекальцификации плазмы	140				120			60	сек	
Триглицериды	I	II	III		IV	V		VI	VII	
Фибриноген	Время образования		19	17	5	13	11	9	7	5
	Концентрация		100		200	300		400	500	600
Протромбиновая активность	60	70			80	90		100	110	
Активность Ф VII		40	60		80	100		120	140	
Активность Ф VIII			40		60	80		100	120	
Потребление протромбина	60	70			80	90		100		
Число тромбоцитов		100	150		200	250		300	тыс	
Толерантность к гепарину		14	13	12	11	10	9	8	7	
Ретракция сгустка		31	33		35	37		39	%	
Фибринолитическая активность крови			18		17	16	15	14	13	
					Норма					

Рис. 8. Коагулограмма, принятая Ленинградским институтом переливания крови.

Герендас (M. Gerendas) предложил коагулограмму в виде окружности, по радиусам которой нанесены шкалы для 12 показателей свертывающей системы крови (рис. 9). При нормальных показателях свертывания коагулограмма представляет собой круг (*a*). При недостаточности факторов свертывания она представляет собой асимметричную фигуру с «втянутыми» лучами (*b*). При повышенном содержании факторов свертывания крови коагулограмма приобретает форму звезды с асимметрично выступающими за пределы окружности лучами (*в*).

Определение отдельных компонентов свертывающей системы крови необходимо для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений. По данным нашей клиники, основными показателями предтромботического состояния являются: повышение толерантности плазмы к гепарину, увеличение концентрации фибриногена и свободного гепарина, снижение фибринолитической активности крови. В соответствии с этим комплексное изменение указанных четырех показателей или даже одного из них при одновременном повышении отдельных прокоагулянтов

или при наличии благоприятных условий (прогрессирующее развитие атеросклероза, динамические расстройства кровообращения, ангиопатии и т. д.) может свидетельствовать об угрозе тромбоза.

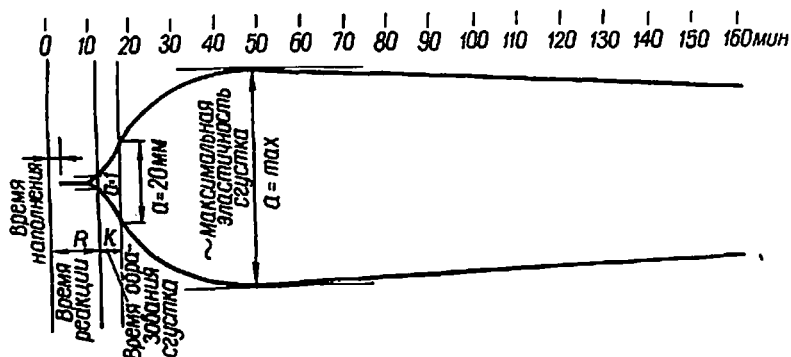


Рис. 10. Схема тромбозаэстограммы (И. Тодоров).

Диагностическое значение гиперпротромбинемии невелико, так как исследованиями Б. А. Кудряшова и соавторов доказано, что значительное повышение концентрации протромбина не оказывает отрицательного влияния на антисвертывающую систему крови и не вызывает тромбообразования.

В случае применения антикоагулянтов непрямого действия (дикумарин, пелентан, фенилин и др.) необходим контроль лишь за протромбиновым показателем (не реже одного раза в неделю). Это обусловлено тем, что указанные препараты не влияют непосредственно на свертывание крови. Они блокируют печеночную клетку от витамина К, нарушая тем самым образование протромбинового комплекса, необходимого для образования тромбина. В отличие от антикоагулянтов непрямого действия гепарин оказывает влияние на все фазы свертывания крови. Поэтому лечение гепарином следует проводить под ежедневным контролем времени свертываемости крови. Предельно допустимым считается удлинение его в 2—2,5 раза.

В последние годы в клинической практике широко применяется метод графической регистрации свертываемости крови — тромбозаэстография. Принцип его сводится к непрерывной регистрации процесса свертывания — от момента взятия крови и появления первых нитей фибрина до ретракции сгустка и фибринолиза. Иными словами, тромбозаэстография позволяет на-

блюдают процесс свертывания в различных его фазах, включая фибринолиз, а также в динамике, что позволяет контролировать действие антикоагулянтов. Расшифровку тромбоэластограммы производят путем вычисления следующих констант (рис. 10):

$R$  — времени реакции, отражающего I и II фазы свертывания (образование тромбопластина и тромбина). Его исчисляют от начала записи до появления амплитуды ее шириной 1 мм;

$k$  — времени образования сгустка, соответствующего началу III фазы свертывания. Для его вычисления измеряют расстояние в миллиметрах от конца  $R$  до амплитуды записи в 20 мм;

$R + k$  — скорости коагуляции, являющейся важным показателем для распознавания предтромботического состояния, так как сумма  $R + k$  охватывает I и II фазы свертывания и частично отражает образование фибрина, количество которого увеличивается при повышенной наклонности к свертыванию;

$ma$  — максимальной амплитуды записи, необходимой для вычисления максимальной эластичности сгустка по формуле:

$$E = \frac{100 \cdot ma}{100 - ma}.$$

Величина максимальной эластичности сгустка зависит от количества и функциональной способности тромбоцитов, содержания фибриногена и ряда других факторов.

Для каждой конструкции тромбоэластографа характерны свои средние величины  $R$ ,  $k$ ,  $ma$ , которые выводят на основании исследования практически здоровых лиц (контрольная группа).

По тромбоэластографическим кривым можно судить о состоянии гипер- или гипокоагуляции крови. В первом случае тромбоэластограмма характеризуется отчетливым укорочением  $R$  и  $k$  и увеличением  $ma$  и  $E$ , в то время как во втором случае, наоборот, — удлинением  $R$  и  $k$  и уменьшением  $ma$  и  $E$ . На рис. 11 представлены три тромбоэластограммы — нормальная ( $a$ ), тромбоэластограмма, отражающая гиперкоагуляцию крови ( $b$ ) и тромбоэластограмма при пониженной свертываемости крови — гипокоагуляции ( $в$ ).

Для изучения патогенеза некоторых форм гемолитических анемий и цитопенических состояний используют ряд иммунологических методик: определение антиэритроцитарных антител с помощью прямого и непрямого теста Кумбса, а также реакции лейко- и тромбоагглютинации, оценку результатов которых производят под контролем фазово-контрастной микроскопии (рис. 12).

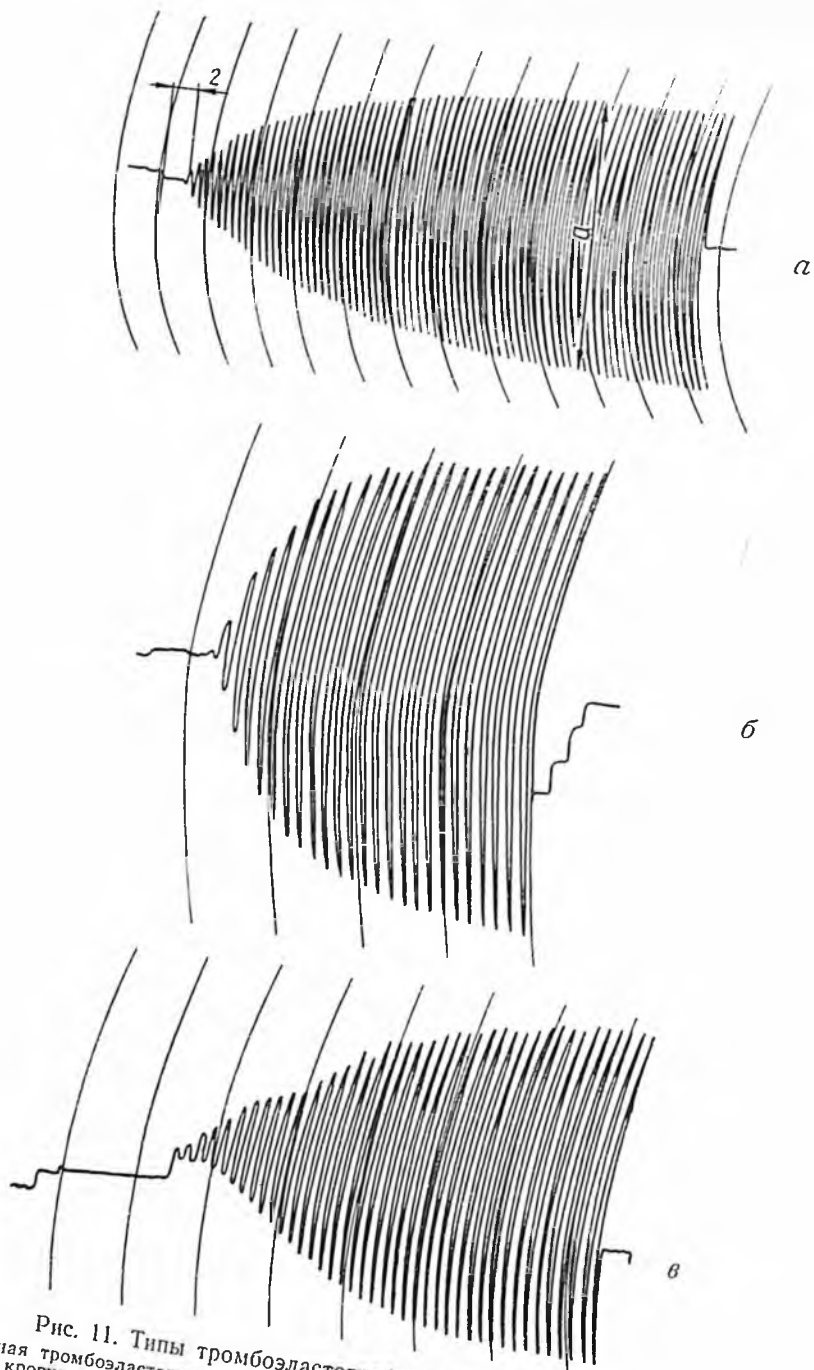


Рис. 11. Типы тромбоэластографических кривых:  
*a* — нормальная тромбоэластограмма; *б* — тромбоэластограмма при повышенной свертываемости крови; *в* — тромбоэластограмма при пониженной свертываемости крови





Рис. 12. Реакция лейкоагглютинации:

*а* — отрицательная (сыворотка здорового человека), *б* — положительная.

В настоящее время в клинической практике широко применяется прижизненное исследование пунктатов костного мозга, лимфатических узлов, печени и селезенки. Существенным дополнением к пункции служит метод пункционной биопсии костей и печени.

Методика исследования костномозгового пунктата заключается в определении общего количества ядерных элементов пунктата, анализе миеелограммы и изучении состояния различных ростков костного мозга и их соотношений.

Количественный анализ пунктата производят по общим правилам, которыми руководствуются при исследовании периферической крови, при этом определяют количество всех ядросодержащих элементов костного мозга, объединенных Г. А. Алексеевым под названием «миеелокарноциты». С этой целью разводят костномозговой пунктат в 200 раз 3% раствором уксусной кислоты в смесителе для эритроцитов с последующим количественным подсчетом в счетной камере Горяева всех ядросодержащих элементов (куда попадают не только собственно лейкоциты, но также и все ядерные красные кровяные клетки).

Увеличение количества миеелокарноцитов в костном мозгу приобретает огромное диагностическое значение при хроническом миеелолейкозе, особенно в ранних стадиях его развития, когда еще отсутствуют клинические признаки системной метаплазии по органам, а изменения в миеелограмме незначительны. Количество миеелокарноцитов часто служит критерием для разграничения

лейкопенических форм острого лейкоза от апластических состояний, при которых количество миелокариоцитов значительно снижено. Однако оценка общего числа миелокариоцитов требует особой осторожности, поскольку нормальные показатели его колеблются в значительных пределах (по данным различных авторов, от 45 000 до 250 000).

Особенно критически следует относиться к нижней границе нормы, учитывая возможность большого разбавления костномозгового пунктата кровью.

В отдельных случаях определяют количественное содержание мегакариоцитов в костномозговом пунктате (в камере Фукс — Розенталя), так как встречаются случаи, когда в миелограммах мегакариоциты не выявляются, тогда как при одновременном подсчете в счетной камере они обнаруживаются в достаточном количестве. Эти наблюдения подтверждаются исследованиями Л. М. Мачульского (1955), который при сравнительной оценке результатов параллельного цитологического изучения пунктатов костного мозга и гистоцитологического исследования срезов выявил, что мегакариоцитарный аппарат в миелограммах отражается недостаточно в количественном отношении. Поэтому изучение функции мегакариоцитарного аппарата необходимо по возможности производить в счетной камере с последующим качественным анализом мегакариоцитов на мазках.

Окрашенные мазки костномозгового пунктата вначале просматривают под малым увеличением, так как особую ценность представляют тканевые комплексы, например метастазы злокачественной опухоли, которые могут иногда содержаться в препарате лишь в единичных экземплярах. Для более детального изучения структуры клетки и подсчета миелограммы пунктат исследуют с помощью иммерсионной системы.

Исследование миелограммы производят путем подсчета 500 клеток костномозгового пунктата с последующим вычислением процентного содержания каждого элемента в общей сумме клеток. В группе клеток белой крови костномозгового пунктата обычно выделяют миелобласты, промиелоциты, нейтрофильные и эозинофильные миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, базофилы, лимфоциты и моноциты. Клетки эритроидного ростка дифференцируют по степени зрелости ядра (проэритробласт, эритробласт и нормобласт) и по окраске протоплазмы (базофильный, полихроматофильный и оксифильный). Важно подчеркнуть, что оксифильные эритробласты, равно как и базофильные нормобласты, обычно в миелограммах не встречаются. Это, по-видимому, объясняется насыщением оксифильного эритробласта гемоглобином в такой степени, какая

свойственна более зрелой клетке, потому эритробласт быстро переходит в оксифильный нормобласт. Последняя форма встречается в миелограмме редко; как клетка, обогащенная гемоглобином, она в свою очередь быстро превращается в более зрелый эритроцит. Поэтому практически в эритробластическом ряду клеток различают только проэритробласты, базофильные и полихроматофильные эритробласты и оксифильные нормобласты. При оценке гигантоклеточного аппарата выделяют мегакариобласты, промегакариоциты, мегакариоциты, а также попадающиеся инволютивные и дегенеративные формы и свободные ядра.

Для функциональной оценки гематопозеза большое значение имеет изучение состояния различных ростков костного мозга и их соотношения на основании определения индекса созревания нейтрофилов, эритробластов и так называемого лейко-эритробластического соотношения. В обычных условиях на долю эритробластов приходится не более  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$  ядросодержащих клеток костномозгового пунктата, остальное составляют клетки лейкопоэтического ряда. В норме это соотношение  $\frac{\text{лейко}}{\text{эритро}} = 3 : 1$  или 4 : 1. В отдельных случаях вычисляют еще парциальные миелограммы с выведением кривых созревания эритробластов, нейтрофилов и эозинофилов. Для этого подсчитывают 200 клеток, относящихся к данному ростку, и выводят процентное содержание отдельных клеточных элементов.

Таким образом, цитологическое исследование костномозгового кроветворения проводят по следующей методике:

- 1) подсчет общего количества ядерных клеток (миелокариоцитов) в костномозговом пунктате;
- 2) изучение миелограммы (на 500 клеток) с выведением процентных соотношений отдельных клеточных элементов;
- 3) количественное определение мегакариоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  пунктата с последующим качественным анализом их на мазках;
- 4) вычисление парциальных миелограмм.

## НОРМАТИВЫ ОСНОВНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

В этом разделе мы ограничимся приведением лишь отдельных гематологических показателей, наиболее часто применяемых в повседневной клинической практике.

	Для мужчин	Для женщин	В среднем
Гемоглобин			
в % . . . . .	13,3—18	11,7—15,8	13,3—16,7
в единицах . . . . .	80—100	70—95	80—100
Эритроциты (в млн. в 1 мм <sup>3</sup> крови) . . . . .	4—5	4—4,5	4—5
Цветной показатель . . . . .			0,8—1,0
Лейкоциты в 1 мм <sup>3</sup> крови . . . . .			5000—8500
Палочкоядерные в % . . . . .			3—5
Сегментоядерные в % . . . . .			51—67
Эозинофилы в % . . . . .			2—4
Базофилы в % . . . . .			0—1
Лимфоциты в % . . . . .			23—30
Моноциты в % . . . . .			4—8
Тромбоциты в тыс. . . . .			200—350
в ‰ (на 1000 эритроцитов)			40—64
Ретикулоциты в ‰ . . . . .			5—8
РОЭ в мм в час . . . . .			4—10
Осмотическая резистентность эритроцитов:			
минимальная . . . . .			0,48—0,42
максимальная . . . . .			0,32—0,28
Вязкость крови в ед. . . . .	4,5—5	3—4	
Содержание железа в сыворотке крови в % . . . . .	120—125	90—95	
Концентрация витамина В <sub>12</sub> в крови в γ/мл . . . . .			0,4—0,9
Время кровотечения по Дукке в мин. . . . .			2—4
Ретракция кровяного сгустка в час . . . . .			18—24
Индекс ретракции . . . . .			0,4—0,5

Нормальная тромбоцитограмма: юные тромбоциты  $2,8 \pm 0,2\%$ , зрелые тромбоциты  $90,8 \pm 0,6\%$ , старые тромбоциты  $4,2 \pm 0,4\%$ , формы раздражения  $2,2 \pm 0,1\%$  (рис. 13).

#### Время свертываемости крови (в мин.)

Методика	Начало	Конец
По Ситковскому—Егорову	1—2	3—4
" Фрейфельд . . . . .	4—5	5—7
" Фонио . . . . .	5—8	5—18
" Бюркеры . . . . .	—	5—5,5
" Мас и Магро . . . . .	—	8—12
" Шульцу . . . . .	—	6—7
" Базарону . . . . .	2—3,5	6—10
" Ли и Уайту . . . . .	—	4—9

**Цитограмма пунктата нормального лимфатического узла  
(в %) по М. Г. Абрамову**

Клетки лимфатического ряда:		
лимфобласты . . . . .		0—5
пролимфоциты . . . . .		50—70
лимфоциты . . . . .		25—30
Клетки ретикулярного ряда:		
лимфоидные ретикулярные клетки . .		0,1—1,3
моноциты . . . . .		0,1—0,2
плазматические клетки . . . . .		0,5—1
тучные тканевые клетки . . . . .		0—0,1
макрофаги . . . . .		0,5—1

**Нормальная миелограмма (по данным отечественных авторов)**

Форменные элементы	Г. А. Алексеев (1940)	Х. Х. Власов и Ф. Э. Файнштейн (1952)
Гемоглиобласты . . . . .	—	0—1,0
Гемоцитобласты . . . . .	0—1,2	0—1,2
Миелобласты . . . . .	0,25—6,4	0,6—1,6
Промиелоциты Н . . . . .	0,5—8,0	1,2—3,4
Промиелоциты Э . . . . .	0—0,5	0—0,8
Промиелоциты Б . . . . .	0—0,1	—
Миелоциты Н . . . . .	4,5—16,8	6,4—11,8
Миелоциты Э . . . . .	0,5—4,0	0—1,4
Миелоциты Б . . . . .	0—1,5	0—0,6
Метамиелоциты Н . . . . .	9,0—21,6	8,2—16,8
Метамиелоциты Э . . . . .	0,3—4,0	0—1,4
Метамиелоциты Б . . . . .	0—0,1	—
Палочкоядерные Н . . . . .	14,0—33,0	14,2—24,6
Палочкоядерные Э . . . . .	0,5—3,2	0—1,8
Палочкоядерные Б . . . . .	0—0,1	—
Сегментоядерные Н . . . . .	13,0—27,0	14,2—26,6
Сегментоядерные Э . . . . .	1,0—3,75	0,6—2,4
Сегментоядерные Б . . . . .	0—0,25	0—1,0
Лимфоциты (-бласты) . . . . .	1,2—11,5	4,0—9,4
Моноциты (-бласты) . . . . .	0,25—2,0	0—1,2
Плазматические клетки . . . . .	0,1—1,0	0—1,6
Ретикуло-эндотелиальные клетки . .	0,1—1,0	0—0,4
Мегакарициты (-бласты) . . . . .	0,01—0,2	0—1,8
Эритроциты (проэритроциты) . . . . .	0,5—6,0	6,0—15,7
Нормобласты . . . . .	16,0—32,5	5,6—13,8

**Средние показатели свертывающей системы крови у здоровых лиц  
(по данным нашей клиники)**

Время свертывания (по Ли-Уайту):	
в силикопированной посуде . . . . .	7'—12'
в обычной посуде . . . . .	4'—7'
Время рекальцификации плазмы (по Хауэллу)	1'15"—2'

Толерантность плазмы к гепарину (по Марбет-Винтерштейну в модификации Гиттера) . . .	6—8'
Количество тромбоцитов по обычному методу Фонио . . . . .	120 000—400 000
Количество тромбоцитов по модифицированному методу Фонио . . . . .	218 000—376 000
Тромбопластическая активность крови (по Кудряшову) . . . . .	100%
Потребление протромбина через час (протромбиновое время сыворотки) . . . . .	28—30"
Активность тромбоциткиназы (по Сирман) . . .	30%
Концентрация VIII фактора (по Биггс и Дуглас в модификации Бела и Олтона) . . . . .	100%
Концентрация IX фактора (по Биггс и Дуглас в модификации Бела и Олтона) . . . . .	100%
Протромбиновый индекс . . . . .	100%
Концентрация протромбина (по Рибену—Шульце) . . . . .	100%
Концентрация акцелерина (по Оврену) . . . . .	100%
Концентрация проконвертина (по Андрееенко) . . . . .	100%
Концентрация тромбина (по Питней и Дацие) . . . . .	6—8 ед.
Количество фибриногена . . . . .	200—400 мг %
Фибринолитическая активность по Ковальскому—Невяровскому . . . . .	240—300'
Фибринолитическая активность по Бидвеллу . . .	15—30%
Ретракция кровяного сгустка (по Макфарлану) . . .	30—50%
Гепариновое время (по Абросимову) . . . . .	50—60"
Гепариновое время (по Рогачевскому) . . . . .	30"
Свободный гепарин (по Сирман) . . . . .	5—8"
Гепариновое число (по Пиптеа) . . . . .	5—7
Тромбиновое время (по Сирман) . . . . .	40"
Содержание антитромбина II (по Витте и Дирнбергеру) . . . . .	100%
Содержание антитромбина III (по Витте и Дирнбергеру) . . . . .	100%
Антигепариновая активность (по Поллеру) . . .	2'30"—4'

Средние показатели тромбоэластограммы (для тромбоэластографа Ленинградского опытного завода ВНИИМО, тип аппарата ИСК-2)

	М	m
Время реакции—R (мин.) . . . . .	10,5	± 0,2
Время образования сгустка $\kappa$ (мин.) . . . . .	4,4	± 0,3
Максимальная амплитуда— $\mu\alpha$ (мм) . . . . .	45	± 1,25
Эластичность сгустка—E (%) . . . . .	82,4	± 3,7

# СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

## АНЕМИИ

### Классификация и общая симптоматология анемических состояний

Анемия, или малокровие, — патологическое состояние, характеризующееся уменьшением содержания гемоглобина или количества эритроцитов в единице объема крови и в связи с этим ведущее к развитию кислородного голодания тканей. С указанных позиций анемия должна рассматриваться как общепатологический процесс, протекающий с нарушением деятельности различных органов и систем.

Клинические и гематологические проявления анемий в основном определяются их патогенетической сущностью и находятся в конкретной связи с современной классификацией малокровия (табл. 1). В основу этой классификации положен патогенетический принцип, согласно которому все известные анемии делят на три основные группы (М. П. Кончаловский, Г. А. Алексеев):

- 1) анемии вследствие кровопотерь — **постгеморрагические**;
- 2) анемии на почве усиленного кроворазрушения — **гемолитические**;
- 3) анемии в связи с нарушением кроообразования.

Третью группу подразделяют на три подгруппы: **железодефицитные анемии**, **В<sub>12</sub> (фолиево)-дефицитные** и анемии, связанные с угнетением деятельности костного мозга — **гипопластические**.





Патогенез	Важнейшие клинические формы	Гематологическая характеристика	Функциональное состояние костного мозга
III. Анемии вследствие нарушения кро- вообразования	3. <i>Анемии со смешанной (внутриклеточной и внутрисосудистой) локализацией гемолиза</i>		
	1. <i>Железодефицитные анемии:</i> а) хлороз ранний и поздний; б) анемия беременных; в) гастроэнтерогенная анемия; г) агастрическая анемия	Гипохромные, микроцитарные (реже макроцитарные)	Гипорегенераторные
	2. <i><math>B_{12}</math> (фолиево)-дефицитные анемии:</i> а) болезнь Аддисон-Бирмера; б) глистная пернициозная анемия; в) пернициозная анемия беременных; г) анемия при спру; д) агастрическая пернициозная анемия; е) при атрофии слизистой желудка (рак, сифилис)	Гиперхромные, макро-мегалоцитарные	Гипорегенераторные
	3. <i>Гипопластические (апластические анемии)</i>  А. Анемии вследствие токсического угнетения костного мозга: а) ионизирующая радиация; б) бензолная интоксикация;	Гипохромные, нормоцитарные	Арегенераторные

Патогенез	Важнейшие клинические формы	Гематологическая характеристика	Функциональное состояние костного мозга
	в) лекарственные воздействия; г) аутоагрессивные; д) неизвестной этиологии; Б. Анемии, обусловленные метаплазией костного мозга: а) при лейкозах; б) при миеломной болезни; в) при метастазах рака в костный мозг		

✓ Приведенная классификация, как и любая, в известной мере условна, так как за основу ее принимается лишь один патогенетический фактор: потеря крови, гемолиз, дефицит витамина В<sub>12</sub> или железа и, наконец, органическое поражение костного мозга. Фактически же патогенез большинства анемий оказывается более сложным. В качестве примера можно привести анемию при беременности, злокачественных новообразованиях, хронических энтероколитах и т. п., в возникновении которых участвует одновременно несколько патогенетических факторов. Наряду с этим в клинической практике, несомненно, встречаются анемию неизвестного происхождения, которые на современном этапе развития науки пока еще не расшифрованы. В английском руководстве по болезням крови Уитби и Бриттона (Whitby a. Britton, 1957) все анемию подразделены по патогенетическому признаку на четыре основные группы, одну из которых составляют анемию неизвестного происхождения. И все же, несмотря на некоторую условность, патогенетическая классификация анемий (с учетом различных этиологических факторов) прочно вошла в клиническую практику. Приведенные в ней анемические синдромы четко дифференцируются по клинико-морфологическим проявлениям и характеру лечебно-профилактических мероприятий.

Многообразные клинические и гематологические проявления анемий схематически можно распределить на три группы:

I. Симптомы, общие для всех форм анемий, возникновение которых связано с основными патофизиологическими наруше-

ниями, в частности с гипоксией и изменениями со стороны аппарата кровообращения.

II. Симптомы, свойственные только определенной группе малокровия соответственно его патогенетической специфике.

III. Изменения со стороны крови и костномозгового кровообращения.

К первой группе симптомов могут быть отнесены, во-первых, бледность кожных покровов и слизистых оболочек; во-вторых, такие признаки гипоксии, как головокружение, головные боли, шум в ушах, сердцебиение и неприятные ощущения в области сердца, одышка, резкая общая слабость и повышенная утомляемость; в-третьих, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, систолический шум у верхушки сердца и на сосудах, «шум волчка» на шейных венах, а при тяжелых степенях малокровия — развитие недостаточности кровообращения.

Указанная категория симптомов не является специфичной для той или иной анемии, поскольку патогенетические механизмы их возникновения едины и определяются степенью анемии, быстротой ее развития, а также способностью организма к быстрой адаптации в изменившихся условиях существования. В легких случаях малокровия общие симптомы часто отсутствуют, так как в действие вступают компенсаторные механизмы, обеспечивающие физиологическую потребность тканей в кислороде; только выраженная анемизация или присоединяющееся нарушение кровообращения приводят организм в состояние кислородного голодания.

Решающее значение для дифференциальной диагностики анемий имеет вторая группа симптомов, развитие которых непосредственно связано со спецификой патогенеза той или иной анемии. К указанным симптомам можно, например, отнести:

**при постгеморрагической анемии** — клинические проявления основного заболевания как источника кровопотери (язва или опухоль желудочно-кишечного тракта, геморрой, анкилостомидоз, мено- или метроррагии и т. п.);

**при железодефицитных анемиях** — извращение вкуса, ряд трофических расстройств (сухость кожи, ломкость ногтей, выпадение волос) и часто — желудочную ахилию;

**при гемолитической анемии** — гемолитическую желтуху, а в случае массивного распада эритроцитов — гемоглобинурию;

**при пернициозной анемии** — нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде глоссита, органической ахилии,

а также поражение нервной системы типа фуникулярного миелоза;

**при гипопластической анемии** — геморрагические проявления и реже — септицемию с некрозами в полости рта, зева и т. д.

Однако и эта группа симптомов не является строго закономерной и специфичной, поэтому клиническое исследование больного с подозрением на анемию должно завершаться развернутым анализом крови, а в случае необходимости — исследованием костномозгового кровотока.

При оценке картины крови, помимо количества гемоглобина и числа эритроцитов, принимаются во внимание цветной показатель, диаметр эритроцитов, наличие регенеративных элементов красной крови (ретикулоцитов). Для характеристики гематологического синдрома при анемии определенное значение имеет подсчет количества лейкоцитов и тромбоцитов.

В соответствии с изменениями вышеуказанных показателей анемии подразделяют следующим образом:

По цветному показателю	По диаметру эритроцитов	По регенеративным признакам
Нормохромная (индекс равен 0,9—1)	Нормоцитарная (диаметр от 7 до 8 $\mu$ )	Нормо- (или гипер) — регенераторная
Гипохромная (индекс ниже 0,9)	Микроцитарная (диаметр ниже 7 $\mu$ )	Гипорегенераторная
Гиперхромная (индекс выше 1)	Макроцитарная (диаметр от 8 до 9,5 $\mu$ и выше)	Арегенераторная
	Мегалоцитарная (диаметр выше 12 $\mu$ )	

**Регенераторные анемии** характеризуются увеличением регенеративных элементов красной крови (полихроматофилов и особенно ретикулоцитов), нередко лейкоцитозом и тромбоцитозом, а также активной реакцией со стороны костного мозга (увеличением ядросодержащих элементов — нормо-эритробластов, фигур митоза красной крови и пр.). В отличие от них при гипорегенераторных анемиях отмечается снижение регенеративных форм красной крови, наличие лейкопении и тромбоцитопении. Изменения со стороны костного мозга указывают на полное расхождение между картиной периферической крови и состоянием эритропоэза: в то время как периферия бедна регенераторными формами красной крови, костномозговой пунктат изобилует эритроидными

элементами и нарушен лишь процесс их созревания. И, наконец, **арегенераторные, или гипопластические, анемии** сопровождаются панцитопенией и отсутствием регенеративных показателей крови на фоне ослабленного темпа размножения клеточных элементов в костном мозгу и резкого торможения процессов созревания.

Приводим краткую гематологическую характеристику различных видов анемий.

**Острая постгеморрагическая анемия** — нормохромная, нормоцитарная, регенераторная. Приводим примерную гемограмму:

Эритроциты	Hb (в г %)	Цветной показатель	Лейкоциты	Тромбо- циты	Ретикуло- циты (в ‰)	Анизоцитоз
2 800 000	9,4	1	16 000	400 000	16	—

**Железодефицитная (в том числе хроническая постгеморрагическая) анемия** — гипохромная, микроцитарная (реже макроцитарная), гипорегенераторная:

Эритроциты	Hb (в г %)	Цветной показатель	Лейкоциты	Тромбо- циты	Ретикуло- циты (в ‰)	Анизоцитоз
3 060 000	6,4	0,6	3800	140 000	2	+++ (за счет ми- кроцито- за)

**Пернициозная (и пернициозоподобная) анемия** — гиперхромная, макро-мегалоцитарная, гипорегенераторная:

Эритро- циты	Hb (в г %)	Цветной показатель	Лейко- циты	Тромбо- циты	Ретикуло- циты (в ‰)	Анизоцитоз
2 000 000	8	1,2	3200	120 000	1	+++ (за счет мак- роцитоза и единичных мегалоци- тов)

**Гемолитическая анемия** — нормогипохромная (реже гиперхромная), микроцитарная, гиперрегенераторная:

Эритроциты	Hb (в г %)	Цветной показатель	Лейкоциты	Тромбоциты	Ретикулоциты (в ‰)	Анизоцитоз
1 400 000	3,3	0,7	26 000	140 000	36	++ (за счет микроцитоза)

**Гипопластическая анемия** — нормохромная, нормоцитарная, арегенераторная:

Эритроциты	Hb (в г %)	Цветной показатель	Лейкоциты	Тромбоциты	Ретикулоциты (в ‰)	Анизоцитоз
1 200 000	4	1	1200	20 000	0,2	—

Мы не рассматриваем различные симптоматические анемии, возникающие при злокачественных новообразованиях, инфекционных болезнях, экзо- и эндогенных интоксикациях (анемии медикаментозной этиологии, при почечной недостаточности), при алиментарной дистрофии и авитаминозах, эндокринопатиях и т. д. В этих случаях патогенез анемий более сложный и не укладывается в приведенную нами патогенетическую классификацию. Поэтому характеристика анемического синдрома при этом дается с учетом основных показателей красной крови (цветной показатель, размер эритроцитов, характер регенерации). Например: сепсис — гипохромная, гипорегенераторная анемия; беременность — гиперхромная, пернициозоподобная анемия и т. п.

### Постгеморрагические анемии

**Острая постгеморрагическая анемия.** Причинами острой кровопотери являются различные внешние травмы, сопровождающиеся повреждением крупных сосудов, или кровотечения из внутренних органов (желудочно-кишечные, легочные, маточные, геморроидальные и др.).

Клиническая картина острой постгеморрагической анемии складывается из собственно анемических симптомов, связанных с гипоксией, и симптомов коллапса. Изменения со стороны крови возникают не сразу после кровопотери, а спустя день-два, что объясняется своеобразным характером компенсации при острых

кровопотерях. Непосредственно после кровопотери и в течение первого дня показатели красной крови не снижаются («скрытая анемия») в связи с рефлекторным уменьшением общего сосудистого русла и компенсаторным поступлением в кровотоки депонированной крови. Это так называемая «рефлекторная фаза компенсации». Через 1—2 дня возникает «гидремическая фаза компенсации», выражающаяся в обильном поступлении в кровотоки тканевой жидкости и восстановлении первоначального объема сосудистого русла. В этой фазе уже констатируется анемизация. Спустя четыре-пять дней после кровопотери возникает ретикулоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз с ядерным сдвигом до метамиелоцитов и миелоцитов и умеренный тромбоцитоз. Это «костномозговая фаза компенсации», наступающая в результате повышения содержания эритропоэтинов в сыворотке крови. Таким образом, различные гематологические сдвиги при постгеморрагической анемии объясняются наличием последовательных фаз компенсации при острых кровопотерях.

В пунктате костного мозга увеличивается количество эритроидных элементов (до 30—40%) с нормальным и даже ускоренным процессом созревания (преобладает процент оксифильных эритробластов), что свидетельствует о регенераторном характере анемии. Соотношение  $\frac{\text{лейко}}{\text{эритро}}$  достигает 1 : 1.

Диагноз острой постгеморрагической анемии в большинстве случаев несложен. Затруднения возникают при внезапно развивающихся внутренних кровотечениях (например, разрыв фаллопиевой трубы при внематочной беременности).

Прогноз зависит от величины и скорости кровотечения. Быстрая кровопотеря  $\frac{1}{4}$  общего объема крови может привести к развитию шока, а потеря половины объема несовместима с жизнью. В то же время медленно происходящая кровопотеря, даже в пределах 75% всей массы крови, при современных методах лечения нередко заканчивается благополучно. У здоровых лиц даже при значительной кровопотере состав крови в среднем восстанавливается через четыре-пять недель.

Лечение острой постгеморрагической анемии сводится к борьбе с острой сосудистой недостаточностью и немедленному устранению источника кровотечения. Наилучшим патогенетическим методом лечения является переливание крови или эритроцитной массы. В случае шока вводят кровезаменители, в частности полиглюкин, плазму и различные противошоковые жидкости. Обычно рекомендуются массивные переливания — не менее

400 мл крови. Во избежание посттрансфузионных реакций необходимо перед трансфузией вводить морфий, а само переливание производить капельным путем.

**Хроническая постгеморрагическая анемия.** Хроническая постгеморрагическая анемия развивается чаще всего в результате повторных кровопотерь. Наибольшее практическое значение имеют желудочно-кишечные, геморроидальные и маточные кровотечения, а также кровотечения, связанные с анкилостомидозом, распространенным в южных широтах страны.

Заболевание вызывается паразитическими червями из класса нематод, которые гнездятся в стенке кишечника и разрушают кровеносные сосуды подслизистой, вызывая постоянные кровотечения.

В развитии хронической постгеморрагической анемии имеют значение даже незначительные скрытые кровопотери, которые с течением времени приводят к истощению в организме запасов железа, особенно при наличии условий, способствующих развитию сидеропении (желудочная ахилия, поносы, сопутствующий хронический гепатит и др.).

Больные обычно жалуются на общую слабость, головокружение, одышку, шум в ушах и пр. При внешнем осмотре отмечаются резкая бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, одутловатость лица, пастозность голеней. При исследовании сердечно-сосудистой системы выслушиваются систолический шум у верхушки сердца, на легочной артерии и «шум волчка» на яремных венах.

Картина крови характерна для гипохромной анемии — низкий цветной показатель (0,5—0,7), микроанизоцитоз, наличие дегенеративных изменений эритроцитов (пойкилоцитоз, шизоцитоз). Количество ретикулоцитов увеличено до 2—3%. Наблюдается лейкопения с относительным лимфоцитозом, количество тромбоцитов нормальное или несколько повышено.

В пунктате костного мозга на фоне гиперплазии эритроидного ростка отмечается замедление созревания эритробластов с преобладанием среди них базофильных и полихроматофильных форм. Иными словами, хроническая постгеморрагическая анемия, в отличие от острой, по своему характеру является гипорегенераторной.

**Диагноз** хронической постгеморрагической анемии не вызывает сомнений при наличии основного заболевания как причины кровопотери. При этом следует иметь в виду, что не менее 50% кровотечений приходится на желудочно-кишечный тракт (Гейльмейер — L. Heilmeyer). Затруднения возникают в тех слу-



чаях, когда источник кровотечения настолько замаскирован, что может остаться нераспознанным. Это особенно относится к опухолевым процессам желудочно-кишечного тракта.

Дифференциальная диагностика с различными хлоранемиями преодолима путем учета быстрых темпов развития постгеморрагической анемии, наличия скрытых очагов кровопотери и тщательной гематологической характеристики картины крови. В то время как обычные железодефицитные анемии по своему характеру гипорегенераторные и протекают на фоне лейко- и тромбоцитопенического синдрома, хронические постгеморрагические анемии (в особенности раковые) нередко характеризуются увеличением регенеративных показателей красной крови и тенденцией к тромбоцитозу.

Лечение хронической постгеморрагической анемии прежде всего сводится к устранению источника кровотечения, поддерживающего кровопотерю. В качестве заместительной терапии показаны периодические гемотрансфузии в средних дозах (200 мл цельной крови или 100—125 мл эритроцитной массы) в сочетании с препаратами железа согласно общим правилам лечения железодефицитных анемий (см. ниже).

### **Железодефицитные анемии**

В группу железодефицитных анемий входят многообразные клинические формы анемий различной этиологии, но с единым патогенезом — недостатком железа в организме.

Железо является жизненно необходимым элементом для организма, принимающим участие в транспорте кислорода, окислительно-восстановительных процессах, иммунобиологических и защитных реакциях. Но особенно велико его значение в гематопоезе. Хотя обмен железа в организме и особенно регуляция его представляют очень сложный и во многих отношениях еще далеко не выясненный процесс, все же отдельные звенья его хорошо изучены и несомненно расширяют наши представления о патогенезе железодефицитных анемий.

Общеизвестно, что суточная потребность железа, необходимая для нужд кроветворения, обеспечивается процессами физиологического распада эритроцитов. Основная масса освобождающегося железа в виде гемосидерина поглощается ретикуло-гистоцитарной системой и в дальнейшем используется в кроветворении, только незначительная часть его (не более 10%) выводится из организма. Недостающее количество железа пополняется за счет

пищевого, обмен которого представляет собой сложный процесс, протекающий в несколько этапов. Как видно из представленного рис. 14, для нормального всасывания пищевого железа необходимо наличие в желудке свободной соляной кислоты, которая переводит его в закисную форму. Последняя в тонком кишечнике, главным образом в двенадцатиперстной кишке, соединяется

<i>Пищевые продукты</i>	<i>Желудок HCl</i>	<i>Тонкий кишечник, главным образом двенадцатиперстная кишка (клетки слизистой)</i>	<i>Кровеносное русло (плазма)</i>	<i>Органы-депо (печень, селезенка, костный мозг)</i>
$Fe^{III}$	$\longrightarrow Fe^{II}$	$Fe^{II}$ апоферритин = ферритин	Ферритин + $\beta_1$ -глобулин = трансферрин	Ферритин гемосидерин

Рис. 14. Схема ионизации, резорбции и депонирования пищевого железа.

с белком апоферритином, образуя железопротеиновый комплекс — ферритин. В дальнейшем ферритин, всасываясь в кровь, вступает в связь с  $\beta_1$ -глобулином и в виде белкового соединения трансферрина транспортируется к костному мозгу и другим органам-депо (селезенка, печень).

Следовательно, недостаток в организме железа, столь необходимого для синтеза гемоглобина, может обуславливаться рядом причин: повышенным расходом железа, недостаточным его усвоением, нарушенным использованием, хроническими кровопотерями и т. д. Это наглядно представлено на рис. 15.

Известны следующие клинические варианты железодефицитных анемий:

- 1) железодефицитная анемия раннего детского возраста;
- 2) ранний и поздний хлороз;
- 3) симптоматические хлоранемии, развивающиеся при различных патологических состояниях желудочно-кишечного тракта (ахилическая, агастрическая, анентеральная и др.), при инфекционных процессах (туберкулез, гнойная инфекция) и т. д.;
- 4) гипохромная анемия беременных;
- 5) постгеморрагическая анемия, которая в сущности является также железодефицитной и рано приводит к развитию сидеропении.

Причинами развития анемий у детей раннего возраста могут быть различные моменты: недоношенность, раннее искусственное вскармливание, одностороннее питание ребенка (молочно-углеводный перекорм), частые инфекции (пневмонии, катары дыхательных путей) и т. д. В результате недостаточного поступления железа с пищей или перераспределения его в зоне инфекционно-воспалительного процесса постепенно истощаются резервы железа в организме, что приводит, естественно, к нарушению синтеза гемоглобина. Поэтому анемии раннего детского возраста в большинстве случаев носят железодефицитный характер, в патогенезе их обычно сочетаются алиментарные и инфекционные моменты.

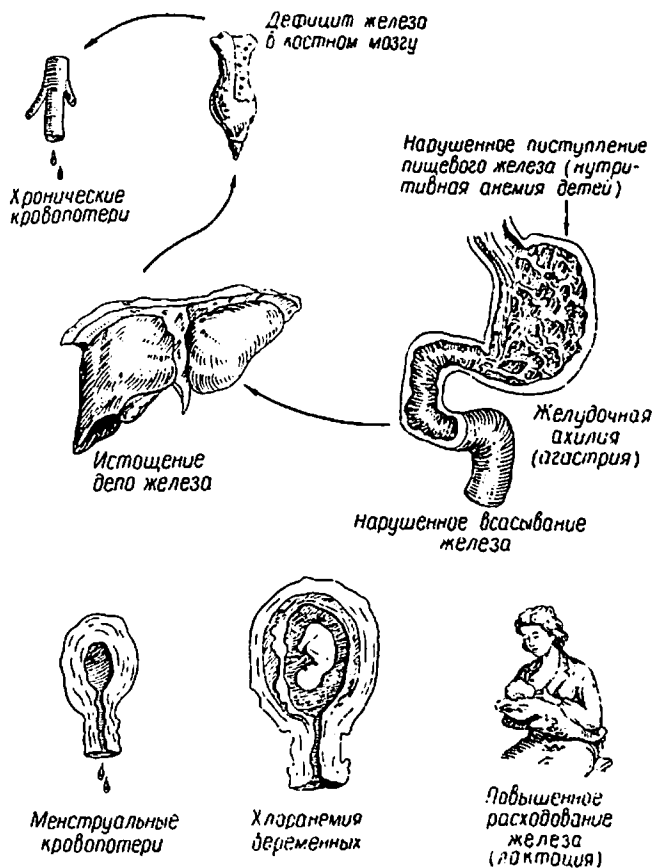


Рис. 15. Причинные факторы развития железодефицитной анемии (из руководства И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева, 1955).

**Хлороз**, или бледная немочь (по прежней терминологии), назван так в связи со своеобразным («зеленоватым») оттенком кожи, характерным для этой формы анемии. Различают ранний и поздний хлороз, клиническая симптоматология которых в большинстве случаев однородна.

*Ранний хлороз* встречается у молодых девушек в периоде полового созревания. Этиология его недостаточно изучена. Дефицит железа, по-видимому, связан с повышенными запросами организма в этом периоде и с теми потерями железа, которые происходят при первых менструальных кровотечениях. Определенное значение при этом имеют овариальные расстройства, на фоне которых протекает хлороз. Не случайно одним из клинических проявлений его является нарушение менструально-овариального цикла. Ввиду того, что ранний хлороз встречается исключительно редко, практическое значение его невелико.

*Поздний хлороз* появляется у женщин в возрасте 35—45 лет, иногда непосредственно перед наступлением климакса. Патогенез анемии в этих случаях сложный и включает сочетание ряда нарушений: желудочную ахилию, значительные затраты железа в связи с повторной беременностью и лактацией, обильные менструальные кровопотери (особенно в предклимактерическом периоде).

Наряду с обычными признаками анемий (повышенная физическая усталость, сердцебиение, шум в ушах, головокружение, постоянная сонливость и т. д.) характерным симптомом позднего хлороза является извращение вкуса, выражающееся в склонности к употреблению мела, глины, яичной скорлупы, зубного порошка (при наличии других жалоб диспепсического характера). У таких больных нередко наблюдаются трофические изменения кожи и слизистых оболочек (дисфагия). Часто отмечается выпадение волос, ломкость и деформация ногтей (симптом койлонихии — «вогнутые ногти»). Помимо указанных симптомов, характерным является также нарушение менструально-овариального цикла и симптомы климактерического невроза: головные боли, внезапное ощущение жара в лице, усиленная потливость, онемение пальцев рук.

Для позднего хлороза ахилия не закономерна; наоборот, у ряда больных отмечается повышенная кислотность желудочного содержимого. Это свидетельствует о том, что развитие сидеропении нельзя связывать только с ахилией. В клинической практике нередко приходится наблюдать больных с ахлоргидрией без признаков анемии. Как уже указывалось, для всасывания железа требуются многие условия: свободная соляная кислота

для растворения и диссоциации соединений железа, поступающего в желудок; достаточное количество восстановителей для превращения трехвалентного железа в усвояемое — двухвалентное; белок апоферритин для создания белковых комплексов, в виде которых железо всасывается из желудочно-кишечного тракта, и т. д. Только в результате глубоких расстройств некоторых функций пищеварительного аппарата нарушаются необходимые условия для нормального всасывания железа, что ведет к развитию в последующем сидеропении.

Картина крови характеризуется пониженным цветным показателем (до 0,4—0,5), микроанизоцитозом и пойкилоцитозом. При этом количество эритроцитов снижается в меньшей степени, чем гемоглобин, а у отдельных больных оно может быть нормальным и даже повышенным (полиглобулическая форма хлороза). Количество лейкоцитов и кровяных пластинок обычно сохраняется в пределах нормы и только в тяжелых случаях наблюдается лейкопения, а иногда и тромбоцитопения.

Поздний хлороз развивается медленно и протекает с периодическими обострениями, особенно в весенне-осенний период. Течение заболевания значительно ухудшается при появлении поносов, усугубляющих нарушение процессов всасывания железа, а также при возникновении различных интеркуррентных заболеваний.

Второй разновидностью железodefицитных анемий являются гастроэнтерогенные хлоранемии, развивающиеся на фоне определенного этиологического фактора. Обязательными спутниками симптоматических хлоранемий являются различные патологические состояния (ахилия, резекция желудка, хронический энтероколит), приводящие в конечном итоге к нарушению ионизации и всасывания железа. Картина крови примерно такая же, как и при хлорозе.

Железodefицитные анемии обычно не встречают затруднений ни в диагностической, ни в патогенетической трактовке. Однако в тех случаях, когда имеется подозрение на хлороз и симптоматические хлоранемии, необходимо прежде всего тщательно исключить хроническую инфекцию и особенно кровопотерю, которая имеет наибольший удельный вес в развитии данного заболевания: по данным Револя и Беля (Revol, Bel), в 91% из 410 больных гипохромной анемией. Если в молодом возрасте причиной железodefицитной анемии чаще всего являются ювенильные маточные кровотечения или различные инфекционно-воспалительные заболевания (туберкулезная интоксикация,

ревматический эндокардит)<sup>1</sup>, то в среднем и пожилом возрасте (о чем не следует забывать) должно быть настороженное отношение к злокачественным новообразованиям желудочно-кишечного тракта.

В последние годы внимание гематологов привлекают так называемые сидероахрестические анемии (Heilmeyer), развитие которых связывают с нарушением порфиринового обмена. Как известно, гемоглобин состоит из двух компонентов — гема, содержащего порфириновое кольцо, которое связано с железом, и глобина. Предполагается, что нарушение синтеза порфиринового кольца приводит к развитию гипохромной анемии, протекающей, в отличие от железодефицитных анемий, на фоне повышенного содержания сывороточного железа и при отсутствии признаков повышенного гемолиза. Сидероахрестическая анемия может быть наследственной (практическое значение которой невелико) и приобретенной, связанной со свинцовой интоксикацией. В последнем случае решающее значение приобретают профессиональный анамнез больного, другие проявления свинцовой интоксикации (боли в животе, астения, периферические парезы, иногда свинцовая кайма на деснах), характерные изменения со стороны крови (гипохромная анемия с повышением содержания ретикулоцитов и базофильно-пунктированных эритроцитов), но главное — наличие свинца в моче. При сидероахрестических анемиях препараты железа противопоказаны, так как их введение способствует развитию гемохроматоза. Некоторый эффект оказывают большие дозы витамина В<sub>6</sub>, что объясняется благоприятным влиянием его на ферментативные процессы, участвующие в синтезе гема. В случаях свинцовой интоксикации показано лечение комплексами, связывающими в тканях свинец и выводящими его из организма. Следовательно, укоренившееся в гематологической литературе мнение о том, что гипохромия обусловлена только недостатком железа в организме, является неверным. В то же время не отрицая по сути существование сидероахрестических анемий, мы считаем, что при постановке данного диагноза надо быть весьма настороженным.

**Лечение.** Патогенетическими средствами лечения железодефицитных анемий являются препараты лекарственного железа. Применяют преимущественно неорганические соединения (углекислое или восстановленное водородом железа), которые

<sup>1</sup> Развитие дефицита железа при инфекционных процессах связано со значительной концентрацией его в зоне воспалительного процесса и в ретикулоэндотелиальной системе (перераспределительный дефицит железа).

легко подвергаются процессам ионизации в желудке и лучше всасываются в двенадцатиперстной кишке. Основным условием успешности терапии является применение железа в больших дозах (не менее 3—4 г в день) в течение длительного времени (восемь-десять недель). В дни менструации железо не принимают. Препараты железа дают тотчас после приема пищи одновременно с аскорбиновой кислотой (100 мг на 1 г железа), а при секреторной недостаточности желудка — в сочетании с разведенной соляной кислотой или бетацидом (соединения пепсина и соляной кислоты). Больным с рецидивирующей формой позднего хлороза целесообразно назначать на 1—1,5 месяца профилактические курсы железотерапии, особенно в осенние и весенние месяцы.

Высокой лечебной эффективностью обладают такие препараты, как гемостимулин, железо-аскорбиновая кислота и ферроалоз, поскольку они содержат не только железо, но и вещества, способствующие лучшему усвоению последнего, а также различные стимуляторы кроветворения. Гемостимулин применяют в таблетках по 0,6 г три раза в день (и даже по две таблетки три раза в день) в течение месяца; в состав его входят сухой гематоген (25%), молочнокислое железо (50%) и сернокислая медь (1%). Аскорбинат железа назначают в капсулах по 0,5—1 г три раза в день, а ферроалоз, содержащее двухвалентное железо, различные кислоты (соляная, лимонная, виннокаменная) и сироп алоэ, — по 1 столовой ложке на  $\frac{1}{4}$  стакана воды три раза в день.

К недостаткам перорального применения железа относятся плохая переносимость его у ряда больных, а также малая эффективность, связанная с нарушением резорбции железа, особенно при анемиях, сопровождающихся нарушением желудочно-кишечной секреции (агастрические и анентеральные анемии). Как показали опыты с радиоактивным железом, в этих случаях оно всасывается в незначительном количестве, явно недостаточном для эритропоэза.

При пероральном введении железа противопоказаниями являются язвенная болезнь, острые воспалительные процессы в кишечнике, выраженные диспепсические явления. Во всех указанных случаях рекомендуются препараты железа, в частности ферковен, вводить парентерально.

Ферковен — оригинальный препарат железа и кобальта, 1 мл его содержит 20 мг железа и 0,09 мг кобальта. Препарат применяют внутримышечно — ежедневно по 5 мл (для уменьшения болезненности перед введением добавляют 1 мл 2% раствора новокаина) и реже — внутривенно. В последнем случае ферковен

вводят медленно в течение 5—7 минут в 15 мл 40% раствора глюкозы. Курс рассчитан на 10—15 инъекций. Ферковен противопоказан при заболеваниях печени, а также при склонности к ангиоспастическим реакциям.

Другие препараты железа для парентерального введения не получили широкого применения, так как они в значительном проценте случаев вызывают лихорадочные реакции и к тому же малоэффективны (например, феррамид и кофермин), а некоторые из них обладают местным канцерогенным действием (например, зарубежный препарат имферон).

При недостаточной эффективности железотерапии показаны переливания крови (200 мл) или эритроцитной массы (100—125 мл). Эти процедуры можно повторять несколько раз (с промежутками в 4—5 дней) в зависимости от показаний.

Препараты печени при железодефицитных анемиях имеют ограниченное значение и дают эффект только в тех случаях, когда происходит переход микроцитарной формы анемии в макроцитарную, что, по-видимому, связано с развивающимися функциональными нарушениями печени. В этих случаях лечение только препаратами железа желаемого эффекта не дает, поэтому необходимо одновременно применять препараты печени (антианемин, камполон) или витамин В<sub>12</sub>.

Роль мышьяка в терапии железодефицитных анемий весьма незначительна. Поскольку механизм его действия сводится к повышению гемолиза и стимулирующему влиянию на костный мозг продуктов распада эритроцитов, применять его при железодефицитных анемиях нецелесообразно. Кроме того, при лечении мышьяком может быть нарушено равновесие между процессами кроветворения и кроворазрушения, вследствие чего анемия может прогрессировать.

Мы наблюдали одну больную железодефицитной анемией, которой лечащий врач назначил инъекции мышьяка в виде 1% раствора Sol. Natrii arsenicici по 1 мл в сутки. Мышьяк вводили в течение месяца без соответствующего контроля за составом крови, что привело к ухудшению общего состояния больной и прогрессированию анемии (содержание гемоглобина и количество эритроцитов снизились примерно наполовину). Отмена препарата с последующим назначением гемотрансфузий и лекарственного железа способствовали быстрому восстановлению показателей красной крови.

Другая больная поступила в районную больницу по поводу очередного рецидива аддисон-бирмеровской анемии умеренной



степени тяжести. Необоснованное применение мышьяка привело в течение недели к развитию анемической комы (количество эритроцитов снизилось до 800 000, гемоглобина — до 8%). Только при неоднократных переливаниях эритроцитной массы в сочетании с камполоновым ударом (18 мл) мы вывели больную из состояния комы.

На основании наших наблюдений и в полном соответствии с литературными данными мы считаем необходимым при назначении мышьяка строго руководствоваться следующими правилами: лечение проводить малыми дозами (1% раствор Sol. Natrii arsenicici в количестве 0,5 мл в день), в виде 10-дневных курсов, с обязательными перерывами на 3—4 дня после каждого курса, в сочетании с железотерапией при условии систематического контроля за составом крови (не реже одного раза в неделю). Мышьяк противопоказан при анемиях, протекающих с повышенным гемолизом (В<sub>12</sub>-дефицитные и особенно гемолитические анемии).

Лечение анемий необходимо сочетать с диетой, богатой белками (до 120 г в день), витаминами и железом (зеленые овощи, фрукты, яйца, мясо, творог). Суточный пищевой рацион должен содержать не менее 3000 кал, а у истощенных больных — до 3500—4000 кал с соответствующим пропорциональным увеличением количества белков. Питание должно быть частым, четыре-пять раз в день. Больным показано лечение на морских курортах (но не в жаркие месяцы года), пребывание в лесной местности, обогащенной озонированным воздухом (хвойный лес), а также в горной местности, поскольку понижение парциального давления кислорода в атмосферном воздухе является фактором, стимулирующим кроветворение.

#### **В<sub>12</sub> (фоллево)-дефицитные анемии**

В<sub>12</sub> (фоллево)-дефицитные анемии возникают вследствие недостатка в организме антианемического фактора, необходимого для нормального созревания эритроцитов. Работами Кастла (Castle) было показано, что железамый слизистой оболочки желудка вырабатывается так называемый «внутренний фактор», который, вступая в соединение с «внешним фактором», содержащимся в мясных продуктах, образует активное антианемическое вещество — гемопэтин. Последний, всасываясь в тонком кишечнике, откладывается в печени, образуя своего рода депо. Отсюда по мере необходимости гемопэтин поступает в костный мозг, обеспечивая нормальное созревание эритроцитов.

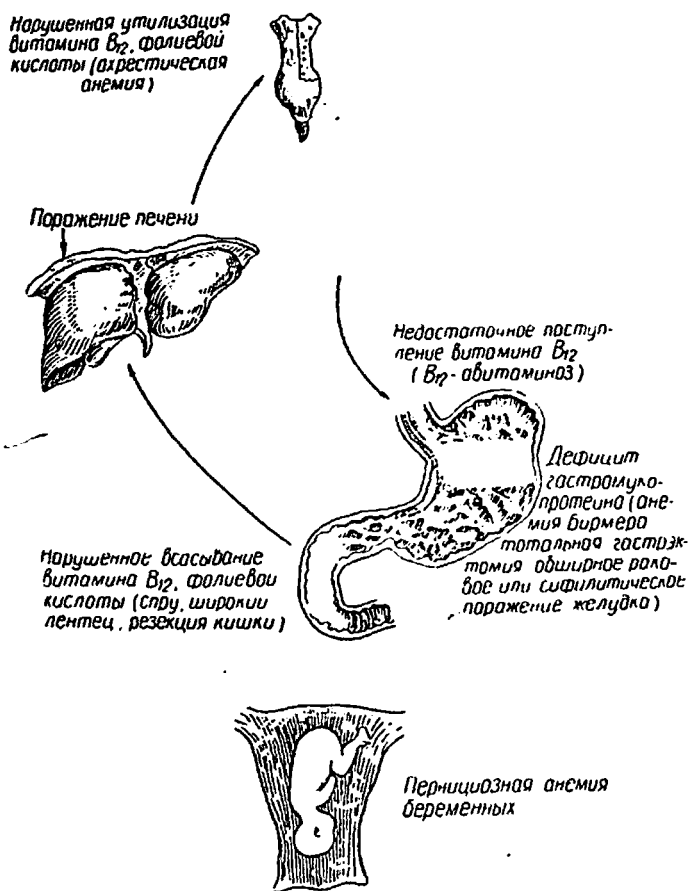


Рис. 16. Причинные факторы развития  $B_{12}$ (фолиево)-дефицитной анемии (из руководства И. А. Кассирского и Г. А. Алексева, 1955).

В дальнейшем выяснилось (Гласс — Glass), что «внутренний фактор» по своей химической природе является гастромукопротеином, который вырабатывается добавочными клетками желез фундальной части желудка (Ю. М. Лазовский и О. Б. Макаревич). Роль его в организме сводится лишь к тому, что, вступая в соединение с «внешним фактором», он предохраняет последний от разрушения кишечной флорой и способствует его всасыванию. Антианемическим же фактором — гемопоэтином — является сам

внешний фактор, а вовсе не продукт соединения внутреннего и внешнего факторов, как полагал Кастл. Внешним фактором, как установлено в настоящее время, является витамин В<sub>12</sub>. Поступая в кровь, он образует нестойкое соединение с α-глобулинами и в виде белкового комплекса откладывается в печени, откуда мобилизуется в костный мозг для осуществления нормального эритропоэза. Однако он влияет на процессы кроветворения не непосредственно, а через фолиевую кислоту, переводя последнюю в ее активную форму — фолиновую кислоту, которая и обеспечивает нормальный эритропоэз. В связи с этим и возникло название В<sub>12</sub>(фолиево)-дефицитные анемии.

На рис. 16 показаны условия, способствующие возникновению дефицита антианемических веществ и развитию пернициозно-анемической картины крови. Как видно из представленной схемы, патогенетические механизмы развития пернициозной анемии могут быть различными, в соответствии с чем в настоящее время выделяют несколько форм ее.

1. Пернициозная анемия типа Аддисон — Бирмера, возникающая вследствие дефицита гастромукопротеина в желудочном соке.

2. Пернициозная анемия, развивающаяся после резекции желудка или при органических его поражениях (рак, полипоз, элиминационный — азотемический и коррозивный гастрит) в результате выпадения антианемической функции желудка.

3. Пернициозная анемия при различных анатомических и функциональных поражениях тонкого кишечника (затяжные энтериты типа спру, полипозы и опухоли, резекции тонкого кишечника, желудочно-ободочные свищи) вследствие нарушения всасывания витамина В<sub>12</sub>.

4. Глистная пернициозная анемия, возникающая при инвазии широким лентецом в связи с поглощением им витамина В<sub>12</sub>.

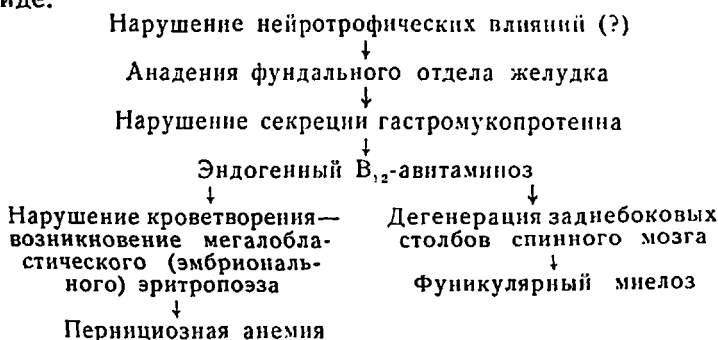
5. Пернициозная анемия беременных, развивающаяся вследствие повышенного расходования витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в связи с ростом плода и сменой эмбрионального кроветворения нормобластическим.

6. Так называемая «ахрестическая анемия» (по старой терминологии), возникающая вследствие нарушения утилизации витамина В<sub>12</sub> костным мозгом и протекающая с высокой концентрацией витамина В<sub>12</sub> в плазме крови.

**Болезнь Аддисон — Бирмера.** Болезнь Аддисон — Бирмера возникает вследствие дефицита гастромукопротеина, что приводит к нарушению усвоения витамина В<sub>12</sub>, вводимого с пищей. Развивается своего рода эндогенный В<sub>12</sub>-авитаминоз. В связи

с дефицитом витамина В<sub>12</sub> нарушается процесс превращения фолиевой кислоты в фолиновую, что препятствует синтезу нуклеиновых кислот. В результате этого развивается эмбрионального типа мегалобластическое кроветворение и ряд нарушений со стороны центральной и периферической нервной системы (дегенеративные изменения спинного мозга — фуникулярный миелоз, демиелинизация нервных волокон и др.). В основе указанных нарушений лежит тяжелый атрофический процесс железистого эпителия желудка, причина которого до сих пор остается неясной.

Схема генеза нейро-анемического синдрома при болезни Аддисон — Бирмера представлена Г. А. Алексеевым в следующем виде:



Аддисон — бирмеровской анемией болеют чаще женщины в возрасте 50—60 лет. Заболевание начинается медленно и исподволь. Больные жалуются на слабость, быструю утомляемость, головокружение, головные боли, сердцебиение и одышку при движениях. У других больных в клинической картине доминируют диспепсические явления (отрыжка, тошнота, жжение в кончике языка, понос) и реже — нарушения со стороны нервной системы (парестезии, похолодание конечностей, шаткость походки).

При объективном исследовании обращают внимание бледный с лимонным оттенком цвет кожи, небольшая желтушность склер, одутловатость лица, иногда отечность голеней и стоп и почти закономерно — болезненность грудины при поколачивании. Питание больных сохранено вследствие снижения жирового обмена. Температура обычно держится на субфебрильных цифрах, повышаясь до 38—39° в период рецидива.

Характерны изменения со стороны пищеварительного тракта. Края и кончик языка обычно ярко-красного цвета с наличием

трещин и афтозных изменений (глоссит). Позже сосочки языка атрофируются и он становится гладким, «лакированным». Вследствие атрофии слизистой оболочки желудка развивается стойкая ахилия и в связи с нею — диспепсические явления, реже — поносы. У половины больных наблюдается увеличение печени и у пятой части — увеличение селезенки.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются тахикардией, гипотонией, увеличением размеров сердца, глухостью тонов, систолическим шумом у верхушки и на легочной артерии, «шумом волчка» на яремных венах, а в тяжелых случаях — развитием недостаточности кровообращения различной степени. Как проявление нарушения питания миокарда на электрокардиограмме определяется низкий вольтаж зубцов и удлинение желудочкового комплекса; зубцы *T* во всех отведениях снижаются или переходят в отрицательные.

Изменения со стороны нервной системы возникают примерно у 50% больных и характеризуются поражением задних и боковых столбов спинного мозга (фуникулярный миелоз). Симптомами его являются парестезии, понижение сухожильных рефлексов, нарушение глубокой и болевой чувствительности, а в тяжелых случаях — параплегия и расстройство функции тазовых органов. В исключительных случаях наблюдается нарушение психики в результате развития дегенеративных изменений в головном мозгу.

В клинической симптоматике бирмеровской анемии очень характерными являются своеобразная картина костномозгового кроветворения и обусловленные ею изменения со стороны периферической крови. Отмечается высокий цветной показатель, который достигает 1,3—1,5, а нередко бывает и выше. Это объясняется тем, что количество эритроцитов снижается в большей степени, чем содержание гемоглобина. При качественном анализе мазка крови выявляется выраженный макроанизоцитоз с наличием мегалоцитов и даже мегалобластов, а также резкий пойкилоцитоз вплоть до шизоцитов (обломков эритроцитов). Нередко встречаются эритроциты с остатками ядер — в виде колец Кебота и телец Жолли. Немаловажное диагностическое и прогностическое значение имеет исследование ретикулоцитов. В период обострения заболевания последние могут полностью исчезнуть. Появление ретикулоцитов в большом количестве указывает на наступающую ремиссию. При бирмеровской анемии наблюдаются изменения и со стороны белой крови: лейкопения, нейтропения с ядерным сдвигом до метамиелоцитов и миелоцитов,

наличие в нейтрофилах гиперсегментации ядер (до шести-восьми сегментов вместо обычных трех). Наряду с этим характерны относительный лимфоцитоз, моноцитопения и анэозинофилия. Постоянным признаком бирмеровской анемии является также тромбоцитопения. Количество билирубина в крови обычно повышено в связи с усиленным гемолизом мегалобластов и мегалоцитов, осмотическая стойкость которых снижена.

Пунктат костного мозга резко гиперплазирован за счет преобладания мегалобластов, богатых гемоглобином, процент которых в тяжелых случаях достигает 60—80 по отношению ко всем эритробластическим элементам. Когда в пунктате преобладают базофильные мегалобласты, костный мозг представляется «синим». Лейкоэритробластическое соотношение изменяется за счет преобладания эритроидного ростка (1:2—1:3 вместо 3:1 или 4:1 в норме). Изменения со стороны лейкопоза заключаются в задержке созревания гранулоцитов. Количество мегакариоцитов не снижено, отмечается лишь недостаточная отшнуровка кровяных пластинок.

Течение болезни характеризуется цикличностью, со сменой рецидивов периодами ремиссии. Среди осложнений встречаются пиелит, холецистоангиохолит, пневмония, рак желудка. При резком малокровии может наступить коматозное состояние, хотя строгой закономерности между степенью анемизации и развитием комы нет. Клинически пернициозно-анемическая кома проявляется потерей сознания, падением температуры и артериального давления, рвотой, арефлексией, произвольным мочеиспусканием.

С введением в клиническую практику печеночной терапии течение болезни стало более благоприятным, если нет явлений фуникулярного миелоза, представляющего серьезную угрозу в связи с ранней инвалидизацией больных. При помощи современной терапии можно предупреждать рецидивы болезни и обеспечивать больному практическое выздоровление в течение долгих лет. В связи с этим термин «злокачественное малокровие» лишен смыслового значения.

Диагноз болезни Аддисон — Бирмера не представляет особых затруднений. Гиперхромный характер анемии, мегалоцитоз, повышенный гемолиз, изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы, стернальгия, данные костномозгового пунктата — далеко не полный перечень важных диагностических признаков аддисон-бирмеровской анемии. Вместе с тем отсутствие в некоторых случаях характерной триады

(поражение желудочно-кишечного тракта, кроветворного аппарата и нервной системы), которая отмечается лишь у половины больных, а в ряде случаев нечеткий гиперхромный характер анемии и выраженный панцитопенический синдром создают значительные затруднения в дифференциальной диагностике данного заболевания с гипопластическими анемиями. Еще М. И. Аринкин указывал на возможность появления при пернициозной анемии геморрагического синдрома и выраженной тромбоцитопении. Довольно часто при этом наблюдается резко выраженная лейкопения — в пределах 1000—2000 лейкоцитов в 1 мм<sup>3</sup> крови. В дифференциальной диагностике особое значение следует придавать тщательному гематологическому исследованию, которое проводит сам лечащий врач в любых условиях. Наличие макроанизоцитоза с преобладанием мегалоцитоза, обнаружение мегалобластов, являющихся в общем редкой находкой, выраженного пойкилоцитоза, ядерного сдвига нейтрофилов вправо с гиперсегментацией ядер и, наконец, результаты костномозговой пункции — вполне обеспечивают раннюю диагностику заболевания.

— Клиническая дифференциация бирмеровской анемии с симптоматическими формами пернициозной анемии проводится на основании учета основного патологического процесса, как необходимого условия для развития пернициозоподобных форм анемии (глистная инвазия, затяжной энтерит, рак желудка, состояние агастрии и т. п.), и отсутствия типичного для бирмеровской анемии клинического симптомокомплекса поражения трех систем: пищеварительной, нервной и кроветворной.

Серьезные затруднения могут возникнуть при необходимости дифференциальной диагностики бирмеровской анемии с симптоматической гиперхромной анемией, возникающей при раке фундального отдела желудка, и так называемой «ахрестической» анемией. В особенности дифференцирование затруднено при наличии пернициозно-анемической картины крови без ярко выраженных других симптомов аддисон-бирмеровской анемии, в частности при отсутствии желудочной ахилии, глоссита, спинального синдрома, а главное — при безуспешном лечении препаратами печени. Опорными дифференциально-диагностическими критериями являются данные рентгеноскопии желудка и исследования костномозгового пунктата.

**Лечение.** К наиболее эффективным средствам лечения болезни Аддисон — Бирмера относится витамин В<sub>12</sub>, механизм действия которого сводится к превращению промегалобластов (то есть проэритробластов, лишенных витамина В<sub>12</sub>) в эритро-

бласти. Это воздействие наступает уже через 24—48 часов после 1—2 инъекций 30  $\gamma$  витамина В<sub>12</sub>.

В отличие от препаратов печени витамин В<sub>12</sub> предупреждает возникновение и прогрессирование нервных поражений и не вызывает никаких побочных токсикоаллергических явлений. На второе место по эффективности следует поставить камполон и антианемин.

В первые 3—4 дня витамин В<sub>12</sub> вводят ежедневно по 100—200  $\gamma$ , а затем — через 1—2 дня до появления клинической и гематологической ремиссии, показателем которой являются колебания гемоглобина в пределах 65—70% и эритроцитов — 4—4,5 млн. Более высокие дозы витамина В<sub>12</sub> излишни, так как при этом отмечается повышенное выделение его с мочой (Ю. Л. Милевская). Исключение составляют случаи бирмеровской анемии с наличием фуникулярного миелоза, при котором разовые дозы должны быть повышены до 500—1000  $\gamma$  с интервалами в 1—3 дня. В этих случаях необходимо более длительное применение витамина В<sub>12</sub> (в течение нескольких месяцев) в сочетании с подкожным введением витамина В<sub>1</sub> (по 50—150 мг в день).

Камполон и антианемин вводят по 2 мл ежедневно в течение пяти-шести недель до достижения полного терапевтического эффекта.

В случаях пернициозно-анемической комы показано немедленное переливание цельной крови (не более 150—200 мл) или еще лучше — эритроцитарной массы (при необходимости повторное) в сочетании с «ударными» дозами витамина В<sub>12</sub> (500  $\gamma$ ).

Лечение витамином В<sub>12</sub> и камполоном необходимо комбинировать с назначением препаратов железа (особенно при снижении цветного показателя) и разведенной соляной кислоты или натурального желудочного сока, поскольку возникающие в связи с ахилией поносы способствуют появлению рецидивов болезни.

Больные аддисон-бирмеровской анемией в периоде ремиссии должны находиться на диспансерном учете. С целью профилактики рецидивов необходимо систематически вводить витамин В<sub>12</sub> (один-два раза в месяц по 100—200  $\gamma$ ) или камполон (два раза в месяц по 2 мл). В весенние и осенние месяцы, когда рецидивы болезни учащаются, инъекции следует делать один раз в неделю. Наблюдение за больным проводится путем систематического ежемесячного анализа периферической крови и периодического исследования нервной системы. Необходимо периодически производить рентгеноскопию желудка для исключения рака, который иногда осложняет течение бирмеровской анемии.



## Пернициозные анемии известной этиологии

**Пернициозная анемия при раке желудка.** Эта анемия возникает вследствие поражения раком желез дна желудка, вырабатывающих гастромукопротеин, и часто сопровождается метастазами раковой опухоли в костный мозг.

Дифференциальная диагностика раковой пернициозной анемии с «классической» бирмеровской анемией базируется на следующих признаках:

1. Прогрессирующее похудание больного в отличие от бирмеровской анемии, где подкожно-жировой слой у больного обычно сохранен.
2. Рефрактерность к печеночной терапии.
3. Гиперхромно-мегалоцитарная картина крови выражена резко, обычно нормобласты превалируют над мегалоцитами и мегалобластами, что не характерно для бирмеровской анемии.
4. При раке часто наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз с лейкомоидным сдвигом, а в некоторых случаях — гипертромбоцитоз, чего не бывает при болезни Аддисон — Бирмера.
5. Как правило, отсутствуют признаки гипергемолиза.
6. Решающим диагностическим критерием являются данные рентгеноскопии желудка и исследования пунктата костного мозга, в котором нередко обнаруживают метастазы рака.

Большая П., 61 года. В течение 3 месяцев беспокоили слабость, головокружение, снижение аппетита. Объективно: больная пониженного питания, кожные покровы и видимые слизистые бледны. Грудина при поколачивании умеренно болезненна. В подложечной области пальпируется опухоль размером с куриное яйцо, плотная на ощупь и болезненная. Рентгенологически выявлен рак антрального отдела желудка.

Анализ крови: Hb — 16%, эр.— 630 000, цветной показатель — 1,3, л.— 3800, мобластов — 3 на 100 лейкоцитов, мегалобласты единичные. Макроанизоцитоз эритроцитов (средний диаметр эритроцитов — 10 $\mu$ ).

В стерильном пунктате на фоне нормо-мегалобластического кроветворения обнаружены множественные клеточные группы, состоящие из раковых клеток (рис. 17).

Клинический диагноз: рак желудка с метастазами в костный мозг, пернициозоподобная анемия.

Как видно из приведенной истории болезни, красная кровь при раке желудка может приобретать все свойства эмбрионального кроветворения с мегалобластами, макроцитами и высоким цветным показателем.

**Агастрическая пернициозная анемия.** Агастрическая анемия развивается обычно после тотальной (и реже — субтотальной)



Рис. 17. Раковые клетки в пунктате костного мозга в виде синцития (иммерсия).

резекции желудка. Патогенез ее связан с нарушением усвоения витамина  $B_{12}$ , возникающим вследствие выпадения антианемической функции желудка. Однако по существу патогенез агастрической анемии является смешанным, так как после резекции желудка у большинства больных, наряду с дефицитом витамина  $B_{12}$ , развивается сидеропения.

Симптомы агастрической анемии обычно появляются не сразу после оперативного вмешательства, а через 1—3 года и позже — по мере постепенного расходования витамина  $B_{12}$ , депонированного в печени. На-

более ранними признаками являются общая слабость, жжение в кончике языка, парестезии, различные трофические расстройства. А. А. Бусалов объединяет эти симптомы под названием «агастральной астении». Со 2—3-го года развивается макроцитарная анемия, а позже — с 5—7-го года — может возникнуть мегалобластическая анемия (А. И. Гольдберг) с характерными изменениями не только в кроветворении, но и в нервной системе.

Лечение агастрической анемии должно быть комплексным — витамином  $B_{12}$  и препаратами железа с аскорбиновой кислотой. Витамин  $B_{12}$  вводят внутримышечно по 100  $\gamma$  через 1—2 дня в течение одного месяца, затем — один раз в неделю в течение второго месяца и затем — два раза в месяц до нормализации среднего диаметра эритроцитов (СДЭ). В тяжелых случаях анемии и в прекомаатозном состоянии рекомендуется переливание крови.

С профилактической целью показано пожизненное применение витамина  $B_{12}$  по 100—200  $\gamma$  один-два раза в месяц и периодические курсы железотерапии (по 1½ месяца).

**Глистная пернициозная анемия.** Глистная (ботриоцефальная) анемия, впервые описанная С. П. Боткиным, развивается на почве инвазии широкого лентеца и связана с поглощением им антианемического вещества, необходимого для его роста. Доказано, что в теле глиста витамин  $B_{12}$  содержится в количестве,

достаточном для получения терапевтической ремиссии у больного пернициозной анемией.

Этиологическая роль широкого лентеца в генезе анемии неоспорима, так как после изгнания паразита наступает полное выздоровление. Однако встречаются и такие случаи, когда после изгнания паразита анемия прогрессирует. При этом широкий лентец выступает в качестве провоцирующего агента, свидетельствуя о скрытой недостаточности в организме витамина В<sub>12</sub>.

Ботриоцефальная анемия отличается от болезни Аддисон — Бирмера более легким течением, наличием эозинофилии, отсутствием поражения нервной системы и желудочно-кишечного тракта, в частности сохранением желудочной секреции.

Лечение сводится к применению печеночных препаратов или витамина В<sub>12</sub>. По достижении терапевтического эффекта проводят дегельминтизацию с помощью мужского папоротника.

**Спру.** Спру представляет собой своеобразную форму хронического энтерита, этиология которого до сих пор окончательно не выяснена. Предрасполагающим фактором является перегрузка тонкого кишечника углеводистой пищей, приводящая к развиту в нем бродильной флоры, в частности дрожжевых грибков. В результате дисбактериоза кишечника нарушается биосинтез ряда витаминов (особенно фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>), осуществляемый в физиологических условиях кишечными сапрофитами. Поэтому обычным спутником спру является анемия гиперхромно-макроцитарного типа, в тяжелых случаях — даже с мегалобластическим сдвигом. Наряду с этим возникают глубокие морфологические изменения в слизистой оболочке тонкого кишечника, которые приводят к нарушению всасывания жиров и углеводов; развивается своеобразный энтерит с жидким пенистым жирным стулом. Благодаря обилию жирных кислот, часть которых вступает в соединение с кальцием пищи, стул приобретает обесцвеченный (мыльный) характер. Отсюда и возникло название — «белая диаррея». Другими признаками заболевания являются: глоссит, стоматит, трещины у углов рта (хейлоз). В результате длительного кишечного расстройства и В-гиповитаминоза развивается недостаточность эндокринной системы (гипофиза, надпочечников и паращитовидных желез), полиневриты и в конечном итоге кахексия.

Диагноз спру обычно не встречает затруднений при наличии характерной триады: упорной диарреи, макроцитарной анемии и нервно-эндокринных нарушений.

Дифференциально-диагностическими признаками, отличающими спру от болезни Аддисон — Бирмера, являются нормальная у большинства больных желудочная секреция, упорный характер энтерита, отсутствие фуникулярного миелоза, столь типичного для пернициозной анемии, кахексия и, наконец, нормомакроцитарный характер эритропоза. По данным А. Н. Крюкова и его учеников, мегалобласты появляются в периферической крови и костном мозгу лишь в том случае, если наблюдается переход спру в пернициозную анемию.

Заболевание встречается главным образом в тропических и субтропических странах и спорадически — в зоне умеренного климата. В СССР случаи спру наблюдаются в Средней Азии и Закавказье.

Лечение сводится к назначению рациональной диеты, богатой белками, но с ограничением жиров и полным исключением углеводов. Наряду с диетотерапией необходимо применять витамины группы В, главным образом фолиевую кислоту и витамин В<sub>12</sub>, а также 10% раствор хлористого кальция — по 10 мл внутривенно.

Фолиевую кислоту назначают внутрь по 20—30 мг три раза в день в течение двух-трех недель, а витамин В<sub>12</sub> — по 100 γ через день (на курс 15—20 инъекций). В тяжелых случаях, сопровождающихся упорным энтеритом и кахексией, показаны переливания крови по 200 мл через 5—6 дней (всего 5—6 переливаний).

**Пернициозная анемия беременных.** Анемии, развивающиеся во время беременности, не являются едиными ни по патогенезу, ни по клинико-гематологическим симптомам. В их происхождении играют роль различные патогенетические факторы: нарушение баланса железа, эндокринные и токсические влияния, гиповитаминоз, недостаточность антианемических факторов и др.

Среди различных форм анемий, наблюдаемых во время беременности, следует выделить в первую очередь гипохромную железodefицитную анемию, которая чаще возникает у повторнородящих, обычно во второй половине беременности. Сидеропения в этих случаях вызывается повышенным потреблением железа, необходимого для синтеза гемоглобина и клеточных ферментов плода, а также нарушением процесса ионизации железа в связи с развивающейся во время беременности гипохлоргидрией.

Диагностика железodefицитных анемий обычно не сложна. Однако следует помнить, что в период беременности, особенно во второй половине ее, увеличивается количество кровяной

плазмы, что ведет к разжижению крови и относительно уменьшению количества эритроцитов (до 3,5 млн.) и гемоглобина (до 11 г%). Эти псевдоанемии при беременности встречаются в 30—50% случаев (Д. Ф. Чеботарев) и, в отличие от истинных анемий, протекают при отсутствии морфологических изменений эритроцитов, при нормальном цветном показателе и лишь измененном показателе гематокрита (до 30/70 вместе 45/55 в норме). Клинически псевдоанемии протекают бессимптомно и лечения не требуют.

В редких случаях гипохромная анемия у беременных возникает в результате острых кровопотерь, связанных с предлежанием или низким прикреплением плаценты, преждевременной отслойкой ее, нарушенной внематочной беременностью. Это по сути постгеморрагическая анемия, диагноз которой не вызывает сомнений при наличии источника кровопотери.

Важной клинической формой является гиперхромная пернициозоподобная анемия, которая возникает обычно на 4-м месяце беременности, достигая своего полного развития на 5—6-м месяце. Это объясняется тем, что в этот период эмбриональное кроветворение в печени плода исчезает и заменяется нормобластическим кроветворением, что требует участия антианемического фактора и приводит в связи с этим к истощению антианемических резервов в организме матери (витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота).

Клиническая картина пернициозно-анемического синдрома беременных различна. Наряду с симптомами, весьма сходными с клиникой обычной аддисон-бирмеровской болезни, отмечаются атипичные и стертые формы с нерезко выраженными гиперхромией и мегалоцитозом (часто с нормальным цветным показателем), отсутствием желудочной ахилии, глоссита и спинального синдрома.

В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Больная О., 33 лет, беременная (36 недель), поступила в терапевтическое отделение 23/ХІІ 1953 г. по поводу пневмонии, закончившейся выздоровлением.

Со слов больной, в течение последних 2 месяцев ее беспокоят общая слабость и головокружение. Больная правильного телосложения, удовлетворительного питания. Со стороны внутренних органов и нервной системы изменений не выявлено. В желудочном содержимом после пробного завтрака общая кислотность — 30, свободная — 5. Кровь: Нв — 53—48%, эр. — 3 490 000 — 3 100 000, цветной показатель — 0,8, л. — 6100, э. — 1%, п. — 8%, с. — 76%, лимф. — 14%, мон. — 1%; РОЭ — 16 мм в час. Анизоцитоз +++ с преобладанием макроцитоза и единичных мегалоцитов. Кривая Прайс — Джонса дает сдвиг вправо с преобладанием эритроцитов размером 10—12 м. Резистентность эритроцитов: максимальная — 0,28%, минимальная — 0,44%. В пунктате костного мозга на фоне макронобластического эритропоэза обнаружены мегало-

бласти, составляющие 45% общего количества эритроидных элементов. Больной вводили внутримышечно камполон (ежедневно по 2 мл) и витамин В<sub>12</sub> (два раза в неделю по 30 γ). Отмечалось улучшение состава крови — количество эритроцитов повысилось до 3 900 000, Hb — до 59%. Роды протекали нормально. Послеродовой период протекал гладко. В дальнейшем состав крови еще более улучшился — количество эритроцитов увеличилось до 4 050 000, Hb — до 68%.

Как видно из приведенного наблюдения, стертые формы пернициозной анемии беременных требуют тщательной клинико-гематологической оценки. Помогает в таких случаях качественная оценка мазка крови (макро-мегалоцитоз), наличие мегалобластических сдвигов в стернальном пунктате и, наконец, эффективность печеночной терапии.

Пернициозно-анемический синдром хорошо поддается лечению и, как правило, исчезает с окончанием беременности. Только иногда он остается и после окончания беременности, развиваясь как типичная болезнь Аддисон — Бирмера с циклическим течением.

В литературе описаны также гемолитические анемии беременных (Е. М. Лиозина, 1948; Д. Ф. Чеботарев, 1960 и др.), развитие которых связывают с токсикозом беременности. Общеизвестно, что состав крови у беременных обновляется почти в полтора раза быстрее, чем у небеременных. Это подтверждается наличием у них признаков повышенного гемолиза — понижение резистентности эритроцитов, билирубинемия, уробилинурия. При токсикозе беременности гемолиз крови усиливается, что влечет за собой развитие аутоагрессивной анемии.

Не рассматривая других форм анемии у беременных, следует подчеркнуть, что патогенетическое различие их требует дифференцированного лечения. Терапия гипохромной анемии проводится по общим правилам лечения железодефицитной анемии. Пернициозная анемия беременных требует парентерального применения витамина В<sub>12</sub> (по 100—200 γ в день), фолиевой кислоты в больших дозах (0,15 г в день) в сочетании с переливанием крови или эритроцитарной массы. При этом следует особенно считаться с резус-совместимостью. При безуспешности консервативного лечения и прогрессировании патологического процесса показано прерывание беременности.

Лечение гемолитической анемии сводится в основном к борьбе с токсикозом беременности и ликвидации инфекционных процессов в организме.

**«Ахрестическая» анемия.** Термин «ахрестическая» анемия указывает на связь пернициозно-анемического синдрома с нару-

шении утилизации антианемического фактора (от греческого слова ахрезил, что означает неиспользование). В отличие от болезни Аддисона — Бирмера, ахрестическая анемия характеризуется отсутствием глоссита и поражения нервной системы, сохранением свободной соляной кислоты в желудочном соке и, что особенно важно, резистентностью к печеночной терапии.

Болезнь развивается исподволь и характеризуется злокачественным течением.

Больная Ч., 64 лет, поступила в стационар 16/IX 1955 г. с жалобами на общую слабость, одышку при ходьбе, головные боли, периодические носовые кровотечения. Из анамнеза установлено, что слабость и недомогание развивались постепенно в течение последнего года, но ухудшение состояния наблюдается с июля. При поступлении отмечалась резкая бледность кожных покровов и слизистых с лимонно-желтым оттенком. Сердце расширено влево, тоны приглушены, выслушивается систолический шум на всех отверстиях. Легкие без изменений. Язык влажный, не обложен, сосочки выражены. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под реберного края на 4 см, плотная и безболезненная при пальпации. Селезенка не прощупывается, перкуторно не увеличена. Со стороны нервной системы патологии не выявлено. Температура субфебрильная.

Анализ крови: Нб — 26%, эр. — 1 200 000, цветной показатель — 1,1, л. — 4600, п. — 3%, с. — 69%, лимф. — 26%, мон. — 2%, нормобластов — 3 на 100 лейкоцитов. Макроанизоцитоз эритроцитов (средний диаметр эритроцитов — 10 м).

Анализ желудочного содержимого: общая кислотность — 20, свободная — 0, а после введения 1 мл 1% раствора нейтральрота — 32.

При двукратном рентгенологическом исследовании желудка органических изменений не выявлено.

Печеночная терапия, проводимая в течение месяца, эффекта не дала, анемия прогрессировала, общее состояние ухудшалось, в связи с чем предпологаемый диагноз пернициозной анемии был отвергнут. Решили более тщательно исследовать больную для исключения «ахрестической» анемии или симптоматической пернициозной на почве метастатического поражения костного мозга злокачественной опухолью.

В пунктате костного мозга обнаружена резкая гиперплазия эритробластического ростка с наличием макроэритробластов, часть из которых по характеру сетчатости симулировала мегалобласты (рис. 18).

Результаты крысортникулоститарной пробы:

5/XI (до введения желудочного сока) содержание ретикулоцитов — 1,4%; после введения желудочного сока: 10/XI — 3,8%, 11/XI — 4,9%, 12/XI — 6,3%. 27/XI 1955 г. больная скончалась.

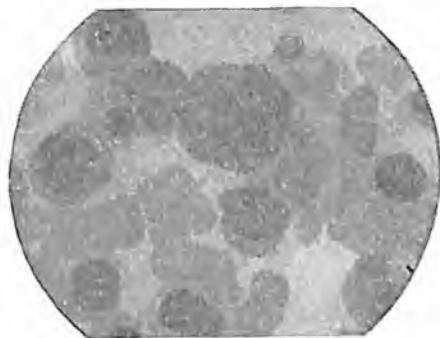


Рис. 18. Пунктат костного мозга при гипопластической анемии, протекающей с эритробластической реакцией (иммерсия).

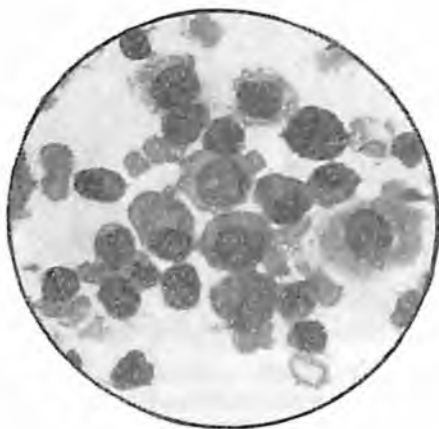


Рис. 19. Посмертный отпечаток костного мозга грудной больной Ч. Скопление плазматических и лимфоидно-ретикулярных клеток (иммерсия).

На основании гиперхромного характера анемии, макроэритробластического кровотоечения с наличием значительного количества эритробластов и нормобластов, сохраненной желудочной секреции, отсутствия изменений со стороны нервной системы, положительной крысо-ретикулоцитарной пробы и, наконец, отсутствия эффекта при применении печеночной терапии был поставлен окончательный диагноз «ахрестической» анемии.

На вскрытии в красном костном мозгу обнаружена гнездовая эритробластная гиперплазия при больших участках жировой ткани (рис. 19).

Как установлено в настоящее время (И. А. Кассирский, М. С. Дульцин, Дамешек и др.), «ахрестическая» анемия по существу является своеобразным вариантом эритромиелоза или гипопластической анемии, протекающей с длительным начальным эритробластозом. Как указывает Дамешек, в этих случаях проэритробласты теряют способность усваивать витамин В<sub>12</sub>, вследствие чего они приобретают мегалобластозидный характер.

Основным методом лечения «ахрестической» анемии являются повторные переливания крови (по 250—400 мл) через каждые 3—7 дней. Но и эта терапия дает лишь временный эффект. Заболевание обычно заканчивается летально в течение 1—2 лет.

### Гипопластические анемии

К гипо- и апластическим анемиям относят анемии с непрерывно прогрессирующим течением, развивающиеся в результате глубокого угнетения кроветворения.

Этиология их весьма разнообразна и до конца еще не выяснена. По этиологическому признаку различают генуинные гипопластические анемии и формы известной этиологии, связанные с определенными вредными воздействиями. В развитии пер-



вых ведущую роль, по-видимому, играет своеобразно измененная (извращенная) индивидуальная реактивность организма. Не исключается также конституционально-наследственный генез их, связанный с врожденной эндокринной недостаточностью.

В развитии гипопластических анемий известной этнологии важную роль играют различные внешние факторы. К ним относятся:

1. Лекарственные средства: пирамидон, метилтиоурацил, цитостатические препараты (миелосан, эмбихин, допан, б-меркаптопурин), антибиотики (левомицетин, стрептомицин и др.).

2. Химические препараты: бензол, бензин, мышьяк, тяжелые металлы (ртуть, висмут), хлорэтиламинны и др.

3. Лучистая энергия (лучи Рентгена, радий, радноизотопы).

4. Различные инфекции (сепсис, «грипп», некоторые варианты туберкулеза).

Патогенез гипо- и апластических анемий связан с токсическим воздействием патогенных факторов на костномозговое кроветворение. Это приводит к ослаблению темпа размножения кровяных клеток и торможению процесса их дифференциации до полного исчезновения кроветворных элементов.

На основании цитохимических и автордиографических исследований Ф. Э. Файнштейну удалось выявить различные нарушения в метаболизме кроветворных клеток и прежде всего в обмене нуклеопротеидов. По-видимому, вследствие этих нарушений кроветворные клетки не могут нормально усваивать различные гемопластические вещества (витамины В<sub>12</sub>, фолиевая кислота и др.), что в конечном итоге приводит к нарушению процессов их дифференциации и пролиферации. Подтверждением костномозгового генеза гипопластических анемий являются апластические формы анемий с картиной «опустошенного» костного мозга.

В части случаев развитие гипопластических анемий связано с образованием специальных антител, вызывающих агглютинацию кровяных клеток с последующим их разрушением или воздействующих на клетки костного мозга (так называемые иммуногематологические формы анемий). В литературе это доказывается следующими данными: 1) существованием особых форм заболевания с острым течением и резко повышенным количеством плазматических клеток в костном мозгу; 2) наличием у ряда больных гипопластической анемией антител к клеткам периферической крови или костного мозга, обнаруживаемых с помощью различных иммуногематологических методов исследования (тест Кумбса, реакции лейко- и тромбоагглютинации,

тест Штеффена с клетками костного мозга и т. д.); 3) экспериментальным воспроизведением иммунной аплазии костного мозга путем введения животным антикостномозговой, а также антиэритроцитной, антилейкоцитной и антитромбоцитной сывороток.

Однако не отрицая возможности развития гипопластических состояний кроветворения на аутоиммунной основе, мы в то же время считаем, что роль иммунологических нарушений в патогенезе гипопластических анемий невелика и чаще носит вторичный характер (Ф. Э. Файнштейн).

Апластические и гипопластические анемии встречаются преимущественно в молодом и среднем возрасте, чаще у женщин.

Заболевание обычно начинается с появления признаков общей слабости, головокружения, познабливания и потери аппетита. В силу субъективного характера начальных клинических проявлений и постепенного начала заболевания медленно нарастающие клинические симптомы анемии протекают незаметно, в связи с чем больные попадают под врачебное наблюдение в большинстве случаев в поздние периоды болезни. В других случаях заболевание развивается остро — с геморрагических проявлений, общей адинамии и болей в костях.

При объективном исследовании больного кожа и слизистые резко бледны, подкожножировая клетчатка сохранена. У подавляющего числа больных выявляются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, увеличение поперечника сердца, глухость тонов, систолический шум на верхушке и всех отверстиях сердца, снижение артериального давления. При острых и подострых вариантах заболевания возможны кровоизлияния в кожу или кровотечения из слизистых оболочек, усугубляющие анемизацию. В патогенезе геморрагического диатеза основную роль играют три фактора: тромбоцитопения, нарушение морфологической структуры тромбоцитов и повышение проницаемости сосудистой стенки. Некрозов и изъязвлений слизистых оболочек обычно не наблюдается. Температура у большинства больных нормальная; если отмечается повышение, то оно обычно связано с присоединением вторичной инфекции («грипп», ангина, пневмония, абсцессы и другие осложнения).

Картина крови характеризуется панцитопенией. Типична выраженная анемия нормохромного типа, протекающая с отсутствием регенеративных показателей, лейкопения (до 1000—2000 лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови) за счет нейтропении и резкая тромбоцитопения с наличием ряда положительных геморрагических тестов (удлинение времени кровотечения, положительный симп-

том жгута, ослабление или отсутствие ретракции кровяного сгустка). Исключение составляет парциальная гипопластическая анемия, при которой количество тромбоцитов нормальное или даже повышенное.

При исследовании костного мозга выявляется уменьшение общего количества ядерных элементов пунктата с нарушением созревания их на разных стадиях развития. В конечном периоде болезни развивается прогрессирующее опустошение костного мозга—панмиелофтиз (рис. 20, 21). При микроскопическом исследовании обнаруживают лишь единичные костномозговые элементы, среди которых преобладают лимфоидно-ретикулярные, плазматические, жировые клетки и макрофаги (рис. 22).

Существует несколько вариантов болезни:

I. Гипопластическая анемия, проявляющаяся в основном клиническими симптомами гипоксии, панцитопенией и характерными изменениями со стороны костномозгового кроветворения — снижением пролиферации кроветворных клеток всех трех ростков и задержкой их созревания.

II. Гипопластическая анемия, характеризующаяся геморрагическими проявлениями и с самого начала избирательным угнетением мегакариоцитарной функции. До последнего времени ее ошибочно отождествляли с гипопластической формой болезни Верльгофа. Однако в то время



Рис. 20. Пунктат костного мозга при гипопластической анемии. Нарушение созревания миелоидных элементов на стадии миелоцитов и базофильных эритробластов (иммерсия).

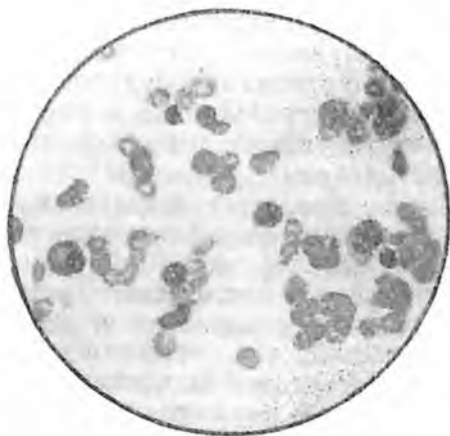


Рис. 21. Пунктат костного мозга при панмиелофтизе (сухая система). В поле зрения лимфоидно-ретикулярные и плазматические клетки.

как для болезни Верльгофа характерно нормальное и даже повышенное содержание мегакариоцитов в пунктате костного мозга (при функциональной их неполноценности), при данном варианте отмечается отсутствие или резко пониженное содержание мегакариоцитов (органический мегакариоцитоз).

III. Гипопластическая анемия, протекающая с гемолитическим компонентом. Характерной особенностью ее является сочетание симптомов повышенного гемолиза (появление желтухи, повышение уровня билирубина в крови, высокие цифры ретикулоцитоза) с гипопластическим состоянием кроветворения. Панцитопения протекает при нормальном или слегка повышенном ретикулоцитозе и оживленной пролиферации эритро- и нормобластов в костном мозгу, преимущественно за счет незрелых форм.

IV. Парциальная гипопластическая анемия сопровождается резким снижением числа эритроцитов, умеренной лейкопенией, нормальным или даже повышенным количеством тромбоцитов. В отличие от других форм, при ней преобладает поражение эритроидного ростка в виде резкого его сужения и значительно реже — повышенной пролиферации эритробластических элементов с нарушением их дифференциации и появлением мегалобластических клеток. Особенностью парциальной гипопластической анемии являются незначительные изменения со стороны лейкопоэза и мегакариоцитарного аппарата с хорошей отшнуровкой тромбоцитов. Однако надо иметь в виду, что под маской парциальной гипопластической анемии нередко протекают лейкозы-ретикулезы.

V. Апластическая анемия, диагноз которой правомерен лишь в случаях, приближающихся по состоянию костного мозга к панмиелофтизу. Вот почему без исследования костного мозга термин «апластическая анемия» теряет всякий смысл, так как клинически провести четкие грани между гипопластической и апластической анемиями не представляется возможным.

Повседневный клинический опыт свидетельствует о том, что указанные варианты не являются стабильными, так как в основе их лежит глубокое нарушение процессов кроветворения, характеризующееся прогрессирующим снижением темпов пролиферации вплоть до полного опустошения деятельного костного мозга с заменой его жировой тканью. Это, в свою очередь, служит лишь доказательством динамичности и вариабельности патологического процесса.

В дифференциальной диагностике гипопластических анемий следует иметь в виду алейкемический ретикулез.

эритролейкоз (синдром ди Гульельмо), болезнь Верльгофа и гемолитическую анемию с преимущественным внутрисосудистым гемолизом (болезнь Маркиафава — Микели). Эти вопросы освещены в соответствующих главах.

Гипопластические анемии обычно характеризуются подострым или хроническим течением с периодическими обострениями, сменяющимися периодами ремиссий или некоторого улучшения под влиянием комплексной терапии. По данным Ф. Э. Файнштейна (1963), длительность жизни при гипопластических анемиях колеблется от 2 до 7 и даже 15 лет. В отличие от них апластические анемии протекают остро или подостро (от 1 до 6 месяцев) и дают высокий процент смертности. Причиной последней являются обычно пневмонии, носящие фибринозный или фибринозо-геморрагический характер с очагами некроза, или упадок сердечной деятельности в связи с резкой анемизацией. В исключительных случаях наблюдаются кровоизлияния в мозг.

**Лечение.** В комплексной терапии гипопластических анемий доминирующую роль играют переливания крови (200—250 мл) или эритроцитарной массы (100—125 мл) с промежутками в один-четыре дня (не менее 30—40 переливаний). Более целесообразно применение свежестабилизированной или катионитной крови (заготавливаемой с помощью ионообменных адсорбентов), свойства которой весьма близки к крови донора. В тех случаях, когда резко понижается количество лейкоцитов или тромбоцитов, показаны трансфузии лейкоцитарной и тромбоцитарной массы. Во избежание посттрансфузионных реакций рекомендуется капельный способ введения с использованием ряда фармакологических средств (промедола в сочетании с атропином, димедрола и препаратов кальция).

Гемотерапию следует сочетать с комплексным применением витаминов группы В как регуляторов и стимуляторов эритропоэза.

Витамины группы В применяют в течение шести-семи недель в следующих дозах:

$V_1$  — по 2 мл 5% раствора подкожно ежедневно;

$V_2$  — по 5 мг три раза в день внутрь;

$V_6$  — по 50 мг ежедневно внутримышечно;

$V_{12}$  — по 100  $\mu$  внутримышечно через день;

никотиновую и фолиевую кислоту — по 30 мг три раза в день внутрь.

В комплексной терапии гипопластических анемий широко используют кортикостероидные гормоны (преднизон, преднизолон,

триамсинолон и дексаметазон). Применение их особенно оправдано при тех вариантах болезни, которые сопровождаются геморрагическим диатезом, а также гемолитическим синдромом или накоплением в крови аутоантител. Лечение должно быть длительным, с назначением больших доз в течение двух-трех недель (кортизон 200—250 мг в день, преднизон или преднизолон 40—50 мг) и последующим переходом на поддерживающие дозы (для преднизолона — 15—20 мг). Продолжительность лечения кортикостероидными гормонами строго индивидуальна (от трех-четырех недель до 3—4 месяцев) в зависимости от клинического течения.

Лечение кортикостероидами необходимо проводить при систематическом контроле за артериальным давлением, содержанием сахара в моче и крови, а также при дополнительном введении хлористого калия (по 0,5 г два-три раза в день). В случае неэффективности консервативной терапии показаны пересадки гомологичного костного мозга (А. А. Багдасаров, М. С. Дульцин, А. Ф. Романова, Ф. Э. Файнштейн и др.). Костный мозг вводят в разовой дозе по 50—100—150—200 мл (с содержанием ядро-содержащих клеточных элементов от 2 до 6 млрд.). Обычно проводят повторные пересадки костного мозга (от двух до пяти раз с интервалами в одну-две недели), обеспечивающие по сравнению с однократными большую стойкость полученного эффекта.

Механизм терапевтического действия миелотрансплантаций полностью еще не изучен. В связи с этим существуют две гипотезы — гуморальной стимуляции и клеточной трансплантации. По-видимому, имеют значение оба фактора, хотя преобладающая роль каждого из них определяется конкретными условиями: при гипоплазии кроветворения ведущее значение принадлежит гуморальной стимуляции, при аплазии костного мозга — клеточной трансплантации. По данным Ф. Э. Файнштейна (1965), из 44 больных, в лечении которых использовали пересадки костного мозга, у 26 наступила ремиссия или значительное улучшение и только у 18 больных благоприятный эффект отсутствовал. Продолжительность ремиссии составляет примерно от 8—12 месяцев до 4—5 лет (А. Ф. Романова, Ф. Э. Файнштейн и др.).

Отрицательной стороной миелотрансплантаций является развитие так называемой «вторичной болезни», в основе которой лежит иммунологический конфликт между клеточными элементами донора и реципиента. Пересаженный костный мозг является источником чужеродных антигенов, способствующих образова-

нию иммунных антител, действие которых направлено как на клеточные элементы донора, так и на собственные клетки реципиента. В результате этого не исключается гибель трансплантата или прогрессирование анемии за счет вторичных иммунологических нарушений. Одним из признаков развития «вторичной болезни» считается обнаружение в крови больного иммунных антител с помощью реакции Кумбса. При этом положительная прямая проба Кумбса свидетельствует о наличии антител, вырабатываемых трансплантированной тканью. Положительная непрямая проба указывает на присутствие неполных антител по отношению к эритроцитам донора, то есть является показателем иммунологической активности реципиента.

Для предупреждения иммунологического конфликта между донором и реципиентом (в частности, для подавления иммунологической активности последнего) пересадки костного мозга следует сочетать с кортикостероидной терапией или со спленэктомией. Удаление селезенки само по себе оказывает благоприятное влияние на течение гипопластической анемии (Кавакита — Kawakita, Д. М. Гроздов и М. Д. Пацнора, Ф. Э. Файнштейн и Р. И. Мурадян и др.), обеспечивая иногда ремиссию на многие годы. Так, по сводной статистике Ф. Э. Файнштейна (1965), из 86 больных гипопластической и апластической анемией, подвергнутых спленэктомии, клиническая ремиссия или улучшение наблюдались у 43, отсутствие эффекта — у 27 и смертельный исход в послеоперационном периоде — у 16 больных.

Спленэктомия устраняет тормозящее влияние селезенки на костномозговое кроветворение, способствуя тем самым улучшению процессов пролиферации и созревания кроветворных клеток. С удалением селезенки исчезает плацдарм иммуногенеза, что особенно важно при лечении больных с аутоиммунными формами заболевания (в частности, при гипопластической анемии с гемолитическим компонентом). Особенно эффективно сочетание спленэктомии с пересадками костного мозга, так как при этом создаются оптимальные условия для приживления трансплантата, что сравнительно чаще способствует достижению гемостатического эффекта и благоприятных сдвигов в гематопозе.

Больным парциальной гипопластической анемией, характеризующейся сохраненным тромбоцитопозом, показания к спленэктомии должны ставиться осторожно в связи с возможным развитием в послеоперационном периоде гипертромбоцитоза и мигрирующих тромбозов. Спленэктомия не показана при апластической анемии, где прогноз абсолютно безнадежен.

Благодаря комплексной терапии гипопластических анемий в настоящее время удается достичь длительных ремиссий и снизить смертность. Если за период с 1944 по 1954 г. летальность при вышеуказанных заболеваниях составляла 68%, то с 1954 по 1961 г. она снизилась до 36% (Ф. Э. Файнштейн), что можно, несомненно, связать с введением в последние годы в комплексную терапию заболевания трансплантаций костного мозга и спленэктомии. Рациональное применение различных лечебных мероприятий способствует достижению терапевтического эффекта даже у больных с тяжелым течением процесса.

Профилактика гипо- и апластических анемий сводится к соблюдению строгих мер защиты на производствах и в профессиях, связанных с воздействием на организм вредных факторов (рентгеновы лучи, бензол и др.). Рабочие промышленных предприятий, где имеются определенные профессиональные вредности, влияющие на гематопоез (красители, пары ртути, бензин, бензол и т. п.), нуждаются в систематическом гематологическом контроле не менее двух раз в год. Необходимо ограничить безконтрольное употребление медикаментов, обладающих цитопеническим действием. Лицам с парциальной цитопенией противопоказано назначение препаратов, обладающих угнетающим действием на гематопоез; в процессе медикаментозной и рентгено-радиотерапии следует проводить систематический контроль за составом крови (не реже одного раза в неделю). Больные гипопластической анемией подлежат постоянному диспансерному наблюдению.

### Гемолитические анемии

В эту группу входят различные по этиологии анемические состояния, в основе которых лежит повышенное разрушение эритроцитов, возникающее вследствие воздействия гемолитических ядов, повышенной активности ретикуло-эндотелиальной системы, а также как результат врожденной эритроцитопатии.

По патогенезу гемолитические анемии подразделяют на три группы (Ю. И. Лорие, 1962):

- I. Анемии, обусловленные внутриклеточным гемолизом.
- II. Анемии, обусловленные внутрисосудистым гемолизом.
- III. Анемии со смешанной локализацией гемолиза.

К первой группе относятся:

1) врожденная микросфероцитарная анемия (болезнь Минковского — Шоффара);

2) гемоглобинозы, связанные с наличием патологических ге-



моглобинов (серповидноклеточная анемия, мишеневидноклеточная — болезнь Кули);

3) близкая к болезни Минковского — Шоффара овалоклеточная анемия и др.

Гемолитические анемии, обусловленные внутрисосудистым гемолизом, возникают под влиянием различных причин — инфекций, интоксикаций различными гемолитическими ядами, охлаждения, переливаний несовместимой крови и т. д. По течению они являются обычно острыми и нередко сопровождаются гемоглобинурией, которая служит показателем массивного гемолиза, происходящего в организме под влиянием гемолизинов, вследствие чего гемоглобин, не успевая поглощаться ретикуло-эндотелиальной системой, выделяется с мочой. Следовательно, гемоглобинурия принципиально может наблюдаться во всех случаях острых гемолитических анемий, сопровождающихся чрезмерным гемолизом. Исключение составляет лишь болезнь Маркиафава — Микели, которая представляет собой хроническую гемолитическую анемию, протекающую с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Однако в клинике наблюдаются формы гемолитических анемий смешанного (внутрисосудистого и внутриклеточного) генеза. В этих случаях происходит внутрисосудистое склеивание эритроцитов под влиянием агглютининов с дальнейшей внутриклеточной гибелью их в ретикуло-эндотелиальной системе.

**Врожденная гемолитическая анемия (болезнь Минковского — Шоффара).** Это заболевание носит обычно семейно-наследственный характер и передается по доминантному типу. Нам известен случай, когда у восьми членов одной и той же семьи была врожденная гемолитическая анемия с типичными клиническими признаками — лимонно-желтой окраской кожи и слизистых оболочек, спленомегалией, трофическими язвами голеней, гемолитическими кризами. Отец страдал желтухой более 17 лет и периодически, в связи с ухудшением состояния, поступал в стационар с диагнозом: «злокачественная малярия». Однако малярийных плазмодий в крови ни разу не находили и антималярийная терапия эффекта не давала. Два его сына (4 и 8 лет) и дочь (18 лет) погибли от желтухи. Дочь за два-три дня до смерти поступила в больницу в тяжелом состоянии, с резко выраженной анемией (эр.— 800 000, Hb — 11%) и погибла в состоянии анемической комы. Остальные две дочери и два сына болеют желтухой на протяжении ряда лет, с частыми кризами, которые сопровождаются повышением температуры, ознобами, усилением желтухи, болями в подреберье и т. д.

Патогенез врожденной гемолитической анемии сводится к повышенному внутриклеточному гемолизу, происходящему в органах ретикуло-эндотелиальной системы, главным образом в селезенке и в меньшей степени в печени, костном мозгу и лимфатических узлах. К сожалению, до сих пор не установлено, что является непосредственной причиной гемолиза — повышенная фагоцитарная активность селезенки (первичный гиперспленизм) или неполноценность костного мозга, вырабатывающего недостаточно устойчивые эритроциты с малой продолжительностью жизни (7—14 дней вместо 120 в норме). Более признанной считается вторая точка зрения, которая подтверждается следующими перекрестными опытами: 1) эритроциты донора, введенные больному врожденной гемолитической анемией, живут нормальный срок; 2) эритроциты больных врожденной гемолитической анемией, перелитые здоровому реципиенту, полностью разрушаются в течение двух-трех недель. Напрашивается вывод, что повышенный гемолиз при врожденной гемолитической анемии является следствием генетически обусловленной эритроцитопатии.

**К л и н и к а.** Первые симптомы болезни проявляются обычно в детском возрасте. Обращает внимание желтуха при отсутствии других признаков заболевания. Шоффар по поводу таких больных остроумно заметил: «Они более желтушны, чем больны». Однако это выражение можно отнести лишь к легким формам заболевания. В более тяжелых случаях, сопровождающихся частыми гемолитическими кризами, рано появляются симптомы анемии: слабость, головокружение, сердцебиение, потеря аппетита.

При объективном исследовании отмечается лимонно-желтая окраска кожных покровов и слизистых оболочек, обусловленная увеличенным содержанием в сыворотке крови непрямого билирубина. Значительная часть последнего с желчью поступает в кишечник, последовательно превращаясь в уробилин и стеркобилин, в результате чего испражнения больных окрашиваются в темно-коричневый цвет. Часть уробилина, всасываясь в кишечнике, направляется по воротной вене в печень, но так как последняя в силу перегрузки не в состоянии перевести все количество уробилина в билирубин, то часть уробилина, минуя печень, поступает в кровь, а затем выделяется с мочой, придавая ей цвет портвейна или крепкого чая. Моча при гемолитической желтухе не содержит билирубина, так как он находится в крови не в свободном состоянии, а в соединении с белком.

Вторым признаком болезни является увеличение селезенки и в меньшей степени печени за счет резкой гиперплазии ретикуло-гистоцитарной системы. При пальпации селезенка плотна, безболезненна и достигает огромных размеров (1—2 кг). Нередко у больных наблюдаются аномалии развития (башенный череп, седловидный нос, высокое стояние твердого неба) и трофические язвы голени. Последние обусловлены нарушением кровоснабжения конечностей вследствие гемолиза эритроцитов и образования тромбов в капиллярах.

Весьма характерны при гемолитической анемии изменения со стороны крови, выражающиеся в понижении осмотической устойчивости эритроцитов, ретикулоцитозе и микросфероцитозе. Осмотическая резистентность эритроцитов падает до 0,70—0,40 вместо нормы 0,48—0,32. Количество ретикулоцитов повышается до 50—100%, а в отдельных случаях превышает даже 50%. Важным признаком заболевания является шарообразная форма эритроцитов без просветления в центре — сфероцитоз, что объясняется набуханием эритроцитов вследствие малой осмотической устойчивости их. По-видимому, сфероцитоз следует рассматривать как начальную стадию гемолиза эритроцитов. В легких случаях заболевания общее количество эритроцитов и гемоглобина не снижается, поскольку усиленная деятельность костного мозга обеспечивает компенсацию повышенного распада эритроцитов. При резко выраженном гемолизе, особенно во время кризов, анемия достигает значительных степеней (эр.— 1 000 000, Нб — 20%).

Течение болезни волнообразное, со сменой светлых промежутков периодами обострений, сопровождающихся гемолитическими кризами. Последние возникают под влиянием различных провоцирующих моментов (охлаждение, переутомление, травма, беременность, инфекции и пр.) и характеризуются ознобами, повышением температуры, усилением желтухи, резким снижением количества эритроцитов и гемоглобина в крови, увеличением размеров селезенки.

Прогноз болезни благоприятный. При отсутствии значительной анемии больные сохраняют трудоспособность в течение многих лет. Однако у части больных развивается калькулезный холецистит, сопровождающийся частыми приступами печеночной колики. Выпадению камней в желчном пузыре способствует сгущение желчи, богатой пигментами (плейохромия). В более редких случаях заболевание протекает с частыми гемолитическими кризами, что ведет к развитию анемии, физической и умственной отсталости, снижению трудоспособности больных.

Диагноз врожденной гемолитической анемии ставится на основании характерной триады — гемолитической желтухи, спленомегалии и гиперрегенераторной анемии. При дифференциальной диагностике следует иметь в виду приобретенную хроническую гемолитическую анемию типа Гайем — Видаля, а также острые гемолитические анемии, протекающие преимущественно с внутрисосудистым гемолизом.

В клинической картине врожденной и приобретенной гемолитической анемии имеется много общих черт, а именно: цикличность течения, наличие желтухи, увеличение содержания непрямого билирубина в сыворотке крови, анемия, ретикулоцитоз, эритробластическая реакция костного мозга и т. д. Однако приобретенная гемолитическая анемия, в отличие от болезни Минковского — Шоффара, характеризуется тяжелым течением и более выраженной анемией (количество эритроцитов падает до 2 млн., а Hb — до 30%). По образному выражению Шоффара, эти больные «более бледны, чем желтушны». В анамнезе у них отсутствуют указания на семейный характер заболевания. При этой форме анемии в крови нередко обнаруживаются антиэритроцитарные агглютинины (положительная проба Кумбса). И, наконец, если при врожденной гемолитической анемии спленэктомия не влияет на сфероцитоз и даже осмотическую резистентность эритроцитов, то здесь она дает полный эффект как в клиническом, так и в гематологическом отношении (хотя при приобретенной гемолитической анемии сфероцитоз и понижение осмотической стойкости эритроцитов не являются постоянными симптомами).

Дифференциальный диагноз более подробно представлен в табл. 2.

От острых гемолитических анемий болезнь Минковского — Шоффара отличается семейно-наследственным характером заболевания, цикличностью течения, наличием типичных гематологических признаков и отрицательной пробой Кумбса.

В отдельных случаях врожденную гемолитическую анемию приходится дифференцировать с билиарным циррозом печени. При этом помогают такие признаки, как повышение количества непрямого билирубина, а главное — наличие типичной гематологической триады (понижение осмотической резистентности эритроцитов, микросфероцитоз, высокий ретикулоцитоз). Кроме того, при гемолитической анемии обычно отсутствуют симптомы поражения печени и портальной гипертензии. Затруднения в диагностике возникают в том случае, когда гемолитическая



Рис. 13. Морфологическая разновидность тромбоцитов:  
 1 — зрелые, 2 — старые, 3 — юные, 4 — формы раздражения, 5 — де-  
 генеративные формы.

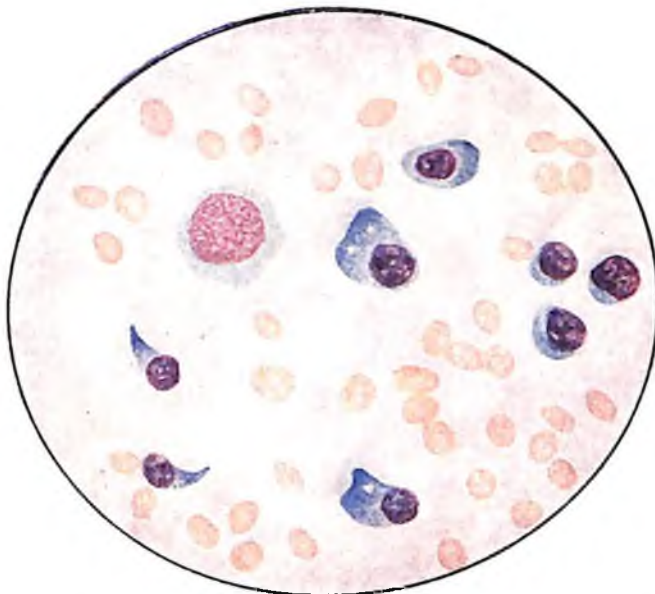


Рис. 22. Пунктат костного мозга при панмиелофтизе (акварельные зарисовки).

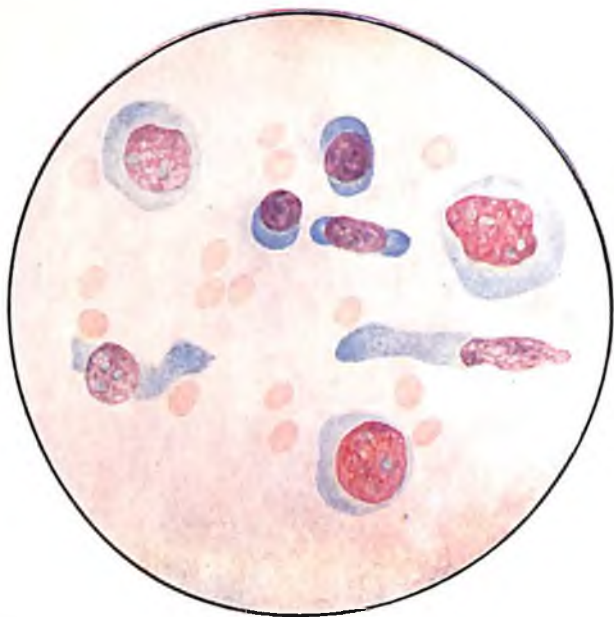


Рис. 35. Картина крови при лейкемическом ретикулезе (акварельные зарисовки).

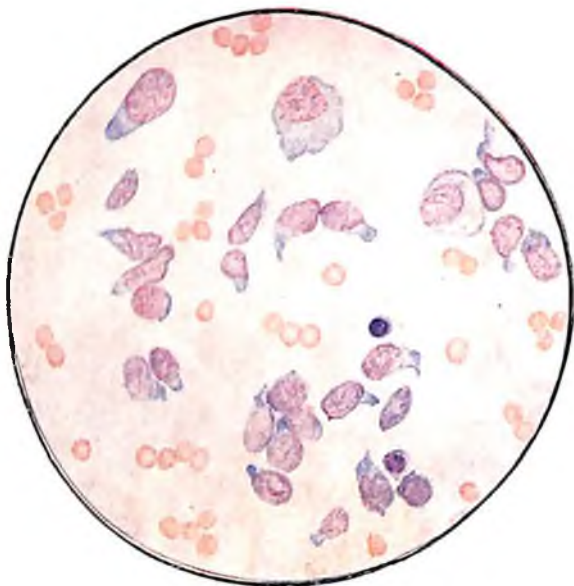


Рис. 38. Ретикулярные клетки костного мозга при подостром ретикулезе (акварельные зарисовки).

анемии осложняется калькулезным холецистоангиохолитом, сопровождающимся поражением печеночной паренхимы. Но и здесь помогает тщательное гематологическое исследование.

Таблица 2

Дифференциально-диагностические признаки врожденной и приобретенной гемолитической анемии

Клинические симптомы заболевания	Гемолитическая анемия	
	врожденная	приобретенная
Начало болезни	В раннем детском возрасте	В более зрелом возрасте
Семейно-наследственный характер заболевания	Нередко	Отсутствует
Длительность заболевания	Десятки лет	От нескольких недель до нескольких лет
Течение болезни	Хроническое с длительными ремиссиями	Циклическое—с тяжелыми гемолитическими кризами
Желтуха	Значительно выражена	Нерезкая
Аномалии развития (башенный череп, седловидный нос, высокое стояние твердого неба)	Часто наблюдаются	Отсутствуют
Трофические язвы голени	То же	"
Анемия	Умеренно выражена	Как правило, тяжелой степени
Минимальная осмотическая резистентность эритроцитов	Резко понижена	Незначительно понижена (0,52—0,56)
Размер эритроцитов	Микроцитоз	Нормо- или макроцитоз
Проба Кумбса	Отрицательная	Положительная

**Лечение.** Радикальным лечебным мероприятием является спленэктомия. Показаниями к ней служат частые гемолитические кризы, выраженная анемия, появление приступов печеночной колики и наличие гиперспленизма. Некоторые авторы считают, что уже сам диагноз микросфероцитарной гемолитической анемии является показанием к операции во избежание развития желчнокаменной болезни, гепатита и даже цирроза печени (Д. М. Гроздов и др.).

В большинстве случаев после удаления селезенки улучшается общее состояние больных, прекращаются приступы почечной

колики, заживают трофические язвы голени, исчезает желтуха и другие симптомы повышенного гемолиза. Однако гематологические признаки заболевания — микросфероцитоз и понижение осмотической резистентности эритроцитов — сохраняются. Повидимому, это связано с тем, что после спленэктомии измененные эритроциты не подвергаются гемолизу. С этой точки зрения спленэктомия должна рассматриваться как патогенетический метод лечения данного заболевания. Рецидивы болезни после операции наблюдаются редко.

Из средств симптоматической терапии временной мерой в борьбе с анемией является переливание крови. При этом следует особенно строго считаться с резус-фактором, поскольку среди указанной категории больных много резус-отрицательных лиц. В крайнем случае надо переливать резус-отрицательную кровь. В целях профилактики образования камней в желчном пузыре рекомендуется проводить лечение желчегонными препаратами и дуоденальными зондированиями с последующим промыванием желчного пузыря. Больным показано санаторно-курортное лечение (Железноводск, Трускавец и др.).

**Гемоглобинозы (или гемоглобинопатии).** Гемоглобинозы представляют собой наследственные заболевания, обусловленные наличием в эритроцитах патологических гемоглобинов. В норме существуют два типа гемоглобина — гемоглобин взрослых (*A*), составляющий 96—99% общего гемоглобина, и гемоглобин новорожденных, или фетальный (*F*), на долю которого приходится всего 1—4%. Наряду с этим в настоящее время выделено около 20 разновидностей патологического гемоглобина (в зависимости от изменения молекулярной структуры последнего), которые обозначают заглавными буквами латинского алфавита от *C* до *Q*.

Наличие той или иной разновидности гемоглобина обуславливает различные формы гемоглобинозов, из которых наибольшее распространение получили два вида: серповидноклеточная анемия, вызываемая наличием патологического гемоглобина *S*, и талассемия (болезнь Кули) — когда в эритроцитах преобладает количество фетального гемоглобина.

Наследование патологического гемоглобина при гемоглобинозах происходит двояким путем: либо от одного из родителей (по гетерозиготному типу), либо от обоих родителей (по гомозиготному типу). В первом случае речь идет лишь о носителях соответствующей аномалии (скрытая гемоглобинопатия), которая выявляется при специальном исследовании крови, тогда как во втором случае заболевание проявляется характерными клиниче-



скими симптомами, прежде всего картиной хронической гемолитической анемии. Это, по-видимому, объясняется тем, что у гетерозиготов патологический (аномальный) гемоглобин составляет не более  $\frac{1}{5}$  общего гемоглобина, в то время как у гомозиготов на долю первого приходится основная часть гемоглобина (60% и более). В части случаев не исключается влияние на гетерозиготов (носителей аномальных гемоглобинов) неблагоприятных факторов внешней среды, в результате чего скрытая гемоглобинопатия переходит в явную, иногда с летальным исходом. У ряда больных наблюдается двойная аномалия, унаследованная от больных родителей, страдавших различной формой гемоглобиноза. В соответствии с этим клинические проявления различных гемоглобинозов могут варьировать в широких пределах.

Серповидноклеточная анемия распространена в Центральной Африке, Америке, в районе Средиземного моря, в Юго-Восточной Азии и т. д. На территории Советского Союза не встречается. Болезнь проявляется в раннем детском возрасте. Клиническая картина напоминает хроническую гемолитическую анемию, протекающую с частыми кризами. Другими симптомами заболевания являются замедленное физическое развитие, похудание, трофические язвы на голенях, боли в суставах и костях и т. д. Со стороны крови характерным считается наличие серповидных эритроцитов на фоне гиперрегенераторной анемии.

Талассемия (в переводе с греческого — морская анемия) встречается преимущественно в бассейне Средиземного моря. На территории Советского Союза распространена в Азербайджане, Средней Азии (особенно в районе Бухары, где носителями гена талассемии являются бухарские евреи — потомки переселенцев с восточного побережья Средиземного моря) и даже в средней полосе. Клиническая картина ее симулирует хроническую микро-сфероцитарную анемию. Основными признаками обоих заболеваний являются семейно-наследственный характер заболевания, развитие в раннем детском возрасте, гемолитическая желтуха с наличием в крови непрямого билирубина и выраженной уробилинурией, гепато-лиенальный синдром, анемия гиперрегенераторного типа и т. д.

При талассемии наблюдается также задержка роста и аномалии развития (башенный череп, седловидный нос и т. д.). Весьма своеобразны рентгенологические изменения со стороны черепа — выступающие мелкие участки остеопороза, которые чередуются с участками гипертрофии костной ткани, что придает черепу вид «щетки» или «ежика». Однако, в отличие от врожденной микро-

сфероцитарной анемии, при талассемии наблюдаются своеобразные изменения со стороны крови: выраженный эритроноормобластоз при сравнительно невысоком ретикулоцитозе, наличие мишеневидных эритроцитов в виде плоских бледных эритроцитов с центральным расположением гемоглобина, часто — повышение осмотической резистентности эритроцитов.

Клинически различают три формы талассемии — минимальную, малую и большую. Первая относится к скрытой форме гемоглобинопатии и проявляется только характерными для данного заболевания лабораторными признаками — наличием мишеневидных эритроцитов, повышением осмотической резистентности эритроцитов и содержания в них фетального гемоглобина. При малой талассемии наряду с этим отмечаются клинические признаки анемии, хотя и маловыраженные, в противоположность большой талассемии, которая характеризуется развернутой картиной заболевания с раннего детского возраста (нередко с первых месяцев жизни). Это связано с тем, что первые две формы наблюдаются чаще всего у гетерозиготов, то есть у детей с отягощенной наследственностью только от одного из родителей, тогда как большая талассемия встречается у детей гомозиготов. Поэтому большим гемолитической анемией неясного генеза, особенно в детском возрасте, следует проводить детальное лабораторное исследование, приобретающее ведущее значение в диагностике гемоглобинозов.

Прогноз при указанных заболеваниях в большинстве случаев неблагоприятный. Продолжительность жизни больных не превышает обычно 10 лет. Исключение составляют скрытые формы гемоглобинопатии, когда больные по существу являются практически здоровыми. Лечение в основном симптоматическое. Временный эффект оказывают гемотрансфузии, в частности переливания эритроцитной массы, и кортикостероидные гормоны в обычных дозах. Спленэктомия малоэффективна.

**Острые гемолитические анемии.** Острые гемолитические анемии обусловлены преимущественно внутрисосудистым гемолизом. Причины их весьма разнообразны:

- 1) инфекции (анаэробный сепсис, малярия и др.);
- 2) интоксикации гемолитическими ядами (фосфор, фенилгидразин, мышьяковистый водород, змеиный или грибной яд и др.);
- 3) физические факторы (охлаждение, ожоги);
- 4) переливания несовместимой крови (как по групповому признаку, так и по резус-фактору);
- 5) лекарственные средства: хинин, сульфаниламиды, пирами-

дон, фенацетин и др. (в настоящее время известно свыше 40 различных медикаментов, способных вызвать острый внутрисосудистый гемолиз);

б) анемия неизвестной этиологии типа Ледерера, хотя существование ее некоторые авторы (Ю. И. Лорне) ставят под сомнение.

Повышенный гемолиз возникает в одних случаях вследствие непосредственного воздействия на эритроциты патогенного фактора, например гемолитического яда (фосфор, фенилгидразин и пр.) или малярийного плазмодия, который является, как известно, эндоглобулярным паразитом; в других случаях гемолиз обусловлен наличием в организме различных агглютининов и гемолизинов. Среди них различают холодовые агглютинины и гемолизины (при гемолитической анемии от охлаждения), антирезус-агглютинины, образующиеся у резус-отрицательных лиц (15% людей) при введении им резус-положительной крови, аутоагглютинины (при так называемых иммуногемолитических анемиях) и т. д.

В настоящее время большое значение придается последней группе иммунных тел — аутоагглютинином, действие которых направлено на антигены, содержащиеся в собственных клетках организма больного. К сожалению, причина появления в крови аутоагглютининов до сих пор не выяснена. Известно лишь, что некоторые лекарственные средства (пирамидон, хинин, сульфаниламиды и др.) при соединении их с белками плазмы становятся аутоантигенами, вызывающими образование антител к собственным клеткам крови. В настоящее время предполагают, что в основе лекарственных гемолитических анемий нередко лежит семейно-наследственный дефицит фермента глюкозо-6-фосфогидрогеназы, что способствует денатурации гемоглобина под воздействием внешних факторов. Иммуногемолитические анемии наблюдаются не только при употреблении некоторых лекарственных препаратов, но также при коллагенозах (системной волчанке), злокачественных новообразованиях, лейкозах (чаще хроническом лимфолейкозе), лимфогранулематозе и пр. Наличие в сыворотке крови антиэритроцитарных аутоагглютининов в этих случаях доказывается положительной пробой Кумбса.

Клиническая картина острых гемолитических анемий, несмотря на различия этиологических факторов, однотипна: острое начало с озноба, высокой температуры (39—40° и выше) и резкой слабости, часто — тошнота, рвота и схваткообразные боли в животе. Состояние больных тяжелое, вплоть до протрации.

Обращает внимание резкая бледность с желтушным оттенком кожи и слизистых оболочек, весьма часто наблюдаются кожные геморрагии. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается смещение границ сердца, тахикардия, систолический шум, гипотония, в тяжелых случаях — картина шока. Селезенка и печень слегка увеличены. В сыворотке крови повышено количество непрямого билирубина. В связи с резким гемолизом в моче появляются белок и свободный гемоглобин (гемоглобинурия), вследствие чего моча приобретает почти черный цвет. Возможна даже закупорка почечных канальцев пигментами и обломками эритроцитов с развитием тяжелых некротических изменений, что приводит к анурии и азотемии.

Картина крови характеризуется резко выраженной анемией с малым количеством эритроцитов (до 1 000 000) и низким содержанием гемоглобина — 20—30%. В периферической крови наблюдается значительный ретикулоцитоз и нормоэритробластоз, а также гиперлейкоцитоз с ядерным сдвигом влево (до миелоцитов). В пунктате костного мозга отмечается резкая эритробластическая реакция. Острое начало гемолитической болезни и клинические проявления, включая вышеописанные изменения со стороны крови, нередко имитируют клинику острых инфекций (сепсис, малярия, лептоспироз и др.). Обычно больные с таким диагнозом направляют в стационар после безуспешной терапии антималярийными препаратами и различными антибиотиками.

Больной В., 27 лет, поступил в инфекционное отделение 30/III 1957 г. по поводу «септического состояния» с жалобами на сильные ознобы, высокую температуру и общую слабость. Заболел внезапно без видимой причины 27/III.

При поступлении: состояние тяжелое, температура — 40°. Кожные покровы бледны, слегка желтушны. Язык сухой, обложенный, зев гиперемирован. Пульс — 86 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения, ритмичный. Границы сердца в норме, тоны значительно приглушены, на верхушке систолический шум. В легких без отклонений от нормы. Печень и селезенка не прощупываются.

В последующие дни температура остается высокой, усиливается желтушная окраска кожи, общее состояние по-прежнему тяжелое, несмотря на применяемую терапию (антибиотики, внутривенные вливания раствора глюкозы с аскорбиновой кислотой, антианемин, введение сыворотки).

Со стороны крови отмечаются резко выраженная нормохромная анемия (Hb — 28—30%, эр. — 1 480 000), значительный ретикулоцитоз (3,1—10,5%) и нейтрофильный лейкоцитоз (13 500) с резким дегенеративным сдвигом (палочкоядерных гранулоцитов — 59—26%). Количество тромбоцитов — 60 400, РОЭ — 25—40 мм в час. Билирубин крови — 1,28 мг% (по Гиманс ван ден Бергу), реакция непрямая. При посеве кровь стерильная. Малярийные плазмодии в толстой капле крови не обнаружены. Серологические реакции Видаля, Вейль — Феликса и Хеддльсона отрицательные.

5/IV после нашей консультации был установлен диагноз острой гемолитической анемии с преимущественным внутрисосудистым гемолизом. Больному назначили кортизон (по 100 мг в сутки) и внутривенные трансфузии эритроцитной взвеси. Уже на 2-й день (6/IV) температура упала с 40,2° до субфебрильных цифр, а затем нормализовалась. Общее состояние больного с 8/IV начало заметно улучшаться, желтушная окраска кожи резко уменьшилась. 16/IV больной жалоб уже не предъявлял, а 25/IV выписан из стационара. Анализ крови при выписке: Hb — 70%, эр.— 3 610 000, цветной показатель — 0,97, л.— 8900, РОЭ — 6 мм в час.

В данном случае диагноз основывался на характерной клинике заболевания, начавшегося остро с озноба, высокой температуры и сопровождавшегося желтухой, резко прогрессирующей анемией на фоне выраженного ретикулоцитоза и гиперлейкоцитоза. Правильность диагноза была подтверждена высокой эффективностью кортикостероидной терапии.

В отдельных случаях подобное начало заболевания на фоне анемии с нормобластозом и значительным гиперлейкоцитозом (30 000—40 000) может симулировать клинику острого лейкоза.

Больной Т., 4 лет, заболел остро 9/VI 1960 г. У мальчика повысилась температура, появилась повторная рвота. В последующие 2—3 дня развивалась значительная общая слабость и легкая желтушность кожи и склер. С диагнозом «болезнь Боткина» он был госпитализирован 12/VI в инфекционное отделение, откуда после обследования и анализа крови переведен в детское отделение с предположительным диагнозом «острый лейкоз». Из анамнеза известно, что больной родился здоровым ребенком, в прошлом ничем не болел. Родители здоровы.

При поступлении состояние тяжелое, временами обморок. Кожные покровы бледны с незначительным желтушным оттенком, склеры субиктеричны. Периферические лимфатические узлы пальпируются, величиной с фасоль, плотноваты, безболезненны и подвижны. Пульс — 76 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения, ритмичный. Границы сердца в норме, прослушивается мягкий систолический шум на всех отверстиях. Печень выступает из подреберья на 2 см, мягкая и безболезненная на ощупь. Селезенка пальпируется на 4—5 см ниже реберной дуги, также мягкой консистенции и безболезненна. Температура в пределах 37,8—39,8°.

Анализ крови: Hb — 18%, эр.— 980 000, л.— 38 000, нейтрофилез без выраженного ядерного сдвига. В мазках крови значительное количество нормоэритробластов. Количество тромбоцитов — 160 000, ретикулоцитов — 22%. Билирубин крови — 10,24 мг% (по Бокальчуку). Моча темно-бурого цвета с обильным осадком уратов. Реакция на уробилин резко положительная.

На основании острого начала заболевания с высокой температурой и рвоты, развития в ближайшие дни желтухи, наличия увеличенной селезенки и характерной картины крови (анемии, эритробластоза и гиперлейкоцитоза без выраженного ядерного сдвига) мы отвергли диагноз острого лейкоза и диагностировали острую гемолитическую анемию. Назначенная комплексная терапия, включающая кортикостероидные гормоны, антианемические средства (трансфузии эритроцитной массы, плазмы крови, препараты железа, витамин В<sub>12</sub> и др.), антибиотики и десенсибилизирующие средства (димедрол), оказалась весьма эффективной. Общее состояние больного стало быстро улучшаться, появился

аппетит. Через месяц от начала госпитализации (12/VII) больной выписан из больницы в удовлетворительном состоянии без признаков желтухи, без увеличения печени и селезенки. Анализ крови при выписке: Hb — 93%, эр.— 4 000 000, л.— 4800, лейкоцитарная формула без особенностей. РОЭ — 8 мм в час.

Как видно из приведенного наблюдения, острую гемолитическую анемию иногда приходится дифференцировать с острым лейкозом, особенно с эритромиелозом (синдромом ди Гульельмо). Отличительными признаками являются гиперрегенераторный характер анемии, сопровождающейся высоким ретикулоцитозом, и отсутствие гемоцитобластов, что не свойственно острому лейкозу. В неясных случаях приходится прибегать к исследованию костномозгового пунктата.

В связи с оценкой регенеративных показателей крови необходимо остановиться на клиническом значении нормобластоза. При выраженных анемиях появление в периферической крови нормобластов в малом количестве свидетельствует о резком напряжении эритропоэза, что наблюдается, например, после больших кровопотерь или в период ремиссии у больных анемией Аддисона — Бирмера. Но иногда в клинике выявляется нормобластоз, диспропорциональный тяжести анемии, когда он либо доминирует во всей гематологической картине, либо встречается в сочетании с незначительной анемией, при которой исключается резкое напряжение эритропоэза. Подобный нормобластоз наблюдается при острых гемолитических анемиях, метастазах рака в костный мозг, острым эритромиелозе и почти закономерно — после спленэктомии.

Итак, диагноз острой гемолитической анемии ставится на основании острого начала заболевания с озноба и повышения температуры, клинических проявлений (желтухи, малокровия, иногда увеличения селезенки) с учетом нарушения пигментного обмена и характерных изменений со стороны красной крови. Более тонкая дифференциация внутри этой группы анемий возможна лишь при тщательном учете анамнестических данных и специальном иммуногематологическом исследовании больного. Так, для малярийной гемоглобинурии характерно указание на прием даже небольших доз хинина, что связывают с наличием в организме больного неполных аутоагглютининов, которые под влиянием хинина, способствующего их фиксации на эритроцитах, «развязывают» гемолитический процесс. Для установления диагноза гемолитической анемии от охлаждения решающее значение имеют данные анамнеза — непереносимость холода, длительные поездки на открытом транспорте, купание в реке в сырую холодную погоду и т. д., но главное — значительное повышение титра холодовых агглютининов (1:1000 и более при норме 1:64). Иммуногемолитическая природа анемии подтверждается положительной пробой Кумбса и т. д.

**Лечение.** Наилучший эффект дают стероидные гормоны, в частности преднизолон в суточной дозе 60—80 мг в течение одной-двух недель, после чего дозы его постепенно снижают. Однако стероидную терапию следует проводить длительное время во избежание рецидива. Применение кортикостероидных гормонов следует сочетать с многократными капельными переливаниями консервированной крови трех-четырехдневной давности или свежей плазмы (250—400 мл), особенно в случаях острого и массивного гемолиза. Если заболевание не поддается терапии и клинические явления нарастают, то при иммуногемолитических анемиях показана спленэктомия, так как селезенка не только основной орган, в котором происходит гемолиз, но и главный источник образования антител в организме. Спленэктомия оказывает благоприятный лечебный эффект в 65% случаев иммуногемолитических анемий (Г. А. Алексеев). При тяжелых гемолитических кризах больным необходимо назначать с дезинтоксикационной целью обильное питье, вводить подкожно 5% раствор глюкозы или физиологический раствор (до 2 л в сутки), а также сердечно-сосудистые средства (камфора, кофеин и др.). При выраженной гипотонии (коллапс) показан мезатон или норадrenalин.

**Хроническая гемолитическая анемия с пароксизмальной ночной гемоглобинурией** (болезнь Маркиафава — Микели). В основе заболевания лежит повышенный гемолиз эритроцитов, совершающийся главным образом в сосудах почек и сопровождающийся выделением с мочой гемосидерина. На этом фоне периодически возникают гемолитические кризы с появлением в моче свободного гемоглобина.

По современным представлениям, пароксизмальная ночная гемоглобинурия представляет собой своеобразную форму эритроцитопатии, обусловленную дефицитом в эритроцитах ацетилхолинэстеразы, вследствие чего срок жизни их значительно укорачивается (от 21 до 3 дней). Этиология болезни неизвестна.

В патогенезе гемолиза важное значение придается повышенной чувствительности эритроцитов к снижению рН крови (ниже 7,2), что наблюдается обычно во время сна. В связи с этим и возникло название пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Провоцирующими факторами гемолиза являются также гемотрансфузии, препараты железа и др. Поэтому Л. Хробак и В. Брабец (L. Chrobak, V. Grabec, 1965) считают, что каждый случай пострасфузионной реакции при гемоглобинурии невыясненной этиологии требует исключения латентной формы болезни Маркиафава — Микели.

Заболевание чаще встречается у мужчин в возрасте 30—40 лет и характеризуется волнообразным течением со сменой гемолитических кризов (появляющихся только в ночное время) периодами светлых промежутков. Кризы проявляются болями в пояснице, часто симулирующими почечную колику, повышением температуры, развитием анемии и выделением «черной» мочи за счет наличия в ней гемосидерина и свободного гемоглобина. Боли обусловлены массивным гемолизом эритроцитов в сосудах почек и прохождением по почечным канальцам разрушенных эритроцитов. В результате этого может наступить даже обтурация почечных канальцев с развитием анурии и уремии. Из других симптомов иногда отмечается бледно-лимонный оттенок кожи вследствие развития гемолитической желтухи, которая сопровождается умеренным повышением в сыворотке крови количества непрямого билирубина и усиленным выделением уробилина и стеркобилина. Печень и селезенка обычно не увеличены, так как гемолиз совершается в сосудах. Со стороны крови наблюдаются умеренная нормохромная анемия с повышением уровня ретикулоцитов и лейкопения. Количество тромбоцитов обычно понижено. Осмотическая резистентность эритроцитов не изменена.

Заболевание иногда протекает с тяжелыми осложнениями: коллапс (в случае массивного гемолиза), уремия и тромбозы в различных органах (селезенке, кишечнике, головном мозгу), развитие вторичной инфекции. Патогенез тромбообразования сложный и включает сочетание следующих трех факторов: закупорку мелких сосудов гемолизированными эритроцитами, повышение тромбопластического фактора эритроцитов и нередко угнетение фибринолитической активности крови. Характерной клинической особенностью болезни Маркиафава—Микели является большое предрасположение больных к инфекционным заболеваниям и наличие у них различных аллергических проявлений.

Для лабораторной диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии применяют специальные гемолитические тесты, из которых наиболее убедительным и патогномичным считают кислотный тест Хема.

**Лечение.** В период криза показано переливание эритроцитной взвеси с соблюдением следующих условий: во-первых, перелитая взвесь должна быть одногруппной и резус-совместимой, поскольку эритроциты больных обладают повышенной чувствительностью к групповым антителам и резус-фактору; во-



вторых,— со сроком хранения свыше 7—10 дней, так как указанные эритроциты резко чувствительны к сывороточному белку — пропердину, который нестойк и разрушается в течение 7—8 дней. Рекомендуются также переливание отмытых эритроцитов (Л. Хробак и В. Брабец). Для профилактики тромбозов в тех случаях, когда ускорено время свертывания крови и увеличено количество тромбоцитов, показана антикоагулянтная терапия. Стероидные гормоны при этом заболевании малоэффективны, а иногда даже вызывают обострение инфекции и прогрессирование тромбозов. Ввиду опасности вторичной инфекции, являющейся основной причиной гибели больных, вполне обосновано раннее применение антибиотиков. Спленэктомия при пароксизмальной ночной гемоглобинурии не показана.

## **ГИПОПЛАСТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ**

### **Агранулоцитоз и геморрагическая алейкия**

Под термином «агранулоцитоз» подразумевается клинко-гематологический синдром, характеризующийся резким снижением или полным исчезновением гранулоцитов в крови. Выделение его в самостоятельную нозологическую единицу относится к сравнительно недавнему времени (1922) и мотивировано тем, что в основе этого заболевания лежит изолированное поражение гранулопоэза. Однако еще задолго до него были описаны геморрагическая алейкия (1915), характеризующаяся угнетением грануло- и тромбоцитопоэза, и апластическая анемия (1888) со свойственным для нее поражением всех трех ростков костномозгового кроветворения. В настоящее время удалось доказать (Е. А. Кост, И. А. Кассирский, Г. А. Даштаянц и др.), что указанные клинко-гематологические синдромы, а также различные промежуточные формы представляют собой в сущности лишь различные фазы развития одного и того же процесса.

Какие доводы можно привести для аргументации этого положения?

1. Нередко в начале болезни можно обнаружить агранулоцитоз, а позднее, при развитии анемии или геморрагического диатеза, выявляется полное истощение костного мозга. Иногда к первичным симптомам апластической анемии с геморрагическими проявлениями в дальнейшем присоединяется нейтропения с некрозами и сепсисом.

II. Патогенетическая общность различных вариантов гипопластических состояний подтверждается идентичностью их этиологических факторов. На основании литературных данных и собственных наблюдений мы пришли к заключению, что различные варианты гипопластических состояний кроветворения могут возникать в результате действия одного и того же фактора. С другой стороны, одна и та же болезненная форма может быть полиэтиологичной. Не случайно А. Л. Мясников подчеркивал, что «авторы, стремящиеся противопоставить алейкию и агранулоцитоз, приводят в качестве этиологических факторов обоих заболеваний в сущности одни и те же моменты».

III. Несмотря на существование различных клинико-гематологических вариантов гипопластического состояния, изменения крови при них в большей части случаев одинаковы (типа панцитопении).

IV. И, наконец, общими для всех форм являются однотипные нарушения костномозгового кроветворения, характеризующиеся ослаблением темпа размножения кровяных клеток и торможением процесса их созревания.

Таким образом, термин «гипопластические состояния кроветворения» можно считать вполне правомерным, объединяющим различные по этиологии клинико-морфологические синдромы, которые характеризуются глубоким угнетением костномозгового кроветворения. Вместе с тем здесь должен быть незыблемым принцип нозологической дифференциации, так как входящие в эту группу отдельные заболевания (агранулоцитоз, геморрагическая алейкия, гипопластические анемии) отличаются характерной клинической симптоматологией и определенными изменениями со стороны кроветворения.

Этиология и патогенез. Этиология агранулоцитоза и алейкии многообразна и до сих пор окончательно не выяснена. По этиологическому признаку указанные заболевания условно подразделяют на две группы: генуинные формы и агранулоцитоз (и алейкия) известной этиологии.

Последняя группа включает следующие формы:

- 1) инфекционные агранулоцитозы (при брюшном тифе, малярии, туберкулезе, пневмонии, сепсисе и др.);
- 2) медикаментозные (пирамидон, сульфаниламиды и др.);
- 3) лучевые (лучи Рентгена, радий, радиоизотопы);
- 4) при системных поражениях кроветворения (лейкозы, метастазы рака в костный мозг и др.).

Наибольший удельный вес представляют медикаментозные

агранулоцитозы. В настоящее время в мировой литературе зарегистрировано свыше 300 различных лекарственных средств, вызывающих развитие агранулоцитоза и алейкии. К ним относятся, кроме вышеуказанных, производные пиразолона, метилтиоурацил, эмбихин, миелосан, хинин, барбитураты, сальварсан, мышьяк, соли висмута, бензол, ПАСК, синтомицин и др.

В развитии агранулоцитоза и алейкии имеет значение не только характер патогенного раздражителя, сила и длительность его воздействия, но и состояние реактивности организма.

Только в свете взаимодействия внешних и внутренних факторов могут быть объяснены те случаи, когда у больных, принимавших в течение длительного времени значительные дозы какого-либо медикаментозного средства, не были обнаружены патологические изменения со стороны крови. Не случайно вышеуказанные лекарственные средства вызывают агранулоцитоз крайне редко. В других случаях, наоборот, развитие цитопенического синдрома возникает уже от однократного приема лекарственного вещества или под влиянием какого-либо другого токсического начала.

Роль индивидуальной реактивности организма очевидна на примере развития «септической ангины». Оказалось, что среди нескольких членов семьи, одинаково питавшихся перезимовавшими злаками, заболели только некоторые. С другой стороны, лишь многократное употребление достаточно большого количества токсического продукта постепенно приводит к нарушению деятельности костного мозга. Это свидетельствует о том, что в патогенезе «септической ангины» основная роль принадлежит аллергическим реакциям (Л. И. Гефтер). В связи с этим появились теории неспецифической аллергии (Е. А. Кост), анафилактической реакции по типу феномена Артюса (Д. Н. Яновский), учение о лекарственной идиосинкразии и т. п.

Развитие основных гематологических проявлений в ряде случаев (ионизирующая радиация, бензолная интоксикация, алиментарно-токсический фактор) связано с непосредственным воздействием патогенного агента на костномозговое кроветворение. Это, в свою очередь, приводит к ослаблению темпа размножения кровяных клеток и торможению процесса их созревания до полного исчезновения кроветворных элементов в костном мозгу.

Подтверждением миелотоксического генеза агранулоцитоза и алейкий являются апластические формы их с картиной «опустошенного» костного мозга.



Рис. 23. Некроз носа при агранулоцитозе.



Рис. 24. Некроз концевой фаланги пальца при агранулоцитозе.



Рис. 25. Некроз кожи плеча и предплечья при агранулоцитозе.

В части случаев развитие агранулоцитоза, в особенности лекарственного, связано с образованием антилейкоцитарных аутоантител, вызывающих агглютинацию лейкоцитов с последующим их разрушением (так называемые иммуноаллергические формы). Доказательством этого является обнаружение лейкоагглютининов почти у всех больных с лекарственной лейкопенией, а также увеличение  $\gamma$ -глобулиновой фракции крови, принимающей участие в образовании антител. Согласно теории «иммуногенеза» агранулоцитозов, точкой приложения патогенного агента, как правило, является периферическая кровь, изменения же со стороны костного мозга — вторичные, возникающие в ответ на массовый лейколиз и свидетельствующие о его временной функциональной недостаточности.

**Клиника.** Клинические симптомы агранулоцитоза складываются в основном из некротических явлений и картины острого сепсиса. Начало болезни большей частью внезапное, среди полного здоровья, и лишь в затяжных случаях — постепенное, когда больные за несколько дней до повышения температуры отмечают нарастающую слабость, недомогание, иногда боли в суставах.

Язвенно-некротические процессы обычно развиваются в полости рта и зева (на деснах, мягком небе, слизистой оболочке языка и щек, миндалинах) и даже в гортани. Появляется боль в горле, слюнотечение, неприятный запах изо рта, мучительные

тризмы, затруднение речи и глотания. Очень часто наблюдается herpes labialis или nasalis, принимающий некротический характер. В редких случаях возможны другие локализации некрозов (в легких с развитием гангрены, в кишечнике, половых органах, коже), а иногда одновременное их развитие в различных частях организма (рис. 23, 24, 25).

Больная Б., 25 лет, с 10-недельной беременностью, заболела остро — появился озноб, головная боль, высокая температура. Через несколько дней присоединился кашель с выделением кровянистой мокроты. В клинике была диагностирована двусторонняя очаговая пневмония сливного характера. Но наряду с этим были обнаружены глубокие изменения со стороны крови: Нв — 15%, эр. — 900 000, л. — 700, п. — 4%, с. — 11%, лимф. — 85%. Тромбоцитов — 52 000, РОЭ — 82 мм в час. Пунктат костного мозга был резко обеднен клеточными элементами (общее количество миелокардиоцитов — 4800), основная масса которых состояла из плазматических и лимфоидноретикулярных клеток. Миелоидные элементы представлены в единичном числе.

Состояние больной оставалось крайне тяжелым. В ближайшие дни появились кишечные кровотечения, боли в животе и кровянистые выделения из влагалища с последующим самопроизвольным выкидышем. На 9-й день пребывания в клинике больная скончалась.

На секции, помимо панмиелофтиза (подтвержденного патогистологическим исследованием), была установлена двусторонняя сливная очаговая пневмония, которая справа имела абсцедирующий характер.

Данное наблюдение свидетельствует о возможности возникновения при агранулоцитозе первичного некроза в легочной паранхиме с развитием пневмонии. Эти пневмонии обычно имеют склонность к абсцедированию и гангренизации.

При объективном исследовании больных агранулоцитозом обращает внимание тяжелое состояние, бледность кожных покровов, не обусловленная анемией, резкая общая слабость и астения. Температура высокая, обычно ремитирующего характера, реже температурная кривая может быть волнообразной или неправильной.

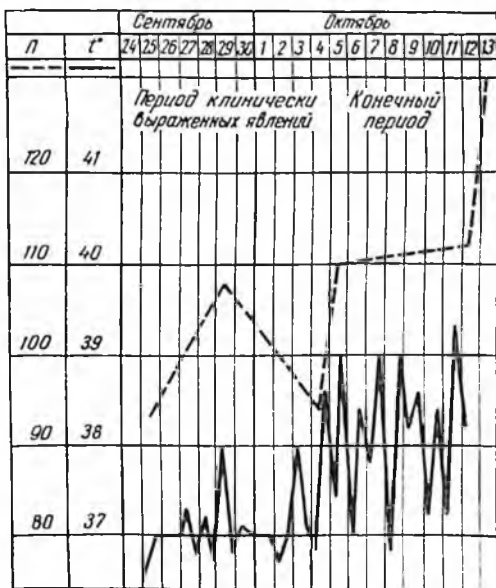


Рис. 26. Температурная кривая при агранулоцитозе у больного Ш.

В разгаре заболевания развивается картина сепсиса, характеризующаяся резким подъемом температуры — до 39—40° (рис. 26, 27), выраженной интоксикацией и анергией. Появляются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (картина сосудистой недостаточности или острого септического

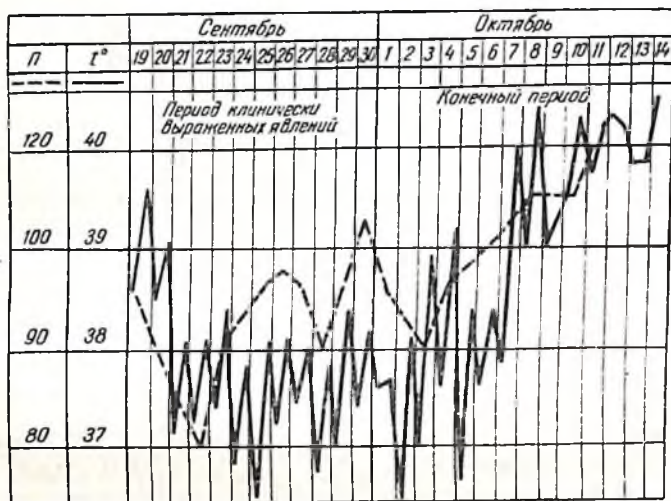


Рис. 27. Температурная кривая при агранулоцитозе у больного С.

эндокардита), органов дыхания (пневмонии) и почек (небольшая альбуминурия, гематурия и цилиндрурия).

Не останавливаясь на деталях, отметим лишь некоторые особенности заболевания:

1. Степень местных поражений при агранулоцитозе и алейкии не всегда соответствует тяжести заболевания. Наблюдаются случаи сплошного распада миндалин, язычка и других отделов носоглотки, протекающие при сравнительно удовлетворительном общем состоянии больного и заканчивающиеся нередко выздоровлением.

Наряду с этим возможны летальные случаи с весьма небольшими местными поражениями.

2. Несмотря на обширность язвенно-некротического процесса, воспалительная реакция со стороны окружающих тканей и регионарных лимфатических узлов обычно отсутствует.

3. В ряде случаев при наличии жалоб на боль при глотании объективные признаки поражения миндалин отсутствуют, а на секции обнаруживается инфильтративно-некротический процесс, расположенный глубоко в толще миндалин.

4. Некротические процессы при агранулоцитозе и алейкии под влиянием местного лечения имеют тенденцию к обратному развитию не только при благополучно протекающих случаях, но и оканчивающихся летально, что в значительной степени устраняет симптомы общей интоксикации. На секции при этом обнаруживают малозаметные рубцы.

5. Развитие язвенно-некротических процессов не обязательно, несмотря на резкое угнетение гранулопоэза. В частности, при так называемой септической форме агранулоцитоза, когда отсутствует «гранулоцитарный защитный барьер», некротические процессы не развиваются.

Отличительной особенностью геморрагической алейкии, как показывает само название, является геморрагический синдром в сочетании с признаками септического состояния и язвенно-некротическими изменениями в органах.

Геморрагические проявления у большинства больных характеризуются следующими признаками:

1) сочетанием кожных кровонзлияний с кровотечениями из слизистых оболочек;

2) множественными и повторными кровотечениями из слизистых (чаще из носа, десен и маточные), которые зависят не только от нарушения тромбоцитопоэза и повышенной проницаемости сосудистой стенки, но и от разрушения ее в некротических очагах;

3) обширным характером кровонзлияний в кожу и подкожную клетчатку.

Малокровие при геморрагической алейкии не является ведущим симптомом в клинической картине и достигает выраженной степени лишь в редких случаях, когда болезнь осложняется профузным кровотечением из слизистых. Для этой клинической формы характерна выраженная интоксикация, которая проявляется следующим образом:

1. Тяжелое общее состояние — резкая слабость, недомогание и адинамия.

2. Высокая температура, достигающая обычно фебрильных цифр, часто с резкими суточными колебаниями по типу септической лихорадки.

3. Выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой

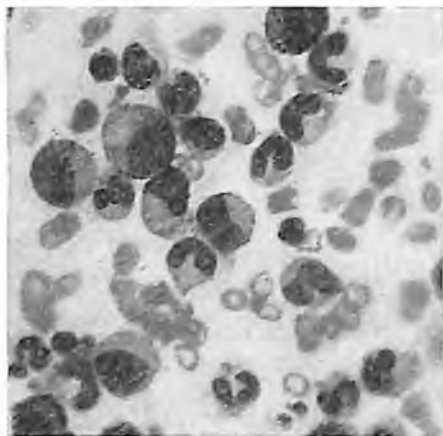


Рис. 28. Пунктат костного мозга больной Р., страдающей агранулоцитозом (иммерсия). На фоне зрелого костного мозга—преобладание палочкоядерных нейтрофилов.

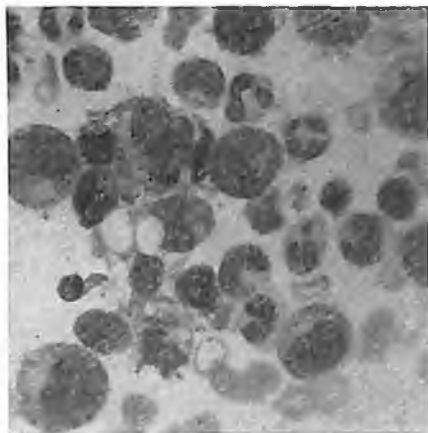


Рис. 29. Пунктат костного мозга при агранулоцитозе (иммерсия). Нарушение созревания гранулоцитарных элементов на стадии миелоцитов.

При исследовании костного мозга выявляется уменьшение общего количества миелокардиоцитов с нарушением созревания

системы, выражающиеся в учащении пульса, увеличении размеров сердца, глухости тонов и появлении систолического шума над отверстиями сердца, преимущественно у верхушки. У ряда больных отмечается резкое снижение артериального давления, вплоть до развития коллапса.

4. Нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта (анорексия, сухой, покрытый буроватым налетом язык, боли в животе, понос, реже — отрыжка и запор).

Изменения крови при агранулоцитозе характеризуются лейкопенией (до 1000 лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  и даже ниже), нейтропенией, вплоть до полного исчезновения гранулоцитов, и относительным лимфоцитозом. Характерным и довольно постоянным симптомом является эозинопения, а также увеличение количества лимфоидно-ретикулярных и плазматических клеток. Количество эритроцитов и тромбоцитов не отклоняется от нормы. При геморрагической алейкии к указанным изменениям присоединяются анемия и тромбоцитопения с положительным выпадением ряда геморрагических тестов (удлинение времени кровотечения, положительный симптом жгута, ослабление или отсутствие реотракции кровяного сгустка).



гранулоцитов, увеличение лимфоидно-ретикулярных и плазматических клеток (рис. 28, 29).

Конечные стадии болезни характеризуются исчезновением миелоидных элементов с пролиферацией ретикулярных клеток или полным замещением костного мозга жировой тканью (Рор, Е. А. Кост и др.). Поэтому по состоянию костномозгового кроветворения выделяют пластическую стадию болезни и апластическую — панмиелофтиз как конечный исход заболевания.

Патогенез ведущих симптомов. Развитие язвенно-некротических процессов и сепсиса при агранулоцитозе связывают с отсутствием «гранулоцитарного защитного барьера» (sepsis ex neutropenia). Доказательством этого являются, во-первых, существование скрытого периода, предшествующего клиническим проявлениям болезни и характеризующегося постепенным падением гематологических показателей, в частности количества лейкогранулоцитов. Во-вторых, резкое снижение функциональных свойств лейкоцитов (Т. С. Истаманова и В. А. Алмазов), в частности фагоцитарной активности лейкоцитов. В равной мере клинические признаки малокровия и геморрагические проявления при этом заболевании связаны с катастрофическим падением показателей красной крови и содержания тромбоцитов.

Вместе с тем так называемые «критические» цифры лейкоцитов и тромбоцитов не имеют полного клинического подтверждения, так как зачастую отсутствует строгий параллелизм во взаимосвязи клинических проявлений со степенью угнетения различных показателей крови. Как указывает И. А. Кассирский, для осуществления иммунных функций важны не только циркулирующие в периферической крови лейкоциты, но и их резервы в тканях, где количество лейкоцитов в 40—50 раз больше, чем в кровяном русле. Надо также иметь в виду, что защитная функция организма не исчерпывается одними явлениями фагоцитоза. Борьба с инфекцией по законам иммунологии ведется всеми органами, тканями и нервно-гуморальными факторами, а не одной только кроветворной системой. В развитии язвенно-некротических процессов имеет значение не только степень лейкопении и нейтропении (хотя это и главная причина), но также состояние гуморальных механизмов иммунитета, защитная функция ретикулогистоцитарной системы и, наконец, иммунологические факторы некрозов.

Наличие гуморального иммунитета при гипопластических состояниях кроветворения подтверждается содержанием в крови больного агглюттининов, комплемента, опсопинов и преципитинов по отношению к культурам бактерий, выделенных из его крови.

Воспалительные процессы вокруг некрозов протекают за счет экссудативно-пролиферативных явлений местных элементов соединительной ткани при значительной активности сосудистого эндотелия (А. И. Струков, М. А. Тищенко, 1947, и др.). Указанные авторы постоянно обнаруживали при алиментарно-токсической алейкии выраженную гиперплазию ретикулярных клеток костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, миндалин, лимфаденоидного аппарата полости рта. Эту гиперплазию они трактуют как неполное компенсаторное приспособление организма при выпадении фагоцитарной функции лейкоцитов. Приведенными данными опровергается мнение о полной биологической беззащитности организма при гипопластических состояниях кроветворения. Можно говорить лишь о частичном нарушении защитных сил.

С этих позиций не противоречат «парадоксальные» случаи, когда при полном отсутствии лейкоцитов не наблюдается развития септической инфекции, и, наоборот, в случаях с относительно большим количеством нейтрофилов развиваются значительные некрозы. Следовательно, состояние периферической крови не всегда предвещает наступление некротических изменений.

Аналогичный вывод напрашивается и в отношении генеза геморрагических проявлений. Придерживаясь широко распространенного взгляда о значении тромбоцитопении в развитии геморрагий при гипопластических состояниях, в частности при геморрагической алейкии, нельзя вместе с тем не считаться с ролью сосудистых нарушений, а также коагуляционных свойств крови.

Таким образом, отсутствие строгого параллелизма во взаимосвязи клинических проявлений с характером гематологических изменений, в свою очередь, отражает лишь сложность патогенетических механизмов возникновения клинических симптомов данного заболевания, которые в настоящее время еще окончательно не расшифрованы.

В течение болезни, независимо от клинико-гематологической формы, можно выделить три периода: скрытый, период клинически выраженных проявлений и конечный.

Скрытый период характеризуется лишь изменениями крови при хорошем самочувствии больного и отсутствии каких-либо клинических проявлений. Вследствие незначительных нарушений гематопозеза, диагностика агранулоцитоза в этом периоде чрезвычайно затруднена. Однако правильно поставленный диагноз обеспечивает наибольшую эффективность лечения именно в скрытый период заболевания. Исходя из этого, необходимо тщательно и систематически следить за изменениями состава крови у больных при рентгено- и радиотерапии, у работающих на производстве органических соединений, а также в процессе лечения меди-

каменотозными препаратами, обладающими цитопеническим действием.

В период выраженных проявлений заболевания в клинической картине доминируют основные признаки болезни в зависимости от клинико-гематологического варианта: язвенно-некротические процессы, септицемия, геморрагический диатез, анемизация.

Конечный период болезни, длительность которого, по нашим наблюдениям, не превышает одной-трех недель, отличается прогрессированием симптомов заболевания, общей интоксикацией и развитием различных осложнений: упадка сердечной деятельности в связи с резкой анемией и септицемией, пневмонии, остро го отека гортани, кровоизлияния в мозг, коллапса.

Однако последовательность этапов развития агранулоцитоза и алейкии не всегда строго закономерна. Она нарушается при остро возникающих формах заболевания, когда трудно уловить его начало, при благоприятном течении процесса и переломе в сторону выздоровления, при возникновении ряда осложнений во II периоде или даже в самом начале болезни (пневмония, профузные кровотечения, кровоизлияния в мозг), часто приводящих к летальному исходу.

По течению болезни различают: 1) острейшие или молниеносные, 2) острые, 3) подострые и 4) циклически рецидивирующие формы агранулоцитоза.

Последняя форма, мало знакомая широкому кругу врачей, чаще всего возникает на почве медикаментозной интоксикации, свидетельствуя о наличии особой сенсбилизации организма к лекарственным веществам.

Больная Д., 48 лет, поступила в стационар 18/V 1954 г. с жалобами на боль в горле при глотании, повышенную температуру и общую слабость. Заболела 9/V. В анамнезе — повторные ангины и частые головные боли, в связи с чем больная обычно принимает пирамидон.

При поступлении: состояние больной тяжелое. На коже носа и нижней губы очаги некроза. Зев резко гиперемирован. На правой миндалине серовато-грязные налеты. Левая граница сердечной тупости несколько смещена наружи, на верхушке — систолический шум. Со стороны органов дыхания и брюшной полости без особенностей. Температура 39—40°. В анализах крови (от 20/V и 24/V) — резко выраженная лейкопения (900—700 лейкоцитов в 1 мм<sup>3</sup>), агранулоцитоз и умеренная нормохромная анемия.

Под влиянием комплексной терапии (5% раствор нуклеиновокислого патрия, пентоксил, повторные гемотрансфузии, антибиотики) некротические очаги в зеве и на коже лица начали постепенно очищаться, а 8/VI совершенно исчезли наряду с нормализацией картины крови. Количество лейкоцитов колебалось в пределах 6100—7200, а сегментированные нейтрофилы составляли 73—78%. Однако у больной некоторое время еще наблюдались слабость и адинамия, и только 10/VII она была выписана из стационара в хорошем состоянии.

В последующее время больная еще дважды поступала в стационар — в декабре 1955 г. в связи с повторной ангиной и в феврале 1957 г. по поводу пиодермии и гнойного лимфаденита. В обоих случаях со стороны крови отмечались резко выраженная лейкопения (лейкоцитов — 1200—1900 в 1 мм<sup>3</sup>) и агранулоцитоз (сегментированных нейтрофилов — 6—30%) при общем тяжелом состоянии больной. После проведенного лечения, аналогичного предшествующей терапии, больная выписывалась в удовлетворительном состоянии при нормальных показателях картины крови.

Приведенное наблюдение является примером рецидивирующего агранулоцитоза пирамидонозой этиологии, возникающего в сенсibilизированном организме в связи с повторной инфекцией. В этих случаях рецидивы заболевания наблюдаются в течение многих лет (до 10 и более). При этом в периоды ремиссии может длительно сохраняться трудоспособность при нормальном составе крови. В периоды же обострений в одних случаях наблюдается легкое течение — в виде лишь незначительной лейкопении и агранулоцитарной реакции, в других — тяжелая клиническая картина с возможным летальным исходом во время одного из рецидивов.

Диагноз агранулоцитоза и алейкии в большинстве случаев не встречает особых затруднений, так как четко очерченная клиническая картина, тщательное гематологическое исследование и особенно данные костномозгового кроветворения в своей совокупности создают полную возможность для их распознавания.

Причины диагностических затруднений можно свести к двум категориям: в части случаев они являются следствием крайней вариабельности клинических проявлений и недостаточной клинической оценки отдельных симптомов заболевания. Некротические процессы в зеве затрудняют клиническую дифференциацию агранулоцитоза с дифтерией или фолликулярной ангиной. Случаи агранулоцитоза с некротическими процессами в кишечнике ошибочно диагностируются как брюшной тиф, дизентерия; легочные формы — как туберкулез легких или как мелкоочаговые сливные пневмонии и т. д. Эта категория диагностических ошибок легко преодолима при своевременном исследовании крови. Затруднения второй категории возникают в тех случаях, когда уже выявлен гематологический синдром агранулоцитоза или алейкии и необходимо дифференцировать указанные заболевания с острым лейкопеническим лейкозом. Причиной этого является отсутствие при острых лейкозах клинических симптомов миелобластной метаплазии в органах и появление в периферической крови микрогемоцитобластов, ошибочно принимаемых лабораторией за

«лимфоциты». Затруднения при дифференциации лейкопенической фазы микрогенеративного варианта гемоцитобластоза и агранулоцитоза при анализе периферической крови возникают нередко даже у опытных гематологов. Решающим диагностическим критерием являются данные прижизненного исследования костномозгового пунктата. Распознаванию помогает выраженная при лейкозах гиперплазия костного мозга за счет незрелых клеток, а также явления аплазии его клеточных элементов (много дегенеративных миелобластов и ретикулярных клеток), в то время как при агранулоцитозе и алейкии эти клетки являются обычными по своему характеру на фоне опустощенного костного мозга.

**Лечение.** Современные методы лечения агранулоцитоза и алейкии сводятся к следующим трем видам: каузальному; патогенетическому, представленному различными стимуляторами кроветворения, и симптоматическому, направленному в основном на устранение сопутствующей инфекции и купирование геморрагических проявлений.

Своевременное устранение этиологического момента и последующая комплексная терапия в раннем периоде заболевания обеспечивают выздоровление примерно у 30—40% больных (И. А. Кассирский).

Вместе с тем каузальное лечение неосуществимо при генуинных формах заболевания, где характер токсикоза неизвестен, а также при симптоматических формах, вызванных воздействием лучевых и некоторых химических агентов, обладающих последствием. В связи с этим широко применяется патогенетическая терапия в виде различных стимуляторов кроветворения.

Для стимуляции лейкопоза наибольшую терапевтическую ценность представляют препараты нуклеиновой кислоты и пентоксил.

Нуклеиновокислый натрий рекомендуется вводить внутримышечно в виде 5% раствора по 5—10 мл в течение 10 дней. Однако, по нашим наблюдениям, такие дозы плохо переносятся больными, вызывают побочные явления, в частности анафилактикоидные реакции, а иногда — даже обострение основного процесса. Поэтому мы рекомендуем начинать с 2 мл один-два раза в день в зависимости от состояния и реакции больного. К недостаткам препарата относятся парентеральный метод его введения, нестойкость (особенно в летнее время), а также возможные побочные аллергические явления, для предотвращения которых необходимо одновременно назначать десенсибилизирующие средства (димедрол, препараты кальция и др.).

Пентоксил — синтетический препарат — производное пиримидиновых оснований. Назначается в виде порошка для приема внутрь (во время еды) в дозе 0,2—0,3 г на прием три-четыре раза в день. На курс лечения в среднем требуется 6—10 г препарата. Побочным действием, а также кумулятивными свойствами не обладает даже при очень длительном применении. Преимущества пентоксила заключаются в малой токсичности, а главное — в стимулирующем влиянии его при внутреннем применении.

По нашим наблюдениям, целесообразно комбинированное применение указанных средств, так как механизм их действия на костномозговое кроветворение различен. Если пентоксил ускоряет процессы созревания и выхода клеточных элементов из костного мозга на периферию, то нуклеиновокислый натрий вызывает рано возникающее усиление процессов пролиферации, не оказывая влияния на процессы созревания. В последнее время получил наибольшее признание лейкоген (внутри по 0,02 г три раза в день).

Тезан, назначаемый внутрь (по 0,02 г три раза в день или в виде 0,5% раствора по 10 капель три раза в день), к сожалению, широко не применяется вследствие малой эффективности и нестойкости получаемых результатов.

В комплексной терапии агранулоцитозов и алейкии показаны повторные переливания крови, эритроцитной массы (100—150 мл) и особенно лейкоцитной взвеси, которые производят по 40—60 мл через один-два дня. В 40 мл лейкоцитной массы должно содержаться не менее 1—2 млрд. лейкоцитов. При геморрагической алейкии необходимо вводить и тромбоцитную массу.

В последнее время широко применяют гипофизарно-надпочечниковые гормоны (АКТГ, кортизон, преднизон), действие которых основано как на способности стимулировать гранулоцитопоез, так и тормозить выработку аутоантител. В остром периоде, на высоте агранулоцитоза, показаны большие дозы гормонов: АКТГ — по 60—80 ед. в сутки, кортизон — по 200—250 мг, преднизон или преднизолон — по 50—60 мг. С нормализацией количества лейкоцитов, наступающей обычно через одну-две недели от начала лечения, дозировку гормональных препаратов сокращают примерно наполовину с постепенным снижением до поддерживающих доз (АКТГ — 20 ед. в сутки, кортизон — 25—50 мг, преднизон или преднизолон — 10—15 мг).

Наилучший эффект (с полным клиническим выздоровлением) наблюдается при пластических формах агранулоцитоза, особенно медикаментозной этиологии. По нашим наблюдениям, кортико-

стероидная терапия уже на 7—8-й день вызывает благоприятные изменения в общем состоянии больных; в течение пяти-семи недель нормализуется картина крови и наступает полное выздоровление.

При апластических формах эффект непостоянен, так как в конечном итоге они дают плохой прогноз. Однако и в этих случаях снятие гормональными препаратами вторичных аллергических факторов, безусловно, способствует улучшению костномозгового кроветворения и профилактике иммуногенных некрозов, чем поддерживается относительная стабилизация кроветворения в течение 2—3 и более лет.

Наряду с патогенетической терапией, представленной различными стимуляторами кроветворения, немаловажное лечебное значение приобретают средства симптоматической терапии, направленные на купирование геморрагических явлений (применение витамина Р по 0,04 г три раза в день в сочетании с большими дозами аскорбиновой кислоты, препаратов кальция, внутривенные вливания плазмы в количестве 80—120 мл или тромбоцитной массы) и на ликвидацию вторичной инфекции. Последняя осуществляется как путем парентерального введения различных антибиотиков (пенициллин — по 800 000 ЕД, стрептомицин и тетрациклин — по 1 г в сутки и др.), так и местной санацией полости рта и зева, где чаще всего локализуются язвенно-некротические процессы. При этом для выбора местной терапии важно знать характер микрофлоры. Так, при кокковой флоре применяют риванол, пенициллин, фурациллин (1 : 5000), грамицидин (1 : 50—1 : 100), при фузоспириллезной ассоциации — пенициллин, сальварсан и т. д.

Таким образом, лечение агранулоцитозов и алейкии должно быть комплексным и строго индивидуальным, в зависимости от характера гематологического синдрома, степени угнетения кроветворной системы, характера общих и местных поражений, индивидуальной переносимости большими лекарств и их эффективности и т. п.

**Профилактика** аналогична той, которая проводится при гипопластических анемиях (см. выше).

### **Алиментарно-токсическая алейкия (септическая ангина)**

Алиментарно-токсическая алейкия представляет собой своеобразную форму агранулоцитоза или геморрагической алейкии. Она возникает в результате употребления в пищу перезимовавших в поле злаков, зараженных грибами типа *Fusarium sporotrichioides*.

В Советском Союзе, благодаря проведению радикальных мер общественной профилактики, это заболевание в настоящее время не встречается. В довоенные и военные годы отдельные случаи регистрировались на Урале, в Поволжье и Западной Сибири.

В клинической картине алиментарно-токсической алейкии можно выделить четыре периода:

1. Период непосредственного воздействия токсина, который наступает через несколько часов после употребления зерна и проявляется симптомами стоматита или острого гастроэнтерита. Изменения со стороны крови незначительны и характеризуются обычно нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом ядра влево. Этот период длится 4—5 дней и заканчивается внешним благополучием.

2. Период скрытого течения — лейкопенический, продолжительность его в среднем — около двух-трех недель.

Клинические признаки в этом периоде весьма неопределенны и сводятся к слабости, недомоганию, субфебрильной температуре. В отдельных случаях на коже появляется мелкоточечная сыпь. Со стороны крови наблюдаются лейкопения (до 2000—3000 лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$ ), нейтропения и тромбоцитопения.

3. Период выраженных клинических явлений («разгар» болезни), продолжающийся не более полутора-двух недель и характеризующийся развитием язвенно-некротических процессов, септицемии и геморрагического диатеза. В крови прогрессивно снижается число лейкоцитов, вплоть до алейкии, резко уменьшается количество тромбоцитов и нарастает анемизация.

4. Период восстановления и возможных осложнений. У большинства больных он характеризуется переломом болезни в сторону выздоровления. Увеличивается количество тромбоцитов и ретикулоцитов, появляется лейкомоидный сдвиг с последующим медленным (в течение нескольких недель и даже месяцев) восстановлением гематологических показателей.

В 20—25% случаев заболевание заканчивается смертью от различных осложнений (профузных кровотечений, пневмонии, сепсиса и др.).

Терапия аналогична той, которая проводится при агранулоцитозе и алейкии.

## Лучевая болезнь

Лучевая болезнь возникает при воздействии на организм человека ионизирующей радиации или при попадании радиоактивных веществ внутрь организма. Характер лучевого поражения определяется типом излучения, дозой, а также продолжительностью излучения.

В соответствии с этим различают две формы лучевой болезни — острую и хроническую.

Острая лучевая болезнь возникает в результате однократного облучения организма большими дозами ионизирующей радиации, что наблюдается при взрыве атомной или водородной бомбы. В этом случае основным поражающим фактором является воздействие взрывной волны, светового излучения (лучевые ожоги)



и, наконец, самой ионизирующей радиации. Однако в чистой форме лучевая болезнь наблюдается примерно у  $\frac{1}{3}$  больных, тогда как в большинстве случаев поражение населения при атомном взрыве носит смешанный характер, включая, наряду с острым лучевым синдромом, травматические повреждения и термические ожоги, вызванные разрушением зданий, массовыми пожарами и т. д.

Патогенез лучевого поражения сводится к первичному действию радиации на живую ткань — первичный биофизический эффект и вторичному действию, определяющему собственно патогенез лучевой болезни. Первичный биофизический эффект выражается в денатурации тканевых белков на молекулярном уровне, вследствие чего утрачиваются функциональные свойства клеток, блокируется действие важнейших ферментов (особенно тканевого дыхательного фермента) и биологически активных веществ. На этой основе возникает комплекс последующих изменений, обусловленных поражением различных органов и систем (нервной и эндокринной систем, кроветворного аппарата, желудочно-кишечного тракта и т. д.). Поражение их приводит к нейротрофическим изменениям в организме, обменным расстройствам, глубокому угнетению кроветворения, дисгормональным нарушениям. В результате тканевой деструкции возможны аутоиммунные сдвиги, усугубляющие нарушения со стороны системы крови. В конечных стадиях лучевой болезни развивается вторичная инфекция и септическое состояние вследствие снижения иммунитета (бактерицидных свойств крови и фагоцитоза).

Острая лучевая болезнь имеет четко очерченную клиническую картину и периодичность течения, в соответствии с чем выделяют четыре периода заболевания:

1. Период первичной реакции на облучение (продолжительность его — от нескольких часов до 2—3 дней), проявляющейся перевозбуждением центральной нервной системы, нарушением вегетативно-висцеральной регуляции и характерными гематологическими сдвигами (нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, ретикулоцитоз, дегенеративные изменения в клетках), которые возникают вследствие нарушения нейрорегуляторных механизмов кроветворения.

2. Скрытый период (от 2—3 дней до двух-трех недель), когда на фоне клинического благополучия снижается количество лейкоцитов (главным образом за счет лимфоцитов), тромбоцитов и в меньшей степени — эритроцитов, а также нарастают дегенеративные изменения клеток.

3. Период выраженных клинических проявлений заболевания как следствие прогрессирующего (подчас необратимого) поражения внутренних органов, особенно центральной нервной системы и кровеносного аппарата, с развитием геморрагической алейкии или апластической анемии.

4. Период восстановления (длительностью в несколько месяцев), наблюдаемый обычно в легких случаях лучевой поражения. При этом возможны рецидивы лучевой болезни или переход ее в хроническую форму с развитием хронической гипопластической анемии. В случаях прогрессирования патологического процесса возникают поздние осложнения и последствия острого поражения с исходом в апластическую анемию или лейкоз.

Острая лучевая болезнь, возникающая при попадании радиоактивных веществ внутрь организма, имеет некоторые особенности. Менее выражены проявления I периода; как правило, наблюдается избирательность поражения в зависимости от путей поступления радиоактивных веществ в организм и характера их распределения по органам и системам; продолжительность течения весьма различна, что объясняется быстротой и степенью выведения радиоактивных веществ из организма, а также периодом их полураспада; чаще возможен исход заболевания в хроническую форму.

Для клинки бóльший интерес представляет хроническая лучевая болезнь, которая возникает при длительном внешнем облучении организма малыми дозами ионизирующей радиации или при попадании радиоактивных веществ внутрь в дозах, превышающих допустимые концентрации (например, у рентгенологов; у лиц, работающих с радиоактивными изотопами; у больных, подвергающихся рентгенотерапии и лечению радиоактивными изотопами), а также при переходе острой лучевой болезни в хроническую форму.

Ранние проявления хронической лучевой болезни обусловлены нарушениями в системе вегетативно-гормональной регуляции. Они сводятся к вегетативно-сосудистым расстройствам, общей астенизации, а также нейротрофическим и дисгормональным нарушениям. Больные жалуются на головные боли, сердцебиение и неприятные ощущения в области сердца, повышенную утомляемость, понижение аппетита, бессоницу, прогрессирующую общую слабость. При обследовании находят вазомоторную лабильность, выраженный красный дермографизм, повышение сухожильных и периостальных рефлексов, легкий тремор век и пальцев вытянутых рук. Нередко наблюдаются нарушения

желудочной секреции, трофические изменения кожи и ее придатков (сухость и шелушение кожи, ломкость ногтей, выпадение волос), гипофункция надпочечников и половых желез, проявляющаяся в последнем случае дисменореей и ранним климаксом (у женщин) или половой импотенцией (у мужчин) и т. д. В дальнейшем проявляются признаки очагового поражения центральной нервной системы, перерастающего с течением времени в клиническую картину рассеянного энцефаломиелита. Прогрессируют изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (за счет дистрофических изменений миокарда) и пищеварительного тракта (ахилия, диспепсические явления, поносы). Особое значение приобретают нарушения со стороны крови, возникающие вследствие угнетения кроветворения (от лейкогранулоцитопении до панцитопении и даже полной аплазии костного мозга), которые иногда являются первыми признаками заболевания.

При попадании радиоактивных веществ внутрь организма клиническая картина болезни во многом зависит от их физико-химических свойств, путей попадания в организм и преимущественного депонирования в различных органах. В связи с этим, наряду с нервной системой и кроветворным аппаратом, могут поражаться печень, почки, легкие, эндокринные органы.

Диагностика хронической лучевой болезни нередко сложна (особенно в ранних ее стадиях), если учесть, с одной стороны, недостаточно очерченную клиническую картину и отсутствие специфических признаков, характерных только для данного заболевания, а с другой — многообразие причин развития цитопенического синдрома. Поэтому при подозрении на лучевую болезнь следует руководствоваться следующими положениями:

1) учетом количественных изменений не только лейкоцитов, но и других показателей крови — тромбоцитов и особенно абсолютной фракции лимфоцитов, поскольку лимфоидная ткань наиболее чувствительна к воздействию ионизирующей радиации;

2) наличием качественных изменений кровяных клеток (токсогенная зернистость лейкоцитов, гиперсегментация ядер и т. д.);

3) изменением функциональных свойств тромбоцитов, что проявляется нарушением ретракции кровяного сгустка и удлинением времени кровотечения, наступающими раньше, чем снижение количества кровяных пластинок.

Лечение хронической лучевой болезни должно быть комплексным. Наиболее эффективны переливания крови и кровезаменителей (полиглюкин, белковые гидролизаты) в сочетании с кортикостероидными гормонами и различными стимуляторами крове-

творения (лейкоген, витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота и др.). При этом наиболее благоприятный эффект дают прямые переливания крови. Перспективным методом лечения лучевой болезни является пересадка костного мозга. Подтверждением этого служат наблюдения французских клиницистов, успешно применивших трансплантацию костного мозга югославским ученым, пострадавшим при аварии ядерного реактора (Матэ — Mathe и др.).

Выведение из организма радиоактивных веществ — трудная и пока еще не решенная задача. Поэтому важную роль играют своевременные профилактические мероприятия. Последние сводятся к периодическому обследованию лиц, соприкасающихся с радиоизотопами или лучами Рентгена (рентгенологи, радиобиологи и др.). При появлении у них начальных клинических или гематологических изменений проводится соответствующее лечение с предоставлением отдыха и даже переводом на другую работу, если лучевое поражение носит стойкий характер. Необходимо осуществлять также систематический контроль за составом крови у больных, подвергающихся рентгено- и радиоизотопной терапии (не реже одного раза в неделю). Однако в этих случаях наличие начальных гематологических изменений (абсолютная лимфопения или лейкопения на фоне нейтропении и лимфопении) еще не является основанием для прерывания лечения, если оно проводится под защитой гемотрансфузий и различных стимуляторов кроветворения.

Мы специально не останавливаемся на профилактике лучевой болезни по той причине, что охрана здоровья лиц, работающих с ионизирующим излучением, осуществляется у нас в Союзе в общегосударственном масштабе, предусматривающем в законодательном порядке проведение необходимых профилактических мероприятий.

## ЛЕЙКОЗЫ

### Этиология и патогенез лейкозов

Лейкоз — злокачественное заболевание, характеризующееся глубоким нарушением кроветворения, что выражается в извращенной патологической регенерации клеток крови. По данным А. А. Багдасарова (1958), лейкозы занимают ведущее место среди прочих заболеваний системы крови (40%).

Этиология лейкозов в настоящее время еще не выяснена. Существует три теории их происхождения: 1) инфекционная,

2) опухолевая и 3) теория системно-пролиферативной природы лейкозов.

Сторонники инфекционной теории происхождения лейкозов разделяются на три лагеря: одни из них считают, что возбудителем лейкоза могут быть различные микробы, вызывающие однотипную реакцию со стороны крови; другие стоят на точке зрения туберкулезной этиологии лейкоза; наконец, третьи придерживаются вирусной теории лейкоза.

Сторонником инфекционной теории лейкоза в СССР является Д. Н. Яновский, который считает, что лейкоз — это своеобразная аллергическая реакция, возникающая в ответ на различные инфекционные процессы. Таким образом, Д. Н. Яновский до некоторой степени сближает лейкозы с лейкемоидными реакциями. Однако для лейкоза (в отличие от лейкемоидной реакции) характерна системность поражения кроветворной ткани и необратимость процесса, тогда как лейкемоидная реакция исчезает при ликвидации вызвавшего ее патогенного фактора. Все попытки найти специфического возбудителя при лейкозах оказались безрезультатными. Высеваемая полиморфная микробная флора являлась результатом ослабления организма с развитием вторичной инфекции. При лейкемоидных же реакциях обычно выявляется четкая связь их с определенной инфекцией, которую в большинстве случаев удается устранить. Опровержением инфекционной теории является отсутствие контагиозности лейкозов и невозможность воспроизвести заболевание при неоднократных переливаниях крови больного лейкозом здоровым людям.

В. В. Свирчевская и некоторые другие авторы полагали, что возбудителем лейкоза является туберкулезная палочка, так как у ряда больных наблюдается сочетание лейкоза с туберкулезом. Но в настоящее время бесспорно установлено, что в «беззащитном» организме больного лейкозом создаются благоприятные условия для эндогенной реинфекции туберкулеза. Следовательно, туберкулез в подобных сочетаниях является чаще не первопричиной лейкоза, а его следствием. Лишь в исключительно редких случаях, при локализации милиарных туберкулезных бугорков в костном мозгу, может развиваться лейкемоидная миелобластическая реакция. Все изложенное, по нашему мнению, полностью опровергает инфекционную теорию происхождения лейкозов.

Бесплодные попытки найти возбудителя привели ряд авторов к вирусной теории лейкоза. Эллерману и Бангу (Ellerman, Bang) удалось путем прививки бесклеточных ультрафильтратов лейкоз-

ных тканей больных кур вызвать лейкоз у здоровых птиц. Гросс (Gross), В. М. Бергольц и другие воспроизвели картину лейкоза у мышей, прививая им бесклеточные ультрафильтраты лейкозных тканей. В. М. Бергольцу удалось даже выделить из лейкозной ткани человека особый «фактор» (липонуклеопротеид), введение которого подопытным мышам приводило в большом проценте случаев к развитию лейкоза. Удалось также вызвать лейкемический процесс у обезьян при заражении их экстрактами тканей больных лейкозом. Сторонники вирусной теории считают, что этот агент в отличие от прочих вирусов находится в организме в латентном состоянии и способен передаваться по наследству. Однако несмотря на то, что вирусная природа лейкоза у экспериментальных животных доказана и выделены даже определенные штаммы вируса, все же вирусная этиология лейкоза у человека до сего времени не установлена.

Наиболее обоснованной и доказательной, по нашему мнению, является опухолевая теория происхождения лейкоза у человека, которая поддерживается большинством современных авторов. Для подтверждения данной концепции можно привести следующие доводы:

1. Безудержную пролиферацию кроветворной ткани, патологические элементы которой характеризуются аномалией клеточного деления, клеточным полиморфизмом и химической анаплазией.

2. Наличие опухолевидных разрастаний (примерно в 10% случаев), особенно в средостении, в глазнице, по ходу паравертебральной клетчатки, около почечных лоханок и т. д.

3. Сочетание лейкоза с другими злокачественными новообразованиями, что чаще всего наблюдается при хроническом лимфолейкозе.

В настоящее время в отечественной и иностранной литературе описано около 350 случаев подобных сочетаний. Это до некоторой степени свидетельствует об общности их этиологических факторов (вирусы, канцерогенные вещества, ионизирующая радиация и т. д.).

4. Характер метаболизма лейкемической ткани, идентичный таковому при опухолях (понижение окислительных процессов, преобладание анаэробного гликолиза, нарушение нуклеопротеидного обмена).

5. Снижение канцеролитических свойств сыворотки крови у больных лейкозами, что наблюдается при злокачественных новообразованиях.

6. Экспериментальное воспроизведение лейкозов канцерогенными веществами. В эксперименте установлено (М. О. Раушенбах), что при введении белым мышам одних и тех же канцерогенных веществ в одних случаях развивалась злокачественная опухоль, в других — лейкоз, а иногда — сочетание того и другого.

Таким образом, общие закономерности развития злокачественных опухолей и лейкозов, аналогичные нарушения обменных процессов, клеточная анаплазия, однотипность наследственных влияний, гормональных нарушений и этиологических факторов — все это свидетельствует о патогенетической общности лейкозов и злокачественных новообразований. Вместе с тем, в отличие от последних, лейкозы характеризуются системностью поражения функционально связанных между собой кроветворных органов, аутохтонным характером развития патологического процесса, отсутствием метастазирования.

Третья теория происхождения лейкоза — системно-пролиферативная — несколько сходная с опухолевой теорией и рассматривает патологический процесс как следствие нарушения деятельности механизмов, регулирующих пролиферацию и созревание элементов крови. Причиной этих нарушений считают различные экзогенные и эндогенные факторы.

К первой группе относят патогенное влияние вирусов (специфический вирус пролиферации), ионизирующую радиацию и др. Для доказательства связи лейкозов с ионизирующей радиацией приводят следующие факты:

1) более частое развитие лейкоза у лиц, подвергающихся длительному облучению вследствие специфики своей профессии (рентгенологи, радиологи и т. д.);

2) повышенная заболеваемость лейкозом среди населения Хиросимы и Нагасаки, подвергшихся взрывам атомных бомб (в 11—18 раз больше, чем в остальных городах Японии);

3) учащение случаев лейкоза у больных, которым применяли рентгено- или радиоизотопную терапию по поводу различных заболеваний.

Ко второй группе — эндогенным факторам, вероятно, можно отнести влияние эндокринных нарушений в организме. Экспериментальными исследованиями установлено, что при введении животным различных лейкозогенных агентов (химических и физических) резко учащается развитие лейкозов в том случае, если у них удалены яички или надпочечники, и, наоборот, процент возникновения лимфом снижается, когда у подопытных животных удалена зубная железа. Доказательством эндокринных

влияний может служить частое развитие острого лейкоза в период полового созревания организма и хронического лимфаденоза — при наступлении климакса.

В происхождении лейкоза большое значение придается также конституциональным особенностям организма, в частности «врожденной генетической предрасположенности» (И. А. Кассирский). Это мнение основывается на случаях «семейного» лейкоза, наблюдаемого, по данным Гуаш (Guasch), в 4,54% случаев (один случай на 220 лейкоемий), и особенно лейкоза, возникающего у однояйцевых близнецов.

В основе патогенеза лейкоза лежит нарушение нуклеопротеидного обмена, возникающее под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов. В настоящее время установлено, что рибонуклеиновая кислота (РНК), содержащаяся главным образом в цитоплазме клеток, играет основную роль в процессах созревания и дифференциации клетки, в то время как дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), входящая преимущественно в структуру ядра, регулирует процессы пролиферации и является носителем наследственных свойств клетки. По-видимому, при лейкозе в результате извращения нуклеопротеидного обмена повышается содержание ДНК, что влечет за собой бурную пролиферацию клеток с одновременной задержкой их созревания. В этом отношении можно согласиться с В. Д. Вышегородцевой, которая полагает, что лейкоз является полиэтиологическим, но в то же время монопатогенетическим заболеванием.

Как видно из вышеизложенного, сущность лейкозов до настоящего времени окончательно не установлена. Однако, независимо от различия взглядов на этиологию и патогенез лейкозов, опухолевая природа их признается большинством авторов.

### **Гистогенез лейкозов**

В основе лейкозов лежит системная гиперплазия и метаплазия кроветворной ткани и элементов активной мезенхимы с последовательным вовлечением в патологический процесс различных органов и систем.

Как указывает И. В. Давыдовский, на первом этапе патологическая гиперплазия наблюдается в тех органах и тканях, которые в нормальных условиях выполняют функцию кроветворения (например, костный мозг при миелолейкозе или лимфоидная ткань при лимфолейкозе). В связи с этим становится понятным, почему при миелолейкозе в первую очередь развивается гипер-



плазия деятельного костного мозга с замещением им жирового костного мозга трубчатых костей, а также с миелоидной метаплазией селезенки и лимфоузлов. В последнем случае лимфатические фолликулы селезенки и лимфоузлов подвергаются атрофии. Селезенка становится поистине органом миелоидного кроветворения. При лимфолейкозе первоначально наблюдается гиперплазия лимфаденоидной ткани в фолликулах селезенки и лимфоузлах за счет атрофии пульпы. Постепенно лимфоидной метаплазии подвергается и костный мозг.

На втором этапе в патологический процесс вовлекаются органы, которым присуща кроветворная функция в период внутриутробного развития плода (печень, зубная железа). И, наконец, на третьем этапе лейкозная метаплазия охватывает ретикуло-гистоцитарную систему, возникая даже в тех органах, которым не свойственна кроветворная функция ни в норме, ни в патологии (легкие, подкожная клетчатка, слизистые оболочки и т. д.). В этом, собственно говоря, и заключается сущность лейкоза с его неуклонно прогрессирующим и необратимым характером развития, в отличие от лейкомоидной реакции, характеризующейся реактивной гиперплазией и образованием очагов патологического кроветворения (метаплазией) только в кроветворных органах.

Однако столь закономерная последовательность развития и локализации лейкоэмических изменений наблюдается только при дифференцированных формах лейкоза (миелолейкоз, лимфолейкоз) в противоположность малодифференцированным лейкозам (гемоцитобластоз, ретикулез), при которых патологический процесс с самого начала носит генерализованный характер.

Источником развития кроветворных элементов при лейкозах является малая лимфоидно-ретикулярная клетка, располагающаяся преимущественно в адвентиции сосудов. По выражению И. В. Давыдовского, «сосуды при лейкозах становятся не столько кровеносными, сколько кроветворными». Безудержная пролиферация ретикулярных элементов сосудистой стенки с нарушением дальнейшей их дифференциации в кроветворные клетки (что в наибольшей степени выражено при острых лейкозах) приводит к глубоким нарушениям кроветворения. Это выражается прежде всего в патологической регенерации клеток крови — появлении недифференцированных элементов: гемоцитобластов (при остром лейкозе) или незрелых элементов лейкобластического ряда (при хронических лейкозах). Вследствие односторонней направленности гематопозеза происходит угнетение других ростков кроветворения — развивается анемия и тромбоцитопения. Иначе

говоря, сущность лейкоза сводится не только к расширению плацдарма кроветворения (за счет системной гиперплазии кроветворной ткани и развития внекостномозгового кроветворения в различных органах), но и к качественному извращению самой кроветворной функции.

### Классификация лейкозов

Существует несколько классификаций лейкозов, основанных на клинико-морфологическом принципе заболевания. Из них наиболее распространенной в настоящее время является классификация, предложенная Х. Х. Владосом и Н. А. Краевским. В ней в первую очередь отражена группа заболеваний, именуемая ретикулезами, в основе которых лежит пролиферация ретикулярных клеток и производных ретикулярного синцития стромы кроветворных органов.

За ретикулезами идут лейкозы — гемоцитобластозы, а затем — миелозы и лимфаденозы.

Классификация лейкозов по Х. Х. Владосу и Н. А. Краевскому

<i>Ретикулезы</i> (трансформированная клетка ретикулярного синцития стромы кроветворных органов — гемоцитобласт)				
Формы ретикулеза с выраженным опухолевым ростом			Ретикулез алейкемический — острый, подострый, затяжной	
<i>Гемоцитобластозы острые и подострые</i> (клетка паренхимы кроветворных органов—гемоцитобласт)				
<i>Миелозы</i>			<i>Лимфаденозы</i>	
Острый ↓ (миело-бласт)	Подострый ↓ (миело-бласт, промиелоцит, миелоцит)	Хронический ↓ алейкемический и лейкемический (миелобласт, незрелые гранулоциты) ↓ обостренный (гемоцитобласт, миелобласт)	Острый ↓ (лимфо-бласт, пролимфоцит)	Хронический ↓ алейкемический и лейкемический (лимфоцит, пролимфоцит) ↓ обостренный (гемоцитобласт, лимфо-бласт, пролимфоцит)

Как видно из данной классификации, ретикулярные элементы не только в норме, но и в патологических случаях могут дифференцироваться в клетки паренхимы кроветворных органов — гемоцитобласты, а также в миелоидные, лимфоидные и эритробластические элементы. Последние являются исходными цитоморфологическими элементами при развитии лейкозов. Таким образом, становится обоснованной и понятной та вариабельность гистоморфогенеза и картины заболевания, которая наблюдается в клинике лейкозов.

Однако в этой классификации не оговорено существование хронических ретикулезозов, которые, несомненно, встречаются в клинической практике. Недостаточно обосновано выделение подострых лейкозов, представляющих по сути дела острые лейкозы с затяжным течением. Ведь общеизвестно, что острота лейкозов определяется не клиническим течением, а характером гистогенеза и морфологического проявления болезни.

К острым лейкозам относятся заболевания, при которых созревание кровяных элементов останавливается на родоначальных — «бластных» — стадиях развития, тогда как при хронических лейкозах дифференциация элементов доходит до зрелых стадий.

И. А. Кассирский предлагает классификацию, охватывающую не только лейкозы, но и все другие системные поражения крови («Клиническая гематология», 1962). В ней он выделяет следующие группы:

I. *Миелопролиферативные процессы*, куда входят хронические формы миелолейкоза, лимфолейкоза, моноцитарного лейкоза и ретикулеза, а также эритремия и остеомиелосклероз.

II. *Острый лейкоз*: гемоцитобластоз, миелобластоз, эритромиелоз (болезнь ди Гульельмо).



Действительный член АМН СССР  
И. А. Кассирский.

III. *Острые и подострые ретикулезы.* В последнюю группу автор включил как лейкоэмическую форму ретикулеза (лейкоз-ретикулез), так и нелейкемические формы: миеломную болезнь, лимфо-(ретикуло)-саркоматоз, лимфогранулематоз и др.

С развитием учения о миелопролиферативных процессах, обоснованного современными патоморфологическими исследованиями (включая данные трепанобиопсии), а также с расширением наших представлений о ретикулезах появилась необходимость в дополнении и некотором исправлении существующих классификаций лейкозов. Это нашло свое отражение в новой схеме классификации лейкозов, разработанной М. С. Дульциным (табл. 3).

Таблица 3

Схема классификации лейкозов по М. С. Дульцину (1965)

Формы с лейкозной инфильтрацией, обусловленной инвазией недифференцированных клеток кроветворения	Формы с лейкозной инфильтрацией, обусловленные анаплазией клеток в ростках кроветворения	
<p>I. Ретикулез:</p> <p>1) диффузный: острый, подострый с преимущественным анемическим компонентом</p> <p>2) с опухолевидными разрастаниями: острый, подострый, хронический (ретикулез, лимфогранулематоз, гигантофолликулярная лимфома)</p> <p>3) парапротеинемический ретикулез: миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема.</p> <p>Переходные формы: ретикулез—гемоцитобластоз, ретикулез—лимфолейкоз, ретикулез—миеломатоз, ретикулез—лимфогранулематоз</p>	<p>II. Гемоцитобластоз: острый, подострый</p> <p>Переходные формы: гемоцитобластоз—ретикулез, гемоцитобластоз—эритромиелоз, гемоцитобластоз—миелолейкоз</p>	<p>I. Миелолейкоз: подострый, хронический. Переходная форма: миелолейкоз—гемоцитобластоз—ретикулез (бластный криз)</p> <p>II. Лимфолейкоз: подострый, хронический. Переходная форма: лимфолейкоз—ретикулез</p> <p>III. Эритремия: хроническая. Переходные формы: эритремия—миелофиброз, эритремия—гемоцитобластоз—ретикулез (бластный криз)</p> <p>IV. Мегакариоцитарный лейкоз (первичная тромбоцитемия): подострый, хронический</p>

В этой классификации представлены ретикулезы, переходные формы острого лейкоза, эритремия, в основе которой, как теперь установлено, лежит миелоидная гиперплазия костного мозга, сопровождающаяся повышенной пролиферацией эритрономбластов и развитием миелоидной метаплазии в селезенке и печени. а также мегакариоцитарный лейкоз, ранее диагностируемый как геморрагическая тромбоцитемия. К сожалению, М. С. Дульцин не включил в группу хронических лейкозов остеомиелосклероз, поскольку он рассматривает его как синдромный процесс. Однако это не исключает существования остеомиелосклероза миелопрлиферативной природы. Необходимости включения последнего в группу хронических лейкозов, на наш взгляд, обоснована тем, что остеомиелофиброз дает разнообразные клинико-гематологические варианты (особенно на ранних этапах заболевания), не укладывающиеся подчас в рамки общеизвестных форм хронического лейкоза, и только в конечных стадиях трансформируется в острый или хронический миелолейкоз. Вряд ли оправдано причисление к лейкозам ретикулобластоматозов и парапротеинемических ретикулезов, несмотря на системно-пролиферативную сущность указанных патологических процессов. Уже из самого определения понятия «лейкоз» очевидно, что в эту группу входят опухолевые заболевания кроветворной системы, характеризующиеся патологической регенерацией клеток крови. А это свойственно только лейкозам-ретикулезам. Следовательно, ретикулез является более широким понятием, чем лейкоз (см. стр. 191).

В соответствии с вышеизложенным мы пользуемся следующей рабочей классификацией лейкозов:

I. Острые лейкозы: а) ретикулез; б) гемоцитобластоз; в) миелолейкоз; г) эритромиелоз; д) лимфолейкоз (у детей).

II. Хронические лейкозы: а) миелолейкоз; б) лимфолейкоз; в) моноцитарный лейкоз и ретикулез; г) эритремия; д) остеомиелосклероз и миелофиброз.

В отношении моноцитарного лейкоза общепринятой точки зрения не существует. В то время как одни авторы (А. И. Абрикосов, М. И. Арикин, Д. Н. Яновский, М. С. Дульцин) рассматривают эту форму как вариант ретикулеза, мы разделяем мнение И. А. Кассирского, допускающего существование истинных моноцитарных лейкозов, наряду с хроническим ретикулезом. На наш взгляд, такое деление оправдывается клинической практикой и вместе с тем подчеркивает гистогенетические особенности этих форм. Если в первом случае монобласт возникает в процессе генеза от индифферентной ретикулярной клетки через гемоцитобласт, то во втором случае монобласт образуется непосредственно из гемоцитобласта (см. рис. 2).

## Острый лейкоз

Клиническая картина. Острый лейкоз встречается преимущественно в молодом возрасте (до 30 лет) и несколько чаще у мужчин. Начальный период его характеризуется либо бессимптомным течением, либо постепенно развивающейся общей слабостью, недомоганием, болями в костях и суставах, субфебрильной температурой. Лишь спустя несколько недель появляются характерные признаки болезни. В других случаях заболевание возникает внезапно по типу острого сепсиса, проявляющегося ангиной, геморрагическим диатезом, а иногда — увеличением лимфатических узлов. В дальнейшем острый лейкоз развивается бурными темпами с быстрым нарастанием основных симптомов — прогрессирующей анемии, развернутой картины геморрагического диатеза, изнуряющей лихорадки и язвенно-некротических процессов в полости рта и зева. Характерная для начального периода катаральная ангина очень быстро переходит в некротическую, появляется язвенный стоматит, иногда воспалительно-некротический процесс распространяется на слизистую твердого и мягкого неба, надгортанник и даже трахею. В развитии некрозов основное значение придается понижению защитной функции организма, хотя не исключается также влияние метаболитов и стероидных гормонов, особенно при длительном их применении. Больных беспокоят боли в костях и суставах, а иногда зубные боли, возникающие вследствие поднадкостничной лейкемической инфильтрации.

При объективном исследовании больного обращает внимание бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Геморрагические проявления у большинства больных носят

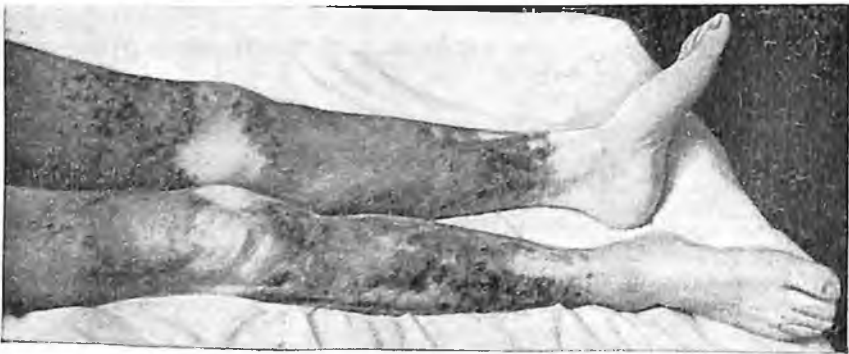


Рис. 30. Острый лейкоз. Сливная геморрагическая сыпь.



Рис. 31. Острый лейкоз. Обширные субконъюнктивальные кровоизлияния обоих глаз.

характер обширных кровоизлияний в кожу и подкожную клетчатку (рис. 30) или профузных кровотечений из слизистых оболочек. Возможны также субконъюнктивальные кровоизлияния в сетчатку глаза и головной мозг (рис. 31). Реже наблюдаются точечные геморрагии на коже и слизистых оболочках. В возникновении геморрагического диатеза основная роль принадлежит тромбоцитопении. Имеет значение поражение сосудистой стенки, обусловленное лейкоемической инфильтрацией последней, дефицит ретикулопроагулянтов и повышение фибринолитической активности крови.

Вследствие глубоких дистрофических изменений в миокарде сердце увеличено в размерах, тоны глухие, систолический шум на всех отверстиях сердца, пульс частый и малый, артериальное давление резко снижено. На электрокардиограмме обнаруживаются признаки очагового поражения миокарда. Иногда развивается сухой или экссудативный перикардит. Со стороны органов дыхания наблюдаются пневмония (на фоне которой возможно грибковое поражение — кандидамикоз), очаги некроза или лейкоемической инфильтрации в легочной паренхиме. Легочные поражения часто осложняются экссудативным плевритом или развитием в полости плевры трансудата, возникающего вследствие сдавления путей оттока увеличенными лимфоузлами. В исключительных случаях развитие плеврита может быть связано с лейкозной инфильтрацией плевры. Клинически подобные формы характеризуются упорным течением, наличием геморрагического выпота, быстрым накоплением его после повторных пункций, сочетанием плеврита с перикардитом, увеличенными прикорневыми или медиастинальными лимфоузлами, а также лейкозной инфи-



Рис. 32. Хлорома. Орбитальные опухоли (Forkner).

трацией в легких. На фоне лейкозного процесса может развиваться туберкулез (в виде первичного комплекса или обострения фиброзно-очагового процесса), который принимает иногда диссеминированный характер.

Возможны изменения со стороны других органов в виде токсического раздражения почек, функциональных нарушений печени, желудочно-кишечных расстройств, различного рода нарушений со стороны нервной системы и т. п. Развитие последних связывают с геморрагиями, острым набуханием и отеком мозга, демиелинизацией черепно- и спинномозговых нервов, реже — лейкоэмической инфильтрацией мягкой мозговой оболочки, мозговой ткани и нервов. При остром лейкозе неврологическая симптоматика весьма вариабельна и проявляется астено-вегетатив-

ным синдромом, пирамидной недостаточностью, менингеальным синдромом и, наконец, поражением черепно-мозговых нервов.

В связи с развитием субпериостальных лейкоэмических инфильтратов появляется болезненность в костях при поколачивании, особенно в грудине (симптом стерналигии). Увеличение селезенки, печени и лимфоузлов, обусловленное лейкоэмической метаплазией, в начальных стадиях острого лейкоза незначительно и непостоянно, так как степень развития метаплазии в органах, по нашим наблюдениям, зависит от продолжительности течения патологического процесса. Только в более поздних стадиях, в особенности при затяжном течении лейкоэмического процесса, отмечается выраженная гепато-спленомегалия. На ощупь вышеуказанные органы плотны и безболезненны.

Однако наблюдаются опухолевидные формы острого лейкоза (примерно до 10% всех случаев), которые с самых ранних стадий заболевания характеризуются резким разрастанием лейкоэмических очагов в различных органах: лимфатических узлах, особенно средостения, в легких, околоушной железе, коже (лейкозные фунгоиды), в ретробульбарной клетчатке глаза, например, при хлоролейкозе (рис. 32) и т. д., что иногда служит поводом к ошибочной диагностике злокачественного новообразования.



В этом отношении весьма иллюстративным является следующее наблюдение.

Больной Л., 54 лет, направлен в онкостационар в апреле 1950 г. с предположительным диагнозом «рак желудка». Заболевание началось около 2 месяцев тому назад — появились боли и чувство тяжести в подложечной области после приема пищи, ухудшение аппетита, похудание, повышение температуры и общая слабость.

При поступлении: общее состояние больного тяжелое, температура — 39°. Шейные, подмышечные и паховые лимфоузлы увеличены, на ощупь плотные, подвижные и безболезненные. Живот увеличен вследствие находящейся в нем жидкости. В эпигастральной области пальпируется огромная опухоль, состоящая как бы из трех спаянных между собой плотных узлов. При исследовании желудочного содержимого установлена ахилия (свободная соляная кислота — 0). Рентгенологическое исследование желудка не удалось произвести из-за тяжелого состояния больного.

Диагноз рака желудка казался весьма вероятным. Однако при анализе крови был обнаружен резкий гиперлейкоцитоз (245 000 в 1 мм<sup>3</sup>) за счет увеличения гемоцитобластов (34—77%). В пунктате костного мозга выявлена лейкемическая метаплазия, характерная для острого лейкоза. Количество «бластных» элементов (гемоцитобластов и миелобластов) составляло 86%.

Через 3 дня после поступления в больницу больной скончался.

Клинический диагноз: острый лейкоз — гемоцитобластоз.

На секции обнаружены опухолевидные разрастания различной величины (от нескольких миллиметров до 5—6 см и более) во многих органах — в пилорическом отделе желудка, тонком кишечнике и его брыжейке, в печени, селезенке, миокарде и эпикарде, мягкой мозговой оболочке и веществе мозга и т. д. Но особенно массивные опухолевые разрастания пронизывали большой сальник, превратив его в огромный плотный конгломерат.

При гистологическом исследовании установлена лейкемическая инфильтрация костного мозга и обнаруженных опухолевидных разрастаний в органах.

В данном случае диагноз установлен прижизненно. Однако в дифференциальной диагностике опухолевидных форм острого лейкоза следует иметь в виду метастазы рака в костный мозг, симулирующие иногда острую лейкомию, а также сочетание лейкоза со злокачественными новообразованиями. Дифференциальная диагностика с метастазирующим раком основывается на изучении пунктата костного мозга (гиперплазия костного мозга, чрезвычайно большое содержание в нем гемоцитобластов, отсутствие раковых клеток). Что касается возможной комбинации рака внутренних органов с лейкозом, то мы неоднократно обращали внимание на тот факт, что в случаях так называемых сарколейкозов недифференцированные элементы — гемоцитобласты — располагаются в мазке крови не диффузно, а в виде отдельных островков. Это указывает на очаговую метаплазию и наблюдается обычно при лейкозах, протекающих с опухолевидными разрастаниями в органах.

Разновидностью опухолевой формы острого лейкоза является хлоролейкоз, для которого характерна зеленоватая окраска лейкоцитарных инфильтратов органов и тканей (от греческого слова *chloros* — зеленый). Природа зеленого пигмента до сих пор еще не установлена.

Различают два клинических варианта данного заболевания — опухолевидный (по прежней терминологии «хлором») и диффузный. Первый сопровождается образованием узловатых разрастаний различной локализации (в плоских костях, различных внутренних органах, в эпидуральной клетчатке), тогда как для диффузной формы характерно зеленое окрашивание костного мозга и ряда других органов. Указанная форма лейкоза чаще встречается в молодом возрасте, преимущественно у мужчин, отличается быстрым и тяжелым течением, как правило, резистентностью к проводимой терапии. По литературным данным, прижизненная диагностика хлоролейкоза возможна при наличии опухолевых разрастаний, исходящих из периоста различных костей, либо при обнаружении зеленого оттенка мазков крови, пунктатов костного мозга и лимфатических узлов. Однако, на наш взгляд, практически это маловероятно. При морфологическом исследовании крови обращает внимание выраженная аноплазия клеточных элементов с наличием в цитоплазме клеток зернистости вишневого цвета, придающей им подчас сходство с промиелоцитами.

В зависимости от преобладания в клинической картине отдельных симптомов заболевания выделяют несколько клинических вариантов острого лейкоза — анемический, некротический, геморрагический, опухолевидный и смешанный. Однако такое деление весьма условно, так как в подавляющем большинстве случаев рано или поздно клинические проявления становятся многообразными и больные погибают при развернутой картине лейкоза.

Конечные стадии болезни характеризуются прогрессирующим основными симптомами заболевания, в частности анемии, которая в течение очень короткого промежутка времени достигает чрезвычайно высокой степени. На местах кровоизлияний в связи с глубоким нарушением трофики возникают некрозы, осложняющиеся вторичной инфекцией. Неуклонно прогрессируют септицемия и общая интоксикация организма. В этом периоде заболевания температура резко повышается до 39—40°, опережая нередко появление других симптомов, характерных для конечного периода, — резкой слабости, адинамии, нарушений деятель-

ности желудочно-кишечного тракта, упадка сердечно-сосудистой деятельности.

Картина крови при острых лейкозах характеризуется следующими признаками:

1. Появлением в лейкограмме недифференцированных клеточных элементов (гемоцитобластов, миелобластов, ретикулярных клеток и др.), составляющих основную массу клеток.

2. Наличием так называемого лейкомиического провала (*hiatus leucaemicus*), выражающегося в отсутствии промежуточных форм между недифференцированными клетками (гемоцитобластами) и зрелыми нейтрофилами в связи с прекращением созревания кровяных элементов на стадии материнской кровяной клетки.

3. Отсутствием в лейкоцитарной формуле эозинофилов и базофилов, что при учете лейкомиического провала позволяет дифференцировать острый лейкоз от хронического миелолейкоза, которому свойственна так называемая эозинофильно-базофильная ассоциация и сохранение перехода от «бластных» элементов к зрелым нейтрофилам, то есть наличие миелоцитов, метамиелоцитов и др.

4. Резко выраженной анемией, являющейся своего рода барометром тяжести течения лейкомиического процесса, и тромбоцитопенией (часто ниже критического уровня), развитие которых связано с пролиферацией недифференцированных элементов, утративших способность к созреванию. Анемия достигает обычно крайних степеней — содержание Hb падает до 20—30%, а количество эритроцитов — до 1—1,5 млн. в 1 мм<sup>3</sup>.

Общее количество лейкоцитов при остром лейкозе колеблется в больших пределах — от лейкопенических цифр до 200 000—300 000 и более в 1 мм<sup>3</sup> крови.

Считают, что лейкопенические формы лейкоза обусловлены наличием в крови антилейкоцитарных аутоантител. Наряду с этим лейкопения наблюдается при острых ретикулезях, при сочетании острого лейкоза с туберкулезной инфекцией (рис. 33), которая оказывает угнетающее действие на лейкопоэз вплоть до полного регрессирования морфологических признаков лейкоза; наконец, возможна трансформация гиперпластического процесса в аплазию в результате длительного лечения антимаетаболитами и стероидными гормонами, когда вследствие непрерывного обмена и гибели лейкоцитов наступает истощение костномозгового кроветворения.

Клинико-гематологические варианты острого лейкоза. Различают следующие формы острого лейкоза:



Рис. 33. Рентгенограмма легких у больного с острым лейкопеническим лейкозом. Картина диссеминированного туберкулеза.

- 1) острый ретикулез;
- 2) острый гемоцитобластный лейкоз;
- 3) острый миелоз;
- 4) острый эритролейкоз (эритромиелоз);
- 5) острый лимфаденоз.

Острый *гемоцитобластный лейкоз* характеризуется нарушением созревания кровяных элементов на стадии основной материнской клетки — гемоцитобласта. Последний нередко имеет атипичную форму с полиморфным ядром, внешне напоминающим ядро моноцита, — это так называемый парагемоцитобласт. В отличие от моноцита, протоплазма его небесно-голубого цвета.

структура ядра нежно-сетчатая с наличием ядрышек (рис. 34).

При острых гемоцитобластных лейкозах в периферической крови часто появляются микрогемоцитобласты, нередко ошибочно принимаемые за лимфоциты, особенно при окраске крови по Романовскому — Гимза. Сложность дифференцировки их от лимфоцитов связана с тем, что, в отличие от типичных гемоцитобластов, ядро которых нежно-петлистое, светлое, микрогемоцитобласт содержит ядро, богатое базихроматином, вследствие чего оно представляется темным, компактным, похожим на ядро лимфоцита. Свершенно ступенчаты у микрогемоцитобласта и другие морфологические черты. В подобных случаях абсолютное увеличение количества «лимфоцитов» должно навести на мысль о необходимости дифференциации их с микрогемоцитобластами. Последняя осуществляется путем тщательного качественного изучения мазка, применения микрохимических реакций и исследования костномозгового пунктата.

Следующей формой острого лейкоза является *острый миелоз*. Это более дифференцированная форма лейкоза, характеризующаяся наличием миелобластов в периферической крови и пунктате костного мозга. В клинике заболевание часто проявляется симптомами анемии и вследствие затяжного течения сопровож-

дается выраженными признаками системной метаплазии по органам.

*Острый лимфолейкоз* встречается главным образом в педиатрической практике. В настоящее время большинство острых лейкозов у детей относят к лимфобластным. Основанием для его диагноза могут служить характерные морфологические признаки лимфобластов — наличие в ядрах одного-двух крупных ядрышек и часто — околядерного про-

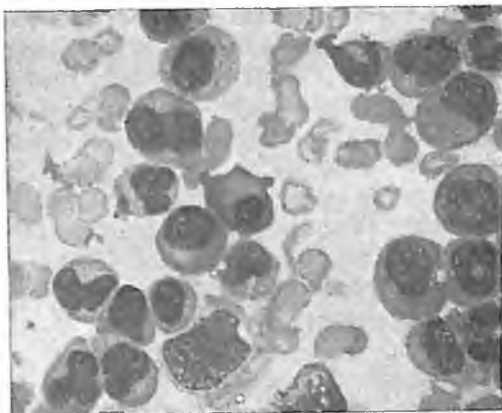


Рис. 34. Периферическая кровь при остром лейкозе. В поле зрения парамиелобласты.

светления. Помимо этого, при остром лимфолейкозе наблюдаются длительные ремиссии под влиянием массивной кортикостероидной терапии. Однако некоторые авторы отрицают существование острого лимфолейкоза у взрослых, полагая, что в этих случаях за острый лимфолейкоз ошибочно принимают обострение хронического лимфаденоза или острый ретикулез, характеризующийся увеличением лимфатических узлов и селезенки, а также лимфоретикулярным клеточным составом костного мозга и периферической крови.

*Эритромиелоз* в литературе упоминается под названием синдрома ди Гульельмо; представляет собой редко встречающуюся форму острого лейкоза, при котором в лейкоэмический процесс вовлечен преимущественно красный росток. Заболевание характеризуется подострым течением, тяжелой прогрессирующей анемией, появлением в периферической крови незрелых ядросодержащих клеток эритроидного ряда и выраженной гепато-сплено-мегалией.

В костном мозгу, помимо гемоцитобластов, обнаруживается большое количество эритробластов. Однако наряду с типичной формой эритромиелоза, ничем не отличающейся от обычной клиники острого лейкоза, в настоящее время описаны атипичные варианты заболевания соответственно клиническим и гематологическим проявлениям его. В связи с этим Г. А. Листенгартен выделяет по синдромному признаку такие формы: сплено-мегалический, гепатомегалический, геморрагический и гемолитический

эритромиелоз; в зависимости от гематологических проявлений — лейко-эритробластический вариант, характеризующийся сочетанием эритробластоза с лейкоэмическими изменениями в крови; эритробластический — в виде изолированной эритробластемии; анемический, протекающий нередко с пернициозноанемической картиной крови; и, наконец, лейкопенический, симулирующий в клинике парциальную гипопластическую анемию (по прежней терминологии — «ахрестическая» анемия). Однако деление эритромиелоза на отдельные формы носит сугубо условный характер, поскольку на поздних этапах болезни часто происходит трансформация эритробластического кроветворения в гемоцитобластоз.

Скорее всего, эритромиелоз является лишь определенной фазой лейкоэмического процесса. Характерной особенностью эритромиелоза, в отличие от других форм острого лейкоза, является малая эффективность применяемых кортикостероидных гормонов и пуринола.

Дифференциальную диагностику эритромиелоза следует проводить с приобретенной гемолитической анемией, парциальной гипопластической анемией, болезнью Аддисон — Бирмера, метастазами рака в костный мозг и реже — с остеомиелосклерозом.

В отличие от гемолитической анемии, при эритромиелозе не наблюдается гематологической ремиссии и лечебного эффекта от кортикостероидных гормонов, а также высокого ретикулоцитоза, свойственного гемолитической анемии; проба Кумбса выпадает отрицательной; в лейкограмме и пунктате костного мозга обнаруживается повышенное содержание «бластных» элементов.

Отличительными признаками эритромиелоза от пернициозной анемии являются, во-первых, отсутствие терапевтического эффекта от применения витамина В<sub>12</sub>, содержание которого в крови у больных эритромиелозом обычно повышено (Ю. Л. Милевская), тогда как при пернициозной анемии оно резко понижено; во-вторых, наличие сочетанного лейкоэмического поражения эритроидного и гранулярного ростков костного мозга в противоположность пернициозной анемии, где лейкоэмические изменения костного мозга отсутствуют.

Больная К., 38 лет, поступила в терапевтическое отделение 24/XII 1956 г. с жалобами на головную боль, шум в ушах, общую слабость. В августе 1955 г. у больной впервые появилась зубная боль, в связи с чем ей поочередно удалили четыре зуба; это привело к обильному кровотечению и последующему развитию прогрессирующей анемии.

При поступлении: кожные покровы и видимые слизистые резко бледны. Лимфатические узлы не прощупываются. Левая граница сердца умеренно сме-

шена, на всех отверстиях выслушивается систолический шум, пульс — 100 ударов в минуту. В легких без особенностей. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не прощупываются, перкуторно не увеличены. Температура субфебрильная (37—37,3°).

Исследование крови от 27/XII: Hb — 17%, эр.— 900 000, л.— 9450, э.— 14%, п.— 5%, с.— 13%, лимф.— 63%, нормобласты — 12 : 100, мегалобласты — 2 : 100.

По поводу «пернициозной анемии» назначены камполон, витамин В<sub>12</sub> и трансфузия эритроцитной массы.

В последующем периоде анемия протекала по типу гиперхромной с цветным показателем в пределах 1,0—1,8, с ясно выраженным макроанизоцитозом (средний диаметр эритроцитов — 12 м) и нормобластозом (2—17 : 100). Однако при тщательном просмотре мазков крови, окрашенных по Паппенгейму, удалось некоторые «лимфоциты» расценить как микромиелобласты. В пунктате костного мозга, помимо выраженного эритробластоза (36%), обнаружено до 55% бластных форм (гемоцитобластов и миелобластов). Изучение костного мозга дало нам возможность установить острый эритромиелоз, протекающий с пернициозоподобной анемией. Диагноз подтвержден на секции.

Появляющиеся в периферической крови при эритромиелозе мегалобластоидные элементы отличаются от мегалобластов у больных пернициозной анемией как по структуре ядра, содержащего ядрышки и напоминающего ядро миелобласта, так и по наличию диспропорции в созревании ядра и цитоплазмы (это своего рода малигнизированные клетки).

В отличие от эритромиелоза для парциальной гипопластической анемии, протекающей с эритробластической реакцией костного мозга, не характерны лейкоэмические сдвиги в костномозговом пунктате, высокий нормобластоз в периферической крови, а также увеличение селезенки.

Диагноз метастазов рака в костный мозг исключается на основании рентгенологического исследования костного скелета и данных стернального пунктата, в котором при метастазах рака, как правило, обнаруживаются опухолевые клетки.

Весьма сходны клинические проявления эритромиелоза и лейкоэритробластической формы остеомиелосклероза (гепатоспленомегалия, анемия, периферический нормобластоз). Последний в отличие от эритромиелоза характеризуется более длительным течением (несколько лет), часто гипертромбоцитозом и скудным содержанием клеточных элементов в пунктате костного мозга, в то время как при эритромиелозе резко выражена клеточная пролиферация за счет «бластных» форм.

*Лейкозы-ретикулезы.* Своеобразие клинических и морфологических проявлений лейкоза-ретикулеза определяется следующими гистогенетическими особенностями процесса:

1) разрастанием ретикулярной ткани различных органов, включая кроветворную систему, которое в одних случаях носит

диффузный, более или менее генерализованный характер, в других — ограничивается пределами костного мозга;

2) угнетением собственно гематопоэтической функции, вследствие остановки дифференциации ретикулярных клеток в кроветворные элементы, с развитием нередко симптоматической формы гипопластического состояния;

3) часто задержкой выхода ретикулярных клеток и их производных в периферическую кровь вследствие развития межклеточных ретикулярных связей. В соответствии с этим выделяют две формы лейкоза-ретикулеза: лейкемическую, сопровождающуюся появлением большого количества ретикулярных клеток в периферической крови, и алейкемическую, характеризующуюся задержкой выхода ретикулярных или гистоцитарных элементов на периферию, несмотря на ретикулярную метаплазию костного мозга и других органов.

Лейкемический ретикулез не представляет особых затруднений в диагностике, проявляясь обычно клиникой острого лейкоза и наличием в периферической крови ретикулярных элементов различных вариаций, среди которых встречаются малые и большие лимфоидно-ретикулярные клетки. Эти клетки отростчатой формы, величиной с лимфоцит, или более крупные с неправильной причудливой формой ядра, сохраняющего тонкую сетчатую структуру, с наличием в части случаев ядрышек. В голубой или синеватой цитоплазме то овальной, то вытянутой формы имеются мелкие азурофильные гранулы (рис. 35). По своей морфологии лимфоидно-ретикулярные клетки не имеют ничего общего с парамиелобластами, которые прежде ошибочно причисляли к так называемой моноцитарной лейкемии (см. рис. 34). Миелогенное происхождение моноцитов, как указывает И. А. Кассирский, в настоящее время не признается, потому нет оснований особо выделять миелогенную моноцитарную форму острого лейкоза в противоположность острой моноцитарной гистогенной лейкемии, представляющей собой истинный лейкемический ретикулез.

В клинике наибольшие затруднения вызывает диагностика алейкемического лейкоза-ретикулеза. На основании литературных данных и собственных наблюдений мы выделяем два клинических варианта его:

1. Генерализованный, характеризующийся диффузной ретикулярной метаплазией костного мозга, лимфоузлов, селезенки и печени (Г. В. Осеченская дает следующее определение его: «ретикулез, протекающий преимущественно с опухолевыми разрастаниями»).



2. Костномозговой, проявляющийся обычно анемией, лихорадкой, иногда геморрагическим диатезом (без видимого увеличения селезенки и печени), а в исключительно редких случаях — вторичным вовлечением в патологический процесс костной системы. Последние формы известны в литературе как остеомиелоретикулез Рора, или ретикуломиеломатоз.

В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Больная К., 52 лет, поступила в клинику 20/IX 1955 г. с жалобами на общую слабость и тупые боли в области левого подреберья. Считает себя больной около года, в течение которого постепенно ухудшалось общее состояние, прогрессировали слабость и анорексия.

Объективно: больная удовлетворительного питания, кожа и видимые слизистые бледны; в правой надключичной области прощупываются лимфоузлы в виде конгломерата (отдельные — величиной с куриное яйцо), не спаянные с кожей и безболезненные. Рентгенологически выявлено увеличение бронхоплевральных и паратрахеальных лимфоузлов. Со стороны сердца и легких изменений не выявлено. Живот мягкий. Печень — у края реберной дуги, болезненная и плотна на ощупь. Селезенка выступает из подреберья на 10 см, плотная и болезненная. Температура субфебрильная.

Анализ крови: Hb — 10,6 г%, эр. — 3 380 000, л. — 3500, э. — 1%, п. — 5%, с. — 55%, лимф. — 35%, мон. — 4%.

20/IX произведена пункция грудной; в пунктате костного мозга обнаружено большое количество ретикулярных клеток, часть которых сходна с мелкими клетками Березовского — Штернберга мелкой генерации.

В последующем появился сухой кашель, одышка при незначительной физической нагрузке, временами астматического характера. 1/IV последовала смерть от асфиксии, обусловленной компрессией бронхов увеличенными лимфоузлами.

Клинический диагноз: лимфогранулематоз.

Патологоанатомический диагноз: лимфогранулематоз, трудно дифференцируемый от ретикуло-эндотелиоза, с поражением надключичных, медиастинальных, трахеобронхиальных и паравертебральных лимфоузлов. Компрессия конгломератами лимфоузлов главных бронхов со стенозом их. Крупно- и мелкоузловое разрастание новообразованной ткани в легких с распадом; гнойный бронхит, бронхоэктазы и пневмосклероз. Гепатомегалия (2890 г). Спленомегалия (2770 г). Мелкоочаговая катаральная пневмония.

При патогистологическом исследовании обнаружена диффузная ретикулярная метаплазия селезенки, печени, лимфоузлов и легких.

В данном случае заболевание при жизни неправильно диагностировалось как лимфогранулематоз на основании обнаружения клеток Березовского — Штернберга в стернальном пунктате. В литературе также описаны случаи, когда при распространении лимфогранулематозного процесса в грудину в стернальном пунктате удавалось находить клетки Березовского — Штернберга, в чем мы неоднократно убеждались на практике. Однако следует помнить, что основным условием для диагностики лимфогранулематоза является нахождение не отдельных элементов типа

Березовского — Штернберга, а типичной гранулемы с характерным клеточным полиморфизмом и наличием гигантских клеток. В указанном случае в пунктате обнаружено лишь повышенное количество ретикулярных клеток, находящихся в различной стадии развития, что полностью соответствовало гистологической картине отдельных органов (селезенки, печени и лимфоузлов). В клинике эта форма ретикулеза до сих пор ошибочно расценивается как лимфогранулематоз, хотя существенно отличается от него упорно прогрессирующим течением, без периодов клинической ремиссии, однообразным клеточным составом гиперплазированных лимфатических узлов, наличием в периферической крови, особенно в пунктате костного мозга, большого количества ретикулярных элементов.

К сожалению, и патологоанатомы до сих пор причисляют подобные формы лейкоза-ретикулеза к «атипическому (в гистологическом отношении) лимфогранулематозу», характеризующемуся гиперпластическими изменениями ретикуло-эндотелия при отсутствии в органах продуктивно-воспалительных процессов, типичных для «классических» форм лимфогранулематоза. В свете современного учения о ретикулезах, а также применения новейших методов их патогистологического подтверждения (в частности, импрегнации серебром ретикулиновой стромы), подобные «атипические формы лимфогранулематоза» подлежат критической оценке, поскольку в таких случаях чаще всего имеет место ретикулосаркома или алейкемический ретикулез.

Заслуживают специального освещения костномозговые варианты ретикулеза.

I. Больной К., 27 лет, поступил в терапевтическое отделение 8/VII 1957 г. с жалобами на головные боли, высокую температуру, периодические ознобы и увеличение шейных лимфатических узлов слева.

Заболел в конце мая, когда после переохлаждения появился озноб и постоянная высокая температура (до 40°).

При поступлении: состояние больного средней тяжести, температура — 39,6°. Прощупываются лимфоузлы шеи слева и надключичные, величиной с грецкий орех и фасоль, не спаянные с подлежащей тканью и безболезненные. Со стороны сердца и легких без особенностей. Живот мягкий и безболезненный. Печень и селезенка не прощупываются.

Анализ крови: Нб — 10—6 г%, эр. — 3 000 000, л. — 7800—1800, э. — 2%, п. — 4%, с. — 58%, лимф. — 36%.

Состояние больного прогрессивно ухудшается. Нарастают анемизация и лейкопения. Температура высокая (39—40,3°), с небольшими ремиссиями в 3—4 дня (рис. 36).

С 23/VIII признаки менингоэнцефалита.

Высокая температура, септическое состояние, отсутствие температурной ремиссии, прогрессивное ухудшение в клиническом течении, нарастающие ане-



Состояние больного по-прежнему тяжелое, беспокоят резкие боли в костях, ознобы, высокая температура; при исследовании крови отмечается нарастающая панцитопения с переходящей умеренной лейкомоидной реакцией (за счет единичных ретикулярных клеток и миелобластов).

При патогистологическом исследовании участка подкожной клетчатки с сосудами и лимфатическими узлами отмечается изменение рисунка последнего благодаря пролиферации ретикулярных волокон в склероз. В пунктате костного мозга обнаружена обильная и однотипная пролиферация за счет ретикулярных и лимфоидно-ретикулярных клеток (рис. 38).

Больной направлен для дальнейшего обследования в Центральный институт переливания крови, где был поставлен окончательный диагноз: подострый алейкемический ретикулез, протекающий с гипорегенераторной анемией.

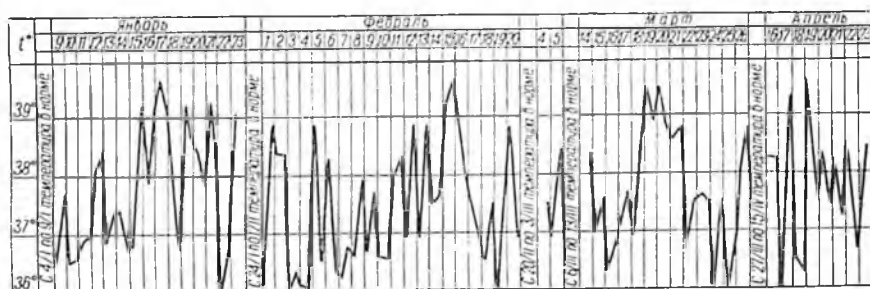


Рис. 37. Температурная кривая при подостром ретикулезе у больного П.

Острое начало, картина сепсиса с высокой температурой ремитирующего характера на фоне лейкопении и переходящей лейкомоидной реакции были подозрительны для висцеральной формы лимфогранулематоза или хронического сепсиса. Менее всего можно было думать об обычном остром лейкозе, так как наблюдающаяся умеренная лейкомоидная реакция на девятом месяце заболевания сменилась панцитопенией. В отличие от истинной апластической анемии, обращало внимание несоответствие между тяжестью клинического течения заболевания (септическое состояние, высокая температура ремитирующего характера) и незначительными изменениями периферической крови (отсутствие алейкии), а также резкая болезненность костей с самого начала болезни. Последнее обстоятельство наводило на мысль о системном поражении кровяной ткани и необходимости производства стерильной пункции, на основании которой и был установлен диагноз алейкемического ретикулеза. Прижизненной диагностике способствовала также гистологическая картина биопсированного лимфатического узла — диффузная гиперплазия ретикулярных клеток синусов со вторичной атрофией фолликулов. В данном

случае в клинической картине доминировали мучительные боли в костях, что, по-видимому, было обусловлено опухолевыми разрастаниями ретикулярных клеток в костном мозгу (см. рис. 38, 39) и как следствие этого вторичным вовлечением в патологический процесс костной системы.

Приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что в случаях, близких по клинической картине к висцеральному лимфогранулематозу или сепсису и протекающих с выраженным анемическим синдромом, не исключается наличие ретикулеза. По нашему мнению, понятие «атипичический сепсис» (в смысле отсутствия характерной реакции со стороны кроветворения) оказалось «вместилищем» самых разнообразных патологических процессов и особенно таких, как узелковый периаартерит, системная красная волчанка, ретикулез, туберкулезный сепсис. Для правильной трактовки подобных случаев необходимо всестороннее тщательное исследование больного, включая в обязательном порядке цитологическое исследование костномозгового пунктата, в котором в случаях ретикулеза обнаруживается лейкоэмическая метаплазия.

Как уже указывалось, пролиферация ретикулярных клеток костного мозга и нарушение их дифференциации в кроветворные элементы приводят к развитию прогрессирующей гранулоцитопении, анемии и тромбоцитопении, то есть симптоматической формы гипопластической анемии. В то же время ретикулярные клетки, находясь в тесной синцитиальной связи (рис. 39), либо совсем не поступают на периферию, либо в отдельных случаях появляются в незначительном количестве. Возникает явное несоответствие между картиной костного мозга с выраженной ретикулярной метаплазией и изменениями крови типа панцитопении.

Подобные формы лейкопенического ретикулеза, протекающего без выраженных опухолевидных разрастаний, известны в литературе под названием «псевдоапластический лейкоз» (И. А. Касирский).

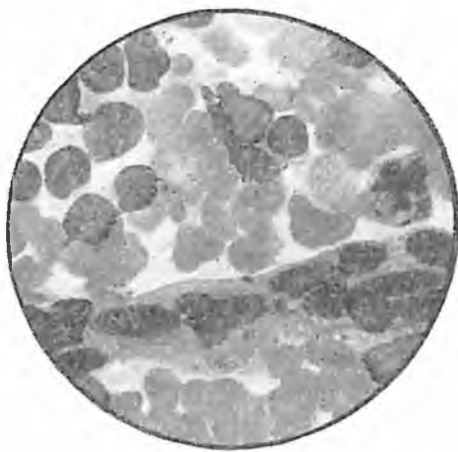


Рис. 39. Пунктат костного мозга при ретикулезе. Синцитиальное расположение ретикулярных клеток (иммерсия).

В табл. 4 представлена картина крови у трех наблюдавшихся нами больных с псевдоапластической формой ретикулеза, диагноз которого подтвержден на основании прижизненного изучения костномозгового пунктата в сопоставлении с данными секции, включающими патогистологическое исследование ретикулиновой стромы кроветворных органов методом импрегнации серебром (рис. 40, 41, 42).

Больная П., 32 лет, поступила в гинекологическое отделение 6/II 1952 г. с подозрением на неполный септический аборт, с жалобами на маточное кровотечение, боли в деснах, высокую температуру. Считает себя больной с 24 I этого же года, когда появились боли в горле при глотании, высокая температура (38°), а в последующие дни — обильное и непрекращающееся маточное кровотечение.

Кожные покровы и видимые слизистые бледны. На коже туловища — мелкая петехиальная сыпь. Десны разрыхлены, зев без изменений. Сердце не увеличено, тоны приглушены, на верхушке — систолический шум. В легких без особенностей. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не прощупываются, перкуторно не увеличены. Температура на фебрильных цифрах.

Картина крови представлена в табл. 4.

Вначале был заподозрен неполный септический аборт, в связи с чем назначили пенициллин (600 000 ЕД в сутки) и питуитрин (по 1 мл), а 8/II была перелита кровь (100 мл).

Таблица 4

Периферическая кровь при анемической (псевдоапластической) форме ретикулеза

Больной	Период исследования	Картина крови								
		Hb в %	эритроциты	лейкоциты	Лейкограмма					
					гемоцитобласты	папочкоядерные	сегментоядерные нейтрофилы	лимфоциты	моноциты	тромбоциты
П.	При поступлении . . .	30	1 600 000	2000	—	1	66	22	1	27 200
	Перед смертью . . .	14	900 000	1950	—	—	—	—	—	—
П.	При поступлении . . .	26	1 340 000	1900	—	—	3	32	—	12 600
	Перед смертью . . .	7	730 000	800	—	—	10	28	4	—
Я.	При поступлении . . .	32	1 670 000	800	6	3	13	75	—	34 800
	Перед смертью . . .	22	1 130 000	1050	17	—	3	65	—	10 200

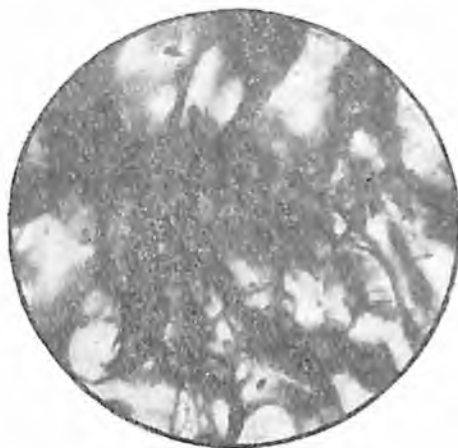


Рис. 40. Ретикулиновая сеть костного мозга при псевдоапластической форме ретикулеза (импрегнация серебром по Футу). Значительное количество ретикулиновых волокон, резко набухших и утолщенных.

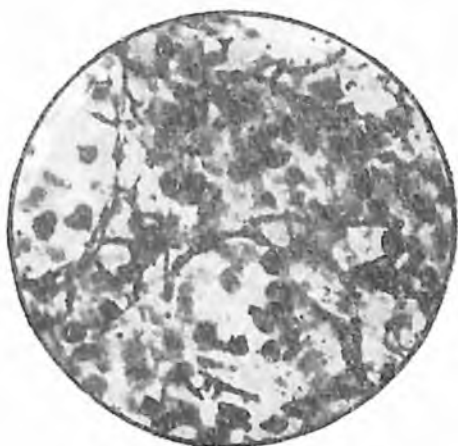


Рис. 41. Ретикулиновая сеть селезенки при псевдоапластической форме ретикулеза (импрегнация серебром по Футу). Ретикулиновые волокна набухшие, утолщенные, четкие. Сеть в фолликулах густая, в пульпе разрыхленная.

12/II выделения резко уменьшились. Данные бимануального исследования: шейка матки цилиндрической формы, наружный зев закрыт, матка нормальных размеров. Заподозрено заболевание кроветворной системы (апластическая анемия? острый лейкопенический лейкоз?), в связи с чем произведена стерильная пункция. В пунктате костного мозга выявлено миелобластов — 13,5%, гемоцитобластов — 1,5%, лимфоидно-ретикулярных клеток — 3—4% (рис. 43), лимфоцитов<sup>1</sup> — 33,5% и резкое сужение красного ростка (эритроидных элементов — 7,5%). Общее количество миелокардиоцитов в 1 мм<sup>3</sup> пунктата — 81 000.

Состояние больной оставалось крайне тяжелым. 16/II больная пала в бессознательное состояние, а 17/II, не приходя в сознание, скончалась.

Клинический диагноз: апластическая анемия (панмиелофтиз). Патолого-анатомический диагноз: острый лейкоз (хлорлейкемия). Некротическая ангина, кровоизлияния во внутренние органы.

Диагноз подтвержден патогистологическим исследованием, во время которого выявлена и характерная для лейкоза-ретикулеза гиперплазия ретикулиновой стромы в костном мозгу и селезенке (рис. 40, 41).

Отсутствие клинических признаков лейкозной метоплазии в органах, выраженная панцитопения с относительным лимфоцитозом послужили поводом для неверной трактовки заболевания. Этому способствовала также недостаточно глубокая оценка

<sup>1</sup> Сюда же вошли, по-видимому, лимфоидно-ретикулярные клетки, трудно дифференцируемые от лимфоцитов.



Рис. 42. Ретикулиновая сеть печени при псевдоапластической форме ретикулеза (окраска по Футу).

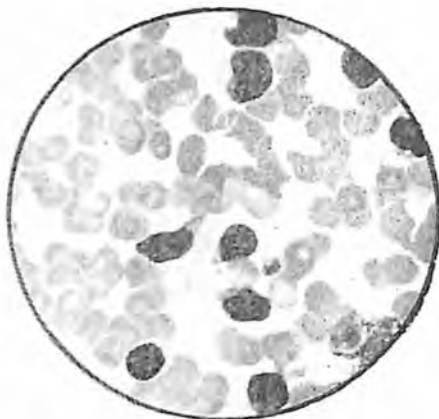


Рис. 43. Ретикулярные клетки в пунктате мозга при псевдоапластической форме ретикулеза (иммерсия).

результатов костномозговой пункции, обнаружившей значительный процент «лимфоцитов» и лимфоидно-ретикулярных клеток при относительно сохраненной пролиферации костного мозга (81 000), что не типично для апластической анемии, при которой пролиферация ретикулярных клеток носит очаговый характер.

Анализ клинических и гематологических проявлений при указанных формах ретикулеза (септическое состояние, геморрагический синдром, прогрессирующая анемизация, панцитопения, ретикулярная метаплазия костного мозга) свидетельствует о сходстве их клинической симптоматики, а также морфологической картины крови и костного мозга с теми формами апластической анемии, которые протекают со вторичной (викарной) пролиферацией ретикулярных элементов. В подобных случаях единственным и решающим дифференциально-диагностическим критерием является картина миелограммы с обязательным подсчетом миелокариоцитов пунктата, как объективным показателем пролиферации костного мозга. Если при апластической анемии общее количество миелокариоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  пунктата резко уменьшено и колеблется, по нашим наблюдениям, в пределах от 3200 до 13 000, то при лейкопенических лейкозах количество их значительно больше (81 000—284 000). Следовательно, для разграничения апластической анемии от псевдоагранулоцитарной



формы острого лейкоза-ретикулеза решающее значение имеет исследование костномозгового пунктата с обязательным подсчетом общего количества миелокардиоцитов. Однако в последнем случае возможно разбавление костномозгового пунктата кровью и искусственное занижение в миелограмме элементов ретикуло-гистiocитарной системы вследствие выраженности межклеточных ретикулярных связей, что затрудняет их аспирацию. В подобных случаях диагностические затруднения преодолимы только с помощью трепанобиопсии подвздошной кости.

Учитывая различные клинико-гематологические варианты заболевания, в клинической практике приходится чаще всего дифференцировать острый лейкоз с лейкомоидными реакциями, метастазами рака в костную систему, инфекционным мононуклеозом, острой гемолитической анемией и гипопластическими состояниями кроветворения.

По клиническому течению острого лейкоза выделяют три варианта болезни: 1) молниеносную форму (с длительностью течения не более 1 месяца), наблюдаемую примерно в 15% случаев (Е. Д. Пономарева); 2) с острым течением — до 6 месяцев и 3) с затяжным течением — от 1/2 года до 2 лет и более.

Лечение острого лейкоза. При лечении острого лейкоза наилучшие результаты получают в случае применения комплексной терапии, включающей кортикостероидные гормоны, антимиетаболиты, гемотрансфузии и антибиотики.

Стероидные гормоны обладают «дезаллергизирующим» действием, уменьшают проницаемость сосудов, но главное — подавляют митотические процессы преимущественно в родоначальных клетках.

Из кортикостероидных гормонов следует отдавать предпочтение производным гидрокортизона (преднизолон, триамсинолон, дексаметазон), как наиболее активным и не вызывающим побочных явлений, свойственных АКТГ и кортизону. Применение АКТГ при остром лейкозе, как правило, не дает эффекта. По-видимому, это объясняется тем, что функция надпочечников при этом заболевании резко снижена. Нами установлено, что у больных острым лейкозом снижена суточная экскреция 17-кетостероидов и 11-оксистероидов, степень снижения которой зависит от тяжести течения процесса. Естественно, в этих случаях применение АКТГ может привести к дальнейшему истощению коры надпочечников.

Кортикостероидные гормоны применяют при остром лейкозе в максимально переносимых дозах (преднизолон — от 80 до

100 мг в сутки) до наступления клинической и гематологической ремиссии (две-три недели). Это, в свою очередь, обусловлено тем, что цитостатическое действие 6-меркаптопурина проявляется не ранее второй-третьей недели его применения. В дальнейшем суточную дозировку преднизолона постепенно снижают до поддерживающих доз (15—20 мг) в течение нескольких месяцев и даже лет. В таких случаях целесообразно периодически производить смену препаратов (преднизолон, триамсинолон и др.), сочетая их с гормонами анаболического действия (дианобол, нерабол, метандростенолон и др.) — по 20—30 мг в сутки.

Большое место в лечении острого лейкоза занимают антимаетаболиты, в частности 6-меркаптопурин, который тормозит размножение недифференцированных клеток, нарушая в них синтез нуклеиновых кислот, а также улучшает метаболические процессы в организме. Его назначают из расчета 2,5—3 мг на 1 кг веса больного (взрослому в день три-четыре таблетки по 50 мг) до наступления ремиссии. Если через две-три недели от начала лечения больного улучшения не наблюдается, суточная доза может быть увеличена до 4—5 мг на 1 кг веса. В стадии ремиссии рекомендуется поддерживающая терапия в амбулаторных условиях (по 50 мг в сутки), поскольку с отменой препарата уже по истечении полутора-двух недель в костном мозгу и периферической крови появляются гемоцитобласты. При этом на курс лечения рекомендуется давать не более 5—7 г. Другого мнения придерживается М. С. Дульцин, считающий, что поддерживающее лечение в основном должно проводиться при помощи кортикостероидов, а 6-меркаптопурин целесообразно назначать лишь при нарастании числа гемоцитобластов в крови.

6-меркаптопурин показан и при лейкопенической форме лейкоза (М. С. Дульцин, Г. А. Алексеев и др.), так как ориентиром в решении вопроса о его назначении служит не периферическая кровь, а состояние костномозгового кроветворения. Противопоказанием к нему являются лишь резко выраженная лейкопения (ниже 2000) и тромбоцитопения с геморрагическими проявлениями, а также нарушение функции печени и почек. Пуринетол менее эффективен при ретикулезе и эритромиелозе, в комплексной терапии которых наибольшее значение имеют гемотрансфузии и кортикостероидные гормоны.

В последние годы в клиническую практику вошел новый антимаетаболит — метотрексат, являющийся антагонистом фолиевой кислоты. Его назначают внутрь по 2,5—5 мг в день в два приема. Метотрексат показан при отсутствии лечебного эффекта от

6-меркаптопурина или при развитии резистентности к нему (при повторном применении). Метотрексат можно вводить и эндолумбально в случаях поражения центральной нервной системы у больных острым лейкозом. Это свойство выгодно отличает его от других антиметаболитов. Однако ввиду резко выраженной токсичности и тяжелого угнетения кроветворения он не получил широкого применения.

Из препаратов растительного происхождения рекомендуют винкристин, являющийся алкалоидом красного барвинка. Препарат вводят внутривенно в дозе 0,1 мг/кг, при этом уже после 1—2 вливаний отмечается значительное угнетение кроветворения. Поэтому длительность применения винкрестина определяется характером гематологических сдвигов.

По литературным данным, различные противолейкозные средства более эффективны при остром лейкозе у детей, у которых в основном наблюдается лимфобластная форма его. Для повышения частоты и продолжительности ремиссий у взрослых, страдающих острым лейкозом, предложены два способа: первый — проведение повторных курсов лечения повышенными дозами препаратов, применяемыми также и в период поддерживающего лечения; второй — одновременное применение нескольких противолейкозных средств (в настоящее время чаще практикуется), например винкрестина, метотрексата, 6-меркаптопурина и преднизолона (Freireich) или циклофосфана, метотрексата, 6-меркаптопурина и преднизолона (Ю. И. Лорие с соавт.) и т. д.

Метод комбинированной терапии более эффективен, чем раздельное применение препаратов, однако он таит опасность развития побочных осложнений (Dameshek), в первую очередь выраженной гипоплазии костного мозга. Поэтому его следует проводить «под защитой» частых гемотрансфузий (по 200 мл через день)

При опухолевидной форме острого лейкоза показано рентгенооблучение увеличенных лимфоузлов, селезенки и прочих его локализаций (в разовой дозе — 50—100, а суммарно на курс — 600—1000 r).

Из гемотерапевтических средств заслуживают предпочтения систематические капельные переливания эритроцитной массы по 125—250 мл с интервалом от 2 до 10 дней в зависимости от степени анемии. При выраженных геморрагиях, особенно при повышении фибринолитической активности крови, М. С. Дульцин рекомендует переливать свежую цитратную кровь (с давностью хранения не более 12—24 часов). Противопоказанием к гемо-

терапии являются острые инфаркты селезенки, мозговые геморагии и тяжелое поражение печени.

Применение витамина В<sub>12</sub> при лейкозах нецелесообразно в связи с высоким содержанием его в крови. Исключение составляет хронический лимфолейкоз, при котором иногда наблюдается дефицит витамина В<sub>12</sub>.

При инфекционно-септических осложнениях показаны антибиотики, в первую очередь пенициллины в больших дозах (по 200 000 ЕД три-четыре раза в сутки). При отсутствии эффекта назначают антибиотики широкого спектра действия (тетрациклин, эритромицин, ауреомицин и др.) в сочетании с нистатином (по 2 000 000 в сутки), который необходим для профилактики кандидамикоза.

С целью купирования кровоточивости используют различные гемостатические средства: препараты кальция (10% раствор хлористого кальция по одной столовой ложке три раза в день внутрь или по 10 мл внутривенно ежедневно), витамин Р (по 0,04 г три раза в день) или рутин (по 0,03 г три раза в день) в течение пяти-шести недель, аскорбиновую кислоту в больших дозах — до 1 г в сутки, переливание плазмы — по 150—200 мл.

При развитии некрозов в полости рта и зева проводят орошения пенициллином и полоскание раствором грамицидина (1 : 50) или фурациллина (1 : 5000).

В последнее время для лечения острого лейкоза предложена трансплантация костного мозга в комплексе с другими лечебными мероприятиями, однако лечебный эффект ее несомненно преувеличен. На основании критического анализа литературных данных и личных наблюдений И. А. Кассирскому удалось доказать, что в этих случаях речь идет не о трансплантации как таковой, поскольку костный мозг не приживается, а об обычной миелотерапии. При этом длительность ремиссии не превышает сроков, достигаемых при обычном лечении острого лейкоза кортикостероидами, пуринолом и гемотрансфузиями. Сложность самого метода, требующего иммунологической совместимости, и незначительный симптоматический эффект служат серьезным препятствием для широкого внедрения миелотерапии в клинику.

Таким образом, основной принцип в лечении острого лейкоза сводится к непрерывной комплексной терапии, благодаря которой удается достичь клинической и даже гематологической ремиссии длительностью от 6 месяцев до 1,5, а в редких случаях даже до 2—3 лет. Опыт показывает, что современная терапия более

Эффективна у больных с микромиелобластной формой лейкоза и в молодом возрасте, тогда как при остром ретикулезе и у лиц старшего возраста ремиссии наступают значительно реже. Прогноз при остром лейкозе во всех случаях остается неблагоприятным.

Смерть больных чаще всего обусловлена аутоинтоксикацией, связанной с массовой гибелью лейкоцитов и наводнением организма продуктами распада нуклеиновых соединений, что наряду с анемией и септициемией приводит к развитию необратимых дистрофических изменений в различных органах и тканях. Другими причинами смерти являются пневмонии (возникающие нередко при наличии специфического лейкозного поражения легких), прогрессирующая сердечно-сосудистая недостаточность, а также кровоизлияния в мозг, носящие подчас характер массивных или множественных геморрагий. Возможны и более редкие причины — перитонит, разрывы селезенки, желудочно-кишечные кровотечения, обострение туберкулеза легких и т. д.

### Хронические лейкозы

**Хронический миелоидный лейкоз** (миелолейкоз, миелоз). Хронический миелоз встречается гораздо чаще других форм лейкозов. В основе его лежит миелоидная гиперплазия костного мозга в основном за счет незрелых гранулоцитов и миелоидная метаплазия селезенки, печени, лимфатических узлов и других органов. Нарушение гематопоеза при этом сводится к усиленной пролиферации и торможению процессов созревания гранулопоэтических элементов, в результате чего угнетается функция других ростков костного мозга, в особенности эритропоэза.

Патологоанатомические изменения при хроническом миелозе выражаются прежде всего в резком увеличении селезенки (иногда до 10 кг) за счет развития в ней миелоидной ткани. Такая же миелоидная метаплазия наблюдается в печени, которая увеличивается иногда в большей степени, чем селезенка. Костный мозг резко гиперплазирован, а в трубчатых костях жировой костный мозг замещен миелоидной тканью. Развитие внекостномозговых очагов кроветворения отмечается также в лимфоузлах, почках, легких, слизистой кишечника, подкожной жировой клетчатке и других тканях. Наряду с метаплазией наблюдаются дистрофические изменения со стороны ряда органов, кровоизлияния и различные воспалительные процессы (плевриты, пневмонии и пр.).

**К л и н и к а.** Хронический миелоз встречается главным образом у лиц в возрасте 30—60 лет, одинаково часто у мужчин и у женщин. В клинической картине различают три периода: I — начальный; II — период выраженных клинико-гематологических проявлений и III — конечный (дистрофический) период.

Заболевание развивается постепенно. В одних случаях больные жалуются на повышенную утомляемость, общую слабость и недомогание; в других — на тяжесть в левом подреберье, особенно после приема пищи. Иногда больные предъявляют жалобы на боли в суставах и костях, возникающие в результате лейкемической гиперплазии костного мозга, а также на боли невралгического характера, обусловленные развитием специфической инфильтрации по ходу нервных стволов.

В начальном периоде хронического миелолейкоза больные не теряют трудоспособности.

При объективном исследовании кожные покровы обычной окраски, подкожно-жировой слой сохранен. Со стороны внутренних органов отклонений от нормы не выявляется. Селезенка не прощупывается, хотя рентгенологически и перкуторно обычно увеличена. Этот период у большинства больных длится около года. В дальнейшем (во II периоде) нарастают жалобы больного в связи с прогрессированием лейкемического процесса. Отмечается резкое увеличение селезенки, печени, в некоторых случаях заметно увеличиваются и лимфатические узлы. Селезенка на ощупь плотная, иногда занимает всю левую половину брюшной полости, причиняя больному постоянные тупые боли, обусловленные растяжением капсулы. Эти боли в левом подреберье принимают более острый характер при развитии периспленита, который манифестируется шумом трения брюшины. Последний выявляется как пальпаторно, так и при аускультации. Но особенно резкие боли в селезенке возникают при развитии в ней инфарктов. Во II периоде миелолейкоза наблюдается болезненность при поколачивании костей, особенно грудины (стернальгия), учащаются различные невралгии, появляются кровоизлияния и тромбозы сосудов с возникновением инфарктов в различных органах. На коже иногда развиваются лейкемические инфильтраты в виде папулезных высыпаний. Нередко присоединяется вторичная инфекция в виде очаговой пневмонии, связанной с развитием ателектазов в нижних отделах легких вследствие сдавления последних увеличенной печенью и селезенкой, экссудативного плеврита (особенно левостороннего, обусловленного распространением воспалительного процесса с капсулы селезенки

на плевру), а также туберкулеза легких. В редких случаях возникают лейкемические инфильтраты в легких, симулирующие подчас банальную пневмонию (табл. 5).

Таблица 5

Внутригрудные рентгенологические изменения при лейкозах  
(по данным Р. А. Антоновой)

Выявленные изменения	Форма лейкоза		
	острый (подострый) лейкоз	хронический миелолейкоз	хронический лимфолейкоз
Опухолевидные разрастания в средостении . . .	10,4% ± 3		
Увеличение внутригрудных лимфатических узлов . . .	4,7% ± 2	10% ± 4,2	61,5% ± 4,3
Лейкозная инфильтрация легких . . . . .	20% ± 3,8	24% ± 6	25,3% ± 3,8
Пневмония . . . . .	17,1% ± 3,7	10% ± 4,2	18,4% ± 3,4
Плеврит . . . . .	15,2% ± 3,5	18% ± 5,4	38,8% ± 3,4
Перикардит . . . . .	1,9% ± 1,3		

Со стороны сердечно-сосудистой системы, главным образом у лиц пожилого возраста, появляются симптомы недостаточности кровообращения за счет развития глубоких дистрофических изменений или лейкемической инфильтрации миокарда. Возможны изменения со стороны мочеполовой системы в виде пиелитов или раздражения канальцевого аппарата с появлением альбуминурии и цилиндрурии. В мочевом осадке отмечается большое количество мочекислых солей в связи с усиленным распадом лейкоцитов, вследствие чего иногда возникает почечная колика. У мужчин изредка наблюдается длительная болезненная эрекция полового члена (приапизм), связанная с лейкемической инфильтрацией кавернозных тел. Весьма показательны изменения со стороны глазного дна, где иногда удается обнаружить кровоизлияния и лейкемические околосоудистые инфильтраты в сетчатке (retinitis leucaemica).

Конечный период хронического миелолейкоза характеризуется резкой анемией и истощением, вплоть до появления кахектических отеков, развитием различных осложнений и глубокой интоксикацией организма. Последняя проявляется резким повышением температуры (до 39—40°), тяжелым общим состоянием больного, упорными поносами и в конечном итоге — упадком сердечно-сосудистой деятельности.

Изменения со стороны крови в ранних стадиях заболевания

характеризуются незначительным лейкоцитозом (до 10 000—15 000) и ядерным сдвигом влево, чаще до миелоцитов. Обращает внимание увеличение содержания базофилов (до 3% и выше), часто сочетающееся с гиперэозинофилией (базофильно-эозинофильная ассоциация). Нередко наблюдается гипертромбоцитоз. Красная кровь в начальной стадии заболевания без особых отклонений от нормы. По мере генерализации лейкемического процесса нарастает общее количество лейкоцитов, достигающее порой нескольких сотен тысяч (и даже 1—1,5 млн.), с ядерным сдвигом до промиелоцитов и миелобластов. Увеличение «бластных» элементов отмечается при обострении и в терминальном периоде заболевания. В стадии развернутого течения миелоза резко увеличивается содержание эозинофилов и особенно базофилов, процент которых иногда достигает 20—30. Число зрелых гранулоцитов значительно уменьшается (до 10—15%). Обычно прогрессирует анемия, которая является показателем тяжести течения лейкемического процесса и в конечном периоде заболевания принимает гипопластический характер. Количество тромбоцитов постепенно снижается, падая в конечной стадии заболевания до очень низких цифр. В костномозговом пункте наблюдается увеличение общего количества миелокариоцитов (до 400 000—800 000 в 1 мм<sup>3</sup>), главным образом за счет незрелых форм гранулоцитарного ряда (миелоцитов и промиелоцитов), повышается процент базофильных и эозинофильных элементов, а также мегакариоцитов. При прогрессировании или обострении лейкемического процесса нарастает ядерный сдвиг до промиелоцитов и миелобластов, снижается количество мегакариоцитов, постепенно редуцируется эритропоэз.

Кроме обычной, описанной нами, формы хронического миелолейкоза, в настоящее время выделяют следующие гематологические варианты его:

1. *Эозинофильный миелоз*, проявляющийся резкой гиперэозинофилией (40—90%) за счет незрелых эозинофильных гранулоцитов и соответственно — гиперплазией эозинофильного ростка костного мозга. По мнению М. С. Дульцина, эозинофильный сдвиг наблюдается обычно в начальной фазе хронического миелолейкоза и носит преходящий характер.

2. *Базофильный вариант лейкоза*, который характеризуется значительным увеличением количества базофилов в крови (до 50—60%) и обычно подострым течением с выраженными проявлениями геморрагического диатеза, обусловленного избыточным содержанием гепарина в крови.



3. *Сегментоядерный вариант*, протекающий с резким нейтрофильным лейкоцитозом в периферической крови и незначительным ядерным сдвигом влево. В костном мозгу также преобладают зрелые нейтрофилы. Этот вариант характерен для начальной стадии и для спокойного течения лейкоза.

4. *Мегакариоцитарный лейкоз*, который от обычного хронического миелолейкоза отличается гипертромбоцитозом, достигающим нескольких миллионов. Методом лейкоконцентрации у подобных больных в периферической крови можно также обнаружить мегакариоциты. К сожалению, общепринятой точки зрения в отношении мегакариоцитарного лейкоза не существует. Так, И. А. Кассирский, К. А. Хасанова и другие авторы отождествляют эту форму с остеомиелосклерозом. М. С. Дульцин выделяет мегакариоцитарный лейкоз как отдельную форму хронического лейкоза наряду с миелозом, лимфолейкозом и эритремией. С другой стороны, многие из описываемых мегакариоцитарных лейкозов, так же как и другие варианты миелоза (эозинофильный и базофильный), в терминальных стадиях заболевания приобретают черты обычного хронического миелолейкоза.

Д и а г н о з хронического миелолейкоза в классических случаях не представляет затруднений. Трудности обычно возникают в начальном периоде заболевания, когда еще нет четких лейкоэмических изменений со стороны крови и выраженных признаков системной метаплазии в органах. Дифференциальную диагностику в этих случаях следует проводить с лейкомоидной реакцией миелоидного типа, возникающей при различных инфекциях (сепсис, туберкулез), а также при метастазах рака в костный мозг. Опорными диагностическими критериями для миелолейкоза являются: 1) наличие анемии, не свойственной лейкомоидной реакции; 2) увеличение количества базофилов и эозинофилов в лейкограмме; 3) иногда гипертромбоцитоз; 4) данные миелограммы, которая при миелолейкозе характеризуется увеличением количества миелокариоцитов и резким сдвигом влево, тогда как при лейкомоидной реакции миелограмма остается мало измененной; 5) динамика картины крови: лейкомоидная реакция обычно исчезает с устранением вызвавшей ее причины, в то время как изменения в крови при миелолейкозе неуклонно прогрессируют.

В периоды обострения хронического миелоза дифференциальную диагностику необходимо проводить с острым лейкозом. Длительность течения процесса, а также степень метаплазии в органах в этих случаях не являются решающим критерием, если учитывать, с одной стороны, возможность раннего обострения

хронического лейкоза, когда возникают известные трудности в определении времени возникновения и длительности течения заболевания, а с другой — наличие острого лейкоза с затяжным течением, при котором селезенка и печень иногда увеличиваются до значительных размеров. В подобных случаях опорными пунктами дифференциальной диагностики являются некоторые отличия в картине крови:

1) наличие при хроническом миелозе промежуточных форм между «бластными» элементами и зрелыми гранулоцитами, в то время как для острого лейкоза характерно «лейкемическое зияние»;

2) наличие эозинофильно-базофильной ассоциации, отсутствующей при остром лейкозе;

3) наблюдаемый иногда при хроническом миелозе гипертромбоцитоз, тогда как при остром лейкозе уже с самого начала имеется тромбоцитопения.

Следовательно, хронический миелоз даже при обострении сохраняет свои характерные черты. Затруднения, возникающие при диагностике алейкемических и сублейкемических форм миелолейкоза, приведены нами в разделе об остеомиелосклерозе. В этих случаях уточнению диагноза способствует пункция селезенки и трепанобиопсия подвздошной кости.

Течение хронического миелолейкоза волнообразное, со сменой обострений и ремиссий. При обострении все симптомы болезни резко нарастают, что выражается в крайней адинамии и слабости, повышенной потливости, быстром увеличении размеров селезенки и печени, высоком подъеме температуры. Повышение температуры связано с усиленным распадом лейкоцитов и наводнением крови белковыми продуктами (асептическая лихорадка), а иногда с присоединением вторичной инфекции (сепсис, пневмония, туберкулез). Особенно характерны для обострения миелоза изменения со стороны крови, выражающиеся в появлении большого количества «бластных» форм (до 20% и более) и прогрессировании анемии, что напоминает картину крови при остром лейкозе.

В период ремиссии происходит стабилизация процесса, что выражается в уменьшении размеров печени и селезенки, снижении температуры, потливости и других признаков интоксикации, улучшении общего состояния больного, а также в значительном уменьшении количества лейкоцитов и ядерного сдвига. Каждый новый рецидив болезни протекает более тяжело, а каждая новая ремиссия становится короче предыдущей. В конечном итоге па-

тологический процесс неуклонно прогрессирует. В терминальной стадии болезни возникает картина миелобластного обострения, что свидетельствует о крайне неблагоприятном течении болезни и близости летального исхода.

Продолжительность жизни больного со времени появления первых симптомов миелолейкоза составляет в среднем 3—4 года. Однако встречаются случаи с более длительным течением (до 10 лет и более), а с другой стороны — тяжелые формы с продолжительностью не более года, которые чаще наблюдаются у лиц молодого возраста. Прогноз во всех случаях неблагоприятный. Больные погибают от очередного бластного криза при явлениях резкой анемии и кахексии или же от присоединяющихся тяжелых осложнений (пневмония, токсикоаллергический гепатит, диссеминированный туберкулез, в исключительных случаях — кровоизлияние в мозг, разрыв селезенки и т. п.).

**Хронический лимфатический лейкоз** (лимфолейкоз, лимфаденоз). В основе хронического лимфолейкоза лежит лимфоидная гиперплазия, а также лимфоидная метаплазия кроветворных органов (лимфатических узлов, селезенки и костного мозга), сопровождающиеся часто лимфоидной инфильтрацией других органов и тканей. В результате бурной пролиферации лимфатических элементов в костном мозгу происходит подавление миелопоэза с развитием прогрессирующей анемии, гранулоцитопении и тромбоцитопении, а также отмечаются глубокие нарушения обмена веществ.

Этиология хронического лимфолейкоза, как и других форм лейкоза, до настоящего времени не выяснена (см. раздел об этиологии лейкозов).

Патологоанатомические изменения сводятся к системному увеличению наружных и внутренних лимфатических узлов, селезенки и печени, а также тотальной лимфоидной метаплазии костного мозга. Увеличение лимфоузлов и селезенки обусловлено значительной пролиферацией лимфоидной ткани, исходящей из ретикулярных клеток синцития и эндотелия синусов, вследствие чего утрачивается нормальная структура органа. В печени развивается лимфоидная инфильтрация в перипортальных прослойках соединительной ткани, а также дистрофические изменения в печеночных клетках. Наряду с этим отмечается лимфоидная инфильтрация различных органов.

**К л и н и к а.** Хронический лимфолейкоз обычно встречается в возрасте после 40 лет и в два раза чаще у мужчин. Клиническая картина его чрезвычайно разнообразна, что объясняется

стадийностью течения и наличием различных клинико-гематологических вариантов болезни.

В течении заболевания выделяют, как и при хроническом миелолейкозе, три периода: I — начальный; II — период выраженных клинико-гематологических проявлений (по определению М. С. Дульцина, — развернутая клинико-гематологическая картина заболевания) и III — конечный (дистрофический) период.

В большинстве случаев хронический лимфолейкоз характеризуется постепенным началом и длительным латентным течением. Больные на протяжении ряда лет не подозревают о существовании болезни, несмотря на наличие характерных изменений крови. Поэтому нередко заболевание обнаруживается совершенно неожиданно, благодаря случайному анализу крови, предпринятому по какому-либо поводу. У ряда больных начальный период хронического лимфолейкоза характеризуется увеличением отдельных групп лимфатических узлов при отсутствии субъективных нарушений и полном сохранении работоспособности больного. При этом чаще всего поражаются подчелюстные и шейные лимфоузлы.

Начальный период хронического лимфолейкоза может продолжаться длительное время (иногда до 8—10 лет), отражая больше компенсированный характер лейкозного процесса, чем его давность (М. С. Дульцин). Рано или поздно наступает II период болезни, характеризующийся генерализованным увеличением лимфоузлов, селезенки и печени. Постепенно развивается общая интоксикация организма, выражающаяся в повышении температуры, усиленной потливости, общей слабости, анорексии, кожном зуде и т. д. Эти явления связаны с повышенным разрушением лейкоцитов и наводнением организма продуктами нуклеиновых соединений. В этом периоде обычно возникает анемия, которая нарастает при обострении патологического процесса и особенно выражена в III (конечном) периоде.

Патогенез анемии сложен. Ведущей причиной является лимфоидная инфильтрация костного мозга с угнетением эритропоэза. Наряду с этим анемия может быть обусловлена скрытым гемолизом, связанным с укорочением сроков жизни эритроцитов, что установлено с помощью радиоактивного хрома (Н. Ф. Климова). У 10% больных хроническим лимфолейкозом наблюдается иммунная форма гемолитической анемии, обусловленная появлением в крови аутоантител, продуцируемых лимфатической тканью, что подтверждается положительной реакцией Кумбса. Другими причинами являются кровотечения на почве геморра-

гий, а при наличии различных инфекционно-воспалительных осложнений — перераспределительный дефицит железа. Поэтому успешная борьба с воспалительными осложнениями способствует улучшению гематопоеза.

При осмотре больного отмечается бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Иногда на коже появляются неспецифические высыпания в виде крапивницы, эритемы, буллезных образований, напоминающих пузырчатку (рис. 44). Эти изменения следует отличать от специфических инфильтратов — лимфом, которые наблюдаются при кожном варианте хронического лимфолейкоза. В исключительно редких случаях возможны опухолевидные разрастания лимфонной ткани в носоглотке.

Обращают внимание увеличенные лимфоузлы в различных областях тела, достигающие иногда размеров грецкого ореха и даже куриного яйца. При пальпации лимфоузлы тестоватой консистенции, подвижны, не спаяны между собой и с кожей и безболезненны. Лишь в далеко зашедших случаях узлы становятся более плотными и несколько болезненными. Наряду с периферическими лимфоузлами нередко выявляются увеличенные внутригрудные лимфоузлы (в корнях и средостении), чему способствует рентгенологическое исследование в динамике. Для уточнения их локализации и распространенности рекомендуется, наряду с обычной рентгенографией в двух проекциях, производить томографию, а также рентгенологическое исследование легких с контрастированием пищевода бариевой взвесью (для выявления лимфоузлов заднего средостения).

Печень и селезенка иногда увеличены и плотны на ощупь, однако не достигают таких больших размеров, как при хроническом миелозе. Со стороны сердечно-сосудистой системы обнаруживаются те же изменения, что и при миелолейкозе, обусловленные обычно дистрофией миокарда. Со стороны органов дыхания отмечаются пневмонии, которые нередко присоединяются к специ-



Рис. 44. Пемфигоидный лейкоид при хроническом алейкемическом лимфолейкозе.

фическим лимфоидным инфильтратам в легочной ткани. Последние при хроническом лимфолейкозе развиваются значительно чаще, чем при миелозе, что связано с выраженным развитием лимфатической ткани в легких. Так как лейкозная инфильтрация в легких носит интерстициальный характер, рентгенологически она проявляется неравномерным усилением легочно-сосудистого рисунка тяжистого или крупнопетлистого характера (особенно в прикорневых зонах) с отчетливой дифференцировкой просвета мелких бронхов, что оказывается возможным благодаря выраженной перибронхиальной инфильтрации. На этом фоне определяются очаговые тени, соответствующие поперечному сечению крупных сосудов и бронхов (которые окружены лейкозным инфильтратом в виде муфт) и обычно не сливающиеся между собой. Поэтому инфильтративные изменения в легких при хроническом лимфолейкозе в противоположность хроническому миелолейкозу следует трактовать как банальную пневмонию (Р. А. Антонова).

При хроническом миелолейкозе рентгенологическая картина характеризуется равномерной мелкопетливой структурой легочно-сосудистого рисунка, обусловленной лейкозной инфильтрацией по ходу мелких сосудов и в межальвеолярных перегородках, которая принимает иногда сливной характер. В связи с этим на фоне усиленного легочно-сосудистого рисунка определяются очагово-инфильтративные тени, симулирующие банальную пневмонию. В таких случаях дифференциальная диагностика между специфическими и неспецифическими инфильтратами иногда чрезвычайно затруднительна. Диагностическую помощь оказывает рентгенологическое исследование в динамике. В то время как неспецифическая пневмония под влиянием антибактериальной терапии обычно регрессирует через две-три недели, специфическая лейкозная инфильтрация сохраняется в течение многих месяцев. Весьма часто наблюдаются поражения желудочно-кишечного тракта, что объясняется, с одной стороны, развитием специфических инфильтратов в слизистой и подслизистой оболочке (особенно кишечника), богатой лимфатической тканью, а с другой — нарушением трофики кишечника вследствие сдавления вен портальной системы увеличенными лимфоузлами. Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется диспепсическими расстройствами, поносами или запорами. В почках возникают дистрофические изменения, проявляющиеся альбуминурией и цилиндрурией. Иногда наблюдается пиелит и даже гидро- и пионефроз за счет сдавления мочеточников огромными пакетами лимфоузлов.

В конечной стадии заболевания резко прогрессируют дистрофические изменения во внутренних органах, связанные с тяжелой гипоксией и интоксикацией. Нарушение трофики тканей приводит к развитию некрозов в различных участках организма с присоединением вторичной инфекции вследствие угнетения гранулопоза (ангины, плевриты, фурункулез, пиодермия, микотические дерматиты). Появляется геморрагический диатез, в патогенезе которого играют роль тромбоцитопения, дефицит ряда факторов свертывания крови, а также нарушение проницаемости сосудистой стенки. В терминальном периоде заболевания кахексия достигает высокой степени.

Картина крови при хроническом лимфолейкозе характеризуется значительным увеличением количества лейкоцитов, в основном за счет зрелых лимфоцитов, среди которых встречаются молодые формы — пролимфоциты и лимфобласты. Содержание последних нарастает при обострении процесса, достигая 50—70%. Особенно характерно для этого заболевания большое количество клеток лейकोлиза (тельца Боткина — Гумпрехта), что объясняется малой устойчивостью лимфобластов. При оценке лейкограммы особое значение имеет содержание гранулоцитов, резкое падение которого свидетельствует об особой тяжести патологического процесса. Во II и III стадиях заболевания развиваются упорная анемия и тромбоцитопения.

В зависимости от количества лейкоцитов различают три формы хронического лимфолейкоза: лейкемическую, сублейкемическую и алейкемическую. При первой — количество лейкоцитов свыше 50 000 в 1 мм<sup>3</sup> крови, а иногда достигает 200 000—300 000 и более. При сублейкемической форме количество лейкоцитов колеблется в пределах 20 000—40 000, при алейкемической — нормальное или пониженное.

В пунктате костного мозга обнаруживается гиперплазия лимфоидных элементов, количество которых резко нарастает по мере прогрессирования заболевания. В этих случаях отмечается увеличение незрелых форм и телец Боткина — Гумпрехта. В конечной стадии заболевания происходит тотальная лимфоидная метаплазия и почти полное исчезновение гранулоцитов и эритроидных элементов.

В настоящее время выделяют следующие клинико-гематологические варианты хронического лимфолейкоза:

1. Классический, характеризующийся генерализованным увеличением лимфоузлов, селезенки, печени и лейкоцитарными изменениями крови.



Рис. 45. Больной с хроническим лимфолейкозом. Специфические инфильтраты на лице (наблюдение Арндта).

2. Протекающий с генерализованной гиперплазией периферических лимфатических узлов.

3. Характеризующийся изолированным увеличением отдельной какой-либо группы лимфатических узлов на протяжении всего заболевания: шейных, подмышечных, паховых, околоушных (синдром Микуллица), медиастинальных, забрюшинных и пр.

4. Спленомегалический, протекающий преимущественно с увеличением селезенки.

5. Костномозговой (lymphadenia ossium), проявляющийся лимфондной метаплазией костного мозга при отсутствии спленомегалии и увеличенных лимфатических узлов.

6. Кожный вариант — в виде лимфом или распространенной эритродермии.

Лимфомы представляют собой узловатые или папулезные инфильтраты, болезненные на ощупь и локализующиеся главным образом на лице, ушных раковинах и других участках тела. Кожа лица нередко принимает своеобразный «львиный» вид (рис. 45). Специфический характер кожных образований устанавливают путем биопсии, а также сравнительным подсчетом лейкоцитов в крови, взятой из пальца и инфильтрата. Значительное преобладание лимфоцитов в последнем случае подтверждает специфичность кожного поражения.

Диагноз хронического лимфолейкоза в классических случаях не представляет особых затруднений вследствие характерной клинической картины и типичных изменений со стороны крови. Трудности возникают при тех вариантах заболевания, которые протекают с поражением отдельных групп лимфоузлов, симулируя различные заболевания лимфатического аппарата — в первую очередь туберкулезный лимфаденит, лимфогранулематоз и лимфо(ретикуло)-саркоматоз.

Дифференциальная диагностика туберкулезного лимфаденита с хроническим лимфолейкозом основывается на частом сочета-



нии туберкулезного поражения лимфоузла с туберкулезом легких, положительных туберкулиновых пробах, а главное — местных особенностях пораженных узлов. При туберкулезном процессе последние обыкновенно спаиваются между собой и с кожей вследствие периаденита, подвержены казеозному некрозу и нагноению с образованием свищей.

Отличительными признаками лимфогранулематоза от хронического лимфолейкоза является: 1) типичная для лимфогранулематоза клиническая триада — волнообразная температура, упорный кожный зуд и резкая потливость; 2) характер лимфоузлов, которые при лимфогранулематозе имеют различную консистенцию в зависимости от фазы развития, но в общем более плотны, чем при лимфолейкозе; 3) разница в картине крови (нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, гиперэозинофилия), миелограмме и гистологической структуре пораженных лимфоузлов.

При лимфо(ретiculo)-саркоматозе пораженные лимфоузлы рано спаиваются между собой и с кожей, образуя бугристые конгломераты. В отличие от лимфолейкоза лимфосаркоматоз протекает с умеренным нейтрофильным лейкоцитозом, не дает обычно генерализации и рано приводит к кахексии. В неясных случаях диагноз устанавливают на основании пункции или биопсии лимфоузла.

Диагностические затруднения встречаются при лейкопенической форме костномозгового варианта лимфолейкоза, имитирующего нередко агранулоцитоз. Подтверждением лимфолейкоза является увеличение абсолютной фракции лимфоцитов и характерные изменения миелограммы (лимфондная метаплазия).

Лейкемические и сублейкемические формы костномозгового варианта лимфолейкоза необходимо дифференцировать от лейкомоидных реакций лимфатического типа, в частности от малосимптомного инфекционного лимфоцитоза детского возраста. Диагностические затруднения обычно разрешаются при тщательной оценке картины крови и особенно костного мозга, где обнаруживают свойственную хроническому лимфолейкозу лимфондную метаплазию даже при сравнительно невысоком лимфоцитозе в периферической крови. При этом следует иметь в виду, что дети хроническим лимфолейкозом не болеют.

Течение хронического лимфолейкоза волнообразное, с чередованием периодов ремиссий и обострений. Ремиссии возникают под влиянием проводимой терапии, в случае присоединения нагноительных процессов и даже могут быть спонтанными. Во

время ремиссии уменьшаются лимфоузлы и селезенка, нормализуется температура, улучшается общее состояние больного и картина крови. Но несмотря на значительное повышение показателей красной крови и снижение количества лейкоцитов, лейкоцитарная формула во время ремиссии остается без изменений.

Продолжительность жизни больных в среднем равна 5—6 годам, хотя иногда они живут до 10—15 и более лет. Однако прогноз во всех случаях неблагоприятный. Больные погибают чаще всего от основного заболевания вследствие анемии и кахексии, а также от интеркуррентных заболеваний (пневмония, сепсис, рожа, обострение туберкулеза легких).

**Лечение хронических лейкозов.** Лечение больных хроническим лейкозом должно проводиться с учетом индивидуальных особенностей течения патологического процесса (общего состояния больных, клинико-гематологических показателей и степени компенсации процесса). При обострении хронического лейкоза терапевтическая тактика аналогична той, которая проводится при остром лейкозе: переливания эритроцитарной массы, кортикостероидные гормоны, антибиотики, при бластном обострении миелолейкоза — даже пуринетол, который в этих случаях применяют в значительно меньшей дозе, чем при остром лейкозе (то есть 1,5—2 мг на 1 кг веса больного).

В периоде ремиссии назначают различные цитостатические средства. Однако учитывая, что они влияют не только на лейкоэмическую инфильтрацию, но и на физиологически полноценные клетки, применение их следует считать оправданным лишь в фазе генерализации лейкоэмического процесса. Приступать к лечению цитостатическими средствами следует лишь тогда, когда отмечается резкое повышение числа лейкоцитов и значительное увеличение селезенки, лимфатических узлов и печени. Ранняя цитостатическая терапия ухудшает течение и прогноз болезни.

На начальных этапах заболевания, когда компенсаторные процессы еще мало нарушены, не наблюдается увеличения селезенки, лимфоузлов и печени, сохраняется более или менее удовлетворительное самочувствие и трудоспособность больного, следует ограничиваться только общеукрепляющей терапией: аскорбиновая кислота (по 0,2 г три раза в день), препараты железа (железо-аскорбиновая кислота, гемостимулин, железо — алоэ и др.), полноценное белково-витаминное питание, правильный режим труда и отдыха, регулярные прогулки на свежем воздухе. В период компенсации допустимо пребывание больных на южных курортах в осенний период (сентябрь — октябрь). Во избежание

обострения заболевания больным абсолютно противопоказано солнечное облучение и примененные физиотерапевтические процедуры (электролечение, грязи, сероводородные ванны).

В некоторых случаях, особенно при хроническом лимфолейкозе, рекомендуют кортикостероидные гормоны (преднизолон — по 15—20 мг ежедневно в течение примерно месяца). Если при миелолейкозе эффект их сводится к снятию аллергических явлений (температура, аутоиммунный гемолиз и др.), то при лимфолейкозе кортикостеронды способствуют иногда резкому уменьшению лимфатических узлов и снижению числа лейкоцитов (рис. 46). Однако в силу неустойчивости терапевтического эффекта дозу гормональных препаратов приходится повышать, что влечет к развитию белковой дистрофии и снижению иммунитета.

К средствам цитостатической терапии хронического миелолейкоза относятся миелосан (милеран) и рентгенотерапия. Механизм действия миелосана сводится к снижению пролиферации костного мозга, преимущественно за счет незрелых гранулоцитов и мегакариоцитов. В то же время отмечается некоторая стимуляция эритропоэза и в отличие от рентгенотерапии — отсутствие угнетающего влияния на лимфоцитопоз. В связи с благоприятным действием миелосана на гематопоз препарат получил предпочтение перед рентгенотерапией, так как дает ремиссию у подавляющего большинства больных.

Миелосан дают при лейкемических формах — вначале по 6—8 мг в сутки (по 1 таблетке — 0,002 г три-четыре раза в день), затем при уменьшении числа лейкоцитов наполовину суточную



Рис. 46. Хронический лимфолейкоз у больного К.:  
а — до лечения; б — после лечения преднизолоном.

дозу препарата снижают до 4 мг, а при падении количества лейкоцитов до 30 000 — до 2 мг. С нормализацией картины крови лечение прекращают или переходят на поддерживающие дозы (по 2 мг один раз в 7—10 дней), если число лейкоцитов повышается до 20 000. Поэтому лечение миелосаном необходимо проводить при систематическом контроле картины крови, не реже одного раза в неделю.

Положительный терапевтический эффект при лечении миелосаном обычно наступает через три-пять недель, когда общая доза препарата составляет 200—300 мг. Ремиссия обычно продолжается от 4 месяцев до года, однако с помощью прерывистого поддерживающего лечения она может быть удлинена до 2 лет и более. Повторные курсы миелосанотерапии дают ремиссии в меньшем числе случаев вследствие развития у больных резистентности к препарату. В таких случаях рекомендуют применять новый венгерский препарат миелобромол, который выпускается в таблетках по 250 мг. Его назначают из расчета 250 мг на 50 кг веса тела один раз в день. Уже к концу недели начинает снижаться лейкоцитоз, а через две-три недели наступает почти полная гематологическая ремиссия. В отличие от миелосана он не вызывает побочных явлений и эффективен при начинающемся обострении хронического миелолейкоза (так называемом пребластном состоянии). Таким образом, с введением миелосана в клиническую практику удалось увеличить частоту и длительность ремиссии у больных хроническим миелолейкозом, добиться удлинения сроков их жизни до 4—4½ лет и более.

При длительном приеме миелосана может развиться выраженная лейкопения и тромбоцитопения с геморрагическими признаками, что должно служить основанием для отмены препарата. В отдельных случаях возможна аплазия кроветворения или обострение хронического миелолейкоза по типу «бластного криза». К побочным действиям препарата относят усиленную пигментацию кожи, временную аменорею у женщин и понижение половой потенции у мужчин. В последнем случае рекомендуют внутримышечно вводить тестостерон-пропионат (2,5—5% раствор по 1 мл каждый 3-й день).

При выраженной спленомегалии лечение миелосаном целесообразно сочетать с облучением селезенки. Рентгенотерапия показана также при развитии устойчивости к препарату (суммарная доза на курс лечения составляет от 800 до 1200 р).

При алейкемической форме миелолейкоза с резко выраженной спленомегалией, когда применение миелосана и рентгенотерапии

противопоказано, можно рекомендовать допан (в таблетках по 0,002 г). Последний назначают по 6 мг в сутки с промежутками в 4—6 дней при систематическом контроле за составом крови (на курс — 60—80 мг).

При хроническом лимфолейкозе, который характеризуется генерализованным увеличением лимфатических узлов, спленомегалией, анемией и другими признаками (II период болезни) применяют рентгено- и химиотерапию.

Рентгенотерапия при хронических лимфолейкозах проводится поочередным облучением различных групп лимфатических узлов и селезенки, реже — методом телерентгенотерапии.

Длительность ремиссии после рентгенотерапии в среднем составляет 6—7 месяцев.

Химиотерапия рекомендуется лишь при развитии устойчивости к лучевой терапии (обычно после одного-двух курсов), при сублейкемической картине крови и при генерализованных формах лимфолейкоза, затрудняющих применение рентгенотерапии.

К средствам химиотерапии лимфолейкоза относятся лейкеран, дипин, новэмбихин, Тио-Тэф (тиофосфамид) и др.

Лейкеран (отечественный аналог его — хлорбутин) назначают внутрь из расчета 0,1—0,2 мг на 1 кг веса больного, то есть 6—15 мг в день (в зависимости от количества лейкоцитов). При снижении лейкоцитов вдвое дозу препарата уменьшают в два-три раза. С наступлением ремиссии больного переводят на поддерживающую терапию: 10—15 мг лейкерана один раз в 5—7—10 дней. Суммарная доза на курс лечения — 300—400 мг.

Дипин вводят внутримышечно или лучше внутривенно по 5—10 мг через день. Для этого во флакон с находящейся в нем таблеткой дипина (40 мг) вводят в качестве растворителя 4 мл дистиллированной воды. При каждой инъекции берут 0,5—1 мл данного раствора (на курс — 15—20 инъекций, что составляет 100—150 мг препарата). Дипин эффективен при опухолевой форме лимфолейкоза, протекающего нередко с компрессией различных органов, а также при алейкемическом лимфолейкозе, что объясняется особенно выраженным действием его на лейкоэмическую инфильтрацию в тканях.

Новэмбихин вводят внутривенно с интервалами в 1—2 дня, начиная с 3—4 мг при постепенном увеличении дозы до 5—6 мг. Всего на курс требуется 10—15 инъекций.

Ввиду резкой токсичности препарата и наличия более эффективных средств цитостатического действия мы считаем нецелесообразным его применение при лейкозах и миеломной болезни.

Тио-Тэф выпускают в таблетках по 10 мг. Таблетку растворяют в 4 мл дистиллированной воды и вводят внутримышечно, начиная с 5 мг (2 мл). Через неделю дозу увеличивают до 10—15 мг (4—6 мл). Курс лечения — 15—20 инъекций. К сожалению, кратковременность ремиссии (не более 4 месяцев) и опасность развития кровоточивости в связи с резким снижением количества тромбоцитов значительно ограничивают его применение.

При необходимости курс химиотерапии можно повторить через 2—3 месяца или же проводить лечение поддерживающими дозами (например, дипин — 5—10 мг один раз в неделю). В таких случаях снижение количества лейкоцитов даже до 4000—3500, как правильно подчеркивает И. А. Кассирский, не должно останавливать хода лечебного процесса. Тактика терапии поддерживающими дозами, проводимая в поликлинических условиях, способствует удлинению сроков достигнутой ремиссии.

Лечение цитостатическими средствами необходимо сочетать с гемотрансфузиями, кортикостероидными гормонами и общеукрепляющей терапией: глюкоза, витамин С — до 1 г в сутки, витамин В<sub>6</sub> внутрь или внутримышечно по 0,05 г в сутки, полноценное белковое питание.

Следует иметь в виду, что поскольку патогенез анемий при хронических лейкозах сложен и неоднороден, лечение их должно быть дифференцированным с учетом возможных патогенетических механизмов развития в каждом конкретном случае (в одних случаях применение препаратов железа, в других — стероидных гормонов в больших дозах, например при иммуногемолитической анемии у больных хроническим лимфолейкозом, но чаще всего интенсивное лечение самого лейкоемического процесса с обязательным дополнением его гемотерапией). При упорной кровоточивости показаны переливания свежесцитратной крови, а также введение фибриногена в связи с повышением у ряда больных хроническим миелолейкозом фибринолитической активности крови.

Важную проблему составляет врачебная тактика при сочетании лейкозов и беременности, что чаще всего наблюдается при хроническом миелолейкозе. Беременность при хроническом лимфолейкозе встречается исключительно редко в связи с инфилтрацией яичников и расстройством овуляции, а также развитием хронического лимфолейкоза, в отличие от миелоза, в более старшем возрасте (после 40—50 лет), когда функция деторождения уже угасает.

Течение беременности при лейкозах в большинстве случаев сопряжено со всевозможными осложнениями: часто наступают

аборты и преждевременные роды, обострение основного процесса и, наконец, возможен смертельный исход во время родов или аборта от атонических кровотечений или общего истощения больной. Беременность в этих случаях является угрозой для жизни больного организма, истощенного в борьбе с основным заболеванием. Это подтверждается хотя бы тем фактом, что больные, которые до беременности хорошо переносили рентгено-терапию, во время беременности плохо переносят ее или у них совершенно отсутствует эффект от применяемого лечения.

Наиболее неблагоприятен прогноз при остром лейкозе. Из четырех наблюдавшихся нами больных острым лейкозом, развившимся в течение беременности, у двух удалось довести ее до нормального родоразрешения, а у двух наступил самопроизвольный аборт и резкое обострение основного заболевания. У таких больных обычно в период беременности развивается острый лейкоз. Если острый лейкоз обнаружен в ранние сроки беременности, то показано прерывание последней, поскольку она отягощает течение заболевания. При развитии острого лейкоза в более поздние сроки беременности (позже 4-го месяца) необходимо использовать все средства (преднизолон и пуринол) для продления жизни матери и сохранения плода. Прерывание беременности допустимо лишь при угрожающем маточном кровотечении и нежелании матери иметь ребенка.

Из наших наблюдений, о которых мы писали раньше, вытекает, что в случаях хронических лейкозов можно доводить беременность до конца, применяя при необходимости цитостатическую терапию. В литературе имеется ряд сообщений о благополучном исходе беременности для матери и плода при хроническом лейкозе.

Прерывание беременности в этих случаях, особенно в поздние сроки, может быть более опасным, чем естественное родоразрешение. Поэтому наличие беременности при хроническом лейкозе требует строго индивидуального подхода к больным. Необходимо учитывать как общее состояние беременной, так и течение лейкоза под влиянием специфического лечения. При этом беременность не является противопоказанием к химиотерапии, поскольку последняя, по литературным данным (Ш. Ж. Балгожина, М. С. Дульцин и др.), не влияет на состояние здоровья новорожденного. Поэтому при доброкачественном течении процесса следует избрать выжидательный метод, прибегая к прерыванию беременности только при значительном ухудшении состояния больных.

Вместе с тем больным лейкозом следует избегать беременности, для предупреждения которой допустима рентгенокастрация.

От больной матери ребенку заболевание не передается.

### **Миелофиброз и остеомиелосклероз**

Миелофиброз — системное заболевание, характеризующееся, наряду с миелоидной гиперплазией и метаплазией кроветворных органов, развитием в них фиброзной соединительной ткани. Одновременно с этим в ряде случаев наблюдается патологическое костеобразование — остеомиелосклероз. Это своеобразный процесс, близкий к лейкозу, в отличие от которого пролиферация ретикулярной ткани направлена главным образом по фибробластической линии и лишь отчасти в сторону клеточных элементов. Поэтому его называют также остеомиелоретикулезом, остеомиелосклеротическим лейкозом, скirrosной формой лейкоза и т. п. Однако такая точка зрения на гистогенез этого заболевания разделяется не всеми. Ряд авторов (М. С. Дульцин, Н. А. Краевский, Н. М. Неменова и др.) рассматривает остеомиелосклероз в плане первичной костной патологии (остеомиелопозитическая дисплазия по А. В. Русакову), трактуя при этом метапластическое кроветворение в селезенке и печени как викарное, развивающееся вследствие редукции костномозгового гематопоза.

Какие доводы приводят для доказательства системно-пролиферативной сущности миелофиброза и остеомиелосклероза?

I. Характерные изменения в цитограмме селезенки и костного мозга, выражающиеся в усиленной пролиферации клеточных элементов, подобно лейкозу, с той лишь разницей, что при данном заболевании в пролиферативный процесс вовлекаются не один, а все три ростка кроветворения.

II. Возможность перехода остеомиелосклероза в хронический и даже острый миелолейкоз. Это обычно наблюдается в терминальном периоде заболевания или после ошибочно произведенной спленэктомии, поскольку в клинике остеомиелосклероз нередко принимают за гепато-лиенальный синдром Банти.

III. Несоответствие между степенью остеомиелосклероза и выраженностью миелоидной метаплазии по органам. В одних случаях наблюдается резкая гепато-спленомегалия при незначительной степени остеомиелосклероза, тогда как в других, несмотря на выраженный остеомиелосклероз и лейкоэмические изменения в крови, не обнаруживают увеличения печени и селезенки.



В каждом случае остеомиелосклероза сравнительная степень клеточной и фибробластической пролиферации различна, обычно преобладает то один, то другой процесс. Этим, по-видимому, и объясняется существование различных клинико-гематологических вариантов заболевания, а также взаимопереходы одной формы миелопролиферативного процесса в другую; например, переход эритремии в миелофиброз и хронический миелолейкоз, лейкомизация остеомиелосклероза и др.

**К л и н и к а.** Остеомиелосклероз встречается преимущественно у пожилых лиц, хотя первые признаки его могут появиться и в молодом возрасте. Ведущим симптомом является спленомегалия, которая у ряда больных сочетается с увеличением печени. Реже встречаются формы остеомиелосклероза с изолированной гепатомегалией или же протекающие вовсе без увеличения селезенки и печени. Из других симптомов следует отметить лихорадку и боли в костях, обусловленные сдавлением развивающейся фиброзной тканью нервных окончаний в сосудах. Температура большей частью субфебрильная и только при обострении процесса достигает фебрильных цифр.

Частым симптомом остеомиелосклероза является геморрагический диатез, связанный с нарушением сосудистой проницаемости и отдельных звеньев свертывания крови, а также тромбозы различной локализации (особенно сосудов нижних конечностей).

Парадоксальное сочетание геморрагического синдрома с тромбозами объясняется повышенным распадом тромбоцитов, сопровождающимся образованием тромбов. Тромбообразованию способствует также изменение сосудистой стенки, возникающее в результате воздействия антител, освобождающихся при распаде кровяных пластинок.

Клинические проявления остеомиелосклероза характеризуются значительным многообразием. М. Г. Абрамов, К. А. Хасанова и Л. Д. Гриншпун выделяют четыре клинические формы заболевания (селезеночную, селезеночно-печеночную, печеночную и псевдогипопластическую), дополняя их отдельными клиническими вариантами (лихорадочный, геморрагический, оссалгический и тромбофлебитический). Деление это весьма условно, так как речь идет не о клинически очерченных формах и вариантах болезни, а о преобладающем компоненте в клинической картине. По нашему мнению, целесообразнее выделить следующие клинико-гематологические варианты:

1. Соответствующий *алейкемическому миелозу*, для которого характерны длительное благоприятное течение, доминирующая

спленомегалия или гепато-спленомегалия и алейкемические изменения крови. Количество лейкоцитов большей частью нормальное или даже пониженное. В лейкограмме наблюдается повышение процента палочкоядерных лейкоцитов и метамиелоцитов с наличием в отдельных анализах крови единичных миелоцитов. Алейкемический состав крови объясняется развитием фибротических процессов в костном мозгу, препятствующих выходу клеточных элементов в периферическую кровь.

Клинически этот вариант часто симулирует гепато-лиенальный синдром Банти.

*II. Сублейкемический*, сопровождающийся гиперлейкоцитозом (12 000—20 000) со сдвигом лейкоцитарной формулы до промиелоцитов и единичных миелобластов, а также — гипертромбоцитозом и базофилией.

*III. Эритремический*, протекающий по типу болезни Вакеза и периодически сопровождающийся сублейкемической картиной крови, особенно на поздних этапах болезни.

*IV. Лейкоэритробластический*, характеризующийся сочетанием лейкемических изменений крови с увеличением количества эритробластов и даже мегалобластоидных клеток. Клинически симулирует острый эритромиелоз, отличаясь от него длительным течением, наличием миелофиброза и остеомиелосклероза.

*V. Анемический*, протекающий по типу геморрагической алейкии, но с выраженной спленомегалией. В костном мозгу, наряду с ретикулярно-миелоидной гиперплазией, отмечается то эритробластоз, то мегакариоцитоз. Рор обозначает эту форму как острый (или подострый) миелоретикулез.

*VI. Мегакариоцитарный*, сопровождающийся значительным гипертромбоцитозом (до 1—3 млн. и более). Существует даже мнение, что так называемый мегакариоцитарный лейкоз и геморрагическая тромбоцитемия являются лишь вариантами остеомиелосклероза (И. А. Кассирский, Дамешек и др.).

Диагноз остеомиелосклероза возможен лишь при тщательном клинико-гематологическом исследовании больного с применением комплексных методов пункционно-трепанационного исследования и рентгенографии костей скелета. Наличие лейкоцитоза или сдвига в лейкограмме (до миелоцитов), гипертромбоцитоза, повышение процента базофилов, увеличение печени и селезенки, сосудистые осложнения и другие симптомы подтверждают диагноз остеомиелосклероза. При пункции грудины характерна необычайная плотность кости, что затрудняет прохождение иглы и аспирацию пунктата, чрезвычайно бедного клеточными эле-

ментами. Однако стеральная пункция имеет меньшее диагностическое значение, чем цитограмма селезенки, где обычно обнаруживают миелондную метаплазию.

В ряде случаев диагностическую помощь оказывает рентгенологическое исследование костного скелета, с помощью которого удается обнаружить эндостальный склероз (в эпифизах трубчатых костей, в костях таза, позвоночнике, ребрах), сужение костномозговых каналов, а также очаги уплотнения и разрежения кости. Но изменения на рентгенограммах определяются лишь в  $\frac{1}{3}$  случаев и в большинстве случаев на поздних этапах заболевания. Это объясняется, во-первых, тем, что в части случаев процесс ограничивается лишь миелофиброзом, не сопровождаясь патологическим костеобразованием. Во-вторых, сам процесс костеобразования при этом характеризуется новообразованием остеонной ткани, лишенной извести, в связи с чем появляется некоторая смазанность рисунка губчатого вещества. Решающее значение в диагностике остеомиелосклероза принадлежит трепанобиопсии, дающей представление о гистологическом строении костного мозга. Обычно в этих случаях обнаруживается следующая триада морфологических изменений (М. Г. Абрамов): 1) клеточная гиперплазия с мегакариоцитозом; 2) разрастание фибробластической ткани и 3) очаги патологического костеобразования.

Дифференциальную диагностику остеомиелосклероза следует проводить с хроническим миелолейкозом, эритремией, хроническим алейкемическим ретикулезом, гепатолиенальным синдромом Банти и метастазами рака в костный мозг.

В отличие от хронического миелолейкоза, при остеомиелосклерозе в большинстве случаев спленомегалия предшествует выраженным изменениям со стороны крови. При обычном же миелолейкозе в первые месяцы болезни селезенка часто не определяется, тогда как гиперлейкоцитоз и сдвиг в лейкоцитарной формуле достигают значительной степени (количество лейкоцитов доходит до 40 000—70 000). В противоположность хроническому миелолейкозу, характеризующемуся быстрым и часто тяжелым течением, остеомиелосклерозу свойственно хроническое доброкачественное течение.

Эритремический вариант остеомиелофиброза отличается от эритремии рано появляющимися признаками системной метаплазии (в частности, спленомегалией) при относительно небольшом эритроцитозе, а также характерным сдвигом в лейкограмме, приближающим ее к гематологической картине хронического

миелолейкоза. Качественные изменения со стороны красной крови (полихромазия, базофильная пунктация, нормобластоз) более характерны для миелофиброза. Большое значение имеют пункционная диагностика и трепанобиопсия.

Клинический вариант остеомиелосклероза, протекающего с выраженной гепато-спленомегалией и алейкемическими изменениями крови, необходимо дифференцировать с хроническим алейкемическим ретикулезом и гепато-лиенальным синдромом Банти. В первом случае диагностические затруднения преодолены только при исследовании пунктата костного мозга, в котором при хроническом ретикулезе обнаруживают значительно повышенное количество ретикулярных клеток, что не свойственно остеомиелосклерозу.

Под нашим наблюдением находился больной Ч., 58 лет. В стационар поступил в жалобах на общую слабость, потливость, боли в левом подреберье и снижение аппетита. Болен в течение 4 лет. При объективном исследовании обращала внимание бледность кожных покровов с незначительным желтушным оттенком. Печень выступала из подреберья на 6 см, селезенка — до пупка; оба органа плотны на ощупь. Температура на субфебрильных цифрах.

Анализ крови: Hb — 8,5 г%, эр. — 2 560 000, цветной показатель — 1,0, л. — 6500, э. — 1%, ю. — 2%, п. — 8%, с. — 46%, лимф. — 41%, мон. — 2%; тромбоцитов — 81 200, РОЭ — 70 мм в час.

Учитывая выраженную гепато-спленомегалию, лихорадку, а также анемию и тромбоцитопению при неизменной картине белой крови, мы высказали предположение о наличии в данном случае остеомиелосклероза, хотя не представлялось возможным исключить гепато-лиенальный синдром Банти. В связи с этим была произведена стерильная пункция — выявлено значительное повышение ретикулярных элементов в костномозговом пунктате (36%), что позволило диагностировать у больного хронический алейкемический ретикулез.

Дифференциальную диагностику остеомиелосклероза с синдромом Банти проводят на основании тщательного динамического исследования крови. При остеомиелосклерозе, несмотря на нормальное количество лейкоцитов или даже лейкопению, обычно отмечается нейтрофильный сдвиг в лейкограмме (до миелоцитов) и нередко — гипертромбоцитоз и базофилия. При гепато-лиенальном синдроме Банти лейкопения, как правило, не сопровождается ядерным сдвигом, часто выявляются тромбоцитопения и постепенно нарастающая анемия гипорегенераторного характера. Анемия при остеомиелосклерозе часто прогрессирует в виде кризов и характеризуется наличием в периферической крови нормобластоза и высокого ретикулоцитоза.

Очень затруднительна дифференциация остеомелосклероза с метастазами рака в костный мозг. Мы наблюдали больную, у которой остеопластическая карцинома костного мозга даже на аутопсии была вначале ошибочно диагностирована как остеосклеротическая форма миелолейкоза и только после повторного тщательного гистологического исследования выявлен остеосклеротический карциноматоз костного мозга позвоночника.

Больная Р., 47 лет, в 1950 г. оперирована по поводу рака молочной железы с последующей рентгенотерапией (в 1950 и 1952 гг.). В течение 5 лет чувствовала себя удовлетворительно. В мае 1955 г. появились боли в грудной клетке, общая слабость, недомогание, одышка, высокая температура.

При поступлении состояние крайне тяжелое, питание резко снижено, кожные покровы и слизистые бледны. Со стороны органов дыхания клинически особых изменений не обнаружено. Печень выступает из подреберья на 5—6 см, плотна на ощупь. Селезенка не прощупывается. Температура на субфебрильных цифрах с периодическим подъемом до 38—38,5°. Моча без изменений.

Анализ крови: Hb — 15%, эр.— 830 000, цветной показатель — 0,9, л.— 5800, п.— 4%, с.— 63%, лимф.— 28%, мон.— 2%, эоз.— 3%; тромбоцитов — 180 000, нормобласты — 12 : 100.

При рентгенологическом исследовании легких отмечается справа неравномерное затемнение с участками просветления, в связи с чем заподозрены метастазы рака в легкие.

При двукратной попытке произвести пункцию грудины последняя не удалась (остеосклероз).

Учитывая в анамнезе операцию по поводу рака молочной железы, выраженную эритробластическую анемию, остеосклероз грудины и данные рентгенологического исследования легких, мы поставили диагноз рецидива рака молочной железы с метастазами в правое легкое и костный мозг (в последнем случае — остеопластического типа).

Патологоанатомический диагноз: остеосклеротическая анемия, остеосклероз грудины. Очаги миелонидного кроветворения в трубчатых костях, печени, селезенке, лимфоузлах. Ампутация левой молочной железы по поводу рака.

Диагноз подтвержден патогистологическим исследованием, где наряду с остеосклеротическими изменениями костей (выраженное развитие межбалочной фиброзной ткани, утолщение костных перекладин с новообразованием остеонидной ткани) обнаружена обильная миелонидная инфильтрация в печени, селезенке и лимфоузлах. Однако при повторном гистологическом исследовании срезов грудины и позвонков выявлена (консультация проф. А. И. Струкова и Т. П. Виноградовой) на фоне распространенного остеосклероза раковая инфильтрация в костном мозгу позвоночника.

Нам известен другой аналогичный случай. В больнице им. Боткина остеопластическую карциному костного мозга вначале ошибочно приняли за остеосклероз и только после повторной консультации и личного просмотра гистологических срезов проф. А. В. Русаковым были выявлены метастазы рака в костный мозг с последующим обнаружением в желудке первичной раковой опухоли микроскопической величины. В этих случаях

дифференциальный диагноз решается на основании стерильной пункции и нахождения раковых клеток в костномозговом пунктате.

Остеомиелосклероз характеризуется, как уже отмечалось, медленным и доброкачественным течением, длительность которого варьирует от 3 до 25 лет. В течении заболевания наблюдаются различные осложнения: перисплениты, кровотечения из вен желудочно-кишечного тракта, аутоиммунные гемолитические кризы, переход в лейкоз.

Лечение общеукрепляющее. Рекомендуется щадящий режим труда, диета, обогащенная белками и витаминами, препараты железа, поливитамины (С, Р, В<sub>12</sub>).

При прогрессировании процесса, манифестирующегося оссалгией, болями в селезенке, лихорадкой, геморрагиями или ухудшением гематологической картины, показаны кортикостеронды. Обычно назначают преднизолон — по 20—30 мг в сутки в течение пяти-десяти недель. При анемических кризах применяют более высокие дозы гормонов (преднизолон — по 30—40 мг) в сочетании с переливаниями эритроцитной массы (по 125—200 мл один-два раза в неделю). В период клинико-гематологического обострения болезни, особенно при «лейкемизации» процесса, прогрессирующем увеличении селезенки, кровотечениях и оссалгиях, показано лечение миелосаном. Препарат назначают по 2—4 мг в сутки в течение двух-четырех недель (на курс от 50 до 100 мг). Лечение проводят в стационаре при систематическом контроле за картиной крови. После курса миелосановой терапии больных по показаниям переводят или на кортикостероидную терапию, или на терапию общеукрепляющими средствами, главным образом витаминами.

Спленэктомия при остеомиелосклерозе противопоказана даже при наличии значительной спленомегалии, в связи с угрозой развития различных осложнений, поскольку удаление селезенки, как правило, вызывает резкое ухудшение состояния больного из-за активизации патологического процесса. В таких случаях допустимо рентгенооблучение селезенки как крайняя мера (на курс 600—700 р).

#### Эритремия (полицитемия, болезнь Вакеза)

Эритремия — заболевание кроветворного аппарата, характеризующееся увеличением количества эритроцитов и гемоглобина наряду с повышенном объеме циркулирующей крови (истинная плетора).

Этиология и патогенез болезни до сих пор не выяснены. По этому поводу существуют три теории:

- 1) аноксическая теория, связывающая развитие болезни с общей или местной тканевой аноксией различного генеза;
- 2) нервно-эндокринная теория, согласно которой возникновение эритремии обусловлено расстройством регуляции эритропоэза со стороны центральной нервной и эндокринной систем, результатом чего является нарушение нормального равновесия между процессами кроветворения и кроворазрушения;
- 3) теория повышенной выработки гемопоэтических факторов (гастромукопротенна, эритропоэтинов и других миелостимуляторов).

Однако все вышеуказанные теории оказались несостоятельными, поскольку они расшифровывают генез лишь симптоматических эритроцитозов, возникающих при различных заболеваниях. В отличие от них эритремию в настоящее время большинство гематологов относят к миелопролиферативным заболеваниям, близким по своей природе к лейкозам. Миелопролиферативная сущность эритремии подтверждается частым наличием тотальной гиперплазии всех трех ростков костномозгового кроветворения, что и нашло отражение в другом названии этой болезни — полицитемия. О системном характере эритремии свидетельствует также наблюдаемое, особенно при длительном течении заболевания, развитие миелоидной метаплазии в различных органах с трансформацией эритремии в исходной стадии в лейкоз (до 30%). Таким образом, эритремия представляет собой своего рода хронический эритромиелоз. Последний, в отличие от хронического миелолейкоза, характеризуется более доброкачественным течением, а также преимущественно количественным (но не качественным) нарушением миелопоэза, в котором на первый план выступают изменения со стороны эритроидного ростка.

Патологоанатомически заболевание характеризуется тотальной гиперплазией всех клеточных элементов костного мозга (панмиелоз) при отсутствии нарушений процессов созревания. В диафизах трубчатых костей отмечается превращение жирового костного мозга в красный, а в селезенке, печени и других органах выявляются очаги миелоидного кроветворения. В конечном периоде заболевания обнаруживается развитие фибротических и остеосклеротических процессов в костном мозгу, а иногда — изменения, характерные для обычного миелолейкоза. На секции обнаруживают резкое полнокровие всех внутренних органов и часто наличие сосудистых тромбов и инфарктов в различных

областях тела (головной мозг, селезенка, почки и др.). При сочетании эритремии с повышенным артериальным давлением выявляют также изменения, связанные с гипертонией (гипертрофия левого желудочка, атеросклероз сосудов, нефроангиосклероз).

**К л и н и к а.** Заболевание возникает преимущественно в возрасте 40—60 лет, чаще у мужчин. Начало болезни постепенное и незаметное. Больных беспокоят повышенная утомляемость, нарушение сна, головные боли, боли в сердце типа стенокардии, кожный зуд, иногда расстройства зрения и слуха, а также боли в костях, особенно в нижних конечностях. Возможны также приступообразные боли в кончиках пальцев, сопровождающиеся покраснением их (эритромелалгии).

Указанные субъективные ощущения связаны с повышенным кровенаполнением сосудов, а также функциональными нейрососудистыми расстройствами. У ряда больных заболевание протекает бессимптомно, выявляясь лишь при случайном исследовании крови, которое производят по какому-либо другому поводу. Наиболее важным объективным симптомом болезни является вишнево-красная окраска кожных покровов и видимых слизистых оболочек. В полости рта, в месте перехода твердого неба в мягкое, видна отчетливая цветовая граница (симптом Купермана). Обращает внимание гиперемия конъюнктив, сосудистая сеть которых резко расширена и переполнена кровью (симптом «кроличьих глаз»). Цианотичный оттенок окраски кожи и слизистых оболочек обусловлен повышенным содержанием восстановленного гемоглобина в капиллярах. Следующий по частоте симптом эритремии — спленомегалия и реже — гепатомегалия, причиной которых является повышенное кровенаполнение указанных органов, а также развитие в них миелоидной метаплазии. Повышенное кровенаполнение печени нередко приводит к развитию в ней цирротических изменений. Ценным, хотя и менее постоянным, признаком болезни является гипертония (наблюдаемая примерно у половины больных), причины развития которой при эритремии не совсем ясны. Возможны также изменения со стороны других органов в виде катара дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, связанного с венозной гиперемией слизистых оболочек, дегенеративные изменения в почках, проявляющиеся протеинурией и наличием в осадке мочи единичных гиалиновых и зернистых цилиндров, а также — функциональные и органические изменения сосудов (acroпарестезии, эндартерииты, тромбангииты). Заболеванью часто сопутствуют тромбозы сосудов в различных органах, причиной которых являются замедление



кровотока, увеличение вязкости крови, повышение количества эритроцитов и тромбоцитов, способствующее их агрегации, а также изменение сосудистой стенки. Наблюдаются тромбозы периферических сосудов, особенно вен нижних конечностей, нередко сопровождающиеся развитием трофических язв, а также тромбозы коронарных и мозговых сосудов, спленопортальной системы и др. Наряду с этим отмечаются кровотечения из слизистых оболочек (носовые, желудочно-кишечные, маточные), причинами которых могут быть переполнение сосудов кровью, нарушение ретракции кровяного сгустка, дистрофические изменения стенки сосудов, в исключительно редких случаях — усиление активности антисвертывающей системы крови.

При эритремии характерны изменения со стороны крови. Количество эритроцитов значительно увеличено и колеблется от 6 до 8, а иногда даже — до 12—20 млн.; содержание гемоглобина — от 16 до 24,2%. Число ретикулоцитов остается обычно в пределах нормы. Наряду с указанными изменениями отмечается нейтрофильный лейкоцитоз (до 20 000) с ядерным сдвигом влево и резкий гипертромбоцитоз, который варьирует в пределах 400 000—1 000 000. РОЭ резко замедлена — 1—2 мм в час, что объясняется увеличением количества эритроцитов и особенно повышением вязкости крови (7,5—8,5 вместо нормы 4,5—5). Общая масса крови увеличена в два-три раза, главным образом за счет эритроцитов. Отношение эритроцитов к плазме составляет 80/20—85/15 (вместо 45/55 в норме).

При исследовании стерильного пунктата обращает внимание гиперплазия всех трех ростков костномозгового кроветворения. Однако резкого увеличения эритробластических элементов не отмечается. Это объясняется, с одной стороны, повышенным кровенаполнением костного мозга, с другой — ускоренным созреванием эритроцитов, что косвенно подтверждается повышением количества ретикулоцитов в костном мозгу. Среди лейкопоэза преобладают зрелые формы гранулоцитов. Особого внимания заслуживает резкая гиперплазия гигантоклеточного аппарата.

В течении заболевания выделяют три стадии: I — начальную, II — эритремическую и III — терминальную. Начальная стадия характеризуется почти бессимптомным течением, незначительным эритроцитозом (5—6 млн.) и отсутствием лейкоцитоза и тромбоцитоза. Эритремическая стадия проявляется развернутой клинической картиной, панцитозом и сосудистыми осложнениями. И, наконец, терминальная стадия — это стадия исходов и тяжелых осложнений (коронаротромбоз, очаги размяг-

чения в головном мозгу на почве тромбозов и кровоизлияний. язва желудка и двенадцатиперстной кишки, цирроз печени и т. д.). Среди исходов заболевания обращает внимание трансформация эритремии в остеомиелосклероз или хронический миелолейкоз как естественное завершение миелопролиферативного процесса, лежащего в основе заболевания.

Дифференциальную диагностику эритремии следует проводить со вторичными эритроцитозами, причинами которых являются:

- 1) врожденные пороки сердца;
- 2) хронические заболевания бронхо-легочного аппарата, сопровождающиеся легочной и легочно-сердечной недостаточностью (диффузный пневмосклероз, эмфизема легких, склероз легочных артерий — синдром Айерса — Арилага и др.);
- 3) горная болезнь;
- 4) эндокринные заболевания, в частности аденомы и кисты гипофиза, опухоли коркового слоя надпочечников (синдром Иценко — Кушинга);
- 5) различные заболевания почек (гипернефрондный рак, солитарная киста, поликистозная дегенерация почек, гидронефроз);
- 6) язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

От вторичных эритроцитозов эритремия отличается такими признаками, как спленомегалия, гиперлейкоцитоз с ядерным сдвигом влево и особенно гипертромбоцитоз, совершенно не свойственными симптоматическим эритроцитозам. Диагноз эритремии подтверждается наличием повышенной вязкости крови, резкого увеличения показателей гематокрита (свыше 70/30), данными миелограммы и особенно трепанобиопсии, с помощью которой в этих случаях обнаруживается значительная клеточная гиперплазия (и особенно мегакариоцитоз).

Течение заболевания хроническое, средняя продолжительность его — от 6 до 8 лет. Однако с применением радиоактивного фосфора ( $P^{32}$ ) она возросла до 15—20 лет. Но и в этом случае прогноз остается неблагоприятным.

Для лечения больных эритремией в настоящее время применяют два метода — периодические кровопускания с целью уменьшения массы эритроцитов и объема крови и цитостатическую терапию радиоактивным фосфором или миелосаном. Кровопускания проводят по 300—500 мл с промежутками в 4—8 дней до нормализации количества эритроцитов и гемоглобина. Рекомендуется сочетать кровопускания с подкожным введением кислорода — по 300—400 мл через день (до 10 раз). К сожалению,

вследствие малой и нестойкой эффективности кровопускания приходится периодически повторять, что является отрицательной стороной указанного метода терапии, так как это приводит к вторичной стимуляции костного мозга, особенно его тромбоцитопозитической функции, что способствует склонности к тромбозам. Поэтому кровопускания показаны как средство неотложной терапии при наличии угрожающих жизни больного гемодинамических нарушений или больным в начальном периоде заболевания при ухудшении субъективного состояния и очень высоких показателях красной крови (гемоглобин — выше 18 г%, число эритроцитов — выше 7 млн.). Наиболее эффективным средством считают  $P^{32}$ , который, концентрируясь в костях, оказывает непосредственное угнетающее действие на костномозговую деятельность, преимущественно на эритропоэз. Показанием к применению  $P^{32}$  является II стадия болезни. Радиоактивный фосфор назначают внутрь по 2 *mC* три-четыре раза с интервалами в 5—7 дней. Общая курсовая доза составляет 6—8 *mC*. Критерием эффективности лечения является наступление клинической и гематологической ремиссии, которая длится обычно от одного до 3 и более лет. При этом результаты лечения должны оцениваться не ранее чем через 3—4 месяца после окончания терапии. Это объясняется тем, что  $P^{32}$  не обладает цитолитическим действием, то есть не разрушает эритроциты, циркулирующие в крови (которые, как известно, живут 90—120 дней); его действие сводится лишь к цитостатическому эффекту на миелопоэз, в том числе — эритропоэз, направленному на угнетение клеточного митоза. При отсутствии эффекта или неполном терапевтическом действии лечение может быть повторено, но не ранее, чем через 3—4 месяца. При выборе повторной курсовой дозы  $P^{32}$  надо учитывать прежнюю реакцию на лечение, степень выраженности побочного действия и т. д. При тяжелых формах эритремии, когда количество эритроцитов достигает очень высоких цифр, а также при наличии предтромботического состояния лечение  $P^{32}$  рекомендуется комбинировать с повторными кровопусканиями. Количество кровопусканий определяется снижением показателя радиокрита до 50—55% (обычно 1—4). К побочным действиям радиофосфорной терапии относится развитие цитопенического синдрома и исход эритремии в остеомиелосклероз или миелолейкоз, что отчасти связано с лейкозогенными свойствами больших доз  $P^{32}$ . Во избежание подобных «гематологических» исходов, а также при выраженной миелоидной метаплазии селезенки и печени следует быть особенно осторожными в тех случаях, когда суммарная

доза  $P^{32}$ , принятая больным, превышает 30 *mC*. Применение  $P^{32}$  противопоказано при острых гепатитах, резкой лейкопении и тромбоцитопении, развившихся после предшествующей цитостатической терапии, при выраженной миелоидной метаплазии селезенки, а также при острых сосудистых осложнениях.

Миелосан назначают от 2 до 6 *мг* в сутки в течение четырех-шести недель — до снижения уровня гемоглобина на 2—3 г%, а числа эритроцитов — на 1—2 млн., после чего курсовую дозу прерывают, учитывая последствие миелосана в течение 1—2 месяцев. Однако после окончания лечебного курса больных переводят на поддерживающие дозы (2 *мг* в 5—10 дней) в течение нескольких месяцев для закрепления лечебного эффекта. В случае выраженного и быстрого снижения количества лейкоцитов (ниже 4000) и тромбоцитов (ниже 100 000) курс лечения приостанавливают. Суммарная доза миелосана составляет примерно 250—350 *мг*, а продолжительность ремиссии — от 10 месяцев до 4 лет (Н. Николаева). К средствам цитостатической терапии эритремии относят также дипин, маркофан, тренимон, миелобромол и другие препараты, однако окончательная оценка им еще не дана. Из дополнительных методов лечения рекомендуют гипотензивную терапию (при наличии артериальной гипертензии), а также антикоагулянтную терапию (при тромбозах), которую проводят под контролем протромбинового индекса (не ниже 60%). Профилактическое применение антикоагулянтов при эритремии практически невозможно.

Диета при эритремии должна быть преимущественно молочно-растительной с умеренным ограничением животных белков и исключением продуктов, обогащенных железом и витамином С. Во время лечения  $P^{32}$  и через две-три недели после окончания курса назначают диету с ограничением продуктов, содержащих фосфор (мясо, рыба, мозги, яйца, сыр, бобовые и др.).

## РЕТИКУЛЕЗЫ

Понятие «ретикулез» в широком смысле слова связано с представлением о способности ретикулярного синцития к разносторонней пролиферации при различных процессах — опухолевых, воспалительно-пролиферативных и метаболических. В соответствии с этим, взяв за основу классификацию А. И. Абрикосова, все ретикулезы можно условно подразделить на следующие три группы:

*I. Ретикулезы накопления — метаболические*, возникающие в результате поглощения клетками ретикуло-эндотелия различных продуктов липоидного обмена. В эту группу входят болезни Гоше (керациновый ретикуло-гистиоцитоз), Пика — Нимана, Хенда — Шюллера — Крисчена и другие ксантоматозы.

*II. Реактивные ретикулезы*, возникающие при коллагенозах, пневмокониозах и различных инфекциях (инфекционный мононуклеоз, туберкулез, сепсис, грипп и др.). В одних случаях они проявляются ретикулярной гиперплазией костного мозга при нормальном составе периферической крови или при наличии в ней незначительного количества ретикулярных клеток. В других случаях наряду с указанными изменениями наблюдается увеличение лимфатических узлов, селезенки и печени (например, при инфекционном мононуклеозе).

Реактивные ретикулезы обычно носят временный характер, исчезая при благоприятном течении основного заболевания (аналогично лейкомоидным реакциям).

*III. Опухолевые ретикулезы*, характеризующиеся системной опухолевой пролиферацией ретикулярной ткани. Они в свою очередь подразделяются на четыре группы: 1) ретикулезы-лейкозы, 2) ретикулобластоматозы, куда входят лимфо(ретикуло)-саркоматоз, лимфогранулематоз и фолликулярная лимфома (болезнь Брилля — Симмерса); 3) парапротениемические ретикулезы, включающие миеломную болезнь и макроглобулиновый ретикулез (болезнь Вальденстрема); 4) условно локальные формы ретикулеза, протекающие с преимущественным поражением кожи (грибовидный микоз, первичные эритродермии и пр.), но чаще — локальным поражением лимфатических узлов или селезенки (обычно именуемые на этих стадиях как ретикулосаркома). Деление это до некоторой степени условно, так как нелейкемические ретикулезы на поздних этапах течения нередко приобретают генерализованный характер и как бы «проникают» в костный мозг, перерастая в лейкемический ретикулез. Особенно часто такого рода «лейкемизация» наблюдается при лимфо(ретикуло)-саркоматозе.

Необходимо иметь в виду, что среди гиперпластических заболеваний лимфатического аппарата встречаются и такие формы, которые на раннем этапе течения не укладываются в определенную нозологическую единицу. В связи с этим появился термин «злокачественный лимфоретикулез», который объединяет различные варианты нелейкемического ретикулеза. Обоснованием этого служат следующие факты.

Во-первых, необычайная цитоморфологическая динамичность в течении злокачественных лимфоретикулезов. Нередко приходится наблюдать больных, системное заболевание лимфатического аппарата которых основывалось на данных клиники и биопсии. Однако в дальнейшем, при повторных биопсиях или на секции, можно было видеть, что патологический процесс модифицировался в том или ином направлении. Известно, что однотипный на ранних этапах заболевания клеточный состав пунктата или биопсированного материала может в последующем развиваться в направлении лимфогранулематоза, лимфосаркомы, ретикуло-саркомы, острого лейкоза и пр.

Во-вторых, наличие в клинике взаимопереходов одной формы заболевания лимфатического аппарата в другую. Так, лимфогранулематоз, диагностированный по начальным клиническим проявлениям, в последующем приобретает признаки лимфо (ретикуло)-саркоматоза.

И, наконец, в ряде случаев наблюдается сочетание цитоморфологических признаков различных лимфоретикулезов у одного и того же больного, причем эти изменения могут быть обнаружены в одном и том же лимфоузле.

Таким образом, выделение ретикулезов, которые развиваются из единой родоначальной клетки ретикулярного синцития, обладающей большими потенциальными возможностями, позволило объяснить вариабельность гистоморфогенеза и клиники их, наличие взаимопереходов и различных комбинаций у одного и того же больного. Однако это не исключает необходимости более тонкой нозологической дифференциации, которая осуществляется благодаря детальному учету клинических проявлений болезни в динамике патологического процесса и сопоставлению цитологических изменений с данными биопсии.

### **Лимфогранулематоз**

Лимфогранулематоз является одной из наиболее частых форм злокачественного ретикулеза. В основе его лежит гиперпластически-продуктивное поражение ретикулярной ткани, главным образом в лимфатических узлах.

Этиология и патогенез лимфогранулематоза остаются неразрешенными и до настоящего времени. Существуют три теории этиологии и патогенеза заболевания:

- 1) теория инфекционного происхождения,
- 2) вирусная,
- 3) опухолевая.

Об инфекционно-воспалительной природе лимфогранулематоза свидетельствуют четко очерченная клиническая картина (волнообразность температурной реакции, профузные поты, нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренная РОЭ), системный характер поражения ретикуло-эндотелия и, наконец, образование типичных гранулем по аналогии с туберкулезом, сифилисом и другими заболеваниями. Вместе с тем против инфекционной теории выдвигают такие принципиальные возражения, как отсутствие указаний на заразительность лимфогранулематоза и разногласие во взглядах на природу возбудителя заболевания.

После работ Пальтауфа и Штернберга, нашедших сходство гистологической структуры лимфогранулематозной ткани с туберкулезной гранулемой, утвердилось мнение о туберкулезной этиологии заболевания. Этому способствовало также частое сочетание лимфогранулематоза и туберкулеза (примерно у 15—20% больных).

Однако причастность лимфогранулематоза к туберкулезной инфекции была отвергнута экспериментальными исследованиями З. В. Манкина.

Возбудителями лимфогранулематоза считали также и многие другие микроорганизмы: псевдодифтерийную палочку, стрептококки, стафилококки, пневмококки, грибки, дизентерийную инфекцию и других представителей патогенной и непатогенной флоры. Уже сам факт множественности агентов свидетельствует о случайности находок. По-видимому, столь частые находки различных микроорганизмов в лимфатических узлах при данном заболевании связаны с нарушением фагоцитирующей функции ретикуло-эндотелиальной системы.

В последнее время появились работы, в которых лимфогранулематоз рассматривается как заболевание вирусной этиологии. Однако попытки найти специфический вирус методом тканевых культур, так же как и другими вирусологическими исследованиями, оказались безрезультатными.

Большинство авторов в настоящее время придерживаются опухолевой теории лимфогранулематоза, в подтверждение которой выдвигают такие доводы, как инфильтрирующий рост лимфогранулематозной ткани, наличие переходных форм между лимфогранулематозом и лимфо(ретикуло)-саркомой, опухолевая природа которой не подлежит сомнению, и, наконец, характер обменных процессов, свойственный злокачественным новообразованиям (высокое содержание рибонуклеиновой кислоты и кислот фосфатазы в клетках Березовского — Штернберга).

Вместе с тем лимфогранулематоз принципиально отличается от истинных опухолей, с одной стороны, системным поражением ретикуло-эндотелия, а с другой — своеобразием развития и распространения процесса по типу метаплазии. Это, в свою очередь, сближает лимфогранулематоз с другими гемобластозами, в частности с ретикулезами. Противоречия во взглядах на этиологию лимфогранулематоза не имеют общего представления о гистопатогенезе этого заболевания, в основе которого лежит гиперпластически-продуктивный процесс ретикуло-эндотелиальной системы.

Клинические проявления лимфогранулематоза. По данным различных авторов, в последние годы отмечается значительное учащение случаев лимфогранулематоза. Чаще заболевают мужчины в молодом или среднем возрасте (от 30 до 45 лет).

Одним из ранних и постоянных симптомов является локальное увеличение какой-либо группы лимфатических узлов (шейных, медиастинальных, забрюшинных и др.).

Пораженные узлы вначале мягко-эластической консистенции, безболезненны на ощупь, не спаяны с окружающими тканями, как правило, не нагнаиваются. На более поздних этапах узлы становятся множественными, но при этом различной величины и плотности, в зависимости от давности их поражения (чем старше узел, тем больше в нем рубцовой ткани). Вследствие перехода процесса на капсулу лимфоузлы спаиваются в массивные конгломераты.

Обычно локализованная форма представляет собой лишь определенный этап развития заболевания, которое очень быстро принимает генерализованный характер. Лишь в редких случаях наблюдаются изолированные формы с длительным многолетним течением.

В связи с генерализацией лимфогранулематозного процесса в клинической картине появляются симптомы постепенно нарастающей интоксикации. К ним относятся лихорадка, обильная потливость, кожный зуд, слабость и исхудание, иногда боли в суставах. Одновременно отмечается прогрессирующее увеличение лимфатических узлов различных областей тела, а также — увеличение селезенки и печени. Примерно у  $\frac{1}{3}$  больных заболевание возникает с общими симптомами.

Ф. В. Курдыбайло выделяет четыре варианта начала заболевания: 1) локализованное увеличение лимфатических узлов с последующим повышением температуры и появлением других



общих признаков; 2) одновременное появление лихорадки и увеличение лимфатических узлов; 3) лихорадка предшествует появлению увеличенных лимфоузлов (что свойственно в большей степени висцеральным формам); 4) генерализованное увеличение лимфатических узлов с самого начала заболевания.

Наиболее постоянный признак лимфогранулематоза — лихорадка. Температура чаще всего имеет волнообразный характер со снижением до нормы в периоды ремиссии. Только при далеко зашедшем процессе она остается непрерывно высокой. Однако температура может быть самой разнообразной (субфебрильной, ремиттирующей, интермиттирующей, *typus inversus* и др.). Ознобы наблюдаются редко, наоборот, сильные ознобы скорее свидетельствуют об отсутствии лимфогранулематоза.

Характерными проявлениями лимфогранулематоза следует считать кожный зуд, наблюдаемый примерно у 20% больных, и повышенную потливость. Последний симптом особенно ярко выражен в развернутом периоде болезни (ночные проливные поты). Считают, что общий зуд и универсальное потоотделение обусловлены общей интоксикацией организма, а локальный зуд и местное потоотделение зависят от рефлекторных влияний сегментарного характера. В связи с этим они могут наводить на мысль о наличии скрытых, латентных локализаций лимфогранулематозного процесса, недоступных обнаружению при обычном физикальном исследовании.

Клиника лимфогранулематоза характеризуется необыкновенной пестротой проявлений и разнообразием поражений лимфатических узлов и органов.

Второе место по локализации лимфогранулематоза после лимфатических узлов занимает селезенка, которая получила специальное название — «порфирная селезенка». На разрезе она имеет характерный вид: на фоне темно-красной пульпы разбросаны серовато-желтые очаги грануляционной ткани различной величины. При пальпации селезенка гладкая, плотной консистенции. Однако несмотря на столь частое поражение, клинически селезенка обнаруживается редко, так как обычно степень увеличения ее небольшая. Гораздо чаще отмечается не увеличение, а болезненность селезенки, причиной которой является растяжение капсулы вследствие быстрого увеличения органа во время обострения заболевания. Изолированный лимфогранулематоз селезенки наблюдается в редких случаях.

Поражение легких и плевры, по литературным данным, наблюдается у 20—50% больных и обычно связано с распростра-



Рис. 47. Рентгенограмма легких у больного лимфогранулематозом. Диссеминированное поражение легких с резким увеличением бронхо-пульмональных лимфоузлов.

нением лимфогранулематозного процесса с лимфатических узлов средостения и корней легких. Характер поражения легочной ткани может быть: 1) гнездным — в виде мелко- и крупнофокусных очагов, напоминающих диссеминированный туберкулез или карциноматоз легких. 2) массивным — вследствие распространения патологического процесса с медиастинальных лимфоузлов (рис. 47), 3) в виде распространенного лимфангита.

Возможны поражения желудка и кишечника, которые объясняют обилием лимфатической ткани по ходу пищеварительного тракта. Характер этого поражения может быть различным: увеличение мезентериальных лимфоузлов, инфильтрация стенки различных отделов желудочно-кишечного тракта, эрозии и перфорации слизистой, развитие кишечной непроходимости и т. п.

Поражение печени наблюдается преимущественно в конечных стадиях заболевания. В одних случаях патологический процесс так же, как и при поражении селезенки, носит «порфирный» характер, в других — проявляется в виде токсического гепатита и, наконец, поражение печени может быть обусловлено сдавлением мелких желчных ходов склерозированной грануляционной тканью с последующим развитием механической желтухи. Последняя нередко возникает также при сдавлении общего желчного протока лимфатическими узлами в воротах печени.

Костный скелет вовлекается в патологический процесс в большинстве случаев вторично вследствие перехода лимфогранулематозного процесса с близлежащих лимфатических узлов; это приводит к деформации и разрушению костей. Реже наблюдается гематогенное поражение костей, исходящее из лимфоидно-ретикулярной ткани костного мозга. В подобных случаях процесс носит обычно множественный характер без изменения формы

костей, в частности без поражения тел позвонков при отсутствии изменений межпозвоночных дисков.

Со стороны кожных покровов отмечается склонность к различного рода высыпаниям (крапивница, эритема) и дерматитам. Наряду с этим наблюдаются специфические изменения кожи в виде одиночных опухолей. Особой разновидностью лимфогранулематоза является грибовидный микоз, при котором обнаруживается морфологически своеобразное поражение внутренних органов и кожи.

При лимфогранулематозе возможны также изменения со стороны нервной системы и почек (амилондоз).

Картина крови при лимфогранулематозе разнообразна и зависит от степени генерализации, стадии и локализации процесса. Обычно отмечается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз с ядерным сдвигом влево, абсолютная лимфопения, в особенности в разгаре болезни (вследствие замещения лимфоидной ткани гранулематозным процессом) и примерно у 25% больных — эозинофилия и моноцитоз. При абдоминальных формах, сопровождающихся поражением селезенки, отмечается тенденция к уменьшению количества лейкоцитов, вплоть до развития резко выраженной лейкопении. Анемия развивается обычно в поздних стадиях заболевания. На протяжении всей болезни и особенно в период обострения может наблюдаться повышение количества тромбоцитов (до 600 000 и более) и, как правило, ускорение реакции оседания эритроцитов.

Изменения со стороны крови в основном связаны с токсическим поражением костного мозга. Роль иммуногематологических сдвигов в генезе цитопении при лимфогранулематозе невелика (исследования Ф. В. Курдыбайло). Характер изменений системы крови в известной степени зависит и от терапевтических воздействий. Под влиянием рентгенотерапии или химиотерапевтических средств (эмбихин, допан) лейкоцитоз часто сменяется лейкопенией, уменьшается ядерный сдвиг и нарастает лимфопения.

Длительность течения лимфогранулематоза различна и зависит от формы и стадии заболевания. Выделяют хроническую форму, средняя продолжительность которой от 2 до 5 и даже 10 лет, подострую (1—2 года) и острую, продолжительность которой от 4 недель до 6 месяцев. Хроническую форму в свою очередь подразделяют на три стадии (Ф. В. Курдыбайло). Первая стадия характеризуется различными локальными проявлениями и в зависимости от этого выделяют ряд форм ее: а) шейную; б) подмышечную; в) паховую; г) мезентериальную;

е) селезеночную; ж) желудочно-кишечную; з) легочно-плевральную; и) костную и к) нервную. Вторая стадия — стадия генерализации. Третья стадия — кахектическая.

Патоморфология лимфогранулематоза. Различают три стадии заболевания: гиперпластическую, гранулематозную и стадию рубцевания — склеротическую.

В первой стадии наблюдается лишь катар синусов лимфоузла с гиперплазией ретикулярного аппарата и лимфаденоидной ткани. Морфологическое исследование в этой стадии обычно не дает определенных результатов, то есть специфических признаков лимфогранулематоза. Вторая стадия характеризуется развитием грануляционной ткани, уменьшением лимфаденоидной ткани и «стиранием» общей структуры лимфатического узла. Грануляционная ткань имеет характерный полиморфно-клеточный состав: нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы и ретикулярные клетки, часть из которых гигантских размеров, часто с множественными и разнообразными по форме ядрами. Это так называемые клетки Березовского — Штернберга, характерные для лимфогранулематоза. Наконец, в третьей стадии наблюдается рубцевание и сморщивание грануляционной ткани с обильным развитием фибробластов.

Наиболее убедительна цитограмма лимфатических узлов во второй стадии болезни при наличии гигантских клеток Березовского — Штернберга, эозинофилов и крайне большого полиморфизма клеток. В первой и третьей стадиях лимфогранулематоза биопсия и пункция лимфатического узла могут не дать определенного ответа о характере заболевания. Поэтому отрицательный ответ при биопсии или пункции не исключает лимфогранулематоза при наличии клинических данных, подтверждающих этот диагноз.

Дифференциальная диагностика лимфогранулематоза проводится в первую очередь с заболеваниями, сопровождающимися увеличением лимфатических узлов. К ним относят хронический лимфолейкоз, туберкулез лимфатических узлов, лимфо(ретикуло)-саркому, саркоидоз Бенье — Бека — Шаумана, метастазы рака в лимфатические узлы и, наконец, макрофолликулярную форму ретикулеза (болезнь Брилля — Симмерса).

При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать клинико-гематологические особенности, а также данные цитологического и гистологического исследований лимфатических узлов. В ряде случаев диагноз может быть поставлен только на основании цитологического исследования пунктата, которое имеет

ряд преимуществ перед гистологическим исследованием, так как дает возможность изучить морфологию клеток и отличается простотой выполнения.

Если же результаты пункции вызывают сомнения, рекомендуется биопсия лимфоузла. В этом случае наряду с гистологическим исследованием необходимо чаще использовать метод отпечатков лимфатических узлов.

К сожалению, определенной, строго специфической клинической картины органических проявлений лимфогранулематоза не существует. Если, например, поражен желудок, то к общему комплексу симптомов лимфогранулематоза могут присоединиться еще признаки, типичные для рака: диспепсические явления, боли в подложечной области, кровотечения и т. д. При поражении тонкого кишечника появляются упорные зловонные поносы. Если лимфогранулематозный узел развивается в легком, появляются симптомы, напоминающие злокачественную опухоль: упорный кашель, одышка, боль в груди, нарушение проходимости бронха, ателектаз, плевральный выпот и т. п. При медиастинальной форме лимфогранулематоза на первый план выступают выраженная одышка и компрессионные явления (отек шеи и верхних конечностей, застойная венозная сеть на коже груди, синдром Горнера и т. д.). В таких случаях возникают затруднения при дифференциации первично-медиастинальной формы лимфогранулематоза с другими опухолями средостения, такими, как лимфосаркома, метастазы злокачественной опухоли в лимфоузлы средостения, киста средостения, аневризма аорты, опухоль вилочковой железы и др. Опорными пунктами являются характер тени, ее локализация, отношение опухоли к соседним органам и чувствительность ее к рентгеновым лучам. При абдоминальной форме лимфогранулематоза клиническая картина его может напоминать брюшной тиф, сепсис или бруцеллез, а иногда симулирует различные заболевания брюшной полости — острый аппендицит, поддиафрагмальный абсцесс или абсцесс печени. Своевременному распознаванию различных локализаций лимфогранулематоза способствует рентгенологическое исследование, а также пункционная диагностика.

**Л е ч е н и е.** Современная клиника не располагает методами этиопатогенетической терапии лимфогранулематоза, так как вопросы этиологии и патогенеза, как уже указывалось, до сих пор остаются невыясненными.

Существуют три основных метода лечения: рентгенотерапевтический, химиотерапевтический и хирургический.

Рентгенотерапия в лечении лимфогранулематоза по-прежнему занимает ведущее место, так как лимфогранулематозные узлы весьма чувствительны к рентгеновым лучам и «тают» после первых же сеансов. Действие рентгеновых лучей сводится к подавлению специфических разрастаний в пораженных органах с развитием соединительной ткани и исходом ее в фиброз. Однако успех рентгенотерапии зависит от стадии процесса, давности заболевания и общего состояния больного. Наилучший эффект достигается при хронически протекающих формах лимфогранулематоза, особенно в начальных стадиях. Конечно, трудно рассчитывать на благоприятный эффект рентгенотерапии в терминальном периоде заболевания.

Лучшие результаты наблюдаются после первых курсов лечения (в 80% случаев). При повторных курсах эффективность рентгенотерапии обычно снижается, вплоть до развития полной рентгенорефрактерности. Ремиссии после рентгенотерапии длятся от 6 месяцев до 2 лет. Противопоказанием к рентгенотерапии являются острые формы лимфогранулематоза, которые характеризуются значительной интоксикацией организма, сочетание у больного лимфогранулематоза с туберкулезом, поражение почек и угнетение кроветворной функции (в частности, лейкопения ниже 3000).

В настоящее время при лечении лимфогранулематоза довольно широко применяют препараты из группы хлорэтиламинов — новэмбихин, допан, дегранол и др. Указанные препараты, кроме лечебного эффекта, обладают свойством повышать чувствительность лимфогранулематозных образований к рентгеновым лучам.

Разовая лечебная доза новэмбихина колеблется от 5 до 8 мг в зависимости от веса больного, индивидуальной чувствительности и функции кроветворения. Практически первая доза новэмбихина не должна превышать 5 мг, а при низких цифрах лейкоцитов (3000 в  $1\text{ мм}^3$ ) она снижается до 3 мг. Препарат вводят внутривенно с промежутками в 2—3 дня, число инъекций на курс лечения — от 10 до 20. Если после первого курса не отмечается полного эффекта или пришлось прервать курс лечения вследствие развившейся лейкопении, то после восстановления нормального состава крови проводят второй, а затем и третий курс лечения. При стойком эффекте (в течение 6—8 месяцев), выражающемся в исчезновении симптомов интоксикации и уменьшении лимфатических узлов, проводят профилактический курс из 6—9 инъекций (по 1—2 инъекции в 10 дней). Вследствие резкой токсичности, проявляющейся в угнетении гематопоеза и часто

в диспепсических нарушениях, новэмбихин в настоящее время не применяется.

Допан назначают внутрь из расчета 0,1 мг на 1 кг веса больного, но не более 10 мг на прием; разовую дозу его для взрослых (6—10 мг) дают один раз в 4—8 дней (на курс 40—60 мг), прекращая лечение при снижении содержания лейкоцитов до 3000 в 1 мм<sup>3</sup> и тромбоцитов — до 100 000. Ремиссия после курса лечения допаном продолжается всего несколько месяцев. По силе действия и стойкости получаемых результатов допан уступает рентгенотерапии.

Венгерский препарат дегранол применяют в разовой дозе 50 мг, которую вводят внутривенно на физиологическом растворе ежедневно или через день. Курс лечения состоит из 20—25 вливаний (1000—1200 мг). Лейкопенический эффект от дегранола менее выражен, чем от новэмбихина или допана.

В последние годы широкое применение получили новые препараты из группы хлорэтиламинов — эмбитол и новэмбитол, синтезированные в Киевском научно-исследовательском институте фармакологии и токсикологии. Они обладают высокой противоопухолевой активностью и, в отличие от новэмбихина, малой токсичностью. Эмбитол вводят через день внутривенно в разовой дозе 30 мг (на курс — до 450—600 мг), а новэмбитол — по 45 мг (на курс 600—900 мг). Указанные препараты эффективны при рентгенорезистентных формах лимфогранулематоза, а также — не чувствительных к другим цитостатическим средствам. Однако по терапевтической ценности и степени токсичности эмбитол уступает новэмбитолу (Т. С. Янковская, В. Д. Горбатенко). Последний, в отличие от эмбитола, эффективен во всех стадиях лимфогранулематоза; у большинства больных ремиссия продолжается более 6 месяцев, тогда как при лечении эмбитолом рецидивы наступают чаще в первые 6 месяцев. Наряду с внутривенным введением новэмбитол применяют и внутривенно при наличии соответствующих показаний. В этом случае его вводят по 90 мг каждые 7—10 дней после предварительной эвакуации плевральной жидкости.

В процессе медикаментозной и лучевой терапии лимфогранулематоза необходимо систематически проверять количество лейкоцитов и тромбоцитов (перед каждым очередным приемом допана и еженедельно при лечении эмбихином и в процессе рентгенотерапии). В случае угнетения кроветворной функции лечение прерывают и назначают гемостимулирующие средства (переливание крови или лейкоцитной массы, лейкоген, витамин В<sub>12</sub> и др.).

На основании анализа литературных данных и собственных наблюдений мы пришли к выводу, что в начальных стадиях лимфогранулематоза лечение лучше начинать с рентгенотерапии. Химиотерапия может быть рекомендована в следующих случаях:

1) при генерализованных формах лимфогранулематоза с последующим (через 1½ месяца) проведением рентгенотерапии, направленной на оставшиеся пораженные узлы, если они полностью не исчезли;

2) при недоступности очагов поражения воздействию рентгеновых лучей;

3) при развитии рефрактерности к рентгеновым лучам (при повторных курсах).

За последние два десятилетия в терапии лимфогранулематоза были апробированы различные противоопухолевые антибиотики (аурантин, актиномицины и др.), однако они оказались малоэффективными.

Лечение химиопрепаратами и рентгенооблучением проводится в сочетании с кортикостероидной терапией. Прямым показанием к последней является выраженная общая интоксикация организма, развитие цитопенического синдрома вследствие иммуногематологических сдвигов (например, аутоиммунной формы гемолитической анемии) или цитостатической терапии, а также появление признаков функциональной неполноценности надпочечников.

Хирургический метод лечения может быть рекомендован при изолированных формах лимфогранулематоза с последующей рентгенотерапией после оперативного вмешательства. Если же солитарный узел локализуется в позвоночнике, средостении или в воротах легкого, показана рентгено- или химиотерапия.

### **Лимфо (ретикуло) -саркоматоз**

Лимфосаркоматоз представляет собой гиперпластически опухолевый процесс, исходящий из ретикулярных клеток лимфатических узлов и характеризующийся агрессивным, инфильтрирующим ростом. Иными словами, это своеобразный ретикулез с деструктивным опухолевым ростом.

В настоящее время термин «лимфосаркома» утратил гистогенетический смысл, так как гистологическая структура опухоли в большинстве случаев оказывается типичной для ретикулосаркомы. Существует даже мнение (Р. Д. Штерн), что число ретикулосарком, как опухолей менее дифференцированных по сравнению с классической лимфосаркомой, все более и более увеличивается



по примеру того, как в последние годы отмечается учащение наименее дифференцированных лейкозов. Поэтому клинический диагноз лимфосаркомы говорит лишь о том, что опухолевый процесс исходит из лимфатических узлов. Характер его (лимфо- или ретикулосаркома) может быть установлен только на основании морфологического исследования лимфоузла.

Клиника лимфосаркомы характеризуется увеличением лимфоузлов, которые очень рано становятся плотными и спаянными между собой в виде огромных пакетов. Обладая агрессивным инфильтрирующим ростом, лимфосаркоматозные элементы прорастают капсулу узла, проникают в соседние ткани и органы, вызывая тем самым явления компрессии. Так, при локализации процесса в средостении развиваются одышка, цианоз, отек лица и шеи; увеличение мезентериальных или забрюшинных лимфоузлов приводит к развитию асцита и непроходимости кишечника; при сдавлении общего желчного протока лимфоузлами в воротах печени развивается желтуха; при локализации пораженных лимфоузлов вблизи позвоночника появляются корешковые симптомы и даже параплегии в результате проникновения опухолевого процесса в позвонки и сдавления спинного мозга. Обращает внимание рано возникающая кахексия. Температура при лимфосаркоматозе может длительное время оставаться нормальной. Изменения со стороны крови обычно выражаются в развитии гипохромной анемии и умеренного нейтрофильного лейкоцитоза.

Для ретикулосаркомы, в отличие от лимфосаркомы, характерны злокачественное течение и склонность к ранней генерализации процесса с поражением не только лимфоузлов, но и ряда внутренних органов, в особенности селезенки и печени. Нередко в процесс вовлекаются серозные оболочки с образованием выпота в их полостях, что имитирует картину туберкулезного или ракового полисерозита. В отличие от лимфосаркомы, повышение температуры при ретикулосаркоме наблюдается в первые дни заболевания и носит чаще неправильный характер.

В зависимости от преимущественной локализации и распространенности патологического процесса В. Л. Бялик и другие авторы выделяют следующие формы лимфо(ретикуло)-саркоматоза:

1) генерализованную, протекающую с универсальным поражением лимфатических узлов и внутренних органов;

2) преимущественно абдоминальную, характеризующуюся поражением забрюшинных и мезентериальных лимфоузлов или реже — с преобладающим поражением селезенки;

3) торакальную — при распространении процесса на легкие и плевру с лимфоузлов средостения.

Патогистологически лимфо (ретикуло) - саркома характеризуется стертойостью рисунка лимфоузла, прорастанием патологической ткани в капсулу, а в далеко зашедших случаях — развитием соединительной ткани и некрозов. При импрегнации серебром нередко выявляется густая ретикулярная сеть в ткани опухоли, оплетающая отдельные клетки и группы их, что типично для ретикулосаркомы. Однако этот признак не является решающим.

Диагноз лимфо (ретикуло) - саркоматоза возможен при комплексном учете клинической картины его, данных биопсии и цитогаммы лимфатического узла, которая описана нами в отдельной главе. В табл. 6 представлена дифференциальная диагностика лимфо (ретикуло) - саркоматоза с хроническим лимфолейкозом и лимфогранулематозом. В отличие от лейкоемического ретикулеза, ретикулосаркоматоз характеризуется регионарным характером поражения, агрессивным ростом и отсутствием изменений РЭС костного мозга. Поэтому важным дифференциально-диагностическим признаком является цитогамма костного мозга. Однако между ними существуют переходные формы.

Лечение лимфо (ретикуло) - саркоматоза аналогично терапии лимфогранулематоза. Лимфосаркоматозные опухоли очень чувствительны к рентгеновым лучам. Однако несмотря на быстрый терапевтический эффект, ремиссии непродолжительны — не более 3—4 месяцев. Повторные курсы рентгенотерапии менее эффективны. При генерализованных формах применяют химиотерапию (сарколизин, допан, дипин).

Длительность жизни больных в среднем составляет 1—2 года.

### **Болезнь Брилля — Симмерса, или фолликулярная лимфома**

В основе данной болезни лежит гиперплазия фолликулов лимфатических узлов и селезенки, причина которой не установлена.

Заболевание встречается редко, клинически проявляется увеличением лимфатических узлов и в  $\frac{1}{3}$  случаев — селезенки.

Лимфатические узлы на ощупь плотные, подвижные и безболезненные, у отдельных больных достигают огромных размеров. Однако поражение их длительное время носит ограниченный характер. Чаще всего преобладает шейная локализация (по литературным данным, в 70% случаев). Медиастинальные лимфатические узлы поражаются редко. В исключительных случаях единственным симптомом болезни может быть спленомегалия.

**Сравнительная характеристика системных заболеваний лимфатического аппарата**

Клинические и лабораторные показатели	Хронический лимфлейкоз	Лимфогранулематоз	Лимфо (ретикуло)-саркоматоз
Температура	Повышена при обостренном патологическом процессе	То же	Нормальная
Потливость	Наблюдается в период обострения	Наблюдается часто	Отсутствует
Кожный зуд	Наблюдается изредка	Наблюдается часто	Отсутствует
Лимфатические узлы	Тестоватой консистенции, не спаянные между собой и с подлежащей кожей	Вначале эластической консистенции, подвижны; на более поздних этапах становятся плотными, приобретает различные размеры	Быстро спаиваются в огромные пакеты
Селезенка	Часто увеличена	Часто увеличена	Прошупывается редко
Картина крови	Абсолютный лимфоцитоз с наличием лимфоцитов и теней Боткина	Нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения; у 25% больных — эозинофилия и моноцитоз	Без особых изменений
Данные пункции и биопсии лимфоузла	Однородная лимфоидная метатлазия	В классических случаях — клеточный полиморфизм с наличием эозинофилов и многих клеток Березовского — Штернберга. Возможны цитологические варианты с преобладанием гиперпластирующие ретикулосаркому	Однородная цитоморфологическая картина за счет опухолевых клеток, сходных по морфологии с лимфоидными и лимфоидно-ретикулярными элементами, однако в части случаев, образующих на себя внимание различными размерами и многообразием
Пунктат костного мозга	Лимфоидная метатлазия	Без особенностей	Без особенностей
Основной метод диагностики	Картина крови и костномозгового пунктата	Данные пункции и биопсии лимфатического узла	То же с дополнительным исследованием лимфоузла методом серебрения

На более поздних этапах болезнь приобретает генерализованный характер, сопровождаясь повышением температуры, болями в костях и потерей веса.

Со стороны крови изменения незначительны (умеренная анемия и закономерно — лимфоцитоз).

Болезнь Брилля — Симмерса часто смешивают с лимфогранулематозом и хроническим алейкемическим лимфолейкозом. Диагноз ставится только на основании биопсии лимфатических узлов (гигантофолликулярная структура лимфатической ткани, рис. 48).

Диагностическое значение пункции лимфатических узлов невелико, поскольку цитологическая картина их представлена ретикулярными элементами различной величины и формы.

Заболевание протекает хронически, с длительными стойкими ремиссиями. Продолжительность жизни больного в среднем 6 лет.

Прогноз неблагоприятный в связи с генерализацией процесса и возможным переходом в лимфогранулематоз или ретикулосаркоматоз.

Лечение аналогично терапии лимфогранулематоза. Временный эффект оказывают рентгенотерапия и кортикостероидные гормоны.

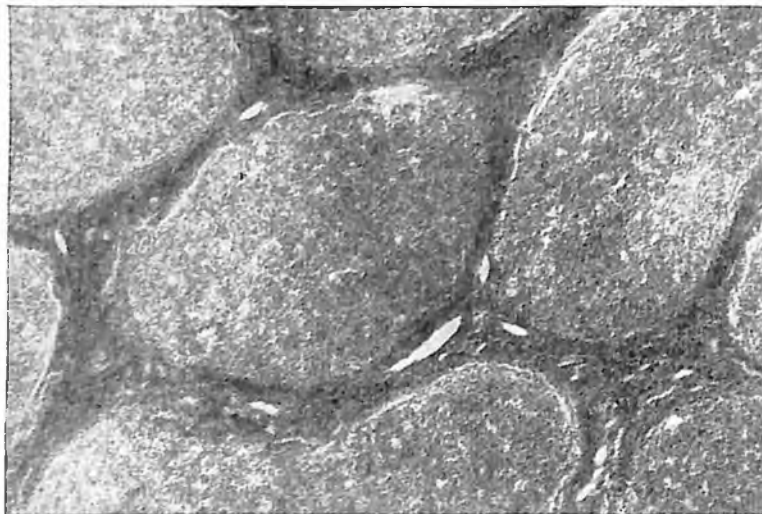


Рис. 48. Макрофолликулярная лимфома (гистологический препарат лимфатического узла). Гипертрофия лимфатических фолликулов.

Данное заболевание, известное в литературе как саркондоз, или «доброкачественный лимфогранулематоз», представляет собой своеобразную форму ретикулеза с преимущественной локализацией патологического процесса в лимфатических узлах, легких и коже. Морфологической основой его является своеобразная гранулема, состоящая из эпителиоидных и небольшого количества гигантских клеток Ланганса, наподобие туберкулезной гранулемы. Но в отличие от последней, при указанном заболевании отсутствует казеозный распад и часто выявляется гиалиноз по периферии гранулемы, особенно в процессе ее инволюции. Саркондоз Бенье — Бека — Шаумана по сути представляет собой эпителиоидно-клеточный ретикулез.

Этиология заболевания не установлена. Причастность его к туберкулезной инфекции не доказана.

Заболевание встречается чаще у лиц в возрасте от 20 до 40 лет, характеризуется постепенным началом, длительным течением и полиморфной клинической картиной.

К частым клиническим проявлениям заболевания относится поражение кожи в виде узелков различной величины, располагающихся на боковых поверхностях туловища, на передней поверхности бедер и даже на лице. Кожные узелки напоминают узловатую эритему, но в отдельных случаях, располагаясь под кожей, они выступают в виде подвижных узлов. У ряда больных отмечается увеличение наружных лимфатических узлов, которые имеют эластическую консистенцию, не спаяны с кожей и не дают свищей. Весьма характерно для саркондоза поражение прикорневых и медиастинальных лимфатических узлов, сочетающееся нередко с изменениями легких — в виде мелко- и крупнофокусных очагов, напоминающих диссеминированный туберкулез или карциноматоз. В таких случаях появляется кашель с небольшим выделением иногда кровянистой мокроты и лихорадка, что служит поводом для рентгенологического исследования легких. Рентгенологическая картина легочных изменений характеризуется увеличением прикорневых лимфоузлов, периваскулярной реакцией вокруг корня и наличием диссеминированных теней различной величины (милиарных, мелкоузелковых или крупноузелковых — до 3—10 мм в диаметре).

При этом заболевании возможны патологические изменения в самых различных органах и системах: поражения сосудистой оболочки глаз (часто иридоциклиты), слюнных и слезных желез,

костей — в виде множественно-кистозных остеоитов, нарушения нервной системы и т. д. Со стороны крови наблюдается умеренный нейтрофильный сдвиг влево, изредка — моноцитоз и незначительная эозинофилия.

Болезнь Бенье — Бека — Шаумана в случаях медиастинально-легочной формы поражения следует дифференцировать чаще всего с лимфогранулематозом, туберкулезом и бронхокарциномой. Опорными пунктами диагностики саркоидоза в таких случаях являются, во-первых, несоответствие между значительно выраженными рентгенологическими изменениями в легких и скудными физикальными данными, а также хорошим субъективным состоянием больного; во-вторых, внелегочные проявления саркоидоза, такие, как поражение кожи (типа саркоида Бека или узловатой эритемы), сосудистой оболочки глаз, слюнных и слезных желез; в-третьих, длительное течение заболевания; в-четвертых, отсутствие эффекта от противотуберкулезных средств и рентгенотерапии и, наоборот, высокая эффективность кортикостероидной терапии. Кожные формы саркоидоза необходимо дифференцировать с волчанкой. Во всех случаях надежным диагностическим методом является пункция и биопсия лимфатических или подкожных узлов.

Болезнь Бенье — Бека — Шаумана длится обычно годами и даже десятками лет при нормальной или субфебрильной температуре, хорошем субъективном состоянии больного и отсутствии изменений со стороны крови. Осложнения наблюдаются редко, хотя и возможны. К ним относятся диффузный пневмосклероз с развитием бронхоэктазов и легочно-сердечной недостаточности, спонтанный пневмоторакс, слепота и пр.

Наиболее эффективным методом лечения являются кортикостероидные гормоны. В течение первых трех недель назначают преднизолон по 30—40 мг в сутки с постепенным снижением до поддерживающих доз — 15 мг. Средняя продолжительность лечения — 3 месяца. Своевременное лечение преднизолоном обеспечивает более чем у половины больных значительное улучшение и даже выздоровление, выражающееся в репарации легочных изменений без образования фиброза.

### **Миеломная болезнь (болезнь Рустицкого — Калера)**

Миеломная болезнь — системное заболевание типа опухолевого ретикулеза, характеризующееся пролиферацией своеобразных клеток плазматической природы и протекающее часто с поражением костей скелета.

Этиология заболевания не выяснена.

Патогенез миеломной болезни сводится к пролиферации своеобразных миеломных клеток в костном мозгу в виде опухолевидных разрастаний. В местах локализации последних (главным образом в плоских костях) происходит рассасывание костного вещества с развитием дефектов в костях. Последние становятся мягкими и чрезвычайно ломкими. Следствием поражения костей является нарушение кальциевого обмена. Наряду с этим резко нарушается белковый обмен за счет повышенной секреции миеломными клетками патологических белков — парапротеинов, которые поступают в кровь, откладываясь в различных тканях, в миеломных узлах, а частично, проходя через неповрежденный почечный фильтр, выделяются с мочой («нефроз выделения»). Часть белковых тел выпадает в прямых канальцах почек, вызывая обтурацию их с последующей атрофией почечной паренхимы в далеко зашедших случаях. В связи с генерализацией патологического процесса развитие миеломатозной ткани достигает степени настоящей метаплазии костного мозга, что приводит к возникновению вторичной метапластической анемии.

**К л и н и к а.** Миеломная болезнь возникает преимущественно в пожилом возрасте (50—60 лет), причем у мужчин в два раза чаще, чем у женщин. Наиболее частым симптомом являются боли в различных костях: по ходу позвонков, в грудной клетке, черепе и др. Боли в костях обусловлены деструктивными изменениями надкостницы, возникающими в результате миеломатозных разрастаний. Боли носят разнообразный характер и различную интенсивность: в одних случаях они мало выражены и обыкновенно усиливаются только при физической нагрузке или при давлении на пораженные кости; в других — боли сильные, не прекращаются в покое и даже при применении наркотиков. Нередко боли носят корешковый характер (типа радикулита), что обуславливается поражением позвонков и сдавливанием места выхода нервов. При поражении эпифизов трубчатых костей появляется болезненность суставов, что симулирует полиартрит. В редких случаях боли в костях могут отсутствовать. Менее постоянными, хотя нередко и первыми, признаками миеломной болезни являются спонтанные переломы костей, не сопровождающиеся, как правило, последующей консолидацией отломков. Особенно часто встречаются переломы позвонков, ребер и бедренных костей.

При объективном исследовании больного обращает внимание бледность кожных покровов с землистым оттенком, лихорадка



Рис. 49. Больная с миеломной болезнью. Миеломатозные разрастания в ретробульбарной клетчатке глаза.

ную клетчатку глаза и т. д. (рис. 49, 50). Особенно тяжело протекает поражение спинного мозга, сопровождающееся параплегией и нарушением функции тазовых органов. При миеломной болезни нередко возникает целый ряд изменений со стороны внутренних органов, в частности пневмонии, развитие которых связано с понижением сопротивляемости организма к инфекциям и с ограничением дыхательных экскурсий легких вследствие поражения грудной клетки, дистрофические изменения сердечной мышцы и т. д. На более поздних этапах болезни изредка наблюдается увеличение печени и селезенки в результате ряда причин: специфической метаплазии миеломными элементами, развития विकарного миелоидного кроветворения, присоединения амилоидоза.

Изменения со стороны почек проявляются в форме своеобразного нефроза

интермитирующего характера, как правило, не сопровождающаяся потливостью. Весьма ценным, хотя и непостоянным, признаком являются деформации костей с наличием опухолевидных образований. Возникновение их связано с истончением кортикального слоя и смещением надкостницы от поверхности кости. В редких случаях миеломатозные узлы, разрушая кость, могут прорасти в окружающую ткань: легкие, плевру, спинной и головной мозг, ретробульбар-



Рис. 50. Больная миеломной болезнью. Специфическая миеломная опухоль в области рукоятки грудины.



(«миеломная нефропатия»), протекающего с выраженной протеинурией, но без экстраренальных симптомов (отеки, гипертония, изменения глазного дна) и часто — без патологических изменений в мочевом осадке. Примерно в  $\frac{1}{3}$  случаев в моче удается обнаружить белковое тело Бенс — Джонса, выпадающее в осадок при нагревании подкисленной уксусной кислотой мочи до  $50-60^\circ$  и снова растворяющееся при дальнейшем ее кипячении.

Миеломной нефропатии свойственно быстрое развитие почечной недостаточности.

Изменения со стороны крови при миеломной болезни характеризуются нормохромной анемией, прогрессирующей по мере генерализации патологического процесса и особенно при диффузной форме миеломатоза. Развитие анемии связано с патологической направленностью гематопоеза и вытеснением эритробластных элементов пролиферирующими миеломными клетками. Количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно в пределах нормы, за исключением тяжелых форм миеломной болезни, когда наблюдается лейкопения и даже тромбоцитопения. Изредка в периферической крови, особенно в терминальном периоде, появляется значительное количество плазматических клеток. В литературе описаны также лейкоэмические формы миеломной болезни, протекающие без костных изменений, но с диффузным поражением кроветворных органов (костного мозга, селезенки, печени, лимфоузлов), лейкоэмической картиной крови, высокой лихорадкой и геморрагическим синдромом. Чрезвычайно характерным симптомом является ускоренная РОЭ, достигающая  $60-80$  мм в час, что объясняется глубоким нарушением белкового обмена в организме. Последнее выражается увеличением общего количества белка в крови (гиперпротенемия) до  $15\%$  и более.

При этом резко нарушается белковый коэффициент  $\frac{\text{альбумины}}{\text{глобулины}}$  за счет увеличения количества глобулинов. Если в норме этот коэффициент равен  $1,5-2$ , то при миеломной болезни он колеблется в пределах  $0,6-0,2$ . Особую диагностическую ценность представляет исследование белковых фракций методом электрофореза. На электрофореграмме патологические белки — парапротеины — образуют компактную узкую полосу (М-градиент), располагающуюся в области от  $\gamma$ - до  $\alpha_2$ -глобулинов (рис. 51).

Наряду с этим наблюдаются случаи миеломной болезни с появлением добавочной  $\zeta$ -глобулиновой фракции, располагающейся между  $\gamma$ - и  $\beta$ -глобулинами.

По признаку преобладания белковых фракций в крови различают  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ - и  $\zeta$ -парапротеинемии. В соответствии с этим вполне оправдано причисление миеломной болезни к парапротеинемическим ретикулезам. При этом необходимо подчеркнуть, что парапротеины не обладают свойствами иммунных антител. Не случайно больные миеломной болезнью весьма подвержены инфекциям (рецидивирующие пневмонии, воспалительные процессы мочевыводящих путей и т. п.).

Большое диагностическое значение при миеломной болезни имеет рентгенологическое исследование костного скелета. На рентгенограммах костей соответственно местоположению миеломатозных узлов обнаруживаются округлые дефекты различных размеров (от нескольких миллиметров до 2—3 см), обусловленные гибелью костной ткани. В костях появляются дефекты, как бы «выбитые пробойником». Особенно характерно наличие дефектов в черепе, ребрах и тазовых костях (рис. 52, 53, 54). При диффузной форме миеломатоза изменения в костях проявляются по типу остеопороза, а иногда даже отсутствуют. В результате диффузного остеопороза возможно уплощение тел позвонков, которые приобретают форму «рыбьих позвонков», следствием чего является постепенное уменьшение роста больного.

Однако рентгенологическая картина миеломной болезни не является специфической, поэтому иногда возникает необходимость дополнять рентгенологическое исследование данными костномозговой пункции и электрофореза сывороточных белков.

Стернальная пункция при миеломной болезни дает положительные результаты почти у 100% больных и лишь в исключительных случаях может оказаться несостоятельной, когда игла попадает в участок опустошенного костного мозга. В таких

случаях допустима повторная пункция. При этом уже сам момент прокола кости сопровождается характерным ощущением «провала». Костномозговой пунктат представляет собой крошковатую массу, в которой при исследовании обнаруживают своеобразные миеломные клетки ретикуло-плазматической природы (рис. 55). Цитологический диагноз миеломной болезни правомерен при количестве миеломных клеток более

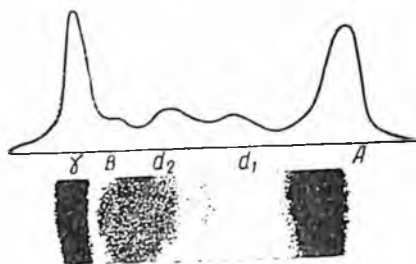


Рис. 51. Электрофореграмма крови при миеломе.

10—15%, хотя содержание их в костном мозгу иногда составляет 50% всех ядросодержащих элементов (в норме содержание плазматических клеток в пунктате костного мозга варьирует, по данным разных авторов, от 0 до 4%). Частой морфологической особенностью костномозгового пунктата при миеломной болезни является наличие синцитиальных скоплений, состоящих из атипичных клеток (нежная структура ядра, ядрышки), что позволяет дифференцировать миеломную болезнь от реактивных плазмаци-



Рис. 52. Множество мелких миеломных узлов в костях черепа.

тозов, наблюдаемых при различных заболеваниях (инфекциях, особенно при инфекционном мононуклеозе, коллагенозах, злокачественных новообразованиях, в частности при гипернефроне, лимфогранулематозе, гипопластических состояниях кроветворения и др.). Клинические проявления миеломной болезни в значительной степени зависят от патологоанатомической картины заболевания. Выделяют следующие патологоанатомические формы миеломатоза: 1) солитарную; 2) диффузно-узловатую (или множественно-опухолевидную); 3) диффузную.

При солитарной миеломе наблюдается образование одиночного узла в какой-либо одной кости. Заболевание не сопровождается характерными для миеломной болезни симптомами (в частности, нарушением кроветворения и белкового обмена) и обычно полностью излечивается оперативным путем с применением в последующем лучевой терапии. Существует мнение, что солитарная миелома является предstadней диффузно-узловатой формы, поскольку она с течением времени приобретает, как правило, характер типичной миеломной болезни (А. И. Струков, М. Г. Абрамов, Г. А. Алексеев и др.).

При диффузно-узловатой форме, как показывает само название, наблюдается развитие множественных опухолевидных разрастаний, в соответствии с чем здесь ярко проявляются как местные (боли в костях, патологические переломы), так и общие симптомы болезни, связанные с нарушением гематопоеза и белкового обмена.

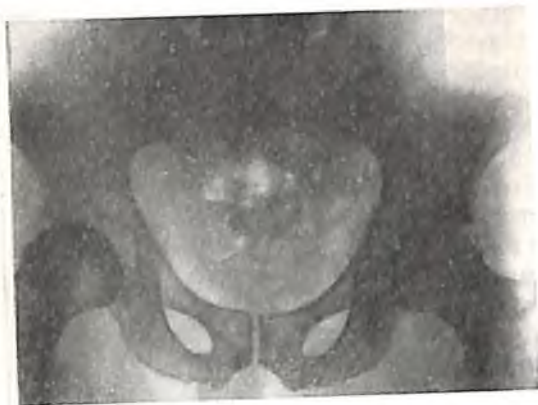


Рис. 53. Рентгенограмма костей таза и проксимальных отделов бедренных костей при миеломной болезни — очаги остеолитического характера различной величины.



Рис. 54. Рентгенограмма ребер при миеломной болезни — множественные мелкие участки просветления.

Диффузная форма не сопровождается развитием остеолитических очагов и изменений в костях. Поэтому и рентгенография не дает типичных для миеломной болезни костных изменений (за исключением остеопороза). В связи с диффузной метаплазией костного мозга при этой форме заболевания рано появляются анемия, нарушение белкового обмена и на более поздних этапах болезни — гепатоспленомегалия, обусловленная специфической метаплазией печени и селезенки.

Больной К., 68 лет, служащий, болен с 1959 г., когда при случайном исследовании крови у него была обнаружена резко ускоренная РОЭ при отсутствии каких-либо клинических проявлений. С 1960 г. постепенно стала развиваться анемия, в связи с чем больного подвергли клиническому исследованию, во время которого выявлена диспротеинемия с повышенном гамма-глобулиновой фракции крови (37%). Для уточнения причины обнаруженных изменений со стороны крови больного госпитализировали в 1961 г. в терапевтическую клинику Военно-медицинской академии, где на основании произведенной

стеральной пункции была установлена впервые миеломная болезнь. В течение последующих 2 лет больной принял пять курсов лечения сарколизином в сочетании с гемотрансфузиями и кортикостероидной терапией. Состояние оставалось удовлетворительным, несмотря на постепенное прогрессирование анемии и периодическое повышение температуры. В феврале — марте 1964 г. был назначен шестой курс лечения сарколизином, но после приема 20 мг препарата и однократного переливания эритроцитной массы у больного

появилась тяжелая аллергическая реакция. С этого времени состояние больного стало неуклонно ухудшаться. Беспокоили общая слабость, понижение аппетита, иногда — тошнота, горечь во рту и поносы. Температура периодически повышалась до 38—39°.

Объективно: питание понижено, кожные покровы и слизистые оболочки бледны, периферические лимфоузлы не увеличены. При поколачивании по костям болезненности не отмечается. В легких — перкуторный звук с коробочным оттенком. Дыхание жесткое, ниже угла лопатки с обеих сторон — влажные, незвучные, а справа — «рубцовые» хрипы. Пульс пониженного наполнения, ритмичный, 76—84 удара в минуту. Левая граница относительной сердечной тупости смещена до срединно-ключичной линии. Тоны сердца глухие, систолический шум у верхушки и на аорте. Артериальное давление 150/100—130/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 3—4 см из-под реберной дуги, плотная и безболезненная. Селезенка не пальпируется.

На рентгенограммах грудной, ребер и позвоночника изменений в костях не обнаружено, лишь незначительно выражен остеопороз костей свода черепа.

Анализ крови: Hb — 9—7 г%, эр.— 3 000 000—1 920 000, цветной показатель — 0,9, лейкоц.— 3800—7600, лейкограмма без особенностей. Тромбоцитов — 105 000. РОЭ — 76 мм/час.

Анализ мочи: уд. вес — 1014—1020, белок — 0,33—0,9‰, в осадке — единичные в препарате гиалиновые и зернистые цилиндры, эритроциты — 20—25, лейкоциты — 15—20 в поле зрения.

Миеелограмма: промиелоциты — 0,5%, миеелоциты нейтр.— 2,5%, метамиеелоциты — 0,5%, палочкоядерные — 5,5%, сегментированные нейтрофилы — 26,5%, эозинофилы — 0,5%, лимфоциты — 26,5%, моноциты — 3%, нормобласты баз.— 1,5%, нормобласты полихр.— 0,5%, нормобласты оксиф.— 3%, миееломные клет-

ки — 29,5%. Мегакарициты единичные в препарате.  $\frac{\text{Лейк.}}{\text{эритр.}} = \frac{7}{1}$ .

Общий белок крови — 10,94 г%, альбумины — 14,8%,  $\alpha_1$ -глобулины — 3,9%,  $\alpha_2$ -глобулины — 4,0%,  $\beta$ -глобулины — 5,2%,  $\gamma$ -глобулины — 72,1%.

В мае 1964 г. состояние больного резко ухудшилось, появилась рвота, сухость в горле и резко усилилась общая слабость. Остаточный азот крови, нормальный при прежних исследованиях, повысился до 138,8 мг%. 10/VI 1964 г. при явлениях нарастающего истощения и сердечно-сосудистой недостаточности больной скончался.

Клинический диагноз: миееломная болезнь (диффузная форма) без остеолитических очагов, вторичная анемия, диффузный неспецифический пневмо-склероз.

На секции клинический диагноз подтвержден.

У данного больного была редко встречающаяся форма миееломной болезни, протекающая с выраженной анемией и поражением почек, без остеолитических очагов. Особенностью данного случая является также сравнительно длительное течение заболевания (5 лет), что, по-видимому, связано со своевременным применением сарколизина. Важную роль в диагностике заболевания сыграла стеральная пункция и исследование белковых фракций крови.

Чаще всего наблюдается диффузно-узловатая и реже — диффузная форма миеломной болезни, а солитарная миелома встречается исключительно редко.

Диагностика миеломной болезни в развернутой стадии заболевания не вызывает затруднений. Она базируется на наличии симптомов поражения костной, кроветворной и мочевыделительной систем, а также резких нарушений белкового обмена. Распознавание болезни затруднено в начальных стадиях заболевания, когда еще нет четких признаков костного поражения. Поэтому мы рекомендуем в этих случаях руководствоваться следующими положениями:

1. Всякие стойкие нервно-корешковые симптомы и упорные полиартралгии должны наводить на мысль о возможности миеломной болезни.

2. Нормохромная анемия в пожилом возрасте при наличии резко ускоренной РОЭ, быстрых темпах прогрессирования и рефрактерности к обычной антианемической терапии требует тщательного исследования больного прежде всего по поводу злокачественного новообразования или миеломной болезни. Это в равной мере касается выраженного и подчас необъяснимого ускорения РОЭ у лиц пожилого возраста.

3. При наличии у лиц пожилого возраста выраженной протеинурии без отеков и гипертонии следует исключить миеломную болезнь.

Правильной диагностике миеломатоза способствует рентгенография костного скелета, исследование костномозгового пунктата, а также белковых фракций сыворотки крови методом электрофореза.

При рентгенологическом исследовании костного скелета возникают затруднения в дифференциации миеломной болезни от фиброзной остеодистрофии (болезнь Реклингаузена) и метастазов рака в костный мозг.

При фиброзной остеодистрофии в связи с гиперфункцией паращитовидных желез происходит избыточное выделение паратиреокина, что приводит к деминерализации костей и лакунарному рассасыванию костной ткани. Однако, в отличие от миеломатоза, при данном заболевании кости поражаются диффузно, на всем протяжении костного скелета (генерализованный остеопороз костей), тогда как в первом случае отмечается поражение лишь отдельных костей скелета; при фиброзной остеодистрофии не наблюдается также и нарушения белкового обмена, свойственного миеломной болезни.

Сходную с миеломатозом клиническую картину могут дать метастазы рака в кости. В этом случае даже рентгенография костей не является надежным дифференциально-диагностическим критерием. Окончательный диагноз миеломной болезни ставится лишь на основании цитологических данных и обнаружения парапротеинов в сыворотке крови или моче.

В исключительно редких случаях возникает необходимость дифференцировать миеломную болезнь с эозинофильной гранулемой костей (болезнью Таратынова). Это объясняется тем, что эозинофильная гранулема чаще всего локализуется в черепе, ребрах и тазовых костях, сопровождаясь, как и миеломная болезнь, деструктивными изменениями в костях (при отсутствии костных новообразований). Однако, в отличие от миеломной болезни, эозинофильная гранулема встречается главным образом в детском и юношеском возрасте. Окончательная диагностика возможна после гистологического исследования очага поражения.

При подозрении на миеломную нефропатию значительную диагностическую помощь оказывает электрофорез белков мочи. Это обусловлено тем, что миеломная клетка синтезирует два вида парапротеинов — сывороточный и патологический белок Бенс — Джонса, который по своим физико-химическим свойствам относится к низкомолекулярным глобулинам (в противоположность крупномолекулярным сывороточным парапротеинам). Определение его с помощью существующей пробы на термоллабильность (классический тест Бенс — Джонса) иногда оказывается несостоятельным. Более чувствительным тестом в этом случае, как указывают Г. А. Алексеев и Н. Е. Андреева, является метод электрофореза (наличие интенсивной узкой полосы, равнозначной М-градиенту на сывороточной протеннограмме). По мнению указанных авторов, совместный электрофорез сыворотки и мочи, несомненно, повышает диагностическую ценность метода.

Течение болезни медленное, неуклонно прогрессирующее. Средняя продолжительность жизни с момента появления первых симптомов болезни составляет от 2 до 4 и реже — до 6—7 лет.

Прогноз неблагоприятный. Больные умирают при явлениях общей кахексии от уремии, амилоидоза и от других осложнений, связанных с переломами костей: пневмонии (при переломах ребер), уросепсиса (в связи с затруднением оттока мочи, обусловленного компрессией позвоночника). При диффузных формах, сопровождающихся тотальной метаплазией костного мозга,

летальный исход возникает в связи с развитием тяжелой анемии и геморрагического диатеза.

**Лечение.** Радикальной терапии миеломной болезни до сих пор еще нет. Из имеющихся в настоящее время средств наиболее эффективным является сарколизин. Его дают внутрь через день по 10 мг, на курс 150—200 мг. Прежняя методика лечения большими дозами (по 30—40 мг один раз в неделю) не оправдала себя, так как в таких случаях появляется рвота, для предупреждения которой больным за час до приема препарата дают внутрь аминазин в дозе 0,05 г.

С помощью сарколизина достигается временная клиническая ремиссия и, возможно, некоторая стабилизация процесса, но она обычно длится непродолжительное время (максимум полгода). Поэтому через 1½—3 месяца необходимо проводить повторные курсы лечения. Обычно проводят от 4 до 6 курсов. Лечение сарколизином необходимо сочетать с кортикостероидными гормонами (преднизолон — по 15—20 мг в сутки в течение 1—1½ месяца).

Из других методов лечения рекомендуется радиоактивный фосфор ( $P^{32}$ ) в дозе 2 мС один раз в неделю (на курс 6—8 мС) и эндоксан (циклофосфан), который вводят внутривенно по 100—200 мг ежедневно или через день (на курс 5000—8000 мг).

При наличии анемии показаны переливания эритроцитной массы (но не цельной крови ввиду наличия гиперпротеинемии). При переломах костей применяют препараты кальция и витамин  $D_2$  в масляном растворе в виде кальциферола. Последний назначают от 1—2 мл (что соответствует 50 000—100 000 МЕ витамина  $D_2$ ) в течение полутора-двух недель. Противопоказанием к применению витамина  $D_2$  являются заболевания печени, почек и выраженный атеросклероз. При миеломной болезни рекомендуют также гормоны анаболического действия (дианабол — по 20 мг или метилтестостерон — по 30 мг в сутки) в виде четырех—шести недельного курса с последующим перерывом в течение четырех-шести недель.

Диета при миеломной болезни должна быть полноценной, богатой витаминами группы В и витамина С.

### **Макроглобулиновый лимфоретикулез (болезнь Вальденстрема)**

Данное заболевание характеризуется системной гиперплазией лимфоидно-ретикулярных клеток кроветворных органов, проявляющейся повышенной продукцией макроглобулинов с молеку-



лярным весом свыше 1 000 000. К сожалению, вопрос о нозологической обособленности болезни Вальденстрема не решен и до настоящего времени. Существует мнение, что макроглобулинемия наблюдается как симптом при таких заболеваниях, как хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь, ретикулезы, злокачественные новообразования, коллагенозы (в частности, ревматоидный артрит и системная красная волчанка), цирроз печени и др.

В мае 1964 г. мы консультировали больного Ф., 47 лет, поступившего в гематологическую клинику Киевского института переливания крови по поводу желудочного кровотечения. В течение ряда лет больной находился под наблюдением опытных гематологов по поводу парапротеинемического ретикулеза, подтвержденного на основании электрофоретического исследования сывороточных белков. Мы диагностировали у больного цирроз печени. Желудочное кровотечение рассматривали как следствие внутрипеченочной портальной гипертензии. Больной умер. На секции цирроз печени был подтвержден.

Не вызывает сомнения, что в этом случае имела место симптоматическая макроглобулинемия, наблюдаемая обычно при циррозах печени. Тем не менее, большинство авторов, не отрицая существования симптоматической макроглобулинемии, в то же время считают возможным расценивать болезнь Вальденстрема как самостоятельную нозологическую форму, относящуюся к парапротеинемическим ретикулезам. Этиология болезни еще не установлена.

Заболевание встречается чаще у мужчин пожилого возраста и характеризуется длительным течением — до 10—20 лет. Основными клиническими симптомами являются: кровоточивость, гепато-спленомегалия и умеренное увеличение лимфатических узлов. Патогенез кровоточивости при болезни Вальденстрема сложный и включает сочетание многих факторов (Г. А. Алексеев): повышение проницаемости капиллярной стенки вследствие инфильтрации ее патологическим белком, функциональную неполноценность тромбоцитов, нарушение фибринообразования (в связи с изменением обмена кальция и поражением печени), увеличение содержания гепарина в крови.

В части случаев наблюдаются характерные изменения глазного дна (расширение вен, кровоизлияния и отложение на сетчатке белковых масс в виде беловато-желтых пятнышек), клинически проявляющиеся прогрессирующим ухудшением зрения.

Боли в костях при болезни Вальденстрема наблюдаются редко и не столь интенсивны, как при миеломной болезни. При этом на рентгенограмме костей выявляется очаговый или диффузный остеопороз без выраженных деструктивных изменений, свойственных

миеломной болезни. К частым симптомам заболевания относится поражение почек, клинически проявляющееся протеинурией и гематурией.

Картина крови характеризуется нормохромной анемией, нередко протекающей по типу приобретенной гемолитической анемии. Изменения со стороны белой крови не закономерны, хотя чаще наблюдается лейкопения. РОЭ резко ускорена. На поздних этапах болезни развивается тромбоцитопения. В пунктате костного мозга отмечается резкое повышение количества лимфоидно-ретикулярных клеток (до 50—75%) с одновременным угнетением миелоидного кроветворения.

Наиболее характерным признаком заболевания является увеличение общего количества белка крови (иногда до 15—16 г%) и появление на электрофореграмме парапротеинемической полосы в области  $\gamma$ - и  $\alpha_2$ -глобулинов (свыше 15%).

Для определения макроглобулинов предложена проба с дистиллированной водой, в которой макроглобулины не растворяются, давая мутный осадок. С этой целью в пробирку с 5 мл дистиллированной воды вводят несколько капель сыворотки больного. В случае наличия макроглобулинов появляется молочно-белая муть, сохраняющаяся при нагревании, но исчезающая при добавлении физиологического раствора. При отсутствии макроглобулинов помутнения не происходит. Однако более точным методом обнаружения макроглобулинов является ультрацентрифугирование сыворотки крови больного.

Диагноз болезни Вальденстрема ставится на основании цитологического исследования костного мозга и особенно данных протеинограммы. Это объясняется тем обстоятельством, что при цитологическом исследовании костного мозга не всегда представляется возможным дифференцировать болезнь Вальденстрема от алейкемического лимфолейкоза (ретикулеза), а также миеломной болезни при наличии выраженной «плазматизации» лимфоидно-ретикулярных элементов (Г. А. Алексеев и Н. Е. Андреева). В таких случаях только выявление парапротеинемии методом электрофореза подтверждает принадлежность заболевания к макроглобулинемии Вальденстрема.

Течение болезни чаще хроническое, с продолжительностью 10—20 лет; наряду с этим встречаются формы злокачественного течения с летальным исходом в 1—3 года. Прогноз неблагоприятный. Причиной смерти является прогрессирующая анемия, сопутствующие инфекции, геморрагический диатез, парапротеинемическая кома, почечная недостаточность и др.

Л е ч е н и е симптоматическое. Временный эффект наблюдается при применении кортикостероидных гормонов, а также при обменных переливаниях крови или вливаниях больному собственных эритроцитов, отмытых от плазмы, содержащей макроглобулины (плазмаферез).

### Инфекционный мононуклеоз

Инфекционный мононуклеоз — острое инфекционное заболевание, в основе которого лежит реактивная гиперплазия ретикулярной ткани.

В литературе эта болезнь имеет много (более 50 по Н. Б. Яхину) различных названий: железистая лихорадка, моноцитарная ангина, болезнь Филатова — Пфейфера (по имени авторов, впервые описавших ее) и т. д.

Этиология инфекционного мононуклеоза окончательно не выяснена. Многочисленные попытки обнаружить возбудителя заболевания (не только в полости рта и глотки, в лимфатической ткани, в крови, но даже в содержимом двенадцатиперстной кишки и в кале) не дали определенных результатов.

Длительное время возбудителем заболевания считали бактерию листереллу (*Listerella monocytogenes hominis*), выделенную в 1929 г. Нейфельдом. Однако попытки вызвать инфекционный мононуклеоз в эксперименте у животных введением им живой культуры листерелл не увенчались успехом, точно так же не удалось выделить листереллу из крови и отделяемого зева у больных людей и животных. И. А. Кассирский считает, что листереллез и инфекционный мононуклеоз — два совершенно разнородных заболевания.

Большинство авторов в настоящее время считают возбудителем заболевания фильтрующийся вирус. В подтверждение вирусной теории приводят различные доказательства: воспроизведение инфекционного мононуклеоза у обезьян путем введения им крови или вытяжки из лимфатических узлов больных, передача вируса методом пассажира через обезьян, рост вируса на хорион-аллантоисной среде и т. п.

Инфекционный мононуклеоз передается, по-видимому, от больного человека здоровому при непосредственном контакте. Об этом свидетельствуют многочисленные наблюдения, касающиеся развития данного заболевания не только среди нескольких членов одной и той же семьи, но даже среди целого коллектива (детсады, школы, военные госпитали и т. д.).

Распространение инфекционного мононуклеоза эпидемическим путем и его контагиозность в настоящее время являются неоспоримым фактом. Входными воротами являются полость рта и зева.

Патогистологически инфекционный мононуклеоз характеризуется универсальной реактивной гиперплазией ретикулярной и лимфоидной ткани (в лимфатических узлах, селезенке, костном мозгу и печени), а также дегенеративными изменениями в паренхиматозных органах (Е. Н. Тер-Григорова). По сути наблюдается картина своеобразного инфекционного ретикулеза.

**К л и н и к а.** Инфекционный мононуклеоз встречается преимущественно у детей и подростков, чаще в весенние месяцы, хотя спорадические случаи заболевания встречаются в любое время года.

Болезнь начинается обычно остро — с высокой температуры (39—40°), увеличения заднешейных лимфатических узлов и незначительной боли при глотании. В других случаях заболевание развивается постепенно — появляется общее недомогание, мышечные боли и субфебрильная температура. Последняя держится в течение одной-четырех недель (чаще две-три недели), сопровождаясь иногда потрясающими ознобами. Последняя держится рвущим потом. Повышение температуры при инфекционном мононуклеозе не представляет характерной кривой. Только в случаях затяжного течения наблюдается волнообразная или рецидивирующая лихорадка. В единичных случаях температура остается нормальной в течение всей болезни.

Ведущим симптомом инфекционного мононуклеоза является системное увеличение периферических лимфатических узлов (подмышечных, паховых, абдоминальных и особенно заднешейных), которое наблюдается иногда даже в продромальном периоде. Пораженные лимфоузлы различной величины (от чечевичного зерна до грецкого ореха), плотные, подвижные, болезненные при пальпации и, как правило, не нагнаиваются. Характерная локализация и болезненность лимфоузлов являются очень важным дифференциально-диагностическим признаком, который позволяет в ряде случаев отличить инфекционный мононуклеоз от острого лейкоза.

Частым симптомом заболевания является ангина, которая в первые дни носит катаральный характер, сопровождаясь резкой гиперемией зева и носоглотки. С 4—6-го дня, а иногда и позже появляются налеты на миндалинах в связи с вирусной инфекцией. Ангина при этой болезни, по наблюдениям А. И. Сидоровой, характеризуется большим полиморфизмом (кариозы, лаку-

нарная, фолликулярная, дифтерийная, язвенно-некротическая), нередко распространенностью поражения, затяжным течением и отсутствием эффекта от пенициллина. При бактериологическом исследовании мазков из зева обычно обнаруживают самую разнообразную флору: фузоспириллезный симбиоз, гемолитический стрептококк, ложно-дифтерийную палочку и диплококки.

Довольно постоянным симптомом заболевания является увеличенная, плотная селезенка, болезненная при пальпации, а также диффузный гепатит, варьирующий от легких функциональных нарушений до явной желтухи. В исключительных случаях спленомегалия может быть единственным клиническим симптомом инфекционного мононуклеоза. При этом отмечается особая склонность селезенки к травматизации и разрыву, что заставляет соблюдать необходимую осторожность при ее пальпации.

Наряду с этим наблюдаются изменения со стороны других органов и систем: конъюнктивит, геморрагические проявления, плевмония, различные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, поражение нервной системы (невриты, менинго-энцефалиты), кожные высыпания разнообразного характера — скарлатиноподобные, коревидные, розеолезные, эритематозные, уртикарии и т. д. Значительная эфемерность высыпаний, неоднократная смена одних форм другими у одних и тех же больных отличает их от кожных изменений, наблюдаемых при других инфекциях, где обычно имеет место определенный характер сыпи на всем протяжении заболевания.

Следует иметь в виду, что не существует параллелизма между высотой температуры, степенью увеличения лимфоузлов и частотой поражения носоглотки и зева. Поэтому в зависимости от преобладания в клинической картине того или иного симптома И. А. Кассирский и Д. Н. Яновский условно выделяют три основные формы инфекционного мононуклеоза: 1) железистую; 2) ангинозную и 3) фебрильную.

Однако клиническая картина заболевания отличается значительно большим разнообразием. В настоящее время описано около 25 вариантов клинического течения инфекционного мононуклеоза (Н. Б. Яхин, Маринеску).

В диагностическом отношении наиболее важными являются изменения со стороны крови, характеризующиеся значительно выраженным лейкоцитозом (10 000—30 000) за счет абсолютного увеличения ядерных клеток (отсюда и название — «мононуклеоз»). В большинстве клинических случаев инфекционный мононуклеоз протекает при нормальном числе лейкоцитов или даже на

фоне лейкопении. Наряду с обычными лимфоцитами и моноцитами появляются плазматические клетки, но главным образом атипичные мононуклеары (рис. 56), количество которых составляет до 50% и более. Последние по гистогенезу являются лимфоидно-ретикулярными клетками, которые обычно бывают двух видов (И. А. Кассирский): 1) малые — с небольшими веретенообразными отростками и 2) более крупные — с овальным или бобовидным ядром и резко базофильной (с сине-фиолетовым оттенком) цитоплазмой, в которой часто наблюдаются вакуоли.

В период разгара болезни отмечается нейтропения, которая в половине случаев носит абсолютный характер, и ядерный сдвиг влево за счет палочкоядерных форм с высоким индексом сдвига (приближающимся иногда к единице). Весьма характерным является наличие токсической зернистости в нейтрофилах.

Красная кровь и количество тромбоцитов обычно остаются в пределах нормы, за исключением тяжелых случаев болезни, когда может наблюдаться умеренная гипохромная анемия и снижение кровяных пластинок до 100 000—60 000. К концу лихорадочного периода или в первые дни нормальной температуры общее количество лейкоцитов у большинства больных падает до нормы за счет резкого снижения количества атипичных мононуклеаров и плазматических клеток. Однако гранулоцитопения, ядерный сдвиг и в особенности лимфоцитоз сохраняются более или менее длительное время (от 3 месяцев до года).

В пунктате костного мозга отмечаются ретикулярная и плазматическая реакции при относительно нормальном миелоидном и эритробластическом кроветворении.

Важным диагностическим тестом является серологическая реакция Пауль — Буннеля, основанная на нарастании в крови больных гемагглютининов по отношению к эритроцитам барана. Положительной считается реакция с титром сыворотки не ниже 1:64. Наиболее высокий титр агглютинации отмечается на 6—7-й день болезни и держится на высоких цифрах до 21—24-го дня, а иногда — до нескольких месяцев. Однако эта реакция не является специфичной для инфекционного мононуклеоза, так как выпадает положительно и при других заболеваниях (лептофузоспирохетозе, лейкозах, скарлатине, болезни Боткина, циррозах печени и др.), а также в течение года после введения лошадиной сыворотки, что следует иметь в виду при оценке результата этой реакции. Наряду с этим реакция Пауль — Буннеля иногда дает отрицательные результаты в типичных случаях инфекционного мононуклеоза. Поэтому при оценке данной реакции надо учиты-

вать весь комплекс клинико-гематологических проявлений заболевания. И все же это не дает оснований совершенно игнорировать диагностическое значение данной реакции, как предлагает А. Д. Сидорова.

В дифференциальной диагностике инфекционного мононуклеоза следует иметь в виду дифтерию, особенно при наличии некротических явлений в зеве, ангину Винцента, заболевания кроветворного аппарата (агранулоцитоз, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз) и ряд инфекционных заболеваний, протекающих с лимфаденитом (туберкулез, туляремия). Фебрильные формы заболевания ошибочно принимают за сепсис или тифо-паратифозную инфекцию. Особые затруднения возникают при дифференциации с острым лейкозом и дифтерией.

Опорными пунктами в дифференциальной диагностике с лейкозами являются: характерная для инфекционного мононуклеоза локализация и болезненность лимфоузлов (при лейкозах они безболезненны), отсутствие выраженной анемии и тромбоцитопении, столь типичной для лейкоза, особенности морфологии крови, положительная реакция Пауль — Буннеля.

При дифференцировании с дифтерией следует учитывать поздние сроки развития некротической ангины, системное увеличение лимфоузлов, в первую очередь заднешейных, гепато-лиенальный синдром, изменения со стороны крови.

Следует также иметь в виду, что при инфекционном мононуклеозе иногда оказываются положительными другие серологические реакции — Вассермана, Вейль — Феликса, Хеддльсона и т. д. Поэтому правильный диагноз инфекционного мононуклеоза возможен лишь при учете совокупности клинических, гематологических и серологических данных.

Течение болезни. Чаще острое, хотя в настоящее время допускается существование подострой и даже хронической форм инфекционного мононуклеоза. Заболевание, как правило, оканчивается полным выздоровлением, которое наступает обычно в течение четырех-шести недель. Однако у ряда больных наблюдается медленное восстановление здоровья и трудоспособности с наличием в течение длительного времени (3—6 месяцев) остаточных клинических и гематологических проявлений болезни (астении, болей в костях, увеличения лимфоузлов и селезенки, склонности к гранулоцитопении с относительным лимфоцитозом и т. д.).

Указания М. А. Чепелевой и некоторых других авторов о возможности перехода инфекционного мононуклеоза в злокаче-

ственный ретикулез или острый лейкоз (в особенности плазмоклеточную лейкемию), на наш взгляд, не обоснованы. Летальные исходы при этом заболевании наблюдаются в исключительных случаях и вызываются тем или иным осложнением болезни (пневмония, разрыв селезенки и др.).

**Лечение.** Специфической терапии инфекционного мононуклеоза не существует. При легком течении заболевания особой надобности в лечении нет. При наличии высокой температуры и выраженной интоксикации рекомендуется применять в течение 7—10 дней кортикостероидные гормоны (кортизон — по 100 мг или преднизон — по 20—30 мг в сутки) и различные антибиотики для предупреждения вторичной инфекции. Обычно вводят пенициллин два раза в день по 200 000 ЕД. Необходимо полоскать горло раствором риванола (1 : 1000) или грамицидина (1 : 50). Переливание крови и введение сыворотки не показано во избежание побочных аллергических реакций и возможного обострения процесса.

В остром периоде инфекционного мононуклеоза больных следует госпитализировать для предупреждения дальнейшего распространения заболевания.

## ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

### Классификация геморрагических диатезов

Термином «геморрагический диатез» обозначают склонность организма к повторным кровотечениям, которые наступают как самопроизвольно, так и под влиянием незначительных травм.

В настоящее время установлено, что в процессе гемостаза принимают участие три фактора:

- 1) состояние сосудистой стенки;
- 2) количественный и качественный состав тромбоцитов;
- 3) свертывающая способность крови.

В норме сосудистая стенка непроницаема для кровяных телец. Нарушение проницаемости ее возникает при различных инфекционных и токсических воздействиях, аллергических состояниях, авитаминозах (в особенности при дефиците витаминов С и Р), нейротрофических расстройствах.

Большое значение в процессе гемостаза придается тромбоцитам, влияния которых многосторонни. Тромбоциты занимают в сосудах краевое положение, создавая известную преграду для прохождения эритроцитов, выделяют серотонин, обладающий вазоконстрикторным эффектом, ряд так называемых «пластин-



чатых факторов», участвующих в свертывании крови (по Сигерсу, их насчитывается 11), и, наконец, оказывают существенное влияние на ретракцию кровяного сгустка.

Важнейшее значение в гемостазе имеет сам процесс свертывания крови. По современным данным, это сложный биологический процесс, в котором принимают участие различные факторы, находящиеся в плазме, кровяных пластинках, эритроцитах и тканях.

В настоящее время общепринята патогенетическая классификация геморрагических диатезов, согласно которой последние подразделяют на три основные группы.

*I. Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением свертываемости крови (коагулопатии):*

1. Нарушение тромбопластинообразования, или I фазы свертывания (гемофилии А, В, С).

2. Нарушение тромбинообразования, или II фазы свертывания (гемофилоидные состояния).

3. Нарушение фибринообразования, или III фазы свертывания крови (гипо- или афибриногенемия).

4. Геморрагический диатез, связанный с избытком факторов, препятствующих свертыванию крови.

*II. Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением тромбоцитопоза (тромбоцитопатии):*

1. Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа).

2. Симптоматические тромбоцитопении (лейкозы, геморрагическая алейкия, лучевая болезнь и т. д.).

3. Геморрагическая тромбоцитемия.

*III. Геморрагические диатезы, обусловленные поражением сосудистой стенки (вазопатии):*

1. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха).

2. Геморрагическая пурпура, связанная с инфекционно-токсическими, дистрофическими и нейро-эндокринными воздействиями на сосудистую стенку.

3. Геморрагический ангиоматоз (болезнь Ослера).

4. С-авитаминоз (скорбут).

Приведенная классификация в известной мере условна, так как за основу ее принимают лишь один патогенетический фактор. На самом деле патогенез некоторых геморрагических диатезов более сложный. В частности, при лейкозах, лучевой болезни и геморрагической тромбоцитемии он включает сочетанное влияние кровяных и сосудистых факторов. В то же время кровоточивость, обусловленная функциональными и органическими нарушениями

тромбоцитопоза, в конечном итоге сводится к нарушению гемостаза. В последнем издании «Клинической гематологии» И. А. Касирского и Г. А. Алексеева (1962) геморрагические диатезы, обусловленные нарушением свертывающей системы крови, и различные тромбоцитопении объединены в единую группу. По нашему мнению, болезнь Верльгофа и симптоматические тромбоцитопении более целесообразно выделить в самостоятельную группу, учитывая диагностическое значение тромбоцитопении.

## Гемофилия

Гемофилия — врожденная форма кровоточивости, в основе которой лежит резкое замедление свертывания крови за счет нарушения I ее фазы. В этой фазе, как уже указывалось, тромбоцитарные факторы вступают во взаимодействие с тремя антигемофильными факторами, что приводит к образованию плазменного тромбопластина. При гемофилии наблюдается дефицит плазменного тромбопластина в результате недостатка антигемофильных факторов, а это служит препятствием к появлению тромбина и в конечном итоге ведет к удлинению времени свертывания крови.

В зависимости от преобладающего дефицита одного из трех антигемофильных факторов принято различать три формы гемофилии: классическую, или гемофилию А, связанную с недостатком VIII фактора — антигемофильного глобулина А; гемофилию В, или болезнь Кристмаса, при которой имеет место недостаток IX фактора — антигемофильного глобулина В; гемофилию С, обусловленную резким снижением активности X фактора.

Чаще всего наблюдается гемофилия А — у 80—90% больных, тогда как гемофилия В встречается у 10—15%, а гемофилия С — у 5% больных.

Клиническая картина различных видов гемофилий идентична. Наиболее полно изучена гемофилия А, которая встречается относительно часто (1 на 50 000 населения).

Заболевание передается по наследству внукам через здоровых дочерей, являющихся передатчиками (кондукторами) болезни. Поэтому гемофилией болеют исключительно мужчины. Однако наследственный характер передачи заболевания установлен лишь в 50—75% случаев.

У большинства больных первые признаки гемофилии проявляются в детском возрасте (как правило, к концу первого года жизни) и сводятся к кровотечениям, возникающим на почве

травм, подчас весьма незначительных (после экстракции или прорезывания зубов, бритья, незначительных ушибов).

Кровоизлияния в кожу, подкожную клетчатку и слизистые оболочки обычно носят характер более или менее выраженных кровоподтеков или гематом.

Наиболее характерны кровоизлияния в суставы — гемартрозы (чаще в коленные и локтевые суставы), которые очень болезненны, сопровождаются высокой температурой, в связи с чем могут быть ошибочно приняты за ревматические артриты. Повторные кровоизлияния в суставы вызывают деформирующие остеоартрозы с ограничением движений в суставах и атрофией мышц конечностей (рис. 57), симулирующие иногда опухолевые заболевания костей (остеогенную саркому, гигантоклеточную опухоль, периостальную фибросаркому, синовиому).

При гемофилии наблюдаются носовые кровотечения, реже из желудочно-кишечного тракта, почек, мочевого пузыря, вследствие чего нередко развивается постгеморрагическая анемия.

По течению болезни различают тяжелую, легкую и скрытую формы (С. Невяровский). Тяжелая форма гемофилии характеризуется частыми спонтанными кровоизлияниями различной локализации или упорными кровотечениями из слизистых с развитием резко выраженной анемии (содержание гемоглобина в этих случаях снижается до 20—10%).

При легкой форме спонтанные кровоизлияния встречаются редко и неинтенсивны, они возникают преимущественно после травм или операций. И, наконец, скрытая, или стертая, форма гемофилии обнаруживается только после какого-либо незначительного оперативного вмешательства (экстракции зуба, тонзиллэктомии и т. д.).

Течение болезни характеризуется периодичностью — сменой периодов обострения очередными ремиссиями различной длительности (от нескольких недель до нескольких месяцев и даже лет), что обусловлено, по-видимому, колебаниями свертываемости крови. Обычно гемофилические кровотечения возникают при падении уровня антигемофильного глобулина А (VIII фактора) ниже 30%. Болезнь протекает более тяжело в детские и юношеские годы, нередко заканчиваясь смертью. До зрелого возраста доживает не более 25% больных. С возрастом (обычно с третьего десятилетия) течение болезни становится более легким и кровотечения наблюдаются значительно реже.

Лабораторная диагностика гемофилий основывается на резком удлинении времени свертывания крови (от нескольких



Рис. 57. Гемофилический гемартроз.

десятков минут до нескольких часов), уменьшении потребления протромбина, а также содержания в плазме антигемофильных факторов. Диагностически важным является тест генерации тромбопластина (по Бигге и Дугласу), который позволяет выявить нарушения в первой фазе свертывания крови и определить количественное содержание VIII и IX факторов. Этот тест приобретает особое значение при латентном течении гемофилии, когда подчас время свертывания крови и потребление протромбина меняются незначительно. Количество тромбоцитов и длительность кровотечения у больных гемофилией всегда в пределах нормы.

Разграничение различных видов гемофилий возможно на основании прямого определения дефицита соответствующего антигемофильного фактора или путем коррекции предполагаемого дефицитного фактора плазмой больного гемофилией другого вида. Так, например, при смешивании гемофилической крови А с кровью больного гемофилией В время свертывания смешанной крови оказывается нормальным, тогда как в отдельности определяется резкое замедление свертываемости.

**Лечение гемофилии симптоматическое.** Наиболее эффективными являются повторные переливания свежесцитратной крови или антигемофильной плазмы (по 250—500 мл) струйным методом вначале ежедневно, а затем, по мере улучшения общего состояния и достижения гемостатического эффекта, — с интервалами в 2—3 дня.

Нужно иметь в виду, что терапевтической активностью при гемофилии А обладает только свежая кровь, поскольку антигемофильный глобулин А нестойк и при хранении крови исчезает. Поэтому рекомендуется прямое переливание крови больному непосредственно от донора, либо в крайнем случае переливание только свежей крови со сроком хранения не более 4 часов. При гемофилии В и С можно пользоваться трансфузиями консервированной крови, так как IX и X факторы устойчивы при хранении. В этих случаях интервалы между трансфузиями антигемофильной плазмы могут быть удлинены до двух суток.

В случаях тяжелого кровотечения переливания крови или антигемофильной плазмы проводят через каждые 6—8 часов до полной остановки кровотечения. Однако при частых и обильных гемотрансфузиях в крови появляются антикоагулянты, действие которых направлено против кровяного тромбопластина (анти-тромбопластины). Поэтому гемотрансфузии рекомендуются только при кровотечениях.

В последние годы выделен в чистом виде антигемофильный глобулин, обладающий в 20 раз большей активностью, чем плазма (20—30 мл его эквивалентны 250 мл антигемофильной плазмы). Гемотерапию целесообразно сочетать с введением аминокaproновой кислоты (по 6—12 г) и фибриногена (от 2 до 6 г) для устранения высокой фибринолитической активности крови. Комплексное применение антигемофильной плазмы, аминокaproновой кислоты и фибриногена при гемофилии весьма эффективно. В период кровоточивости местно на слизистые оболочки применяют тампоны из гемостатической губки и марлевые салфетки, смоченные тромбином или женским молоком.

При кровоизлиянии в сустав необходима иммобилизация конечности, применение холода (льда) и давящей повязки, а в дальнейшем — местная рентгенотерапия сустава.

В этих случаях показаны также глюкокортикоидные гормоны (преднизолон — по 20—30 мг в течение одной-двух недель), способствующие быстрому рассасыванию выпота и устранению боли.

Профилактики гемофилии как таковой не существует. Предупреждение гемофилических кровотечений и гемартрозов (особенно среди детского контингента) сводится к соблюдению щадящего режима, исключающего какие-либо повреждения или физические напряжения. Профилактические переливания крови (или плазмы) не оправданы ввиду быстрого разрушения антигемофильного глобулина. У больных гемофилией всякое оперативное вмешательство (даже экстракция зуба) сопряжено со значительным риском для жизни, поэтому должно применяться в исключительных случаях и только после тщательной предварительной подготовки больного. С этой целью рекомендуются переливания свежей цитратной крови (в зависимости от формы гемофилии) или антигемофильной плазмы непосредственно перед операцией (за 1 час), во время ее, а затем в послеоперационном периоде до полного заживления раны (не менее 7 дней) под контролем ежедневного определения свертываемости крови.

Больные гемофилией должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением гематолога.

## Гемофилоидные состояния

Под гемофилоидными состояниями следует понимать различные формы кровоточивости, обусловленные недостатком факторов, принимающих участие во второй фазе свертывания крови. Поэтому общим признаком для гемофилоидных состояний является удлинение протромбинового времени Квика.

В эту группу входят: гипопроакцелеринемия, гипопроконвертинемия и гипопротромбинемия. Каждая из них в свою очередь может быть острой или хронической, а также врожденной или приобретенной.

*Гипопроакцелеринемия*, или парагемофилия, встречается редко, главным образом при поражениях печени (циррозы, дистрофия печени) и некоторых заболеваниях системы крови (лейкозы, эритремия и др.).

Диагноз ставится на основании замедления свертывания крови, удлинения протромбинового времени, нарушения потребления протромбина и дефицита V фактора.

Основным методом лечения в период кровотечения является переливание свежей крови или плазмы в гемостатических дозах (100—150 мл).

*Гипопроконвертинемия* чаще бывает врожденной. Проявляется в тяжелых случаях с первых дней после рождения; поздняя форма — менее тяжелая, встречается при сердечно-сосудистой недостаточности, медикаментозной непереносимости, передозировке антикоагулянтов.

Диагноз ставится на основании определения дефицита VII фактора.

Терапия аналогична той, которая проводится при гемофилии. Поскольку проконвертин является стойким фактором, больному можно переливать консервированную кровь.

*Гипопротромбинемия* может быть врожденной и приобретенной. Врожденные формы заболевания встречаются крайне редко, в отличие от приобретенной гипопротромбинемии, которая возникает на почве K-авитаминоза. Кровотечения в этих случаях обычно появляются при снижении концентрации протромбина в крови до 10—20%.

Наиболее известными формами гипопротромбинемии являются:

- 1) геморрагический диатез новорожденных, возникающий в результате отсутствия в кишечной флоре микроорганизмов, синтезирующих витамин K или недостаточного поступления в кишеч-

ник желчных кислот, способствующих нормальному всасыванию витамина К;

2) геморрагический диатез при механических желтухах и поражениях печени, вызванный либо недостаточным всасыванием витамина К вследствие отсутствия желчных кислот в кишечнике, либо нарушением синтеза протромбина митохондриями печеночных клеток;

3) медикаментозный геморрагический диатез, обусловленный передозировкой антикоагулянтов непрямого действия (дикумарина, неодикумарина, фенилина, пелентана и др.), которые подавляют выработку печеночными клетками протромбина, проконвертина и X фактора, принимающих участие как в первой, так и во второй фазе свертывания крови.

Лечение гипопротромбинемий заключается в терапии основного заболевания, отмене антикоагулянтов и немедленном введении витамина К (внутри по 30—50 мг в день или внутримышечно 0,5% раствора викасола по 5—10 мл в течение нескольких дней). Целесообразны переливания свежей крови в гемостатических дозах.

### **Гипо- или афибриногенемия**

Эта форма геморрагического диатеза обусловлена нарушением третьей фазы свертывания крови из-за полного отсутствия или резкого снижения фибриногена в крови.

Врожденная афибриногенемия наблюдается крайне редко.

Приобретенная фибриногенопения может наблюдаться при тяжелых поражениях печени, туберкулезе легких, метастазах рака в костный мозг (то есть при поражениях тех органов и тканей, которые вырабатывают фибриноген), а также в акушерской патологии (при преждевременной отслойке плаценты, задержке мертвого плода в полости матки, при поздних токсикозах беременности, оперативных вмешательствах на матке и т. д.).

Основным методом лечения является переливание свежей крови (но не консервированной, в которой может происходить фибринолиз и разрушение фибриногена), а также сухой плазмы, количество которой зависит от степени недостатка фибриногена. В последнее время широко применяют внутривенное переливание фибриногена (от 3 до 6 г), который оказывает быстрый гемостатический эффект.

В тех случаях, когда наряду с фибриногенопенией отмечается усиление фибринолитической активности крови, использование

одного фибриногена оказывается недостаточным, поскольку он быстро разрушается под влиянием фибринолизина. В таких случаях дополнительно назначают ингибитор фибринолиза — эпсилон-аминокапроновую кислоту (см. следующий раздел). Иногда для купирования тяжелых афибриногенемических кровотечений необходим весь комплекс вышеуказанных средств, включающий не только фибриноген и аминокaproновую кислоту, но также сухую плазму и свежечитратную кровь, так как они обладают противошоковым и кровезамещающим действием.

### **Геморрагический диатез, обусловленный избытком факторов, препятствующих свертыванию крови**

В эту группу входят геморрагические синдромы, обусловленные циркулирующими в крови активными антикоагулянтами, и так называемая фибринолитическая пурпура.

Повышение в крови естественных антикоагулянтов — антитромбопластинов и антитромбинов — может наблюдаться при шоке, коллагенозах, туберкулезе легких, воздействии ионизирующей радиации и многих других патологических состояниях.

Патогенез этих синдромов неясен. Иногда они могут возникнуть на почве иммунологических реакций, которые ведут к образованию изо- и аутоантител, направленных против готового тромбопластина. Подобные геморрагические диатезы носят название иммунокоагулопатий.

Больная Г., 42 лет, в 1955 г. перенесла суставную атаку ревматизма с развитием в последующем митрального порока сердца. В течение последних лет больную беспокоили периодически появляющиеся кровоподтеки на коже, кровохарканье и легочные кровотечения. В клинике диагностирован вяло текущий ревмокардит на фоне недостаточности митрального клапана. Наряду с этим обнаружена стойкая гематурия (эритроцитов — до 100—200 в поле зрения). При исследовании крови отклонений от нормы не выявлено: Hb — 72%, эр. — 4 000 000, л. — 5000—8100, лейкограмма без изменений; тромбоцитов — 143 000—180 000. РОЭ — 15—20 мм в час.

Назначенная по поводу активного ревматизма кортикостероидная терапия оказалась неэффективной. Температура держалась по-прежнему на субфебрильных цифрах, участились кровохарканье и геморрагии на коже. В моче эритроциты по временам сплошь покрывали поля зрения.

Так как характер геморрагического диатеза оставался неясным, решили тщательнее исследовать свертывающую систему крови.

Коагулограмма больной от 3/VII 1963 г.:

Время свертывания крови в силиконированной пробирке . . . . .	6'
Рекальцификация плазмы . . . . .	2' 20"
Толерантность плазмы к гепарину . . . . .	15'



Потребление тромбина за час . . . . .	90%
Протромбиновый индекс . . . . .	80%
Концентрация протромбина . . . . .	95%
» акцелерина . . . . .	110%
» проконвертина . . . . .	90%
Тромбиновое время . . . . .	42"
Свободный гепарин . . . . .	17"
Ретракция кровяного сгустка за час . . . . .	57%
Время фибринолиза . . . . .	2 часа

Как видно из представленной коагулограммы, нарушение гемостаза в этом случае было обусловлено повышением в крови количества свободного гепарина (14—17" вместо нормы 7"). Назначены внутривенные вливания 1% раствора протамина-сульфата (ежедневно по 1—1,5 мл). Уже на 3-й день его применения кровохарканье прекратилось, уменьшилась гематурия, а содержание гепарина в крови снизилось до 10", в связи с чем дальнейшее введение протамина-сульфата прекращено.

Через две недели после отмены препарата геморрагические проявления вновь возобновились и количество свободного гепарина увеличилось до 15".

Приведенную историю болезни мы рассматриваем как случай своеобразной формы геморрагического диатеза, связанного с избытком в крови ингибиторов свертывающей системы крови (гепаринемия). По-видимому, развитие его обусловлено наличием основного заболевания — ревматизма, являющегося по своей природе инфекционно-аллергическим процессом. В этом случае, как и при других аллергиях, в шоковом органе образуются различные «шоковые яды» — ацетилхолин, брадикинин, гиалуронидаза и в особенности гепарин. Значительное повышение содержания последнего в крови у больной и повлекло развитие своеобразной формы коагулопатии.

Лечение этой формы геморрагического диатеза зависит от характера основного заболевания. Рекомендуются стероидные гормоны. При гипергепаринемии вводят внутривенно 1% раствор протамина-сульфата в дозе 5—10 мл (из расчета 1 мг препарата на 1 кг веса).

Термином «фибринолитическая пурпура» обозначают геморрагический синдром, связанный с усилением фибринолиза вследствие избыточного поступления в организм фибринокиназ, активирующих фибринолизин.

Фибринолитические состояния чаще возникают остро на почве травматического шока, обширных ожогов, посттрансфузионной реакции, хирургических вмешательств на легких и поджелудочной железе, в акушерской патологии (преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная смерть плода) и т. д.

Заболевание характеризуется обширными кровоизлияниями в кожу и подкожную клетчатку, гематурией, кровотечениями из слизистых оболочек.

В акушерской практике фибринолиз нередко сопровождается профузными маточными кровотечениями.

Хронический фибринолиз наблюдается при гепатитах, лейкозах, диссеминированном карциноматозе и пр.

**Д и а г н о з** фибринолитической пурпуры возможен в тех случаях, когда предполагается появление в крови активного фибринолизина (например, при патологии беременности, операциях на легких, поджелудочной железе и т. п.). При специальном исследовании определяется резкое нарушение или даже полное отсутствие свертывания крови, снижение количества фибриногена при высокой фибринолитической активности крови.

**Прогноз** серьезен.

**Л е ч е н и е.** Массивные переливания крови (до 2—3 л) или плазмы (1—2 л) и назначение гипофизарно-надпочечниковых гормонов (в обычных дозах), способствующих продукции антифибринолизина. В последнее время успешно применяют эпсилон-аминокапроновую кислоту (Э-АКК) в изолированном виде в количестве 6—12 г (в ампуле — 100 мл 6% раствора) или в сочетании с фибриногеном (в небольших дозах — 2 г). Э-АКК блокирует превращение плазминогена крови в активный фермент — энзим плазмин, который гидролизует фибриноген крови, превращая его в аминокислоты и полипептиды. Гемостатический эффект проявляется через 10—30 минут после внутривенного введения препарата (вводят капельным путем со скоростью 50—60 капель в минуту) и продолжается до 6 часов. При непрекращающихся кровотечениях введение Э-АКК можно повторять до трех-четырёх раз в сутки.

### **Болезнь Верльгофа**

Болезнь Верльгофа является одной из наиболее распространенных форм геморрагического диатеза. В литературе она описана под различными названиями: тромбоцитопеническая пурпура, эссенциальная тромбоцитопения, симптомокомплекс Верльгофа и т. п.

Этиология заболевания до сих пор не установлена, несмотря на то, что со времени первого описания его Верльгофом прошло более 200 лет. По мнению Г. А. Алексева, следует различать болезнь Верльгофа как самостоятельную нозологическую

форму с еще невыясненной этиологией и симптоматические тромбоцитопении, возникающие под влиянием определенных этиологических факторов (инфекций, особенно вирусной, интоксикаций, психотравм и различных нейро-эндокринных нарушений). Наследственность играет незначительную роль в происхождении болезни, хотя по сводной статистике А. М. Абезгауза (1963), касающейся 581 больного, семейный характер заболевания выявлен в 16% случаев.

Патогенез болезни Верльгофа связан с функциональными изменениями в мегакариоцитарном аппарате, выражающимися в замедлении созревания мегакариоцитов и нарушении процесса отшнуровки тромбоцитов. По мнению ряда авторов (Дамешек и Эстрен — Dameshek, Estren, Г. М. Соколова и др.), причиной этих изменений является тормозящее воздействие на костный мозг селезенки (гиперспленизм), удаление которой приводит в большинстве случаев к восстановлению нормального тромбоцитопоза. Вместе с тем теория гиперспленизма имеет теневые стороны. Г. А. Алексеев отмечает, что спленэктомия не всегда гарантирует от рецидива болезни; эффект ее не специфичен только для болезни Верльгофа; и, наконец, удаление даже здоровой селезенки (в случае ее травмы) также приводит к резкому повышению количества тромбоцитов.

За последнее десятилетие — с развитием иммуногематологии — широко распространилась аутоиммунная теория патогенеза данного заболевания, согласно которой возникновение тромбоцитопении при болезни Верльгофа объясняется накоплением в крови антитромбоцитарных аутоантител, действие которых направлено как на разрушение тромбоцитов периферической крови, так и на процессы отшнуровывания кровяных пластинок мегакариоцитами костного мозга.

В подтверждение этой теории приводят следующие доказательства:

1) сочетание в ряде случаев тромбоцитопении с гемолитической анемией или васкулитом, иммунно-аллергический генез которых не подлежит сомнению;

2) наличие в крови антитромбоцитарных антител, что наблюдается, по данным разных авторов, в 10—60% случаев;

3) благоприятный эффект от применения стероидных гормонов — АКТГ, кортизона, преднизона;

4) увеличение количества  $\gamma$ -глобулинов в крови, с которыми связывают образование антител. Поскольку основным источником образования аутоантител является селезенка, теория гипер-

спленизма до некоторой степени сближается с аутоиммунной. Это, в свою очередь, дало основание ряду авторов (Т. С. Истаманова, Д. Н. Яновский, Стефанини — Stefanini и др.), в том числе и нам, расценивать болезнь Верльгофа как аутоагрессивное заболевание. Существует и другая точка зрения, согласно которой к иммунотромбоцитопениям причисляются лишь острые формы болезни Верльгофа в отличие от хронической, которую рассматривают как неиммунное заболевание, так как при нем антитромбоцитарные аутоантитела в большинстве случаев не обнаруживаются. Однако эти вопросы нуждаются в дальнейшем изучении.

В патогенезе кровотечений ведущую роль играет тромбоцитопения и связанные с ней нарушения как биологических свойств крови, так и проницаемости сосудистой стенки. Нарушения процесса свертывания крови касаются I фазы ее — образования тромбопластина, а также ретракции кровяного сгустка за счет дефицита ретрактозима, вырабатываемого кровяными пластинками. Повышенная проницаемость сосудистой стенки в настоящее время объясняется также тромбоцитопенией в связи с отсутствием краевого стояния тромбоцитов и дефицитом серотонина, вырабатываемого кровяными пластинками и обладающего мощным вазоконстрикторным действием.

**К л и н и к а.** Болезнь Верльгофа встречается чаще всего в молодом возрасте и преимущественно у женщин.

Основными клиническими симптомами заболевания являются кровоизлияния в кожу и кровотечения из слизистых оболочек, которые возникают или спонтанно, или под влиянием мельчайших, едва заметных травм.

Кожные геморрагии имеют различную величину — от петехий до крупных пятен и даже кровоподтеков, которые располагаются обычно на передней поверхности туловища и конечностей, не распространяясь на волосяные фолликулы. На лице, ладонях и подошвах они появляются крайне редко. В зависимости от давности кровоизлияния первоначальная багрово-красная окраска его постепенно приобретает различные оттенки — синий, зеленый и желтый, что придает коже характерный вид («шкура леопарда»).

Кровотечения из слизистых оболочек являются довольно частым симптомом заболевания; среди них первое место по частоте занимают носовые кровотечения, из десен, у женщин — мено- и метроррагии. Последние нередко появляются у девочек с наступлением первых менструаций. Реже наблюдаются желудочно-кишечные, легочные и почечные кровотечения.

Кровотечения из слизистых оболочек обычно комбинируются с кожными геморрагиями и носят нередко множественный и профузный характер, сопровождаясь развитием постгеморрагической анемии. Иногда они могут быть единственным признаком заболевания, особенно в начальном его периоде.

Возможны также кровоизлияния в серозные оболочки, в сетчатку и другие отделы глаза, во внутреннее ухо, головной мозг и т. д.

Непостоянным симптомом заболевания является увеличение селезенки, которое, по данным Б. П. Шведского, отмечается всего в  $\frac{1}{5}$  случаев. Однако, допуская, что у некоторых больных селезенка по весу может быть несколько увеличенной, мы в то же время считаем, что клинически она, как правило, при болезни Верльгофа не прощупывается. Об этом писал М. Д. Тушинский еще в 1940 г.

При значительной кровопотере могут наблюдаться изменения и со стороны других органов, свойственные постгеморрагической анемии.

При острых формах заболевания, а также при обострении хронических форм отмечается повышение температуры.

Изменения со стороны крови характеризуются значительным снижением количества тромбоцитов — часто ниже критических цифр (35 000), а в отдельных случаях — до единичных экземпляров в препарате. При этом нередко обнаруживаются патологические формы тромбоцитов — гигантские формы и так называемые голубые пластинки, образующиеся из мегакариобластов. В период ремиссии количество тромбоцитов повышается, но, как правило, не достигает нормы.

Количество эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов обычно не отклоняется от нормы. Лишь в тяжелых случаях заболевания, при наличии длительных или профузных кровотечений, развивается постгеморрагическая анемия с соответствующими изменениями со стороны крови, которые обычно быстро восстанавливаются после остановки кровотечения.

При исследовании стерильного пунктата чаще всего отмечается нормальное или даже повышенное содержание мегакариоцитарных элементов (от 100 до 300 в  $1 \text{ мм}^3$  пунктата вместо нормы 50—100) за счет молодых форм — мегакариобластов и промегакариоцитов (редко встречающихся в нормальной миелограмме), а также за счет функционально неполноценных мегакариоцитов, лишенных азурофильной зернистости. Если в норме процент их к общему количеству мегакариоцитарных элементов

составляет не более 10, то при болезни Верльгофа он доходит до 40—60.

Из других лабораторных тестов следует отметить прежде всего ослабление или отсутствие ретракции кровяного сгустка. Под ретракцией подразумевается самопроизвольное сжатие кровяного сгустка, сопровождающееся отделением сыворотки. Кровь, взятая из вены у здоровых лиц, уже через 2 часа свертывается с отделением сыворотки, у больных же тромбоцитопенической пурпурой сгусток остается рыхлым в течение 2—4—6 часов и даже целых суток. Наряду с этим отмечается удлинение времени кровотечения (до 10—20 минут и более) и положительный симптом жгута (Кончаловского — Румпель — Лееде).

Время свертывания крови при болезни Верльгофа не изменено, хотя, по мнению ряда авторов, в периоды обострения болезни оно может быть удлинено (Г. А. Алексеев, Б. П. Шведский и др.).

Не останавливаясь на частных деталях клиники данного заболевания, отметим некоторые диагностически важные положения.

1. При болезни Верльгофа исключительно редко кровоточит только одна слизистая (имеются в виду редкие локализации — желудочно-кишечные, легочные, почечные и др.). В этих случаях следует проявлять большую настороженность в отношении опухолевых процессов (рак, гипернефрома, фибромиома и пр.).

2. Изолированные кожные геморрагии могут иметь место не только при болезни Верльгофа в ранних ее стадиях, но и при других заболеваниях, протекающих с нарушением трофики и тонуса сосудистой стенки, например при атеросклерозе, гипертонической болезни, сахарном диабете, нефритах, у женщин — при расстройствах менструального цикла, в климактерическом периоде (ангионевротические стазы и кровоизлияния); при экссудативном диатезе у детей и т. д.

3. Выраженная спленомегалия не свойственна болезни Верльгофа, и наличие ее не только не подтверждает данного диагноза, а, наоборот, противоречит ему. В подавляющем большинстве подобных случаев имеется лишь симптоматическая тромбоцитопения, сопутствующая различным спленопатиям.

4. Не всегда удается уловить соотношение между количеством тромбоцитов в крови и интенсивностью кровотечений. Нередко явления геморрагического диатеза отсутствуют, несмотря на резкую тромбоцитопению, тогда как в других случаях они возникают при умеренной тромбоцитопении и даже при отсутствии ее. По наблюдениям Б. П. Шведского, из 135 больных болезнью Верльгофа критическая цифра тромбоцитов в периоде обострения

процесса наблюдалась примерно у  $\frac{2}{3}$  больных. Это свидетельствует о том, что геморрагические проявления связаны не столько с количественным изменением тромбоцитов, сколько с их функциональной недостаточностью (Т. С. Истаманова и др.).

5. Геморрагические тесты обычно бывают выражены только на высоте кровотечения, исчезая почти полностью в стадии ремиссии, что затрудняет постановку диагноза в так называемом «холодном» периоде болезни. В ряде случаев абсолютный параллелизм отдельных показателей геморрагического синдрома отсутствует даже на высоте кровотечения.

На основании вышеизложенного становится понятным, что при оценке геморрагических проявлений необходимо, кроме тромбоцитопении, учитывать также и все другие показатели геморрагического синдрома (длительность кровотечения, проницаемость сосудистой стенки и в особенности ретракцию кровяного сгустка).

Течение болезни. Заболевание характеризуется большей частью хроническим рецидивирующим течением с чередованием периодов обострения и ремиссий (различной продолжительности), во время которых исчезают геморрагические явления, нормализуются количество тромбоцитов, ретракция сгустка и другие показатели. Наряду с этим наблюдаются хронические формы заболевания с монотонным течением, когда все время возникают геморрагии на коже или слизистых и постоянно держится тромбоцитопения. Примерно в  $\frac{1}{3}$  случаев встречаются острые формы заболевания, характеризующиеся внезапным началом, интенсивными геморрагическими проявлениями (часто с наличием геморрагий на слизистой рта, в головной мозг, яичник, сетчатку глаза и т. д.), но в большинстве случаев они заканчиваются быстрым выздоровлением. Обычно перелом в течении болезни наступает внезапно: прекращаются кровотечения, исчезают кожные геморрагии и в течение четырех-пяти недель нормализуется картина крови. Острые формы характерны для аутоиммунных тромбоцитопений, а в ряде случаев они представляют лишь определенную фазу течения рецидивирующей формы болезни Верльгофа. Основанием для диагноза иммунной формы болезни Верльгофа служит наличие в крови антитромбоцитарных антител, а также эффективность кортикостероидной терапии.

Выделение стертых форм заболевания недостаточно обосновано, поскольку они являются чаще всего лишь начальной фазой обычной хронической формы болезни Верльгофа, проявляющейся, например, только кожными геморрагиями без кровотечения из слизистых или изолированным кровотечением из слизистой



Рис. 58. Петехиальная сыпь при скорбуге.

оболочки одного какого-либо органа (носа, матки, десен) при отсутствии кожных кровоизлияний. Таким образом, на основании клинических наблюдений можно выделить острую (подострую) и хроническую рецидивирующую форму заболевания, которую в свою очередь разделяют на две фазы: обострения и ремиссии.

Прогноз при болезни Верльгофа в общем благоприятный. В отдельных случаях острые формы болезни или очередные

ее рецидивы могут сопровождаться профузными кровотечениями из слизистых с последующей тяжелой анемией, а иногда — кровоизлиянием в головной мозг, что может привести к летальному исходу.

Диагноз болезни Верльгофа ставится на основании множественного характера геморрагий, рецидивирования болезни и ряда положительных геморрагических тестов (тромбоцитопения, замедление ретракции кровяного сгустка, удлинение времени кровотечения) при полной сохранности и даже гиперплазии мегакариоцитарного аппарата костного мозга.

Выделение болезни Верльгофа из сложной группы геморрагических диатезов стало возможным благодаря тому, что была выяснена роль основного симптома болезни — тромбоцитопении — в патогенезе данного заболевания. Поэтому в настоящее время мы не испытываем особых затруднений при дифференциации болезни Верльгофа с геморрагическим васкулитом, скорбутом, гемофилией.

От геморрагического васкулита болезнь Верльгофа отличается: 1) характером геморрагий, которые имеют вид синяков, а не строго ограниченных высыпаний; 2) отсутствием типичных для геморрагического васкулита суставных, абдоминальных и почечных проявлений; 3) резко выраженной тромбоцитопенией.

В отличие от скорбуга, при данном заболевании нет указаний в анамнезе на качественно неполноценное (безвитаминное) питание, а также не наблюдается гингивита, кровоизлияний в мышцы (особенно нижних конечностей) и волосяные фолликулы (рис. 58, 59).



Болезнь Верльгофа отличается от гемофилии следующими признаками: отсутствием анамнестических указаний на наследование, а также отсутствием спонтанных кровотечений и типичных гемартрозов. При исследовании крови в случаях гемофилии обнаруживается нормальное количество тромбоцитов и замедление ее свертываемости. И, наконец, гемофилией страдают, как правило, мужчины, тогда как болезнь Верльгофа чаще всего встречается у женщин.

Некоторые затруднения могут возникнуть при проведении дифференциального диагноза болезни Верльгофа с системными заболеваниями крови — спленопатиями, острым лейкозом, геморрагической алейкией и апластической анемией. Важное диагностическое значение в этих случаях приобретают следующие симптомы:

1. Увеличенная плотная селезенка, которая, как уже отмечалось, не характерна для болезни Верльгофа и обычно наблюдается при спленопатиях (гепато-лиенальный синдром Банти, тромбофлебитическая спленомагалия, болезнь Гоше и т. д.).

2. Характерная для острого лейкоза и геморрагической алейкии клиническая картина — тяжелое общее состояние больного, некрозы слизистых, септицемия.

3. Картина крови, которая при геморрагической алейкии и апластической анемии имеет характер панцитопении, а при остром лейкозе характеризуется наличием молодых недифференцированных элементов белой крови. В отличие от болезни Верльгофа, анемия в этих случаях неадекватна степени кровопотери и протекает без повышенного ретикулоцитоза, так как она обусловлена не кровопотерями, а поражением кроветворной ткани.

4. В затруднительных случаях — данные прижизненного исследования стернального пунктата.

Особого внимания в отношении дифференциальной диагностики болезни Верльгофа заслуживают гипопластические анемии, протекающие с геморрагическими проявлениями и характеризующиеся с самого начала избирательным угнетением мегакариоцитарной функции. До последнего времени их ошибочно относили к гипопластической форме болезни Верльгофа (Х. Х. Владос и Б. П. Шведский).

На самом же деле клиническое течение и костномозговое кроветворение в этих случаях типичны для гипопластической анемии.

Больная Б., 35 лет, поступила в терапевтическое отделение 5/II 1958 г. с кишечным кровотечением, которое, со слов больной, впервые появилось

в июле 1957 г., а затем повторилось в октябре того же года. В настоящее время кровотечение возникло несколько дней тому назад. Из анамнеза удалось дополнительно установить, что в течение последних 5 лет большую беспокойли периодические кровотечения из носа и десен.

Объективно: больная правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы и слизистые нормальной окраски. Со стороны сердца и легких без изменений. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не прощупываются. Температура в пределах 37—37,8°.

При двукратном рентгенологическом исследовании толстого кишечника и ректороманоскопии патологии не выявлено.

Анализ крови: Hb — 11,4 г%, эр. — 3 300 000, цветной показатель — 1,0, л. — 3300, п. — 10%, с. — 68%, лимф. — 19%, мон. — 3%, тромбоцитов — 29 700.

Свертываемость крови (по Фонно): начало — 3, конец — 4 минуты. Ретракция сгустка — 1,5 : 5,5.

На основании выраженной тромбоцитопении на фоне лейкопении и анемического синдрома можно было заподозрить гипопластическую анемию (геморрагический вариант). В пунктате костного мозга грудины обнаружено резкое снижение количества мегакариоцитов — до 4 в 1 мм<sup>3</sup> (при норме 50—100).

28/III произведена спленэктомия под капельным переливанием крови. Послеоперационное течение гладкое. Однако гематологических сдвигов не отмечалось (перед выпиской Hb — 11,4 г%, эр. — 3 200 000, л. — 4200, тромбоцитов — 51 200).

26/IV больная выписана из клиники с диагнозом гипопластической анемии для последующего лечения в амбулаторных условиях.

Дифференциальная диагностика указанных форм гипопластических анемий с болезнью Верльгофа проводится главным образом на основании характера анемии и картины костномозгового кроветворения. Если при болезни Верльгофа степень анемии адекватна интенсивности кровопотери, то при гипопластической анемии такой адекватности не наблюдается и анемия развивается иногда при наличии только кожных геморрагий. Наряду с этим отсутствие или резко пониженное содержание мегакариоцитов в пунктате костного мозга исключает болезнь Верльгофа, для которой свойственно нормальное или даже повышенное содержание последних при функциональной их неполноценности.

Весьма характерна для болезни Верльгофа цикличность течения (с рецидивами кровоточивости и полным восстановлением показателей красной крови в период ремиссий) в отличие от гипопластической анемии, характеризующейся неуклонным прогрессированием патологического процесса.

В настоящее время большинство гематологов не признают существования гипопластической формы болезни Верльгофа и рассматривают ее как гипопластическую анемию с проявлениями геморрагического диатеза.

С клинической точки зрения значительный интерес представляют при дифференциальной диагностике болезни Верльгофа

больные с метастазами рака в костный мозг, у которых иногда на первое место в гематологической и клинической картине выступает тромбоцитопения с геморрагическими проявлениями.

Отличительными признаками указанных случаев являются: необычное, по сравнению с болезнью Верльгофа, клиническое течение болезни — несоответствие между малой интенсивностью геморрагических проявлений и значительно выраженной тяжестью состояния больных (прогрессирующая слабость и упадок питания); превалирование симптомов анемии над проявлением геморрагического диатеза; в отличие от эссенциальной тромбоцитопении прогрессирование анемии не находится в какой-либо связи с интенсивностью кровотечений; симптомы метастазов в другие органы, в частности в тазовые кости и позвоночник, с соответствующими изменениями со стороны нервной системы и появлением на рентгенограмме типичных костных изменений. Однако у ряда больных эти признаки не разрешают диагностических трудностей. Известны случаи, когда у больных с карциномом костного мозга ошибочно определяли болезнь Верльгофа и им производили безуспешную спленэктомию.

Больная И., 46 лет, поступила в клинику 16/VIII 1951 г. с жалобами на обильное носовое кровотечение и резкую слабость. Считает себя больной с мая, когда после удаления пяти зубов появилось сильное носовое кровотечение, а в последующем — кровоизлияния в кожу рук, ног и живота. В анамнезе — «киста» обоих яичников, по поводу чего в 1950 г. удалены оба придатка. При гистологическом исследовании был установлен рак яичника.

Объективно: кожа и слизистые бледны. Имеются экхимозы на коже рук, ног и животе. Легкие без особенностей. Пульс — 120 ударов в минуту, пониженного наполнения. Тоны сердца приглушены, на верхушке — систолический шум. Живот мягкий, безболезненный. Печень выходит из подреберья на 6 см, плотной консистенции. Селезенка не прощупывается. Симптом «щипка» и жгута (+ +). Температура — на субфебрильных цифрах с периодическими подъемами до 38,5—39°.

Анализ крови: Нb — 18%, эр. — 1 000 000, цветной показатель — 0,9, л. — 6400, п. — 10%, с. — 50%, лимф. — 38%, мон. — 2%; тромбоцитов — 20 000, нормобластов — 2—10:100. Свертываемость крови по Фонио — 9 минут.

С целью купирования геморрагических проявлений проводили периодическое переливание крови (всего перелито 2750 мл), кальциевую терапию. Носовые кровотечения и анемизация продолжались. И только после задней тампоны и применения фолликулина кровотечение прекратилось.

17/XI произведена спленэктомия. Селезенка оказалась спаянной с диафрагмой, плотной, вес — 1200 г. При гистологическом исследовании по всей пульпе обнаружены рассеянные конгломераты из довольно крупных округлых клеток, напоминающих по своему строению эндотелиальные. Эти клетки заполняют просветы расширенных сосудов, местами же диффузно инфильтрируют ткань органа.

В пункте грудны обнаружены клеточные скопления из атипичных элементов, в связи с чем заподозрен метастаз рака в костный мозг.

Послеоперационное течение тяжелое. Присоединился левосторонний геморагический плеврит и острый энтероколит. 6/ХП наступила смерть.

Патологоанатомический диагноз: рецидив рака яичника с метастазами в селезенку и костный мозг плоских и трубчатых костей.

Таким образом, в дифференциальной диагностике болезни Верльгофа с системными заболеваниями крови основное значение приобретают три симптома: 1) характерная для системных заболеваний крови выраженная спленомегалия; 2) анемия, не адекватная степени кровопотери; 3) соответствующие данные костномозгового кроветворения.

Лечение болезни Верльгофа должно быть направлено на купирование геморагических проявлений, устранение анемии и предотвращение рецидивов.

Лучшим гемостатическим средством являются внутривенные капельные переливания крови или эритроцитной массы (по 100—200 мл) с интервалами в 4—5 дней. При выраженной кровоточивости быстрое купирующее действие оказывают трансфузии свежей тромбоцитной массы, хотя эффективность их кратковременная и значительно снижается при повторных переливаниях вследствие образования антитромбоцитарных аутоантител. Разовая доза тромбоцитарной массы готовится из 450 мл крови и должна содержать не менее 2 млрд. кровяных пластинок. Вливания производят через 1—2 дня, а с прекращением кровоточивости — через 4—5 дней.

Помимо гемотрансфузий, применяют различные кровоостанавливающие средства, уплотняющие сосудистую стенку: хлористый кальций (10% раствор по 5—10 мл внутривенно ежедневно или внутрь — до 10—12 столовых ложек в сутки), цитрин (0,05 г три раза в день), рутин (0,04 г три раза в день), аскорбиновую кислоту внутрь (400—600 мг в день).

В качестве местных кровоостанавливающих средств рекомендуют тромбин в виде примочек, гемостатическую губку и др.

В случае выраженной анемии показаны гемотрансфузии в больших дозах (цельная кровь — по 250—500 мл или эритроцитная масса — по 100—250 мл с промежутками в 2—5 дней в зависимости от степени анемии), препараты неорганического железа (3 г в день), витамин В<sub>12</sub> (100 γ через 1—2 дня).

За последнее время в терапии болезни Верльгофа широкое распространение получили кортикостероидные гормоны. Механизм их действия сводится главным образом к уменьшению сосудистой проницаемости. Это подтверждается хотя бы тем фактом, что в результате стероидной терапии прекращается кровоте-

чивость без заметного повышения числа тромбоцитов. Наряду с этим стероидные гормоны подавляют иммуноаллергические реакции, чем объясняется наибольшая их эффективность при аутоиммунных тромбоцитопениях — это позволяет резко снизить показания к спленэктомии у больных этой группы. Стероидные гормоны назначают в больших дозах: АКТГ — 40—60 ед. с постепенным снижением до 20 ед. в сутки (на курс 1000—2000 ед.), но лучше преднизолон — по 60—80 мг, снижая дозу до 15—20 мг в сутки (на курс 1—2 г). Стероидные гормоны имеют большое практическое значение в остром периоде с выраженными геморрагическими проявлениями; они играют также большую роль при подготовке больного к операции, в том числе спленэктомии, обеспечивая более гладкое течение операционного и послеоперационного периодов.

Наиболее эффективным средством при болезни Верльгофа, по общепринятому мнению, считается спленэктомия, которая дает ремиссии до 80% случаев. Показанием к ней являются частые рецидивы кровотечений, сопровождающиеся анемией, и неэффективность консервативной терапии (включая стероидные гормоны). Спленэктомию производят обычно в неактивной фазе заболевания. Удаление селезенки в остром периоде оправдано в тех случаях, когда, несмотря на активные терапевтические вмешательства (включая применение кортикостероидов), состояние больного прогрессивно ухудшается (нарастают анемизация и геморрагии). В этом случае спленэктомия показана как неотложное хирургическое вмешательство. Спленэктомия не показана при легких формах заболевания, протекающих только с кожными геморрагиями (без кровотечений из слизистых), при аутоиммунных тромбоцитопениях, а также у детей, когда кровоточивость часто купируется применением кортикостероидных гормонов. К сожалению, и спленэктомия не является каузальным методом лечения; в большинстве случаев она приводит лишь к клинической ремиссии, рано или поздно сменяющейся рецидивами. Однако с применением стероидных гормонов продолжительность и стойкость ремиссий после спленэктомии значительно увеличились.

Большое значение имеет врачебная тактика у беременных женщин с болезнью Верльгофа. В большинстве подобных случаев беременность протекает благоприятно (Д. Н. Яновский, Д. М. Гроздов и М. С. Дульцин и др.). Мы наблюдали шесть беременных женщин с болезнью Верльгофа. Беременность протекала у них без каких-либо осложнений. Лишь в случаях токсикоза беременности возможно усиление геморрагического синдрома.

Прерывание беременности, как правило, способствует провоцированию болезни (Б. П. Шведский). Поэтому при болезни Верльгофа беременность следует сохранить до естественного родоразрешения.

Во время беременности и в послеродовом периоде, в связи с обычным в этих случаях понижением количества тромбоцитов, возможно обильное кровотечение. В целях предотвращения обострений болезни надо проводить профилактическое лечение (большие дозы аскорбиновой кислоты, рутин, переливание плазмы, кальциевая терапия и др.). В случае кровоточивости следует назначать кортикостероидные гормоны и гемотрансфузии. Если же эта терапия неэффективна, может возникнуть необходимость в хирургическом вмешательстве. В выборе между прерыванием беременности и спленэктомией предпочтение следует отдавать последней, более безопасной для матери и плода.

### Атипичные варианты болезни Верльгофа

*Синдром Фишер — Ивенса* представляет собой сочетание тромбоцитопении с приобретенной гемолитической анемией. Он возникает на почве различных этиологических факторов (инфекция, интоксикация, переохлаждение и др.) и носит иммуноаллергический характер. В подобных случаях в крови обнаруживают антиэритроцитарные и антитромбоцитарные аутоантитела. Степень выраженности геморрагического и гемолитического синдромов, а также последовательность их развития неодинаковы. В большинстве случаев тромбоцитопения предшествует развитию гемолиза. Лечение сводится к длительному применению кортикостероидных гормонов, а при наличии показаний (см. лечение болезни Верльгофа) — к спленэктомии.

*Тромбогемолитическая тромбоцитопеническая пурпура*, или болезнь Мошковица. В основе ее лежит аутоиммунный механизм с образованием антиэритроцитарных, антитромбоцитарных и антиэндотелиальных аутоантител, в результате чего возникает массивный гемолиз эритроцитов и тромбоцитов, сопровождающийся закупоркой мелких сосудов гиалиновыми тромбами, которые состоят из склеившихся пластинок. Наряду с этим развиваются фибриноидные изменения в артериолах и капиллярах, вплоть до некроза их стенок.

Заболевание характеризуется следующей триадой: 1) тромбоцитопенией с геморрагическими проявлениями; 2) острой гемолитической анемией; 3) нервно-психическими расстройствами,

возникающими в результате тромбоза мозговых сосудов (спутанность сознания, парезы, афазии, а в тяжелых случаях — коматозное состояние).

Возможны также нарушения со стороны других органов в связи с развитием множественных тромбозов в различных участках сосудистой сети (в миокарде, почках, коре надпочечников, лимфатических узлах и т. д.).

Для диагностических целей применяют биопсию лимфатических узлов, кожи или слизистой десен, которая позволяет обнаружить характерные тромбы в пораженных сосудах.

Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный.

Лечение симптоматическое. Стероидные гормоны и спленэктомия малоэффективны.

Как видно из вышеизложенного, разница между болезнью Верльгофа и указанными формами геморрагического диатеза заключается лишь в том, что в первом случае поражается преимущественно тромбоцитопоз, во втором — тромбоцитопоз и эритропоз, а в третьем — еще и эндотелий сосудов. На основании этих данных Стефанини объединил болезнь Верльгофа, синдром Фишер — Ивенса и болезнь Мошковица в одну группу — иммунотромбоцитопении.

*Геморрагическая тромбастения* (болезнь Глянцмана). Заболевание характеризуется не количественной, а качественной недостаточностью тромбоцитов, выражающейся в нарушении их функции и морфологической структуры. Встречается чаще у женщин, иногда у нескольких членов одной и той же семьи и даже в ряде поколений (около 10%).

Однако наследственный характер заболевания в литературе недостаточно освещен и до сих пор окончательно не доказан. Первые признаки заболевания обнаруживаются в детском возрасте, хотя развернутое течение оно принимает с наступлением половой зрелости. Клиническая картина аналогична болезни Верльгофа. Как и при той, характерно нарушение ретракции кровяного сгустка и удлинение времени кровотечения, но отсутствует главный симптом болезни Верльгофа — тромбоцитопения. Однако при наличии нормального количества кровяных пластинок имеют место структурные и функциональные нарушения — отсутствие азурофильной зернистости, гигантские формы тромбоцитов, так называемые голубые пластинки, нарушение способности тромбоцитов к агрегации и склеиванию и т. д. Существование геморрагической тромбастении как самостоятельной нозологической формы оспаривается рядом авторов (Стефанини, Дамешек

и др.). По-видимому, она является одним из вариантов болезни Верльгофа.

Эффективного лечения геморрагической тромбастении не существует. В период кровотечений показаны трансфузии тромбоцитной массы или цельной крови в малых дозах (100 мл). Спленэктомия неэффективна.

**Ангиогемофилия** (болезнь Виллебранда). Данная форма кровоточивости характеризуется следующими признаками: 1) значительной длительностью кровотечения (до нескольких часов); 2) отсутствием тромбоцитопении и 3) нормальной ретракцией кровяного сгустка.

Патогенез болезни неясен. Вилленбранд и Юргенс (E. Willebrand u. Jurgens) описали это заболевание под названием «конституциональной тромбопатии», считая, что в основе его лежат качественные изменения тромбоцитов. Однако другие авторы не разделяют эту точку зрения. В частности, Г. А. Алексеев, Стефанини, Дамешек и другие исследователи ведущую роль в патогенезе заболевания придают сосудистому фактору. Для подтверждения этой концепции приводят следующие данные: 1) отсутствие в большинстве случаев нарушений морфологических и функциональных свойств тромбоцитов; 2) нормальную ретракцию кровяного сгустка; 3) результаты капилляроскопического исследования (Макфарлан), свидетельствующие о нарушении архитектоники и реактивности капилляров.

На этом основании были предложены другие наименования болезни: «геморрагическая капиллярпатия» (Г. А. Алексеев), «васкулярная псевдогемофилия» (Стефанини и Дамешек) и т. п.

Исследованиями последних лет установлены также изменения со стороны свертывающей системы крови за счет дефицита тромбопластического фактора 3 тромбоцитов (важнейший компонент начальной фазы свертывания крови) и ряда плазменных факторов (VII, VIII, IX). По-видимому, в каждом отдельном случае заболевания степень поражения сосудистой стенки, тромбоцитопоза и свертывающей системы крови неодинакова. Г. М. Масик полагает, что «это просто вариант болезни Верльгофа, при котором более выражены сосудистые изменения и меньше заинтересован тромбоцитарный аппарат». По нашему мнению, для окончательного разрешения патогенеза данного заболевания необходимы дальнейшие исследования.

Болезнь Виллебранда встречается преимущественно у женщин и носит семейно-наследственный характер. Клинические проявления ее аналогичны болезни Верльгофа и обычно возникают



в детском возрасте. Характерными признаками заболевания являются резко выраженный симптом «щипка» и так называемый «симптом пальпации», описанный Г. А. Алексеевым и выражающийся в том, что пальпация живота оставляет на коже выраженные отпечатки пальцев в виде синяков. Однако, в отличие от болезни Верльгофа, здесь нет тромбоцитопении и не изменена ретракция кровяного сгустка. От «тромбастении» Глянцмана болезнь Виллебранда отличается продолжительным временем кровотечения и нормальной ретракцией сгустка, а от гемофилии — значительной длительностью кровотечения.

Заболевание характеризуется циклическим течением.

Патогенетического лечения не существует. Спленэктомия не показана. Некоторый эффект дают стероидные гормоны в больших дозах.

Во время кровотечений показаны переливания плазмы (100 мл) или цельной крови в малых дозах (100—150 мл), а также различные гемостатические средства (хлористый кальций, рутин, аскорбиновая кислота). При маточных кровотечениях рекомендуется прогестерон (в виде внутримышечных инъекций 0,5% масляного раствора по 1 мл ежедневно в течение 4—6 дней).

### Геморрагическая тромбоцитемия

Геморрагическая тромбоцитемия представляет собой своеобразную форму геморрагического диатеза, характеризующуюся высоким содержанием в крови тромбоцитов (до 1—2 млн. и больше в  $1 \text{ мм}^3$ ).

Клинически заболевание протекает по типу болезни Верльгофа с той лишь разницей, что в данном случае наблюдается гипертромбоцитоз, нередко сочетающийся с нейтрофильным лейкоцитозом и иногда эритроцитозом. Причиной кровоточивости является изменение морфологических и функциональных свойств тромбоцитов, что приводит к нарушению ретракции кровяного сгустка и удлинению времени кровотечения. В настоящее время в патогенезе кровотечений большое значение придается также тромбозам мелких сосудов, сопровождающимся инфарктами различных органов, включая кожу и слизистые оболочки.

Большинство авторов (И. А. Кассирский, Т. С. Истманова, Дамешек и др.) рассматривают геморрагическую тромбоцитемию как синдром, возникающий при различных патологических состояниях. К ним относятся миелопролиферативные процессы — хронический миелолейкоз, эритремия, остеомиелосклероз. Наряду

с этим существует мнение, что гипертромбоцитоз наблюдается при состояниях гипо- или аспленизма, например при врожденной аплазии селезенки, при атрофии ее вследствие нарушения кровоснабжения, после спленэктомии и т. д. В этих случаях гипертромбоцитоз не сопровождается геморрагическими проявлениями.

Патогенез тромбоцитемии различен. Если при состояниях гипоспленизма он сводится к пониженному разрушению тромбоцитов, то при миелопролиферативных состояниях увеличение количества тромбоцитов связано с повышением их пролиферации.

Лечение проводится в зависимости от основного заболевания.

### Геморрагический васкулит

Геморрагический васкулит — системное сосудистое заболевание, в основе которого лежит гиперергическое воспаление капилляров и мелких сосудов. В литературе оно описано под различными названиями: анафилактоидная пурпура, атромбопеническая пурпура, геморрагический капилляротоксикоз, болезнь Шейнлейна — Геноха (по имени авторов, впервые описавших это заболевание) и т. д.

Этиология и патогенез окончательно не выяснены. В течение длительного времени зарубежные ученые расценивали его как местное заболевание капилляров в связи с кишечной аутоинтоксикацией ядами типа гистамина (Е. Франк — Frank) или как анафилактоидную реакцию на ту или иную вредность (Ослер — Osler, Глянцман). Шейнлейн, С. П. Боткин и другие отождествляли его с ревматизмом. В настоящее время большинство авторов рассматривают геморрагический васкулит как неспецифический синдром, возникающий в результате гиперергической сосудистой реакции организма на различные инфекционно-токсические факторы.

Большую роль в возникновении данного заболевания играют инфекции, особенно ангина, грипп, катар верхних дыхательных путей, туберкулез и др. Реже геморрагический васкулит развивается вследствие пищевой и лекарственной непереносимости. Описаны случаи заболевания после приема хинина, барбитуратов, меркузала, сульфаниламидов, пенициллина, стрептомицина и т. п. В исключительных случаях геморрагический васкулит возникает при ожоговой болезни, а также после травм, прививок, введения сывороток, укусов насекомых.

Множественность этиологических факторов и некоторые особенности клинического течения геморрагического васкулита (се-

зонность, преимущественное развитие у детей и подростков, склонность к рецидивам, эффективность десенсибилизирующей терапии) свидетельствуют о большом значении индивидуальной реактивности организма в патогенезе заболевания.

В настоящее время широко распространена теория аутоиммунного патогенеза указанного заболевания. Согласно этой теории, различные патогенные агенты, в том числе инфекционной и лекарственной природы, обладают свойствами гаптенов. Последние, соединяясь в организме с белковым компонентом тканевых элементов, приобретают антигенные свойства, то есть становятся источником образования аутоантител, обладающих капилляротоксическими свойствами.

Подтверждением иммуноаллергической теории патогенеза геморрагического васкулита является экспериментальное воспроизведение геморрагической пурпуры у морских свинок введением им антиэндотелиальной кроличьей сыворотки, приготовленной путем иммунизации кроликов эндотелием сосудов морских свинок, или сыворотки больного геморрагическим васкулитом. Другим доказательством иммуноаллергической теории служат исследования некоторых зарубежных ученых (Бернар и соавторы — Bernard et aut., Стефанини), которые обнаружили в сыворотке больных геморрагическим васкулитом специфические капилляротоксические антитела.

Сущность изменений в сосудах при геморрагическом васкулите сводится к нарушению их нормальной проницаемости, что приводит к транссудации плазмы и выходу эритроцитов в окружающие ткани. В дальнейшем присоединяются воспалительные изменения капилляров и мелких сосудов по типу панваскулита. При микроскопическом исследовании обнаруживается фибриноидная дегенерация и некроз стенок сосудов с резкой пролиферацией эндотелия и периваскулярной инфильтрацией. В конечном итоге наступает или облитерация, или тромбоз сосудов, ведущие к кровоизлияниям и развитию инфарктов в различных органах.

По характеру патогистологических изменений геморрагический васкулит близок к узелковому периартерииту, с той лишь разницей, что при последнем поражаются артерии мышечного типа (преимущественно мелкого и среднего калибра). Однако в некоторых случаях геморрагического васкулита возможно участие и более крупных сосудов, как допускал в свое время А. Н. Крюков.

С другой стороны, при узелковом периартериите наряду с артериями поражаются иногда и капилляры. На этой основе

клинические проявления узелкового периартериита и геморрагического васкулита в отдельных случаях могут переплетаться (А. Н. Крюков и К. И. Агамалов, 1940; Е. М. Тареев, 1958; В. А. Насонова, 1959; Г. И. Глезер, 1963). Морфологически в этих случаях наблюдается смешанная картина сосудистых изменений — в одних сосудах характерная для геморрагического васкулита, в других — для узелкового периартериита, что свидетельствует об их общности. Это обстоятельство с учетом патогистологических изменений подтверждает мнение ряда авторов (Е. М. Тареев, Дамешек и др.), которые включают геморрагический васкулит в группу коллагенозов.

К л и н и к а. Геморрагический васкулит встречается преимущественно в молодом возрасте. Примерно половина больных приходится на возраст моложе 20 лет. У детей заболевание встречается в шесть раз чаще, чем у взрослых.

Болезнь начинается обычно остро среди полного здоровья. В других случаях заболевание возникает незаметно симптомами недомогания, слабости, болями в суставах и повышением температуры. Последняя не имеет характерной кривой, степень повышения ее зависит от остроты и тяжести течения процесса.

Наиболее ранним и характерным симптомом болезни является кожная сыпь в виде узелков или эритематозных пятен величиной 2—5 мм, которая сопровождается зудом и в течение нескольких часов приобретает геморрагический характер. Реже наблюдаются крапивница или первичные петехиальные высыпания. Сыпь располагается симметрично, главным образом на верхних и нижних конечностях. Видимые слизистые оболочки у взрослых обычно не поражаются. При тяжелом течении заболевания кожные высыпания распространяются на лицо и туловище, принимая нередко сливной характер и местами подвергаясь некротизации. При этом могут возникать ангионевротические отеки типа Квинке на лице, кистях рук, половых органах и пр. Через две недели сыпь исчезает бесследно, хотя у преобладающего числа больных на протяжении заболевания наблюдается повторное появление сыпи, особенно при нарушении больным постельного режима и раннем вставании (*pruriga orthostatica*). А. Н. Крюков придавал этому признаку большое прогностическое значение.

Суставной синдром при геморрагическом васкулите проявляется летучими болями и припухлостью, главным образом крупных суставов. Поражение их носит нестойкий характер, аналогично ревматическому полиартриту, за счет преходящего периартикулярного отека. Лишь в редких случаях наблюдаются

кровоизлияния или выпот в полость суставов, что ведет к деформации и ограничению движения в них.

Одним из наиболее тяжелых проявлений геморрагического васкулита является абдоминальный синдром, возникающий в результате кровоизлияния в стенку кишечника и брыжейку. Поражение желудочно-кишечного тракта характеризуется схваткообразными болями в животе по типу кишечной колики (чаще вокруг пупка), кровавой рвотой, а иногда кишечным кровотечением, нередко симулируя острые хирургические заболевания брюшной полости (острый аппендицит, инвагинацию и перитонит).

Серьезное прогностическое значение при этом заболевании имеет поражение почек, которое возникает чаще всего на второй-третьей неделе заболевания. Клинические проявления его варьируют от кратковременной нестойкой гематурии и альбуминурии до выраженной картины гломерулонефрита с профузной гематурией и большим количеством белка в моче. Поражение почек обычно не сопровождается экстраренальными симптомами (отеками, гипертонией), может повторяться при рецидивах болезни и иногда переходит в хронический нефрит с развитием почечной недостаточности. Однако в большинстве случаев даже длительная и резко выраженная микрогематурия в конце концов бесследно исчезает.

При геморрагическом васкулите следует иметь в виду возможность вовлечения в патологический процесс ряда других органов и систем. В литературе описаны изменения со стороны центральной нервной системы, проявляющиеся головными болями, менингеальными симптомами, эпилептиформными припадками и даже картиной изолированного поражения мозговых оболочек. Наблюдаются также легочные поражения типа «сосудистой пневмонии» с склонностью к кровохарканьям, сосудов сетчатки глаза типа геморрагического ретинита, функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, печени и т. д.

Различают четыре клинические формы геморрагического васкулита: 1) простую (*purpura simplex*), проявляющуюся только кожными геморрагиями; 2) кожно-суставную (*purpura rheumatica*), которая характеризуется сочетанием кожных высыпаний с поражением суставов; 3) абдоминальную (*purpura abdominalis*); 4) молниеносную (*purpura fulminans*), отличающуюся от предыдущих форм тяжестью клинических проявлений и острейшим течением со смертельным исходом. При этом часто наблюдаются некроз и изъязвление обширных геморрагических участков кожи.

Наряду с этим описаны также мозговые формы геморрагического васкулита, изолированные поражения почек по типу гематурического нефрита и др.

Выделение различных вариантов болезни является весьма условным, так как вышеуказанные синдромы в отдельных случаях обычно комбинируются в различных сочетаниях, в особенности на разных стадиях течения болезненного процесса. Это свидетельствует о том, что геморрагический васкулит является заболеванием всего организма с преобладанием лишь тех или иных местных проявлений.

Картина крови в обычных случаях не представляет каких-либо особенностей. При тяжелом течении заболевания отмечается умеренная гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз (в пределах 10 000—20 000 и более) со сдвигом влево и ускорение РОЭ. Количество тромбоцитов не изменено; в тяжелых случаях болезни количество тромбоцитов может быть слегка понижено. Геморрагические тесты (ретракция сгустка, время свертывания крови и длительность кровотечения) не дают отклонений от нормы. Симптомы жгута и щипка в большинстве случаев не выражены.

Диагноз геморрагического васкулита ставится на основании следующих признаков: 1) наличия кожных геморрагических высыпаний; 2) полиморфизма клинической картины, характеризующейся развитием четырех основных синдромов: кожного, суставного, абдоминального и почечного; 3) нормальных показателей свертывания крови и отсутствия количественных изменений кровяных пластинок.

Затруднения возможны также в тех случаях, когда висцеральные проявления болезни (боли в животе или мозговые нарушения) возникают в начале заболевания, а кожные высыпания присоединяются впоследствии. В одном из наших наблюдений заболевание рассматривали в течение месяца как туберкулез брюшины, пока не появились незначительные кожные геморрагии в области локтевого сгиба; в другом — геморрагический васкулит был установлен лишь на секции, тогда как прижизненно ставили диагноз геморрагического менинго-энцефалита. В литературе описано немало случаев, когда больных с абдоминальной пурпурой необоснованно подвергали хирургическому вмешательству по поводу «острого живота». Некротически-язвенный вариант геморрагического васкулита иногда ошибочно принимают за стрептодермию, папуло-некротический туберкулез, невродермит и др. Поэтому надо учитывать круг заболеваний, с которыми приходится

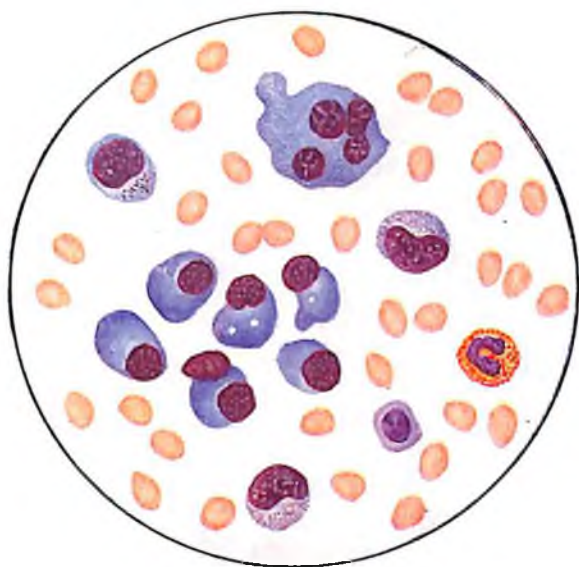


Рис. 55. Скопление плазматических клеток при миеломной болезни.

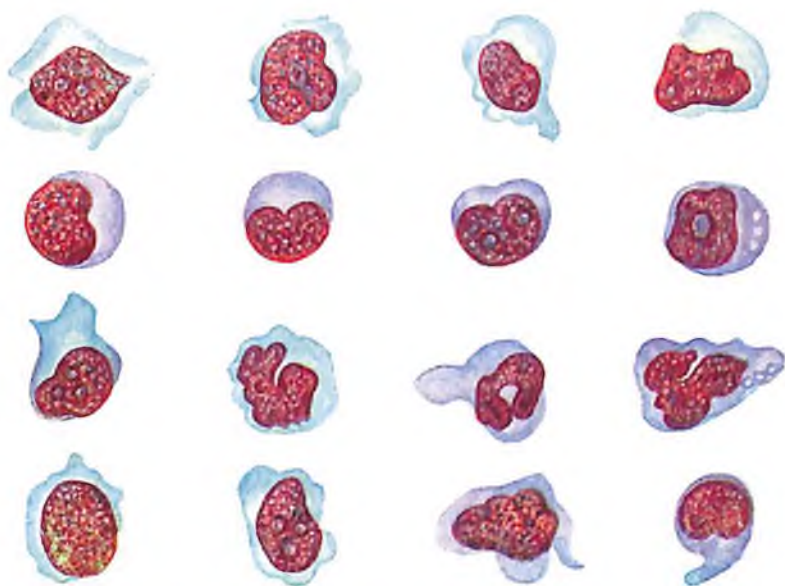


Рис. 56. Различные формы мононуклеаров при инфекционном мононуклеозе (И. Б. Яхин).



Рис. 59. Поражение десен при скорбуте.



обычно дифференцировать геморрагический васкулит. К ним относятся различные формы геморрагического диатеза, дизентерия, обычный гломерулонефрит, ревматизм, сепсис, менингоэнцефалит, туберкулез брюшины и мезентериальных лимфоузлов, острые хирургические заболевания брюшной полости, в частности аппендицит и т. д.

**Течение болезни.** Заболевание часто имеет волнообразное течение и может длиться многие годы со сменой периодов обострения очередными ремиссиями. В исключительных случаях наблюдаются непрерывно рецидивирующие формы, которые поддерживаются обычно существованием очаговой инфекции. Наряду с этим встречаются острые формы заболевания с длительностью течения от нескольких дней до двух-трех недель.

Исход болезни в большинстве случаев благоприятный, что в значительной степени связано с применением гормональной терапии. Однако прогноз остается все еще серьезным при абдоминальной и почечной формах, сопровождающихся нередко различными осложнениями (перитонит, инвагинация кишечника, почечная недостаточность), и в особенности при молниеносных формах (*purpura fulminans*), характеризующихся бурным злокачественным течением и быстрым летальным исходом от кровонезлияния в мозг.

**Лечение** геморрагического васкулита должно быть комплексным и строго индивидуальным. Больным показан постельный режим не только в остром периоде заболевания, но и в фазе затихания клинических проявлений во избежание ранних рецидивов.

К числу медикаментозных средств лечения относятся различные препараты, обладающие десенсибилизирующим и антигистаминным свойствами: 1) хлористый кальций в виде 10% раствора внутрь по столовой ложке три раза в день или внутривенно по 10 мл; 2) салициловый натрий — по 6 г или пирамидон — по 1,5—2 г в сутки; 3) аскорбиновая кислота (по 500—1000 мг в день) в сочетании с витамином Р (0,04 г три раза в день) или рутином (0,02 г три раза в день); 4) димедрол, назначаемый внутрь по 0,03—0,05 г два-три раза в день или внутримышечно в виде 1—2% раствора, в дозе 0,02—0,04 г на инъекцию (курс лечения составляет две-три недели); 5) при тяжелом течении заболевания гипофизарно-надпочечниковые гормоны, которые по своей эффективности превосходят другие средства, применявшиеся при лечении геморрагического васкулита. Их применяют в течение четырех — восьми недель в следующих дозах: АКТГ —

по 40—80 ед., кортизон — по 100 мг, преднизон — по 20—50 мг в день. Стероидные гормоны наиболее эффективны при острых формах заболевания, особенно при наличии абдоминальных и суставных явлений, и почти неэффективны при почечной форме, в ряде случаев они даже ухудшают течение почечного процесса.

При абдоминальной пурпуре стероидную терапию целесообразно комбинировать с новокаином в виде паранефральной блокады или внутривенного капельного введения 0,5% раствора до 150 мл в сутки в два приема. В тех случаях, когда абдоминальная пурпура осложняется инвагинацией или кишечной непроходимостью, показано срочное оперативное вмешательство.

Применение антибиотиков при геморрагическом васкулите оправдано только при наличии очаговой инфекции.

До последнего времени остается спорным вопрос о показаниях к трансфузиям крови и плазмы, столь широко и необоснованно применяемым в педиатрической практике. Переливание крови можно рекомендовать при затяжных абдоминальных кризах, сопровождающихся кишечным кровотечением, при выраженной макрогематурии или в случае присоединения липоидного нефроза (В. А. Насонова).

Профилактика геморрагического васкулита сводится к закаливанию организма, контролю и санации хронических очагов инфекции, особенно носоглотки. Важное значение имеет ранняя диагностика, обеспечивающая эффективность лечения, и особенно поддерживающая терапия в периоде ремиссии (преднизолон — по 10—15 мг в день).

### **Геморрагический ангиоматоз (болезнь Рандю — Ослера)**

Геморрагический ангиоматоз — семейно-наследственное заболевание, в основе которого лежит расширение мельчайших сосудов кожи и слизистых оболочек в виде телеангиэктазий и ангиом. Последние располагаются чаще всего на слизистой оболочке носа и полости рта, на губах (рис. 60), языке, на коже лица (особенно на крыльях носа и ушных мочках), пальцах рук — под ногтями пластинками и т. д. Возможны и более редкие локализации ангиом (на слизистой желудка, кишечника, трахеи, бронхов, в печени).

Этиология заболевания неизвестна. Видимо, речь идет о врожденной слабости капиллярно-сосудистой сети, поскольку патогистологически установлено резкое истончение сосудистой стенки за счет исчезновения мышечных и эластических волокон. Иногда

сосуды имеют синусообразные расширения, вследствие чего наблюдается повышенная ранимость сосудистой стенки и склонность к кровотечениям.

Основным и часто единственным симптомом заболевания являются носовые кровотечения, которые, возникая обычно в детском возрасте, с годами становятся более частыми и обильными. Значительно реже наблюдаются кровотечения из внутренних органов — желудочно-кишечного тракта, легких, мочевыводящих путей.



Рис. 60. Телеангиэктазии на слизистой губ и языка при болезни Ослера.

Картина крови обычно не изменена, если нет выраженной анемии. Геморрагический синдром как таковой отсутствует. Свертываемость крови, время кровотечения и ретракция кровяного сгустка нормальные. Симптомы щипка и жгута отрицательные.

Диагноз заболевания не труден при наличии характерной триады: кровотечения из носа и рта, множественных телеангиэктазий на видимых слизистых и коже и указания в анамнезе на семейно-наследственный характер болезни (что отмечается примерно у половины больных).

Течение заболевания хроническое.

Прогноз неблагоприятный в связи с развитием выраженной анемии, принимающей нередко гипопластический характер.

Лечение симптоматическое (гемотрансфузии, препараты железа). При профузных кровотечениях показана перевязка сосудов.

## ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ ТРОМБОЗЫ И ПРЕДТРОМБОТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Борьба с тромбозомболическими состояниями является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, так как они значительно отягощают течение основного заболевания и нередко бывают причиной летального исхода. Чаще всего эти осложнения наблюдаются при атеросклерозе, гипертонической болезни, ревматизме, сахарном диабете, полицитемии, а также в послеоперационном и послеродовом периодах.

По данным Б. П. Кушелевского и Е. Д. Шмидт, среди причин тромбоемболий, ведущих к смертельному исходу, первое место в общепольничной летальности занимают атеросклероз и гипертоническая болезнь, второе — ревматические поражения сердечно-сосудистой системы. Частота внутрисосудистых тромбозов в первом случае достигает 80—85% (В. С. Смоленский, 1959; Е. И. Чазов, 1963, и др.), во втором — 62% (А. И. Грицюк, 1966).

Согласно литературным данным, тромбозы коронарных сосудов у больных сахарным диабетом наблюдаются в пять-шесть раз чаще, чем у лиц того же возраста с нормальным углеводным обменом, а среди умерших от диабета в  $\frac{1}{3}$  случаев причиной смертельного исхода был церебральный тромбоз (M. Plauchu, J. Dalmais, L. Bussi, P. Vignon, 1962). В соответствии с этим выявление предтромботических состояний у данной категории больных и своевременное проведение антикоагулянтной терапии представляются вполне обоснованными, что отвечает профилактическому направлению советского здравоохранения.

Изучение свертывающей и антисвертывающей системы крови необходимо проводить в условиях комплексной терапии основного заболевания, учитывая неблагоприятное влияние на свертываемость крови некоторых лекарственных средств (производных раувольфии, гипотиозида, кортикостероидных гормонов и др.). В связи с этим применение указанных препаратов допустимо лишь с учетом состояния системы свертывания крови, а иногда даже с включением в комплексную терапию антикоагулянтов непрямого действия.

### Патогенез внутрисосудистого тромбообразования

Внутрисосудистое тромбообразование — сложный процесс, в котором принимают участие следующие патогенетические факторы: 1) изменение сосудистой стенки; 2) нарушения гемодинамики; 3) динамические сосудистые расстройства (спазм сосудов); 4) нарушения процессов свертывания крови.

Поражение сосудистой стенки проявляется в форме диабетических ангиопатий, различных васкулитов, но главное — атеросклеротических изменений, приводящих не только к появлению «чужеродной» поверхности (где оседают кровяные пластинки, подвергаясь разрушению и давая начало тромбу), но и к биохимическим изменениям в самой сосудистой стенке, что способствует тромбообразованию. Повреждение стенки сосудов является ведущим фактором в механизме образования раневого тромба

(травматические повреждения, оперативные вмешательства). Однако морфологические изменения сосудистой стенки не являются решающими в развитии тромбоза, так как последний наблюдается, по секционным данным, и в неизмененных сосудах (И. В. Давыдовский, А. В. Смоляников и др.). Это подтверждается в эксперименте. Как отмечает Е. И. Чазов, в Институте терапии АМН удалось воспроизвести у здоровых животных тромбоз в различных артериях (сонных, бедренных, коронарных) путем введения в изолированный участок сосуда сыворотки крови или раствора тромбина.

В последнее время в патогенезе тромбообразования большое значение придается функциональным сосудистым нарушениям, в частности спазму сосудов. Возникновение тромбоза в этих случаях связывают как с механическим фактором — сужением просвета сосуда, так и с биохимическими нарушениями в сосудистой стенке и крови, способствующими повышению тромбообразующих свойств.

Более частое образование тромбов в венах, чем в артериях, где скорость кровотока более велика, а также значительная частота развития внутрисердечного и внутрисосудистых тромбозов при сердечной недостаточности позволяют предполагать, что известную роль в их развитии играет замедление кровотока, способствующее оседанию тромбоцитов на стенке сосуда. Однако в эксперименте это не нашло подтверждения, так как даже при полной остановке кровотока в изолированном участке сосуда (при двойной его перевязке) воспроизвести тромбоз не удалось. По-видимому, нарушения гемодинамики не являются ведущими причинами внутрисосудистого тромбообразования. В. П. Балуда и И. А. Ойвин считают, что эти нарушения имеют наибольшее значение в процессе роста тромба, образующегося в участке повреждения сосудистой стенки.

В свете современных достижений коагулологии в развитии тромбоза важное значение имеет изменение свертываемости крови. В настоящее время общепризнана нейро-гуморальная регуляция процесса свертывания крови и зависимость его от многих факторов (характера питания, нарушений липидного обмена, физической нагрузки, эмоций, метеорологических факторов и т. д.).

Мы уже указывали, что в возникновении тромбоза главная роль принадлежит нарушению противосвертывающей системы, в частности угнетению антикоагулянтной и фибринолитической активности крови или снижению их компенсаторной реакции при повышении в крови содержания прокоагулянтов. Однако в ряде

случаев и при данном заболевании не удастся выявить какие-либо закономерности, так как показатели системы свертывания иногда оказываются близкими к норме (Б. В. Коняев).

Следовательно, тромбообразование — весьма сложный процесс, который включает функционально-сосудистые, морфологические и биохимические нарушения. Е. И. Чазов правильно отмечает, что здесь еще много нерешенных вопросов, касающихся более интимных сторон нарушения системы свертывания крови, в частности комплексного взаимодействия различных факторов свертывающей и антисвертывающей системы крови, характера местных изменений, вызывающих появление тромбоза в определенном участке сосуда, лабораторной диагностики предтромботических состояний и т. д. Имеется также определенный разрыв между уровнем исследований в экспериментальной и клинической коагулологии.

### Диагностика предтромботических состояний

Несмотря на большое количество работ, посвященных внутрисосудистому свертыванию крови, до сих пор, как указывает А. А. Маркосян, не сформировалась единая точка зрения в отношении диагностики предтромботического состояния. Однако уже сейчас наметились следующие отправные положения, которыми необходимо руководствоваться при оценке тромбообразующей активности крови. Во-первых, определение в крови отдельных прокоагулянтов (тромбопластической активности, протромбина и фибриногена) не является показателем последней, так как они дают представление лишь о трех фазах свертывания крови. Во-вторых, показатели антисвертывающей системы крови (свободный гепарин и фибринолитическая активность крови), взятые в отдельности, также не могут свидетельствовать об угрозе тромбоза, поскольку в последнем случае наблюдается как депрессия антисвертывающей системы крови, так и компенсаторное повышение последней за счет ее обоих звеньев — антикоагулянтного и фибринолитического — или одного из них. В-третьих, надо иметь в виду, что возникновение тромбоза зависит от взаимоотношения степени повышения коагулирующих свойств крови и возможности организма компенсировать его увеличением антикоагулянтной и особенно фибринолитической активности крови. В связи с этим важное значение приобретает конечный результат взаимодействия свертывающих и противосвертывающих факторов, наиболее достоверным показателем которого является толе-

рантность плазмы к гепарину, отражающая суммарную тромбообразующую активность крови. Повышение толерантности плазмы к гепарину является ценным и чувствительным общим показателем повышенной наклонности крови к свертыванию.

На основании приведенных нами положений, подтверждаемых повседневной клинической практикой, мы считаем наиболее характерными показателями для предтромботического состояния повышение толерантности плазмы к гепарину, повышение в крови концентрации фибриногена, снижение фибринолитической активности крови и свободного гепарина. К достоинствам этих методов исследования относятся их сравнительная несложность и доступность применения в широкой клинической практике. Значительную помощь в оценке тромбообразующих свойств крови, как уже указывалось, оказывает тромбоэластография, преимущества которой заключаются в том, что она дает представление о динамике процесса свертывания и отдельных его фазах. При этом характерным для предтромботического состояния считается укорочение тромбоэластографических показателей  $R$  и  $K$ , увеличение  $mA$  и  $E$ .

По наблюдениям нашей клиники (Е. В. Андрущенко), основанным на исследовании свертывающей системы крови у 374 больных гипертонической болезнью, примерно у  $1/3$  выявлены нарушения коагулирующих свойств крови и угнетение противосвертывающей системы, которые у каждого десятого больного можно расценивать как предтромботическое состояние (в соответствии с суммарным изменением вышеуказанных четырех показателей). Частота их нарастает по мере прогрессирования заболевания, а у больных со IIБ и III стадией — во время кризов.

Эти данные совпадают с наблюдениями К. Г. Урбанюк, выявившей во II стадии заболевания у половины, а в III стадии почти у всех больных наклонность к повышению факторов свертывания наряду с депрессией антисвертывающей системы.

Исследованиями А. И. Грицюка (1966) установлено, что у больных с ревматическими поражениями сердечно-сосудистой системы тенденция к гиперкоагуляции чаще наблюдается в активной фазе ревматизма и обусловлена депрессией антисвертывающей системы крови за счет ее обоих звеньев, но особенно вследствие угнетения фибринолиза. Проккоагулянтная и общая свертывающая активность крови при этом может быть различной. По мнению автора, указанные сдвиги являются ведущими в патогенезе тромбообразования при ревматизме на фоне свойственных данному заболеванию поражений сосудистой стенки и нарушения кровообращения.

В нашей клинике Е. А. Красовская установила, что у больных сахарным диабетом (168 человек) нарушения со стороны свертывающей и антисвертывающей системы крови наблюдаются более чем в половине случаев. При этом комплексное изменение вышеуказанных показателей предтромботического состояния выявлено примерно у каждого пятого больного. Автор отмечает определенную взаимосвязь нарушений коагуляционных свойств крови с возрастом больного и длительностью заболевания (наиболее выраженная тенденция к гиперкоагуляции у больных старше 45 лет и с длительностью заболевания свыше 5 лет), а также — с наличием диабетических ангиопатий (эндартериит, ретинопатия и т. д.).

Наши клинические наблюдения и литературные данные свидетельствуют о том, что при предтромботическом состоянии изменения со стороны свертывающей системы крови могут варьировать в широких пределах. Б. В. Коняев (1964) выделяет три вида реакций свертывающей системы крови, угрожающих развитием тромбоза или манифестирующих его. Первый, самый неблагоприятный, проявляется, по мнению автора, типичной депрессией антисвертывающей системы, что выражается в снижении фибринолитической активности, повышении содержания фибриногена, повышении толерантности плазмы к гепарину, укорочении времени рекальцификации, иногда — в одновременном повышении содержания отдельных прокагулянтов. Эти сдвиги встречаются как при предтромботическом состоянии, так и при развившемся уже тромбозе. Второй вид — те же сдвиги, но сопровождающиеся компенсаторным повышением фибринолитической активности крови, которое в ряде случаев сочетается с падением уровня протромбина и снижением толерантности плазмы к гепарину. Этот вид реакции часто встречается при развившемся уже тромбозе (особенно коронарном) и характеризуется более благоприятным течением тромботического процесса. При третьем виде не удается выявить каких-либо закономерностей, поскольку показатели системы крови приближаются к норме. В соответствии с этим мы считаем, что для диагностики предтромботических состояний, помимо коагулологических изменений, необходимо учитывать клинические проявления заболевания, благоприятствующие развитию тромбозомболических осложнений. К ним относятся: 1) наличие динамических сосудистых расстройств (гипертонические кризы, частые приступы стенокардии); 2) диабетические ангиопатии (включая атеросклероз и гипертоническую болезнь у больных диабетом); 3) выраженные атеросклеротические изменения



сосудов, в частности стенозирующий коронаросклероз; 4) поражение сосудов воспалительного характера (тромбоваскулиты, наблюдаемые при ревматизме, затяжном септическом эндокардите, узелковом периартериите, облитерирующем тромбангите — болезни Бюргера) и т. д.; 5) недостаточность кровообращения (особенно при наличии застойных явлений в малом кругу кровообращения).

### Лечение и профилактика тромбозов

Наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения тромбозов является одновременное введение гепарина и фибринолизина. Основанием для этого послужило фактически доказанное при тромбозах угнетение противосвертывающей системы за счет обеих ее звеньев — антикоагулянтного и фибринолитического. Гепарин, обладая в основном антитромбиновым действием, блокирует систему свертывания крови. Лизирующий эффект его незначителен и непостоянен, в отличие от фибринолизина, который вызывает разрушение свежих тромбов в сосудах, способствуя восстановлению нарушенного кровообращения. Поэтому гепарин может только предупредить или ограничить внутрисосудистое тромбообразование.

Изолированное применение фибринолизина само по себе способствует увеличению тромбообразующих свойств крови (за счет лизиса тромбов и склонности фибринолизина повышать антифибринолитические свойства крови), в результате чего возможен «ретромбоз» (Е. И. Чазов). В связи с этим становится понятной обоснованность и высокая эффективность именно комплексной терапии фибринолизином и гепарином при тромбозах различных сосудистых областей.

Гепарин обладает быстрым и выраженным антикоагулирующим действием, продолжающимся 4—6 часов. Поэтому наиболее целесообразным является внутривенное введение препарата по 10 000 ед. через каждые 4—6 часов (с переходом со 2—3-го дня на внутримышечные инъекции). Инъекции гепарина следует проводить под ежедневным контролем свертывания крови. Предельно допустимым считается удлинение времени свертывания крови в 2,5—3 раза по сравнению с нормой. Курс лечения составляет обычно 3 дня, хотя некоторые авторы рекомендуют его удлинять до 5—6 (Е. И. Чазов) и даже 8—10 дней (В. С. Смоленский), особенно у больных с инфарктом миокарда, когда наблюдается активация свертываемости на 7—8-й день заболевания.

Однако в этих случаях суточную дозу гепарина с 3—4-го дня постепенно снижают до 20 000 ед.

Гепарин относится к естественным антикоагулянтам, лишенным побочных свойств, которые могли бы отягощать течение основного заболевания. Он обладает также спазмолитическим и противошоковым действием, оказывает благотворное влияние на липидный обмен и т. д. Поэтому в случае необходимости гепарин можно применять более длительное время. Противопоказанием к его назначению являются геморрагические диатезы, язвенная болезнь, метро- и меноррагии и т. д.

Фибринолизин, помимо тромболитического действия, оказывает также влияние на все три фазы свертывания крови. Лизирующий эффект его зависит от давности тромба (в связи с чем рекомендуется раннее применение препарата — в 1-е сутки возникновения тромба), величины и локализации его и ряда других факторов.

Одноразовая доза фибринолизина колеблется от 10 000 до 40 000 ед. Препарат вводят внутривенно (в 300 мл физиологического раствора, куда обычно добавляют 10 000 ед. гепарина), капельным путем, в течение 5—6 часов. Лечение проводят в течение 2—4 и даже 8 дней.

По литературным данным, фибринолизин наиболее эффективен при тромбозах периферических артериальных стволов, острых тромбофлебитах и тромбозах легочных артерий, тогда как при коронаротромбозе эффективность его менее выражена. Однако и в этом случае течение заболевания более легкое, реже наблюдаются осложнения.

Для предупреждения ретромбоза в последний день введения гепарина больному назначают внутрь антикоагулянты непрямого действия, которые как и гепарин, блокируют свертывание крови, угнетая, в отличие от гепарина, протромбинообразовательную функцию печени и выработку ряда других факторов (V, VII). Применение антикоагулянтов непрямого действия показано также при наличии предтромботических состояний.

К антикоагулянтам непрямого действия относятся дикумарин, неодикумарин (известный за рубежом как пелентан), фенилин, синкумар и др. При назначении их следует руководствоваться индивидуальной чувствительностью организма, которую определяют по снижению протромбинового времени после двухдневного приема пробной лечебной дозы. В зависимости от степени снижения содержания протромбина различают три категории больных: 1) устойчивые к антикоагулянтам, у которых не наблю-

дается заметного снижения уровня протромбина после пробной лечебной дозы; 2) с адекватным снижением протромбина (до 50—60%); 3) высокочувствительные к антикоагулянтам, у которых резко снижается количество протромбина (до 30—20%). В соответствии с той или иной степенью чувствительности назначают длительную терапию (в течение многих месяцев) в «поддерживающих» дозах.

Приводим схему лечения пробными и поддерживающими дозами антикоагулянтов.

**Пробные дозы антикоагулянтов непрямого действия**

Препарат	Первые дни лечения				Контроль за протромбиновым показателем
	1-й	2-й	3-й		
Дикумарин . . . . .	0,1×3	0,1×2	0,05×2		
Неодикумарин . . . . .	0,1×3	0,1×2			
Пелентан . . . . .	0,3×2	0,1×2			
Фенилин . . . . .	0,03×3	0,03×2			
Синкумар . . . . .	0,004×4	0,004×3			

**Схема поддерживающей терапии**

Изменение уровня протромбина у больных после дачи так называемых ударных доз антикоагулянтов	Дикумарин	Неодикумарин	Пелентан	Фенилин	Синкумар
Незначительное снижение	0,1×2	0,2×2	0,3×2	0,03×3	0,004×2—3
Адекватное снижение (до 60—50%)	0,05—0,025×2	0,1—0,05×2	0,15×2	0,03—0,015×2	0,004×1—2
Выраженное снижение (до 30—20%)	0,025×1—2	0,05×2	0,15×1	0,015×1—2	0,002×1—2

Признаком терапевтической эффективности антикоагулянтов непрямого действия считается снижение протромбинового индекса до 40—50%, хотя это не соответствует действительному поло-

жению, поскольку для достижения антикоагулянтного эффекта необходимо снижение уровня его до 10—30%. Но, к сожалению, практически это невозможно осуществить вследствие возможной угрозы резкого падения протромбинового индекса и появления геморрагических осложнений. В связи с этим становится понятной возможность развития тромбозов на фоне антикоагулянтной терапии и при низком уровне протромбина крови, например, при снижении протромбиновой активности до 40—30% (Б. П. Кушелевский, 1958; Г. А. Раевская, 1960, и др.).

Длительная непрерывная терапия антикоагулянтами требует систематического (не реже одного раза в неделю) контроля за протромбиновым временем и исследования осадка мочи на эритроциты. Если протромбиновый показатель падает ниже 40% или появляется микрогематурия, дачу антикоагулянтов следует прекратить, учитывая опасность кровотечения. При более выраженной микрогематурии и развитии других геморрагических осложнений необходимо отменить антикоагулянты с дополнительным назначением препаратов витамина К (1% раствор викасола внутримышечно по 1—2 мл три раза в день или викасол внутрь по 15 мг два-четыре раза в день). Показаны также переливания свежей крови в гемостатических дозах (100—150 мл), хлористый кальций и пр. При геморрагиях, связанных с передозировкой гепарина, наряду с отменой препарата применяют внутривенное введение 1% раствора протамин-сульфата (антагониста гепарина) в дозе 5 мл, а при передозировке фибринолизина — аминокaproновую кислоту.

Многочисленные клинические наблюдения последних лет показывают, что комбинированное применение гепарина с фибринолизинном и антикоагулянтами непрямого действия дает наилучшие результаты в лечении тромбозов. Для профилактики тромбоэмболических состояний рекомендуется непрерывное и длительное применение антикоагулянтов непрямого действия у больных с предтромботическим состоянием. Клинический опыт показывает, что в этом случае удлинение протромбинового времени в 2—2,5 раза по сравнению с нормой приводит к резкому снижению частоты тромбоэмболических состояний. Исследованиями Л. И. Алейниковой, И. И. Мизина и др. установлено, что для устранения тромбогенных тенденций крови более эффективным является сочетанное применение гепарина и антикоагулянтов непрямого действия. Однако для окончательной оценки и внедрения в практику данного метода необходимы дальнейшие наблюдения в этом направлении.

## СПЛЕНПАТИИ

Селезенка — орган с многообразными функциями. Помимо влияния на кроветворение и кроворазрушение, она играет защитную роль в организме, так как богата ретикуло-эндотелиальной тканью, участвует в различных обменных процессах и является основным депо крови. В соответствии с этим становится понятным вовлечение селезенки в тот или иной патологический процесс.

В результате разнообразных патоморфологических изменений, возникающих в селезенке, резко извращаются ее физиологические функции, что неблагоприятно отражается на общем состоянии организма. Особенно большое клиническое значение имеет нарушение наиболее важной функции селезенки — ее влияния на кроветворение. Эта патологическая функция селезенки известна под названием гиперспленизма, который характеризуется следующими критериями: 1) цитопеническим синдромом, возникающим вследствие тормозящего влияния патологически измененной селезенки на костномозговое кроветворение или в результате повышенного разрушения кровяных элементов; 2) деятельным костным мозгом, богатым клеточными элементами, но с задержкой их созревания (рис. 61, 62, 63); 3) увеличенной селезенкой; 4) благоприятным эффектом спленэктомии, выражающимся в быстром нарастании непосредственно после операции количества кровяных элементов, особенно лейкоцитов и тромбоцитов.

В отношении механизма патологически повышенной активности селезенки (гиперспленизма) пока еще нет единой точки зрения. Одни авторы сводят его к тормозящему влиянию селезенки на функцию костномозгового кроветворения, особенно на выход зрелых элементов крови на периферию (так называемый депрессорный гиперспленизм). Другие считают, что в основе гиперспленизма лежит аутоиммунный процесс, в котором селезенке приписывают определенную роль в образовании различных аутоантител, разрушающих клетки крови (гемолитический гиперспленизм).

Гиперспленизм — понятие чисто функциональное, не определяющее патологию селезенки в широком смысле, и правомочно только как функциональное определение к анатомическому и патогенетическому диагнозу заболевания.

В настоящее время нет еще достаточно четкой классификации спленопатий, удовлетворяющей клинику, что в основном обусловлено наличием значительного круга заболеваний, при которых селезенка вовлекается в патологический процесс.

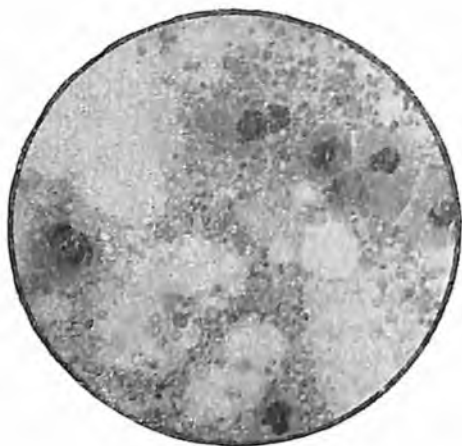


Рис. 61. Увеличение мегакариоцитарных элементов в костномозговом пунктате при селезеночной панцитопении (сухая система).

Мы считаем возможным предложить следующую группировку спленопатий.

I. Изолированные спленопатии: опухоли и абсцессы селезенки, инфаркты и травматические повреждения селезенки, блуждающая селезенка и др.

II. Спленопатии при инфекционных и паразитарных заболеваниях (брюшной и возвратный тиф, бруцеллез, сепсис, инфекционный мононуклеоз, туберкулез, сифилис, малярия, висцеральный лейшманиоз и пр.). Заболевания этой группы бывают двух категорий:

а) спленопатия как один из симптомов инфекционного заболевания;

б) спленопатия как ведущий, иногда единственный клинический признак болезни (например, туберкулез или эхинококк селезенки, сифилитическая и малярийная спленомегалия и т. д.). Эта подгруппа, по сути, тесно связана с I группой.

III. Спленопатии при заболеваниях кровяного аппарата: лейкозы, эритремия, злокачественные лимфогранулематозы, болезнь Гоше, некоторые разновидности гемолитических анемий.

IV. Спленопатии при портальной гипертензии (циррозы печени, конгестивные спленомегалии).

Повседневный опыт показывает, что среди различных заболеваний селезенки ведущее место по частоте занимает III группа, в особенности хронические лейкозы, остеомиелосклероз и различные ретикулезы — лимфогранулематоз, лимфо(ретикуло)-саркоматоз и др., а также IV группа.

Спленопатии инфекционного и паразитарного происхождения не требуют специального описания, так как они входят в клиническую картину основного заболевания.

Это в равной мере относится и к изолированным заболеваниям селезенки (I группа), которые встречаются исключительно редко.

Поэтому мы считаем целесообразным остановиться лишь на клинической картине наиболее распространенных спленопатий.

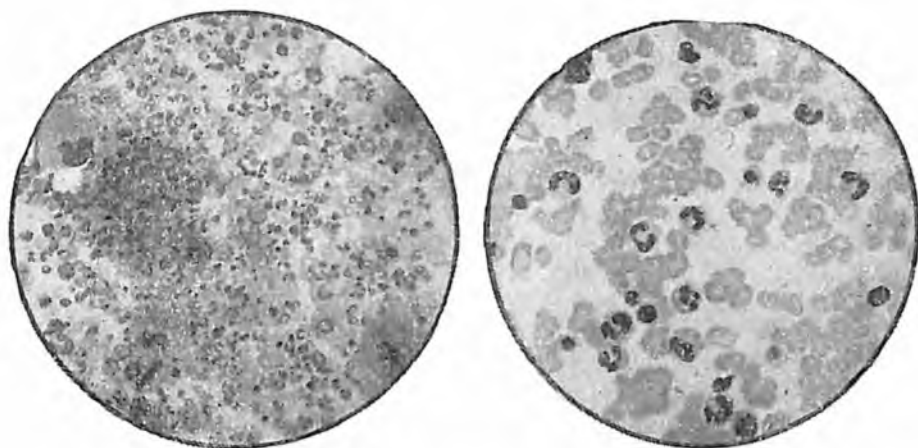


Рис. 62. Мегакариоцитоз при селезеночной панцитопении (сухая система). Рис. 63. Зрелый костный мозг при селезеночной лейкопении (иммерсия).

### «Болезнь Банти»

«Болезнь Банти» впервые описана автором в 1894 г. под названием «спленомегалия с циррозом печени». Основанием для выделения этой нозологической формы Банти считал своеобразное развитие фиброзной ткани в фолликулах селезенки — фиброадению — и отсутствие связи заболевания с какой-либо инфекцией или интоксикацией. Однако последующие наблюдения показали, что фиброадения селезенки наблюдается и при обычных циррозах печени, а сам спленомегалический синдром, описанный Банти, встречается при самых различных патологических состояниях. К ним относятся: туберкулез селезенки, нарушение спленопортального кровообращения, сифилитическая и малярийная спленомегалия.

На этом основании большинство авторов отрицают нозологический характер заболевания, расценивая так называемую «болезнь Банти» как своеобразный гепато-лиенальный синдром, включающий в основном внутripеченочную и внепеченочную гипертензию. Об этом писал еще А. И. Абрикосов, указывая, что при значительной спленомегалии необходимо прежде всего исключить цирроз печени.

Подтверждением правильности такого взгляда могут служить следующие клинические наблюдения.

1. Частое указание в анамнезе данной категории больных на перенесенную в прошлом инфекцию (малярию, сифилис, бруцеллез и др.), особенностью которой является поражение ретикуло-эндотелиальной системы, в частности мезенхимального аппарата печени.

2. Наличие цирротических изменений в печени, которые скрыто протекают в клинике и выявляются только во время спленэктомии, производимой по поводу «болезни Банти». На основании этих наблюдений представляется мало вероятной первичная роль селезенки в развитии цирротических процессов в печени. Это подтверждается также экспериментальными данными А. И. Струкова, который не мог получить существенных изменений в печени в результате всевозможных повреждений селезенки.

По-видимому, прав И. А. Кассирский, указывая, что воспалительный и цирротический процессы в селезенке и печени, как органах, связанных единой сосудистой системой, обычно протекают вместе; однако при этом в одних случаях процесс в печени может «обогнать» процесс в селезенке, тогда как в других — доминирующим в клинике может быть конгестивный процесс в селезенке.

Наглядной иллюстрацией к сказанному могут быть наши наблюдения над двумя больными из одной и той же семьи (брат и сестра), которые одновременно перенесли болезнь Боткина (в феврале 1950 г.). В последующем у брата развился гипертрофический цирроз печени типа Гано, у сестры — спленомегалический цирроз с проявлениями гиперспленизма, по поводу чего больной была произведена спленэктомия.

Больная Я., 18 лет, поступила в клинику 13/X 1952 г. с жалобами на носовое кровотечение и общую слабость. В феврале 1950 г. перенесла болезнь Боткина. До последнего времени чувствовала себя неплохо. Объективно: больная удовлетворительного питания, кожные покровы и склеры желтушны. Со стороны сердца и легких отклонений от нормы не выявлено. Живот умеренно вздут, печень и селезенка выступают из подреберья (первая — на 4 см, вторая — на 8 см), плотны и безболезненны при пальпации. Температура обычно нормальная и лишь периодически повышается до субфебрильных цифр.

Анализ крови от 23/X: Нб — 50%, эр. — 2 900 000, л. — 2600, э. — 3%, п. — 6%, с. — 64%, лимф. — 26%, мон. — 1%; тромбоцитов — 48 600, ретикулоцитов — 17%.

Количество билирубина в сыворотке крови по Бокальчуку — 10,24 мг%, реакция ван ден Берга — прямая, быстрая.

18/XI произведена стерильная пункция. В пунктате костного мозга — выраженная миелоидная реакция с резким увеличением палочкоядерных и сегментированных нейтрофилов (рис. 63).

На основании гепато-лиенального синдрома и панцитопении при сохранен-



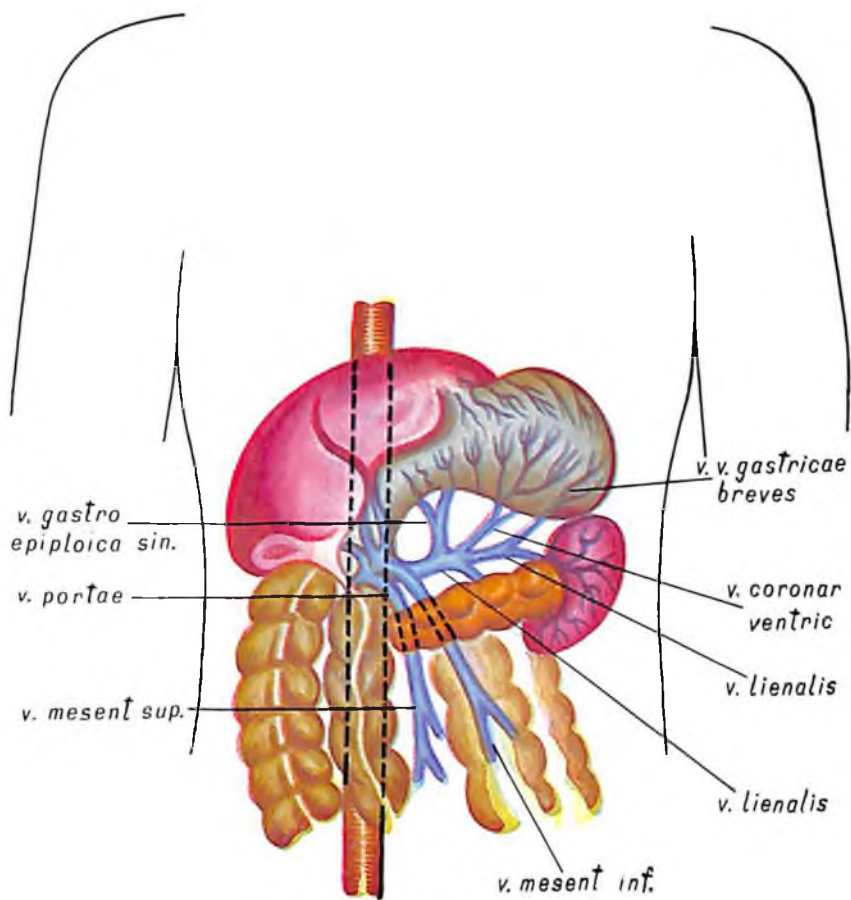


Рис. 64. Спленопортальная венозная система (из руководства И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева, 1955)

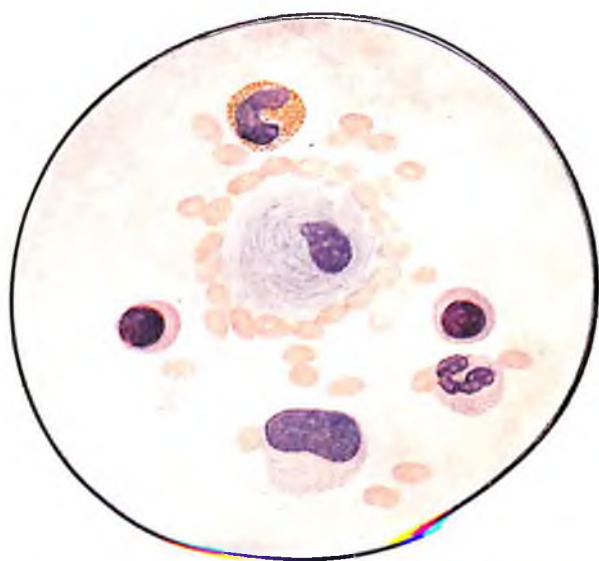


Рис. 66. Клетка Гоше (акварельные зарисовки).

ной активности костного мозга мы установили диагноз спленомегалического цирроза печени с проявлениями гиперспленизма.

21/XI произведена спленэктомия.

При микроскопическом исследовании препаратов селезенки был обнаружен фиброз фолликулов и гиперплазия пульпы.

В послеоперационном периоде заметно улучшились гематологические показатели. Количество эритроцитов повысилось до 3 000 000, Hb — 54%, лейкоцитов — 11 600, тромбоцитов — 336 000.

26/XII больная выписана из клиники в удовлетворительном состоянии.

Приведенное наблюдение подтверждает мнение И. А. Кассирского о том, что при циррозах печени иногда патологический процесс в селезенке превалирует над патологией печени, симулируя «болезнь Банти». Наряду с этим в литературе имеются указания, что в ряде случаев клинический синдром Банти развивается в результате нарушения спленопортального кровообращения и возникновения застоя в селезенке (см. раздел о тромбозах и тромбозах спленомегалии).

Таким образом, «болезнь Банти» в настоящее время стала понятием собирательным, объединяющим некоторые разновидности цирроза печени и так называемую тромбозную спленомегалию.

Патологоанатомическая картина «болезни Банти» характеризуется развитием фиброзной ткани вокруг центральных артерий фолликулов и вторичным эндофлебитом селезеночных вен. В печени отмечаются цирротические изменения различной степени, которые в конечной стадии болезни аналогичны таковым при лаэннековском циррозе.

**К л и н и к а.** В клинической картине заболевания различают три периода.

**1. Анемический,** характеризующийся постепенным началом с появлением жалоб на общую слабость, быструю утомляемость, периодические боли в левом подреберье и повышение температуры до 38°. Объективно отмечается бледность кожных покровов и слизистых оболочек, исхудание и значительное увеличение селезенки. Увеличение печени в этом периоде заболевания незначительно и непостоянно. Однако при детальном исследовании удается обнаружить уже в этот период признаки функциональных нарушений печени. Характерными являются изменения со стороны крови в виде парциального или развернутого цитопенического синдрома — анемии, лейко-гранулоцитопении и тромбоцитопении с геморрагическими проявлениями. Количество эритроцитов обычно снижается до 3—1 млн., содержание Hb — до 40—30%. Резко падает число лейкоцитов (до 1500—1000). Тромбоцитопения

подчас достигает критических цифр. Указанные гематологические сдвиги обусловлены гиперспленизмом. Этот период продолжается от 3—5 до 10 лет.

*II. Промежуточный* — отмечается прогрессирование цирротических изменений в печени с развитием желтухи. Продолжительность его — около 1—1½ лет. В отличие от гипертрофического цирроза Гано, он сопровождается резким нарастанием анемии и лейкопении, часто наличием выраженного гемолитического синдрома и, как правило, превалированием спленомегалии над гепатомегалией.

*III. Асцитический*, протекающий с атрофией печени; длится не более года. Это терминальный период болезни; в течение его нарастают кахексия, анемия и явления печеночной недостаточности, которые обычно и приводят к смерти.

Гепато-лиенальный синдром Банти следует дифференцировать с хроническим алейкемическим ретикулезом и остеомиелосклерозом. Дифференциальная диагностика основывается главным образом на данных стерильной пункции и трепанобиопсии.

Лечение «болезни Банти» сводится к спленэктомии, которая наиболее эффективна в I—II периодах заболевания. Обычно после нее восстанавливается до нормы картина периферической крови и костного мозга наряду с улучшением общего состояния больного.

#### Результаты спленэктомий у 26 больных с селезеночной цитопенией

Клинико-гематологические варианты	Произведена спленэктомия	Выздоровление	Частичный эффект	Без эффекта
Спленогенная нейтропения с тромбоцитопенией и без тромбоцитопении . . . . .	7	6	0	1
Спленогенная панцитопения с негемолитической анемией . . . . .	8	7	0	1
Спленогенная панцитопения с гемолитической анемией . . . . .	11	8	1	2
Всего . . . . .	26	21	1	4

Об эффективности своевременной спленэктомии при «болезни Банти» наглядно свидетельствуют наблюдения Дамешека и соавторов, которые мы приводим в табл. 7.

Как видно из изложенного, эффективность спленэктомии при

селезеночных цитопениях достаточно высокая (у 21 из 26 больных, что составляет 81 %).

В ранних стадиях заболевания рекомендуется сочетать спленэктомию с оменторено- или оментогепатопексией. Однако оперативное вмешательство не предотвращает последующего прогрессирования цирротического процесса в печени. В III стадии заболевания операция нецелесообразна, так как не дает эффекта. В этой стадии проводят симптоматическое лечение (печеночные препараты, витамины, липотропные средства и пр.).

### **Тромбофлебитическая спленомегалия**

Тромбофлебитическая спленомегалия, как видно из самого названия, развивается в результате тромбоза или флебита селезеночной вены. Фактически этот термин в большинстве случаев лишен смыслового значения, так как развитие изолированного тромбоза селезеночной вены наблюдается исключительно редко. Характерные для этого заболевания клинические проявления встречаются и при других формах портальной гипертензии, в частности при различных нарушениях спленопортального кровообращения. Эти нарушения могут быть обусловлены склерозом вен селезенки, тромбозом воротной вены, сдавлением ее рубцами, опухолью, спайками и т. д. В этой связи название «тромбофлебитическая спленомегалия» является условным. Мы полностью разделяем мнение Я. А. Кампельмахера, предлагающего обозначать клинический симптомокомплекс, известный под названием тромбофлебитической спленомегалии, как конгестивную спленомегалию, которая может возникнуть в результате застоя крови в селезенке по самым различным причинам.

Этиология болезни многообразна. Застой в селезенке может быть обусловлен вовлечением в патологический процесс разветвлений спленопортальной системы при различных инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при малярии, туберкулезе, сифилисе, пупочном сепсисе, а также при травмах живота, заболеваниях кроветворного аппарата (лейкозы, полицитемия), при сдавлении воротной или селезеночной вен опухолью, лимфатическими узлами, рубцами и т. д.

Патологоанатомически лишь в части случаев обнаруживается тромбоз различных ветвей спленопортальной системы и самого ствола воротной вены. Чаще всего отмечается поражение вен без тромбоза (флебиты, флебосклероз), с нарушением их проходимости вплоть до полной облитерации просвета. В результате

этого возникает стаз в селезеночной вене с последующим развитием фиброадении и склероза пульпы.

**Клиника и течение.** Клиническое течение заболевания многие авторы подразделяют на три периода: латентный, период кровотечений и период осложнений.

I период в большинстве случаев протекает скрыто. Лишь иногда он проявляется болями в животе, особенно в левом подреберье, периодическим повышением температуры, увеличением селезенки и развитием цитопенического синдрома.

В ряде случаев латентный период вовсе отсутствует, а болезнь возникает остро, приступообразными болями в животе и повышением температуры до 38—40°, которая держится от нескольких часов до нескольких дней, затем температура снижается до нормы или сохраняется длительно на субфебрильных цифрах.

Для II периода болезни характерны три основных симптома: боли в животе различной интенсивности, увеличение селезенки и периодические кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Селезенка обычно безболезненна, плотной консистенции и часто ограничена в подвижности из-за спаек. Важным признаком заболевания является значительное уменьшение размеров селезенки после профузных кровотечений. Однако этот признак нельзя считать строго патогномичным, так как он наблюдается и при внутрипеченочной блокаде — циррозах печени. Кровотечения носят характер обильной кровавой рвоты или реже — кишечных кровотечений (мелены) с развитием часто острой постгеморрагической анемии. Как известно, селезеночная вена непосредственно входит в систему воротной вены, собирающей кровь от всех непарных органов брюшной полости путем слияния трех крупных вен: верхней брыжеечной, нижней брыжеечной и селезеночной. Последняя в свою очередь образуется из слияния желудочно-сальниковой, коронарной и коротких вен желудка, анастомозирующих с подслизистой венозной сетью пищевода (рис. 64). Закупорка селезеночной вены может привести к переполнению коллатеральных вен и последующему варикозному расширению их, особенно в нижней трети пищевода, следствием чего может явиться их разрыв и кровотечение. Расширение вен пищевода часто является важным рентгенологическим симптомом нарушения спленопортального кровообращения. В связи с склонностью к кровотечениям необходимо оберегать тромбофлебитическую селезенку не только от травм, но и от слишком энергичной пальпации. Разрыву коллатералей могут способствовать также усиленная мышечная работа, переохлаждение, резкие болевые

раздражения и т. п. Помимо наиболее частых кровотечений из желудочно-кишечного тракта, при тромбфлебитической спленомегалии иногда наблюдаются носовые и маточные кровотечения, кровоточивость десен, что обусловлено повышенной проницаемостью сосудистой стенки.

III период заболевания характеризуется развитием ряда осложнений. Часто наблюдается асцит, появление которого обуславливается распространением тромбфлебита либо на ствол воротной вены, либо на мезентериальные сосуды с нарушением проницаемости капилляров брюшины вследствие наличия воспалительного процесса. Только в части случаев тромбфлебитической спленомегалии отмечается незначительное увеличение печени с сохранением ее функции, у большинства же больных размеры печени остаются нормальными даже при очень длительном течении процесса. Весьма частым осложнением III периода болезни является профузное желудочно-кишечное кровотечение, которое нередко наблюдается уже во II периоде; оно может быть непосредственной причиной смерти (по статистике, собранной Ю. П. Уринсон — в 21 из 38 летальных случаев). К другим осложнениям заболевания следует отнести инфаркты кишечника с последующим развитием перитонита и присоединение интеркуррентной инфекции, легко возникающей на фоне анемии и истощения.

Постоянным признаком тромбфлебитической спленомегалии являются изменения со стороны крови в виде гипохромной анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Эти изменения обусловлены прежде всего развитием гиперспленизма. Однако в генезе анемии несомненно играют роль также массивные кровопотери, поскольку вне периода кровотечений отмечается лишь легкая степень анемии, несмотря на длительное течение заболевания.

Прежде чем перейти к диагностике тромбфлебитической спленомегалии, приведем в качестве иллюстрации одно из наших наблюдений.

Больной К., 17 лет, поступил в терапевтическую клинику 8/X 1954 г. с жалобами на сильные схваткообразные боли в животе, купирующиеся только применением наркотиков, понос и увеличение живота. Больным считает себя около года, когда впервые стали появляться боли в животе и периодически понос. Состояние резко ухудшилось за месяц до поступления в стационар. Из перенесенных заболеваний отмечает корь, дважды воспаление легких и в 8-летнем возрасте — малярию.

При поступлении: больной пониженного питания. Температура субфебрильная (37,3—37,5°). Определяется незначительный асцит. Печень прощупывается у края реберной дуги. Селезенка выступает на 4 поперечных пальца из подре-

берья, плотная и безболезненная на ощупь. Со стороны органов грудной клетки отклонений от нормы не выявлено.

Анализ крови: Нв — 60%, эр.— 4 030 000, цветной показатель — 0,7, л.— 4300, э.— 3%, п.— 8%, с.— 45%, лимф.— 40%, мон.— 4%; тромбоцитов — 90 000. РОЭ — 5 мм в час.

Количество билирубина в сыворотке крови по Бокальчуку — 1,64 мг%, реакция ван ден Берга непрямая. При проведении пробы Квика выделено 3,7 г бензойной кислоты (100%). Реакция Таката-Ара отрицательная. Общий белок крови — 7,09 г%; альбумины — 62,75%, глобулины — 32,82%, фибриноген —

4,43%,  $\frac{A}{G} = 1,9$ . Протромбиновый индекс = 119%. Свертываемость крови по Фонно 4—7 минут. Длительность кровотечения — 2,5 минуты. Осмотическая резистентность эритроцитов: минимальная — 0,48, максимальная — 0,33.

11/X появилось кишечное кровотечение в виде алой крови с последующим дегтеобразным стулом в течение 3 дней, после чего исчез асцит и селезенка уменьшилась на 2 см. При очередном исследовании крови гемоглобин снизился до 55%, количество лейкоцитов до 1850—1600, а тромбоцитов — до 71 000.

20/X появилось носовое кровотечение.

В последующие дни боли в животе прекратились, нормализовался стул, улучшилось общее состояние больного.

22/XII при рентгенографии пищевода обнаружены варикозно расширенные вены в дистальном его отделе. Больной выписан из клиники с диагнозом тромбфлебитической спленоmegалии.

В данном случае диагноз тромбфлебитической спленоmegалии не представлял особых затруднений, базируясь на характерных для этого заболевания симптомах: боли в животе на протяжении длительного времени, увеличение селезенки (при отсутствии изменений со стороны печени), кивечные кровотечения, сопровождавшиеся уменьшением размеров селезенки и нарастанием анемии, цитопенический синдром, рентгенологически установленное варикозное расширение вен пищевода. Субфебрильная температура свидетельствовала о наличии у больного вяло текущего воспалительного процесса в разветвлениях спленопортальной системы, обусловившего повышенную проницаемость сосудистой стенки с развитием умеренно выраженного асцита. Возможно, что предрасполагающую роль сыграла здесь ранее перенесенная больным малярия.

✓ Диагноз тромбфлебитической спленоmegалии ставится при наличии спленоmegалии, сочетающейся с желудочно-кишечными кровотечениями, после которых селезенка значительно сокращается; варикозного расширения вен пищевода, периодически повышающейся температуры и цитопенических изменений крови. С помощью метода спленопортографии дополнительно удается установить место препятствия, показания к спленэктомии и применению той или иной разновидности сосудистого ана-



стомоза. Однако в некоторых менее типично протекающих случаях тромбофлебитическую спленомегалию приходится дифференцировать с рядом других заболеваний.

Так, следует иметь в виду язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тромбоцитопеническую пурпуру и чаще всего цирроз печени.

Отличительным признаком тромбофлебитической спленомегалии от язвенной болезни является увеличение селезенки, а также лейкопения и тромбоцитопения, в то время как при язвенной болезни на высоте кровотечения обычно отмечается лейкоцитоз и тромбоцитоз. Иногда диагностике помогают данные анамнеза и рентгенологического исследования.

При отсутствии увеличенной печени и нарушения ее функции цирроз печени исключается.

Дифференциальный диагноз между тромбофлебитической спленомегалией и болезнью Верльгофа базируется на наличии в первом случае выраженного увеличения селезенки с склонностью ее к резкому сокращению на высоте кровопотери, что не характерно для болезни Верльгофа, а также на отсутствии кожных геморрагий и, наконец, на отрицательных геморрагических тестах, в частности ретракции кровяного сгустка.

Прогноз при этом заболевании в большинстве случаев неблагоприятный.

✓ Лечение тромбофлебитической спленомегалии в ранней стадии сводится к спленэктомии при условии, если тромбофлебит ограничивается только селезеночной веной. Тем самым устраняется основной резервуар крови, являющийся анатомической почвой для кровотечения. Спленэктомию в этих случаях следует сочетать с венозным или органным анастомозом. Ограничиваться только спленэктомией недопустимо, во-первых, потому, что в 40—50% случаев вновь появляются кровотечения, во-вторых, в дальнейшем оказываются отрезанными пути уточнения локализации патологического процесса и поэтому становится неясным, какой характер должно носить дополнительное оперативное вмешательство (Ф. Г. Углов и Т. О. Корякина).

Спленэктомия противопоказана при распространении патологического процесса на воротную вену. В этих случаях рекомендуется наложение спленоренального или portoкавального анастомоза. Симптоматическое лечение обычно сводится к борьбе с анемией (трансфузии крови или кровезаменителей, препараты железа) и воспалительным процессом в спленопортальной системе (антибиотики).



Рис. 65. Сплицитальное расположение клеток Гоше в пунктате селезенки (иммерсия).

В основе болезни Гоше лежит системное поражение ретикуло-эндотелиальной ткани, протекающее с нарушением фосфатидного обмена.

**Клиника.** Заболевание встречается очень редко и носит в  $\frac{1}{3}$  случаев семейно-наследственный характер. Женщины заболевают чаще, чем мужчины. У большинства больных первые признаки заболевания появляются в раннем детском возрасте.

Ведущими клиническими симптомами являются увеличе-

ние селезенки, достигающей иногда огромных размеров (до 8 кг); охряно-желтая окраска лица и кистей рук, обусловленная отложением в коже меланина; иногда различные геморрагические проявления (носовые и маточные кровотечения, геморрагии на коже и пр.). При рентгенологическом исследовании костного скелета часто обнаруживают остеопороз бедер, голеней и позвонков. Череп при болезни Гоше обычно не поражается. Со стороны крови отмечается гипохромная анемия, лейкопения и тромбоцитопения, иногда — повышенное содержание холестерина (В. И. Акимов и др.).

Болезнь Гоше протекает обычно под видом спленомегалического цирроза печени (синдром Банти) или болезни Верльгофа. Окончательный диагноз может быть поставлен только на основании пункции грудины или селезенки. В пунктате костного мозга или селезенки выявляют клетки Гоше — основной морфологический субстрат болезни (рис. 65). Последние сравнительно больших размеров (в среднем 20—45  $\mu$ ), имеют одно, реже два небольших, округлых, эксцентрически расположенных ядра, грубой структуры. Цитоплазма широкая, светло-голубая, ячеистослоистого рисунка, в ячейках содержится особый липид — керазин (рис. 66).

В костномозговом пунктате обнаруживают единичные клетки Гоше (реже — небольшими скоплениями), тогда как в пунктате селезенки количество их большое.

В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Больной М., 23 лет, поступил в терапевтическую клинику I/XII 1953 г. с жалобами на периодические носовые кровотечения, боли в левом подреберье и общую слабость.

Заболевание началось в мае этого года во время службы в армии, когда впервые появились вышеуказанные симптомы.

Личный и семейный анамнез больного без особенностей.

Больной правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы с незначительным охряно-желтым оттенком. Периферические лимфоузлы не увеличены. Пульс — 62 удара в минуту, удовлетворительного наполнения, ритмичный. Артериальное давление — 110/50 мм рт. ст. Со стороны сердца и легких отклонений от нормы не выявлено. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под реберной дуги на 2 см. Селезенка значительно увеличена, плотной консистенции, болезненна на ощупь. Верхняя граница ее — на уровне VI ребра, а нижний край выступает из подреберья на 8 см. Температура все время нормальная.

Анализ крови: Hb — 63%, эр. — 3 840 000, цветной показатель — 0,8, л. — 2800, э. — 2%, п. — 7%, с. — 55%, лимф. — 32%, мон. — 4%; тромбоцитов — 46 080.

Билирубин крови (по Бокальчуку) — 0,64 мг%. Фуксин-сулемовая проба слабо положительная.

На рентгенограмме бедренных костей и черепа изменений не обнаружено.

При цитологическом исследовании пунктатов костного мозга и селезенки обнаружены клетки Гоше (рис. 67).

9/I 1954 г. произведена спленэктомия.

При гистологическом исследовании удаленной селезенки в пульпе ее обнаружено большое количество крупных светлых клеток округлой или овальной формы, с небольшими ядрами. Клетки инфильтрируют пульпу, вытесняя основную ткань селезенки и образуя местами группы альвеол.

25/I больной был выписан из клиники. В течение последних 12 лет общее состояние его было относительно удовлетворительным. Примерно с сентября 1965 г. больной стал замечать увеличение лимфатических узлов в различных местах, появилась общая слабость и боли в правом подреберье, при врачебном обследовании обнаружена резко увеличенная печень. В связи с этим был госпитализирован в клинику ЦОЛИПҚ, где диагноз болезни Гоше был подтвержден на основании стерильной пункции и трепанобнопии подвздошных костей. Проведено лечение эндоксаном и кортикостероидами, однако без заметного успеха.

По течению выделяют две формы болезни Гоше — острую и хроническую. Первая наблюдается в раннем детском возрасте.



Рис. 67. Клетка Гоше в пунктате костного мозга (иммерсия).

Хроническая форма более позняя, развивается постепенно — в течение 20—30 лет.

Прогноз заболевания в обоих случаях неблагоприятный.

Лечение консервативное (мышьяк, железо, препараты печени, рентгенооблучение селезенки и костей). При выраженной спленомегалии, гиперспленизме и отсутствии значительных костных поражений показана спленэктомия, являющаяся в настоящее время единственным средством лечения данного заболевания (Д. М. Гроздов и М. Д. Пациора).

## ОПУХОЛЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ

Патологические процессы в костной системе с гистогенетической точки зрения можно разделить на четыре группы:

I. Первичные опухоли остеогенного происхождения (отеогенная саркома, фибросаркома, гигантоклеточная опухоль).

II. Опухоли собственно костномозгового происхождения, исходящие из сосудов костного мозга (ангиосаркома) или из ретикулярной стромы его. К последним относят опухоль Юинга, первичную ретикулосаркому костей и миеломную болезнь.

III. Метастатические опухоли костей — миеокарциномы.

IV. Заболевания ретикуло-эндотелиальной системы: ксантоматозы, эозинофильная гранулема костей — болезнь Таратынова и лимфогранулематоз костей.

В данном разделе мы остановимся лишь на опухолевых поражениях костей, исключая первую группу (опухоли остеогенного происхождения). Нет необходимости специально останавливаться и на четвертой группе заболеваний, относящихся к ретикулезам, так как отправной точкой их развития является ретикуло-эндотелиальная система со вторичным поражением костей.

### Саркома Юинга и первичная ретикулосаркома костей

Саркома Юинга, описанная автором в 1921 г., представляет собой разновидность ретикулосаркомы, протекающей со вторичным поражением костей, склонностью к метастазированию и нередко с вовлечением в патологический процесс других кроветворных органов (лимфатические узлы, селезенка, печень).

Удельный вес ее среди злокачественных поражений костей колеблется, по данным различных авторов, от 7,5 до 19% (И. Т. Шевченко и Г. А. Даштаянц). Опухоль Юинга поражает

длинные трубчатые кости (преимущественно диафизы), которые по убывающей частоте распределяются следующим образом: большеберцовая, малоберцовая, плечевая, локтевая и бедренная кости (рис. 68). Однако возможны поражения и других отделов скелета, в частности ребер и костей таза. Гистологически опухоль состоит из однородных клеток округлой или слегка овальной формы, одинакового размера, расположенных в виде альвеолярных или розеткообразных скоплений (рис. 69). Круглое ядро занимает почти всю клетку с равномерным распределением хроматина и едва видимым ободком цитоплазмы (рис. 70). Межклеточное вещество отсутствует. В опухолевой ткани — множество расширенных капилляров, иногда — обширные участки некроза. Заболевание встречается, как правило, в возрасте до 20 лет (в 95% случаев), у мужчин в два раза чаще, чем у женщин.

Клиническая картина саркомы Юинга неопределенна. Чаще всего первым симптомом является тупая перемежающаяся боль в области пораженного участка кости, которая, усиливаясь с течением времени, принимает в конце концов стойкий характер. Иногда боль предшествует припухлости в связи с инфильтрацией надкостницы и распространением опухолевого процесса на окружающие ткани. В этом случае опухоль плотноватая, тесно спаяна с костью, болезненная, различных размеров (от  $3 \times 4 \times 4$  до  $20 \times 30 \times 30$  см). Так как наряду с этим наблюдается лихорадка (до  $39-40^\circ$ ), свойственная данному заболеванию, а также гиперлейкоцитоз (до  $15\,000-20\,000$ ) и ускорение РОЭ, нередко возникает подозрение на остеомиелит, а в случае локализации боли в области сустава — на ревматический артрит. В диагностике саркомы Юинга большое значение приобретает

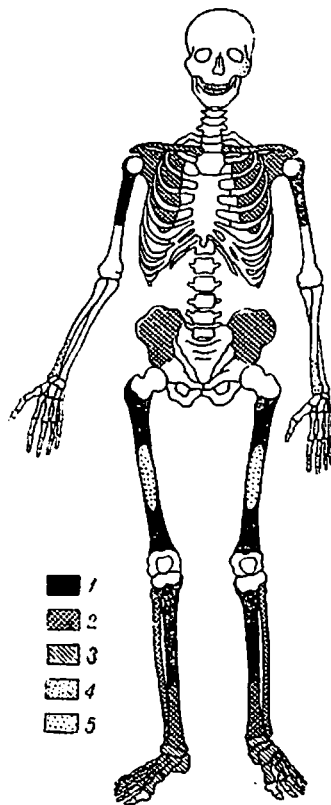


Рис. 68. Локализация очагов поражения при опухоли Юинга (по Гешиктеру и Коупленду):

1 — очень часто; 2 — часто; 3 — средняя частота; 4 — не часто; 5 — редко.

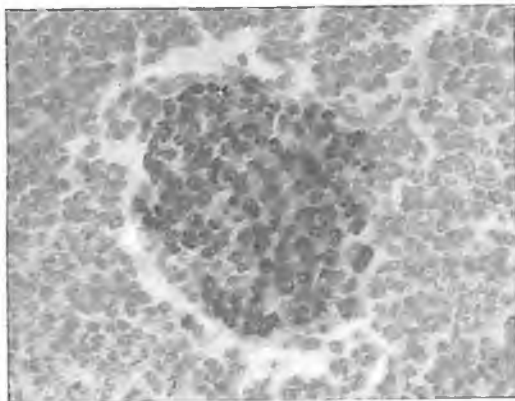


Рис. 69. Опухоль Юинга. Розеткоподобный комплекс густо расположенных клеток, подобных по размерам и форме лимфобластам. Гистологический препарат из содержимого пункта (окраска гематоксилин-эозином).

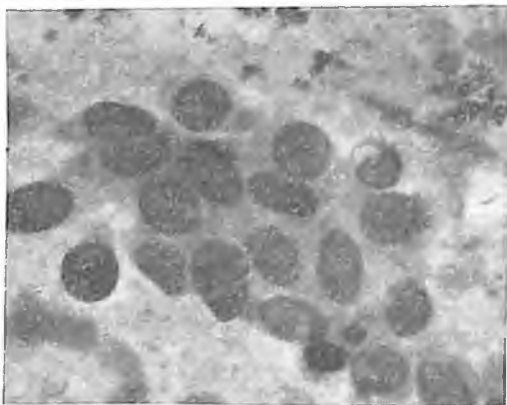


Рис. 70. Опухоль Юинга. Комплекс клеток со слабо развитой цитоплазмой и мелкозернистой структурой хроматина. Цитологический препарат пункта (окраска Романовского — Гимза).

перегородок отмечается крупноячеистый рисунок, характерный для гигантоклеточной опухоли.

рентгенологическое, а подчас гистологическое исследование. На рентгенограмме выявляют деструктивные изменения костной ткани с сопутствующей эностальной и особенно периостальной реакцией различного характера. И. Г. Лагунова выделяет три формы деструкции при опухоли Юинга:

1. Мелкоочаговую деструкцию с множеством мелких, нечетко очерченных участков разрежения кости, придающих пораженному отделу ноздреватый рисунок.

2. Пластинчатую деструкцию, характеризующуюся продольным расслоением кортикального слоя кости на множество пластинок до резкого его истончения, вследствие чего возможен патологический перелом кости в пораженном участке.

3. Крупноочаговую деструкцию (наблюдается реже) в виде округлого, четко отграниченного участка деструкции с наличием перегородок внутри и зоной склероза снаружи, которая приводит к вздутию кости, симулируя подчас костную кисту; при большом количестве

По клиническому течению опухоль Юинга делят на два основных варианта:

1) солитарное поражение, характеризующееся длительным волнообразным течением (в отдельных случаях до 10 лет), высокой чувствительностью к рентгенотерапии и поздним развитием метастазов;

2) быстротекущее поражение (не более 2—2½ лет) с бурным метастазированием в различные органы (чаще всего в лимфатические узлы, легкие и кости).

Помимо саркомы Юинга, существует так называемая первичная ретикулосаркома костей, впервые описанная Паркер и Джексоном в 1939 г. Она состоит из ретикулярных клеток различной величины, неправильной формы (подчас многоотростчатых), с крупными ядрами и бледноокрашенной цитоплазмой (рис. 71). Клетки равномерно распределены в густой ретикулярной сети, четко выявляющейся при импрегнации серебром.

Первичная ретикулосаркома поражает любую часть диафиза трубчатых костей, но чаще — эпиметафиз. Заболевание встречается преимущественно у лиц старшего возраста (25—45 лет). В отличие от саркомы Юинга, для первичной ретикулосаркомы костей характерно более благоприятное течение со сменой периодов обострения длительными ремиссиями, а также меньшая склонность к метастазированию. У детей ретикулосаркома протекает более бурно, чем саркома Юинга, и сравнительно рано дает метастазы.

В настоящее время саркому Юинга и ретикулярную саркому кости рассматривают как две самостоятельные нозологические единицы, хотя эта точка зрения не является общепризнанной.

Клиническая симптоматология ретикулярной саркомы такая же, как и при опухоли Юинга — боль в месте пораженного участка кости, иногда припухлость. При пальпации опухоль

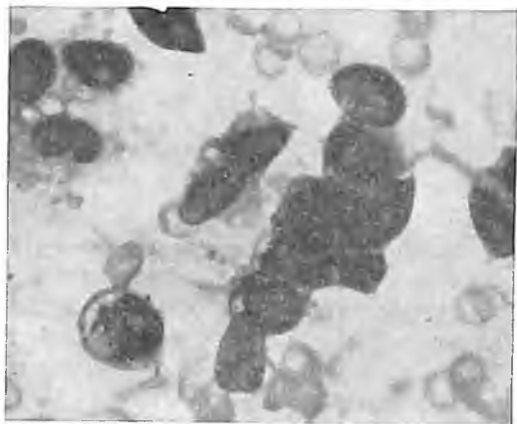


Рис. 71. Ретикулосаркома. Атипичные клетки с отростчатой цитоплазмой, расположенные разрозненно и небольшими группами. Цитологический препарат пунктата (окраска Романовского — Гимза).

болезненна, покрывающая ее кожа не изменена. Регионарные лимфатические узлы часто увеличены и болезненны. Температура в большинстве случаев не повышается. Правильный диагноз возможен лишь на основании комплексного клинико-рентгенологического и гистологического исследований (в частности, пункционной биопсии).

Рентгенологические изменения в костной ткани в начальной фазе заболевания незначительны и подчас не соответствуют выраженным клиническим проявлениям, что считается характерным для первичной ретикулосаркомы костей (С. А. Рейнберг). Это связывают с тем, что опухоль поражает периферические отделы эпифиза и вследствие инфильтративного роста нечетко выявляется на рентгенограмме. Структура губчатого вещества на месте опухолевой инфильтрации то пятнистая, то своеобразно ноздреватая, позже приобретает ячеистый характер. В конце концов структура кости исчезает (литическая фаза процесса) и нарушается целостность кортикального слоя, что приводит к инфильтрации мягких тканей. Особенностью данного заболевания является перемежающийся синовиальный выпот в соседнем суставе, что не свойственно другим опухолевым поражениям костей, в частности остеогенной саркоме. Периостальная реакция при первичной ретикулосаркоме выражена слабо.

Опухоль Юинга и первичную ретикулосаркому костей следует дифференцировать главным образом с остеогенной саркомой, остеомиелитом, эозинофильной гранулемой костей, ксантоматомами, отчасти — с метастазами рака и миеломной болезнью.

Опухоль Юинга и первичная ретикулосаркома костей очень чувствительны к рентгеновым лучам. Однако для профилактики рецидивов и метастазирования опухоли необходимо комбинировать лучевую терапию с химиотерапией (сарколизин, тиодипин, циклофосфамид). Наилучшие результаты лечения достигаются при сочетании телегамматерапии с сарколизином (на курс 200—300 мг). Так как у детей ретикулосаркома протекает бурно, доступно хирургическое лечение.

До операции рекомендуется предварительная рентгенотерапия. Оперативное лечение проводится спустя две-четыре недели после облучения.

#### **Метастатические опухоли костей — миелокарциномы**

Частота злокачественных опухолей в костную систему в среднем составляет около 20% (С. А. Покровский, 1964) и зависит от ряда факторов: локализации первичной опухоли, ее гистологиче-



ской структуры, наличия в организме условий, благоприятствующих возникновению метастазов (гормональные сдвиги, функциональное состояние РЭС) и т. д. По данным Гешиктера и Коупленда (1949), около 50% всех поражений костей приходится на рак молочной железы, предстательной железы, легкого и гипернефрому.

До последнего времени считали, что наличие метастазов в костях, указывающее на значительное распространение опухолевого процесса, исключает радикальное лечение и таких больных рассматривали как безнадежных, подлежащих только паллиативному лечению. Между тем, применение комплексных методов терапевтического воздействия, в частности лучевой терапии в сочетании с химио- и гормонопрепаратами, в большинстве случаев приводит к задержке роста опухолевого процесса, а в отдельных случаях — даже к полному исчезновению костных метастазов. В связи с этим появилась необходимость разработать раннюю диагностику миелокарцином, определяющую эффективность терапии их и в конечном итоге — отдаленные результаты лечения больных со злокачественными новообразованиями.

До настоящего времени клиническую симптоматику миелокарциноза искусственно расчленили на две группы без учета стадийности течения патологического процесса: симптомы костных метастатических поражений, главным образом в их рентгенографическом освещении, и симптомы непосредственного поражения костного мозга, проявляющиеся в виде многообразных гематологических реакций. Между тем, гисторентгенографически и цитологическими исследованиями установлено (А. А. Лемберг, 1953; Г. А. Даштаянц, 1959, и др.), что первоначально раковые клетки имплантируются стенками мельчайших сосудов костного мозга и лишь при дальнейшем развитии распространяются по костномозговому каналу. Гематогенный путь распространения рака не вызывает сейчас сомнений в связи с находками опухолевых клеток в периферической крови. При этом диссеминация рака в одних случаях носит диффузный характер, и тогда, даже при обширном замещении костного мозга опухолевой тканью, сама кость остается неизменной. В других случаях опухоль в костном мозгу приобретает узловатый характер, сопровождаясь поражением костей. Напрашивается некоторая аналогия с миеломной болезнью, которую в зависимости от патологоанатомической картины подразделяют также на две формы — диффузную и диффузно-узловатую (или множественно-опухолевидную).

Следовательно, с гистогенетической точки зрения более обоснован термин миелокарциноз, отражающий сущность патологического процесса, в частности первичные изменения в кроветворной ткани.

На основании сравнительного сопоставления клинико-рентгенологических и гематологических проявлений (включая костномозговое кроветворение), а также современных гистоморфологических исследований можно выделить две формы миелокарциноза — котномозговую (медуллярную) и костную. В первом случае изменения касаются собственно кроветворной ткани, тогда как во втором — опухоль распространяется одновременно или позже на костную ткань.

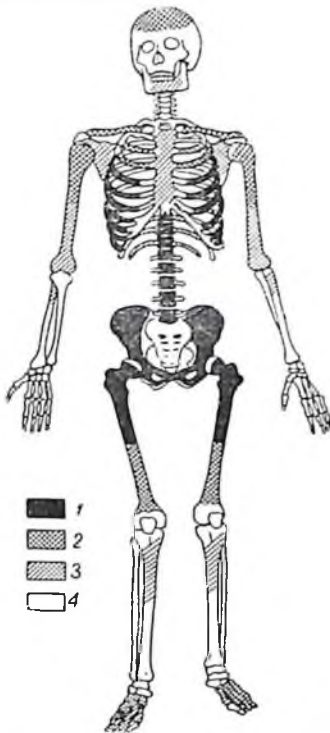


Рис. 72. Частота костных локализаций при метастазах рака (по Гешиктеру и Коупленду):

1 — очень часто; 2 — часто; 3 — не часто; 4 — редко.

Медуллярные формы клинически протекают большей частью бессимптомно — при отсутствии рентгенологических признаков поражения костного скелета, а порой и при неизменной картине крови. Лишь в части случаев наблюдаются изменения в периферической крови, симулирующие подчас системные поражения кроветворения. В отличие от указанной формы, костные метастазы имеют определенную клиническую симптоматику с соответствующими рентгенологическими признаками поражения костного скелета. По частоте метастазирования первое место занимают кости таза и позвоночника, затем — бедренные кости и ребра, реже — грудина, плечевые кости и череп (рис. 72).

Клинические проявления миелокарциноза наблюдаются в тех случаях, когда наступает инфильтрация костной ткани (субпериостальное расположение очага, сдавление или прорастание надкостницы), ведущая к изменению нормальной конфигурации кости, появлению болей в костях и патологическим переломам.

При локализации метастатических узелков где-либо в губ-

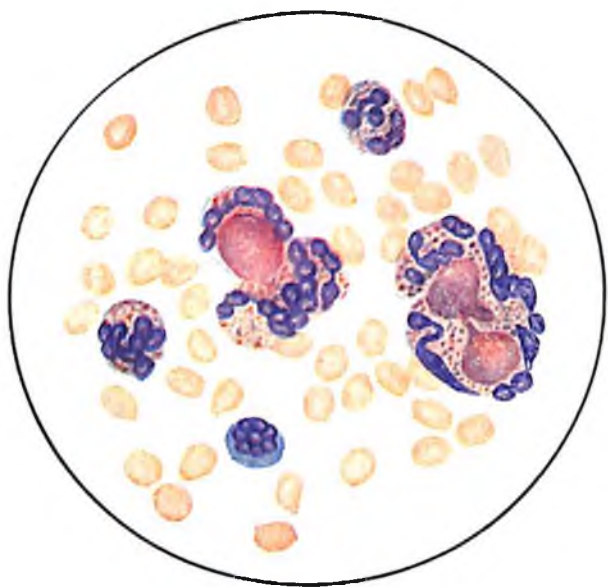


Рис. 73. Клетки красной волчанки (С. А. Лузкова).

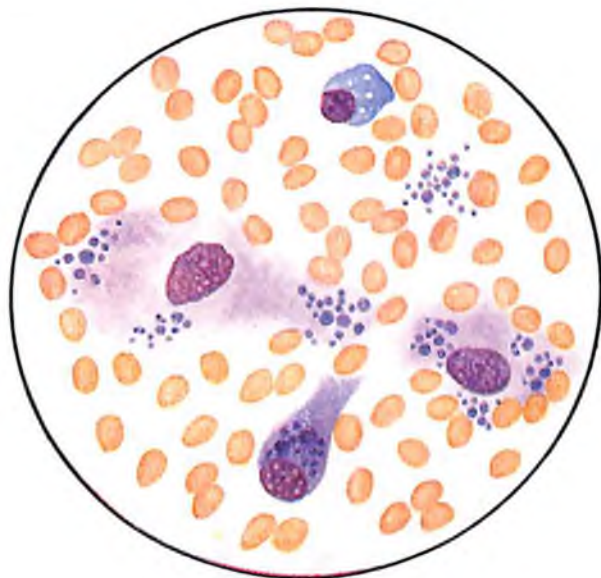


Рис. 74. Пунктат костного мозга при гемохроматозе (акварельные зарисовки). Ретикулярные клетки, содержащие глыбки пигмента, и свободное внеклеточное расположение гемосидерина.

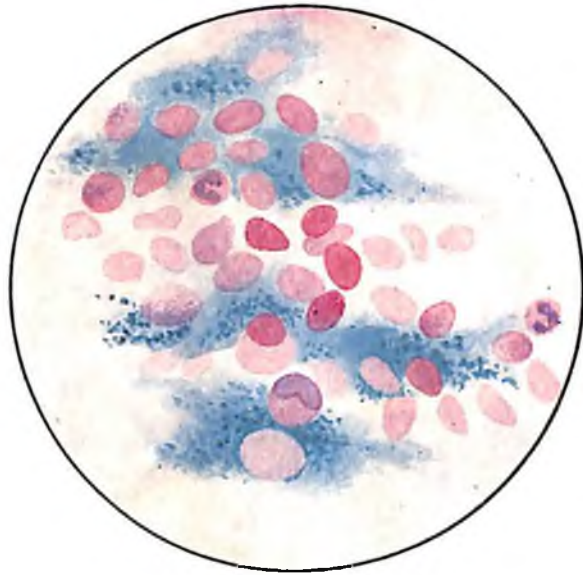


Рис. 76. Выпадение берлинской лазури в костном мозгу при окраске стерильного пунктата желтой кровяной солью.

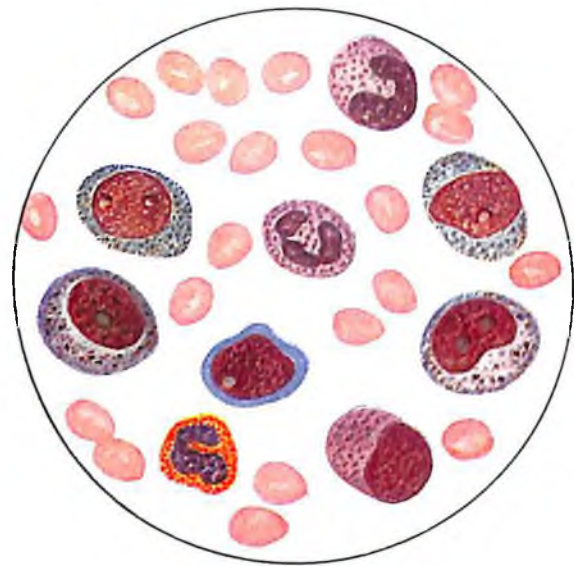


Рис. 77. Пунктат костного мозга при хроническом миелолейкозе.

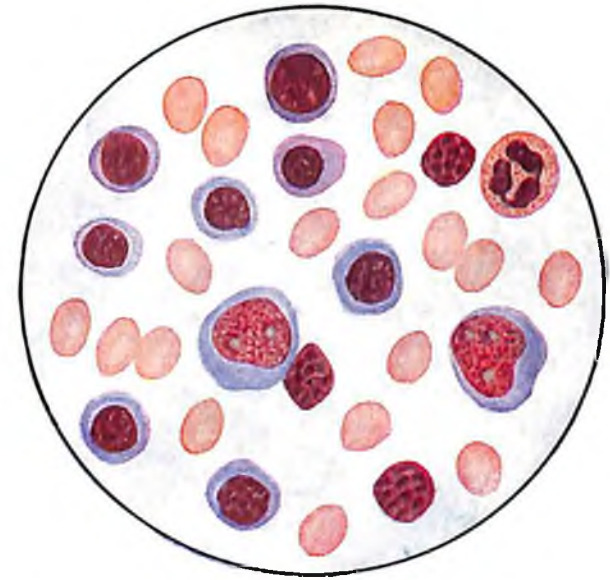


Рис. 78. Пунктат костного мозга при хроническом лимфолейкозе.

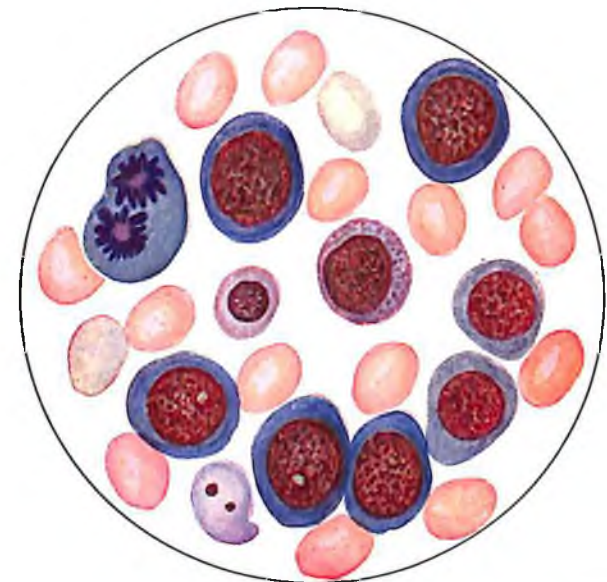


Рис. 79. Пунктат костного мозга при болезни Аддисон — Бирмера.

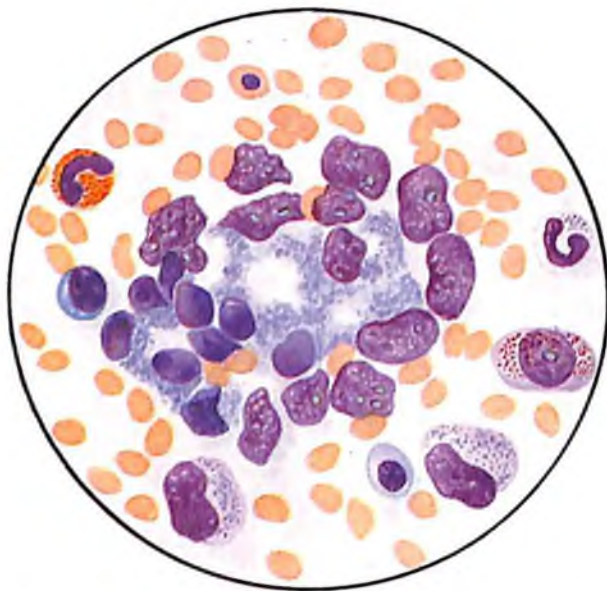


Рис. 81. Метастаз мелкоклеточного рака в костном мозгу (акварельные зарисовки).

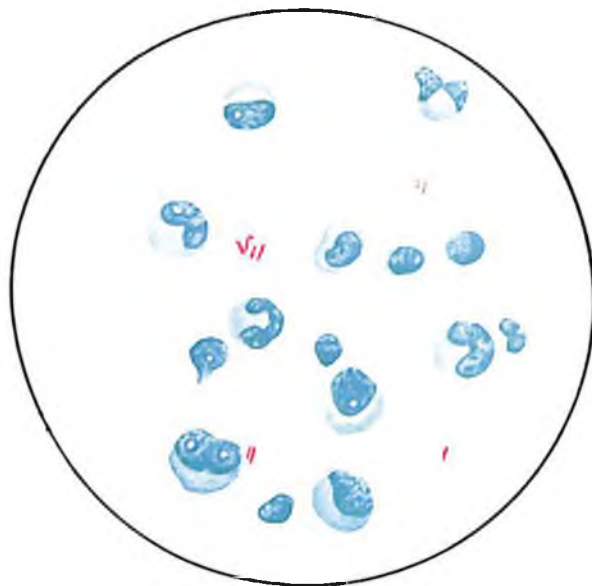


Рис. 84. Туберкулезные палочки в пунктате костного мозга при остром туберкулезном сеппесе (окраска по Циль-Нильсену).

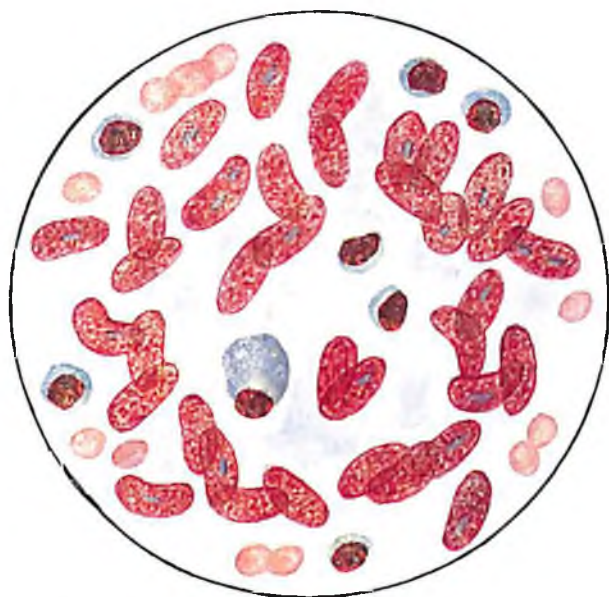


Рис. 85. Пунктат лимфатического узла при туберкулезном лимфадените. Гигантские клетки Лингханса.

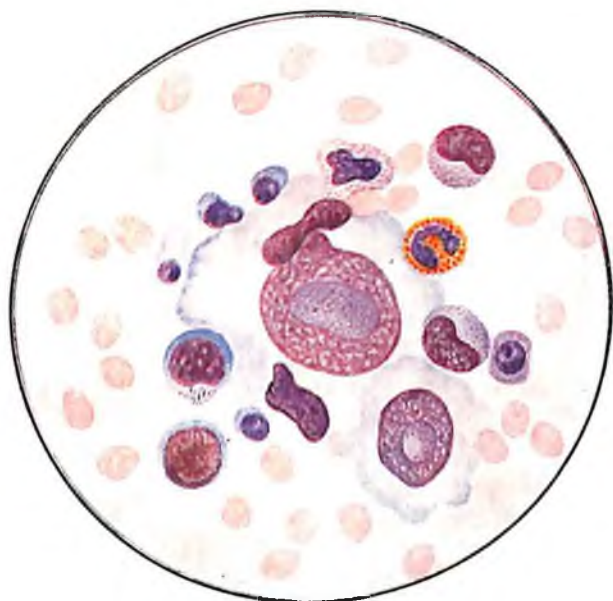


Рис. 86. Пунктат лимфатического узла при лимфогранулематозе. Типичная гранулема: в центре — гигантская клетка Березовского — Штериберга, вокруг — клеточный полиморфизм.

Рис. 90. Аммониевые мыльи в пунктате печени.

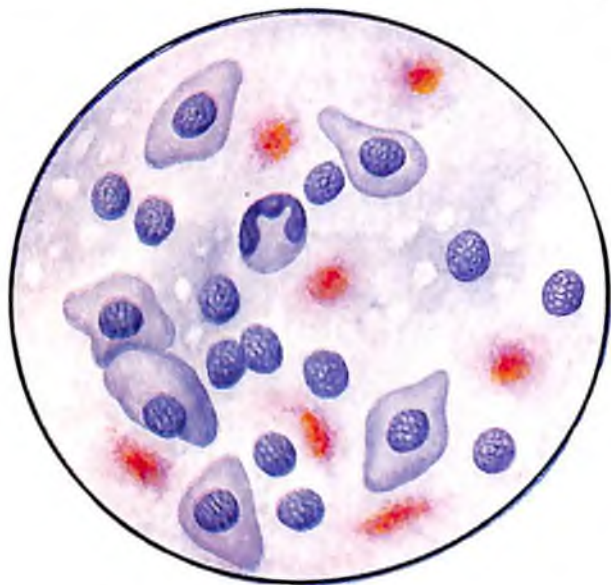


Рис. 88. Пунктат лимфатического узла при метастазировании лимфоцитароме.

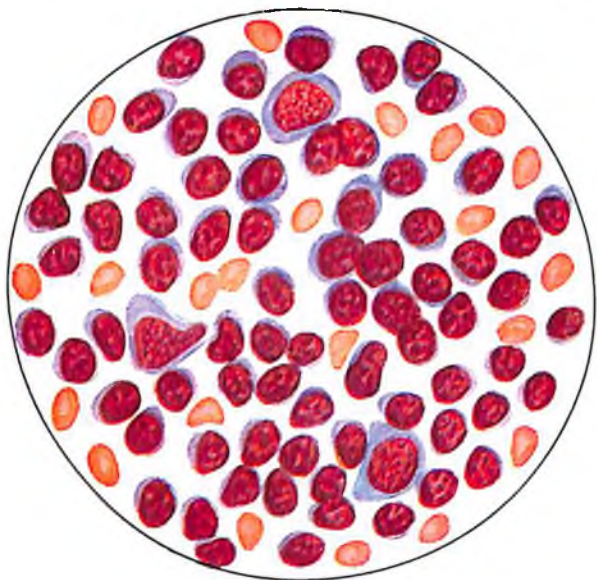
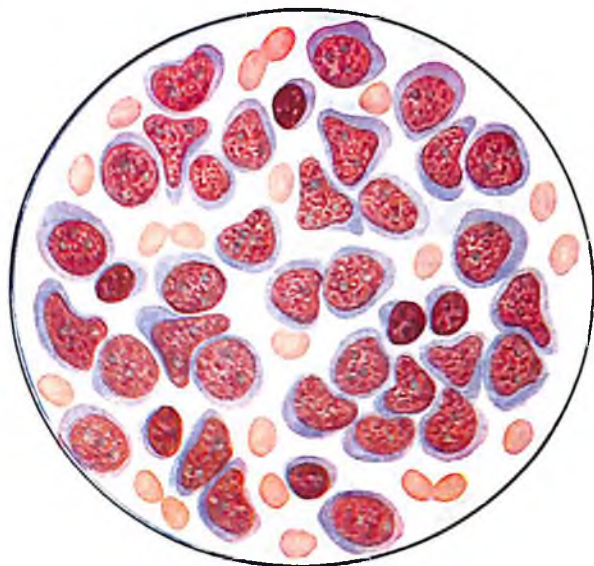


Рис. 87. Пунктат лимфатического узла при ретинобластоме по лимфоцитароме.







чатой части трубчатой кости или в теле позвонка на более или менее значительном расстоянии от периостального покрова клиническая симптоматика весьма неопределенна. В связи с этим некоторые авторы (С. А. Покровский, 1943; А. А. Челнокова, 1943; А. А. Лемберг; Гешиктер и Коупленд, 1949, и др.) решающее значение в распознавании костных метастазов придают рентгенологическому исследованию.

С практической точки зрения оправдано разделение метастатических поражений костей на три формы: остеолитическую, остеобластическую и смешанную. Каждая из форм имеет характерную рентгенологическую картину. Однако деление это в известной мере условно, так как патогистологические и гисторентгенографические исследования показали (А. А. Лемберг), что во всех без исключения случаях процессы разрушения и образования костной ткани протекают параллельно не только в различных отделах пораженных костей, но даже на одном и том же участке кости. В каждом случае поражение кости начинается с ее разрушения. Вокруг очага деструкции наблюдается фиброзное перерождение с пролиферацией фиброзно-волоконистой ткани и костеобразованием. В основном фактор времени предопределяет наличие различных форм метастазов. В том случае, когда рост их медленный, имеется больше возможностей для появления реакции и последующего разрастания костной ткани (osteoblastическая форма). Если же рост метастазов происходит сравнительно быстро, то имеет место небольшое формирование новообразованной костной ткани (osteолитическая форма). Наконец, в ряде случаев указанные формы могут сочетаться, образуя метастазы смешанного типа.

К сожалению, и рентгенография, включая специальные методы рентгенодиагностики (флюорография и томография костей, а также непосредственно увеличенные рентгеновские снимки), не является вполне надежным и ранним методом. Отрицательные данные рентгенографии (так называемый рентгенонегативный период) наблюдаются в начальных стадиях метастатического поражения костей, когда клетки опухоли распространяются в костном мозгу без разрушения костных trabecул или когда очаг разрушения костной ткани очень мал. Опытами А. Хазина и других авторов доказано, что очаг деструкции в 1 см может не выявляться, если он окружен неизменной костной тканью и если не нарушен кортикальный слой. Естественно, этот период не бывает длительным, так как обычно очаг деструкции или окружается зоной склероза и становится хорошо видимым на рентге-

нограмме или же быстро увеличивается и тогда повторная рентгенография выявляет костные изменения. На основании вышеизложенного можно считать, что отсутствие рентгенологических признаков еще не исключает опухолевого поражения костей.

Существование медуллярных форм карциноза, клинически протекающих бессимптомно, а также фактически доказанная возможность рентгенонегативного периода при костных формах позволили выделить особую группу случаев, доступных диагностике при наличии характерных изменений в морфологии крови, являющихся предметом изучения с узко гематологических позиций.

Наиболее характерным признаком миелокарциноза считается выраженный эритронормобластоз и несколько реже — лейкомоидная реакция. Однако указанными изменениями крови не исчерпывается все многообразие гематологических проявлений, наблюдаемых при метастазах рака в костный мозг. На основании литературных данных и собственных наблюдений, касающихся 26 случаев рака различной локализации с метастазами в костный мозг, можно выделить следующие гематологические варианты миелокарциноза (ван Бухем и Гендриксен — van Buchem et Hendriksen, 1939; Дюстен — Dustin, 1946; Г. Н. Чекулаев, 1948; М. А. Ракчеева, 1951; Г. А. Даштаянц, 1960, и др.):

- 1) миелоидная реакция — миелемия;
- 2) эритробластическая реакция (в том числе эритробластическая анемия);
- 3) лейкомоидная реакция миелоидного типа;
- 4) пангемоцитопеническая реакция;
- 5) анемическая реакция без появления в периферической крови незрелых элементов;
- 6) гемолитическая анемия;
- 7) геморрагический синдром, обусловленный симптоматической тромбоцитопенией;
- 8) смешанный вариант, когда картина крови не укладывается в рамки одного узко очерченного гематологического синдрома.

Мы не могли установить какой-либо закономерности между первичной локализацией опухоли и характером возникающих реакций со стороны периферической крови, поскольку, с одной стороны, один и тот же гематологический синдром наблюдается при различных локализациях рака, а, с другой — метастазы в костный мозг одного и того же типа опухоли вызывают подчас самые разнообразные изменения со стороны костного мозга и периферической крови.

По нашим наблюдениям, наиболее частым гематологическим проявлением миелокарциноза является анемия. Содержание гемоглобина в этих случаях падает до 16%, количество эритроцитов — до 630 000. Анемия при этом сопровождается часто выраженным эритронормобластозом, как правило, диспропорциональным ее тяжести, что считается характерным признаком миелокарциноза (эритробластическая анемия), хотя и не патогномичным, так как он нередко наблюдается при эритролейкозе. Значительно реже отмечается изолированный эритронормобластоз на фоне незначительной анемии и даже при отсутствии последней.

Иногда красная кровь приобретает свойства эмбрионального кроветворения с макроцитами, мегалобластами и высоким цветным показателем, симулируя болезнь Аддисон — Бирмера или «ахрестическую» анемию, которая по сути является своеобразным вариантом эритромиелоза (при нем встречаются мегалобластоидные элементы в костном мозгу и периферической крови). В исключительно редких случаях анемический синдром протекает по типу приобретенной гемолитической анемии с преимущественно внутриклеточным гемолизом (однако без выраженного увеличения селезенки), сопровождаясь пониженной резистентностью эритроцитов, микросфероцитозом и значительным ретикулоцитозом (Г. А. Алексеев).

Лейкемоидная картина крови при метастатических поражениях костного мозга сопровождается гиперлейкоцитозом, иногда с большим количеством миелоцитов, а в отдельных случаях — с появлением даже бластных форм. Так, у одной нашей больной с метастазами рака толстого кишечника в костный мозг количество бластных форм в периферической крови колебалось в пределах от 10 до 72%, что послужило поводом для ошибочного диагноза острого лейкоза. Сходство с системными поражениями кроветворения становится еще более выраженным, если лейкемоидная картина крови протекает на фоне геморрагического или гемолитического синдрома, а также при наличии увеличенной селезенки.

С клинической точки зрения значительный интерес представляют и те больные с миелокарцинозом, у которых иногда на первое место в гематологической картине выступает тромбоцитопения с геморрагическими проявлениями, симулирующими болезнь Верльгофа, по поводу чего больных иногда подвергают безуспешной спленэктомии.

Таким образом, наши наблюдения в соответствии с литературными данными свидетельствуют, во-первых, о возможности

бессимптомного клинического течения миелокарциноза — при отсутствии изменений со стороны крови и каких-либо рентгенологических признаков поражения костного скелета, и, во-вторых, о том, что наблюдаемые при миелокарцинозах изменения крови крайне вариабельны (особенно в динамике течения патологического процесса), а в отдельных случаях не укладываются в рамки лишь одного узко очерченного гематологического синдрома. Можно без преувеличения сказать, что миелокарциноз — поистине гематологический хамелеон.

В исключительно редких случаях изменения в периферической крови могут отсутствовать, несмотря на явное поражение костного мозга злокачественной опухолью. В соответствии с этим своевременное применение стерильной пункции, особенно при своеобразных локализациях рака, характеризующегося наибольшей частотой метастазирования в костный мозг, позволило диагностировать миелокарциноз даже при отсутствии изменений как в общей клинической картине, так и со стороны морфологии крови.

Обычно опухолевые клетки четко дифференцируются среди элементов миелоидной ткани в виде клеточных скоплений или тяжей. Они больших размеров (20—60  $\mu$ ), имеют ядра овальной формы с нежно-сетчатой структурой хроматина и крупными нуклеолами небесно-голубого цвета. Цитоплазма светло-голубого или серовато-сиреневого цвета (окраска по Паппенгейму), незерниста, в некоторых клетках вакуолизована. Наряду с крупными клетками встречаются более мелкие, с компактным расположением базихроматина, без нуклеол (при метастазах мелкоклеточного рака). Отдельные клетки напоминают «перстневидные» (В. А. Германов), а ядра окружены очень узким пояском цитоплазмы, которая на препаратах не выявляется, создавая впечатление «голых» ядер (Клима — Klima, 1938).

Важно подчеркнуть, что диагноз миелокарциноза не должен основываться на изучении отдельных клеток, так как морфология раковых клеток чрезвычайно разнообразна и зависит от патологоанатомического типа опухоли и гистологической характеристики того органа, который поражается раком. Раковая клетка, взятая отдельно, напоминает либо обычный гемоцитобласт, либо ретикулярную клетку, нередко приближающуюся по размерам и морфологии к клетке Березовского — Штернберга. Описанные диффузные формы миелокарциноза, при которых опухолевые клетки приобретают некоторое сходство с миелоидными элементами, симулируя картину острого лейкоза. Вот почему основным

условием в диагностике карциноза костного мозга является наличие клеточных скоплений с атипизмом морфологической структуры (различная форма и величина клеток и ядер, гигантские формы и аномалия клеточного деления) как достоверный признак опухолевого роста.

Иногда по морфологическим признакам опухолевых клеток можно определить первичный очаг опухоли. Например, при метастазах рака щитовидной железы опухолевые клетки имеют фестончатые края и светлую, слегка розоватую цитоплазму. Для метастазов гипернефроидного рака характерно наличие в пунктате различных по величине и форме клеток с пенистой цитоплазмой и полиморфными ядрами, часто с признаками жировой дистрофии.

Однако в большинстве случаев по морфологической картине костномозгового пунктата удается лишь диагностировать злокачественное новообразование без уточнения его гистологической формы.

К сожалению, иногда не удастся обнаружить метастазы опухоли в костномозговом пунктате несмотря на явное его поражение. Это может быть обусловлено рядом причин: недостаточной аспирацией костномозговой ткани, значительной примесью крови в полученном пунктате, недостаточной тщательностью микроскопического исследования. Поэтому поиски раковых метастазов должны проводиться под малым увеличением, особенно по краям препарата, где удается найти скопления опухолевых клеток даже в том случае, когда мазок беден клеточными элементами.

Указанные изменения костного мозга наблюдаются при так называемой медуллярной форме карциноза, когда развитие метастазов происходит непосредственно в костном мозгу с последующими изменениями отдельных его ростков. Наряду с этим в клинической практике наблюдаются своеобразные формы миелокарциноза, сопровождающиеся раздражением соединительнотканной стромы костного мозга по типу остеосклероза с прогрессирующим угнетением кроветворения. Подобные формы впервые выделены Реклингаузенем еще в 1891 г. под названием остеопластического карциноза. В этих случаях кость приобретает подчас характер «слоновой», в связи с чем проведение стеральной пункции представляет затруднения, вплоть до невозможности ее осуществления (симптом ракового остеосклероза грудины). Это, в свою очередь, наводит на мысль о наличии остеобластического карциноза костного мозга, присущего некоторым формам злокачественных новообразований (рак предстательной и реже молочной железы) и косвенно позволяющего диагностировать

первичный очаг опухоли. Удельный вес прочих локализаций рака практически невелик, хотя они и возможны, о чем свидетельствуют наши наблюдения, касающиеся скirrosной формы рака желудка. Это объясняется тем, что развитие остеопластических изменений в костях зависит от гистологического строения первичной опухоли (превалирование соединительнотканной стромы) и темпов развития метастазов (медленный инфильтративный рост, присущий обычно скirrosным формам). Медленно растущие раковые узлы, богатые фиброзными элементами, повторяют исходную структуру в условиях метастатического поражения (в частности, костного мозга), формируя такую же плотную фиброзную строму.

Следовательно, стеральная пункция приобретает диагностическое значение как в случае обнаружения опухолевых клеток в пунктате, так и при наличии остеосклероза грудины, делающего пункцию затруднительной или невозможной. Однако в последнем случае дополнением к костномозговой пункции должна быть трепанобиопсия подвздошной кости с целью дифференциации остеопластического миелокарциноза с остеомиелосклерозом миелолиферативной природы (остеомиелопэтическая дисплазия по А. В. Русакову).

Для иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Больная А., 47 лет, 21/VI 1965 г. оперирована по поводу рака молочной железы после предшествующего курса рентгенотерапии. Состояние больной было удовлетворительным до января 1966 г., когда впервые появились боли в области тазовых костей и лейкомоидная реакция крови, вызвавшие подозрение на метастазы рака в кости. Однако тщательное рентгенологическое исследование не выявило изменений со стороны костей, в связи с чем была произведена трепанобиопсия (М. Г. Абрамов). Исследование трепаната подтвердило предполагаемый диагноз. В дальнейшем сравнительно быстро прогрессировала анемия, появился выраженный нормобластоз на фоне лейкомоидной картины крови. Только при повторном рентгенологическом исследовании костей (спустя 3 месяца) выявлены множественные метастазы рака.

Микроскопическая картина трепаната при раковом остеосклерозе характеризуется развитием фиброзной и новообразованием остеоидной ткани, заполняющей межбалочные пространства и вытесняющей костномозговые элементы. В фиброзных тяжах видны скопления раковых клеток. Местами опухоль и новообразованная костная ткань подвергаются некрозу.

Не подлежит сомнению, что своевременная диагностика метастазов рака в костный мозг имеет огромное практическое значение, во-первых, в отношении хирургической тактики и выбора консервативного лечения (особенно при некоторых локализациях

рака в связи с успехами гормональной терапии), а, во-вторых, в вопросах распознавания тех опухолей, которые, давая множественную диссеминацию по костям, имеют подчас малый, не определяемый прижизненно первичный очаг.

Лечение метастатических поражений костей должно быть комплексным, то есть включать лучевую терапию (при одиночных метастазах — рентгенотерапию на пораженный участок, при множественных — радиоактивный фосфор) и химио-гормонопрепараты. При наличии метастазов в кости гормонезависимых опухолей лучевое лечение проводят в сочетании с сарколизином. В случае гормонозависимых и гормонобусловленных опухолей рентгено- и химиотерапию (в этом случае наибольшее распространение получил Тио-Тэф) сочетают с использованием гормональных препаратов (при раке молочной железы — тестостерон-пропионат, при раке предстательной железы — синестрол или диэтилstilьбестрол). Гормональную терапию применяют обычно после проведения хирургической кастрации (овариэктомии).

Методика комплексной терапии метастатических поражений костей более подробно изложена в монографии И. Т. Шевченко и Г. А. Даштаянца — «Метастатические опухоли костей» (1967).

## **КЛИНИЧЕСКОЕ ТОЛКОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА КРОВИ**

Общеклиническое исследование крови включает значительное число самых разнообразных показателей, которые объединяют в так называемой гемограмме. К ним относятся: процент гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, лейкоцитарная формула, РОЭ и в отдельных случаях — число тромбоцитов. Каждый элемент, взятый отдельно, сам по себе не обладает специфичностью, а получает определенное значение только в совокупности с другими показателями гемограммы и в конкретной связи с клинической картиной болезни. С этой точки зрения изучение картины крови имеет большое диагностическое значение.

Установки по клиническому толкованию картины крови впервые дал Шиллинг. Он считал, что лимфоцитоз в гемограмме является благоприятным признаком заболевания; гиперэозинофилия указывает на доброкачественную аллергическую реакцию; нейтрофилез с ядерным сдвигом влево — признак активного процесса; моноцитоз — показатель защитной реакции мезенхимы. Шиллинг впервые отметил связь между степенью активности



процесса и ядерным сдвигом нейтрофилов; при этом он правильно увязывал возрастные особенности клеток со структурой ядра (формой его, окраской хроматина), упростив сложное учение Арнета, согласно которому возраст нейтрофилов связывали со степенью сегментации ядра. Однако в учении Шиллинга имеются серьезные методические недостатки. Он придавал решающее значение ядерным сдвигам нейтрофилов, игнорируя дегенеративные изменения в цитоплазме клеток. В настоящее время установлено, что полный параллелизм между ядерным сдвигом и состоянием цитоплазмы вовсе не обязателен. Поэтому при оценке лейкограммы необходимо одновременно учитывать и дегенеративные изменения в клетках (патологическую зернистость нейтрофилов, вакуолизацию цитоплазмы, дегенеративные изменения в ядрах и т. п.).

Вторым недостатком учения Шиллинга является оценка лишь процентных колебаний отдельных видов лейкоцитов без учета их абсолютных чисел. Между тем, процентные показатели не отражают истинного состояния гематопоза. Примером может служить гемограмма при агранулоцитозе, которая характеризуется выраженной лейкопенией, нейтропенией и лимфоцитозом, нередко превышающим 90%. Однако увеличение числа лимфоцитов в этом случае объясняется тем, что костный мозг почти не производит нейтрофилов, вследствие чего в крови резко преобладающей группой клеток оказываются лимфоциты. Следовательно, ограничиваясь учетом лишь относительных процентных колебаний, трудно сказать, абсолютный ли это лимфоцитоз, вызванный избыточной продукцией лимфоцитов, или относительный, при котором повышение числа лимфоцитов обусловлено изменениями в количественной продукции остальных компонентов лейкограммы.

Ш. Д. Мошковский предложил способ графического изображения картины белой крови в виде лейкоцитарного профиля, отображающего не только процентное взаимоотношение основных групп лейкоцитов, но и абсолютное содержание каждой из них в отдельности в  $1 \text{ мм}^3$  крови.

Третьим и, по-видимому, самым главным недостатком учения Шиллинга является односторонний подход в толковании отдельных компонентов гемограммы без учета картины крови в целом. Для подтверждения приведем несколько примеров.

Шиллинг считал, что лимфоцитоз — благоприятный симптом заболевания, указывающий на фазу выздоровления. Подобное утверждение действительно лишь при том условии, если лимфоцитоз не сопровождается ядерным сдвигом нейтрофилов влево

и эозинопенией. Если же лимфоцитоз протекает с ядерным сдвигом и эозинопенией, то отношение к нему должно быть более осторожным, так как он может наблюдаться в самом разгаре тяжелой инфекции, в частности при брюшном тифе или во время приступа малярии (Н. Н. Бобров). Точно так же гиперэозинофилия является благоприятным признаком только при наличии лимфоцитоза и отсутствии ядерного сдвига нейтрофилов влево. В случае же лимфопении и нейтрофильного левого сдвига эозинофилия вовсе не указывает на благоприятное течение заболевания, что наблюдается при активном легочном туберкулезе, узелковом периартериите, лимфогранулематозе и т. п. Моноцитоз Шиллинг рассматривал как показатель защитной реакции ретикуло-гистоцитарной системы, однако появление его при таких заболеваниях, как затяжной септический эндокардит и сыпной тиф, является неблагоприятным признаком. Следовательно, единственно правильный метод оценки картины крови — комплексный, учитывающий весь клинико-гематологический синдром.

Гематопоз — очень чувствительный барьер, он даже в нормальных условиях находится под непрерывным воздействием многообразных и часто не поддающихся учету нервно-гуморальных факторов. В патологических же условиях эти воздействия более разносторонни и осуществляются различными путями: 1) влиянием токсинов инфекции на кроветворные органы; 2) специфическим поражением костного мозга в виде очагов некроза и скопления тифозных бацилл или образования бруцеллезных гранулем; 3) непосредственным повреждением кровяных элементов, примером чего может служить разрушение эритроцитов малярийными плазмодиями или развитие цитопенического синдрома вследствие иммуногематологических сдвигов; 4) проявлением гиперспленизма при некоторых хронических инфекциях (малярии, бруцеллезе, висцеральном лейшманиозе); 5) изменением функционального состояния гипофизарно-надпочечниковой системы и т. п.

Однако при всем многообразии воздействий инфекции на кроветворную систему основным является влияние на нее бактериотоксинов. Это влияние неспецифическое, степень его определяется, с одной стороны, массивностью токсикозовоздействия, а с другой — реактивной способностью кроветворной системы. Иначе говоря, картина крови отражает лишь неспецифическую биологическую реакцию кроветворного аппарата, а поэтому на основании гемограммы диагноз заболевания ставить нельзя, можно лишь говорить о приближенном отражении гемограммой специфиче-

ского патологического процесса. Вместе с тем мы считаем необходимым отметить, что реакция крови при многих патологических процессах носит однообразный характер, поэтому все разнообразие гемограмм при различных заболеваниях схематично можно уложить в несколько типов. Н. Н. Бобров выделял пять типов.

1. *Нейтрофильно-эозинопенический*, встречающийся при воспалительных и гнойно-септических процессах (пневмония, рожа, остеомиелит, сепсис и др.). Этот тип характеризуется гиперлейкоцитозом, нейтрофилезом со сдвигом влево, лимфо- и моноцитопенией, а также уменьшением количества эозинофилов вплоть до исчезновения из периферической крови. Приводим примерную лейкограмму:

Л.	Б.	Э.	Ю.	П.	С.	Лимф.	Мон.
16 000	0	0	6	11	73,5	6	3,5

2. *Нейтрофильно-эозинофильный тип*, который наблюдается при коллагенозах, лимфогранулематозе, некоторых клинических формах скарлатины и легочного туберкулеза и др. Здесь отмечается также гиперлейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, лимфо- и моноцитопения, но при наличии гиперэозинофилии.

Л.	Б.	Э.	Ю.	П.	С.	Лимф.	Мон.
12 000	0	14	0	14	62	8	2

3. *Тип нейтропенической фазы угнетения*, встречающийся при брюшном тифе, паратифе, кори, вирусном гриппе, начальном милиарном туберкулезе и других заболеваниях, характеризуется лейкопенией, нейтропенией с дегенеративным сдвигом влево, относительным лимфоцитозом, моноцитопенией при уменьшении или полном отсутствии эозинофилов.

Л.	Б.	Э.	Ю.	П.	С.	Лимф.	Мон.
3 800	0	0	0	18	24	56	2

4. *«Протозойный» тип* встречается при малярии, клещевом спирохетозе. Во время приступа болезни отмечается наряду с лейко-нейтропенией абсолютная лимфопения, а вне приступов — относительный лимфоцитоз и моноцитоз.

Л.	Б.	Э.	Ю.	П.	С.	Лимф.	Мон.
3 200	0	<i>Во время приступа</i>		17	40	40	2
		1	0				
4 400	0	<i>Вне приступа</i>		2	42	42	12
		2	0				

5. *Моноцитарно-лимфоцитарный тип* встречается при инфекционном мононуклеозе, малосимптомном инфекционном лимфоцитозе и некоторых капельных инфекциях (коклюш, краснуха и др.). Для него считается характерным гиперлейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом и моноцитозом.

Л.	Б.	Э.	Ю.	П.	С.	Лимф.	Мон.
18 000	0	1	1	6	16	62	14

Для полноты представления о встречающихся в клинике лейкоцитарных реакциях мы считаем необходимым выделить еще шестой тип гемограммы в виде агранулоцитоза — генуинного и симптоматического (медикаментозный, инфекционный, лучевой и пр.), характеризующегося катастрофическим падением количества гранулоцитов и относительным лимфоцитозом при наличии выраженной лейкопении.

Л.	Б.	Э.	Ю.	П.	С.	Лимф.	Мон.
1 000	0	0	0	6	4	89	1

Приведенные типы гемограмм не исчерпывают всего многообразия картины крови, наблюдаемого при атипических и стертых формах различных заболеваний. И все же данная группировка лейкограмм может быть полезной для общей ориентировки.

### **Клиническое толкование отдельных показателей лейкограммы**

Картину белой крови при различных заболеваниях определяет совокупность следующих признаков: 1) общее количество лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  крови; 2) наличие ядерного сдвига нейтрофилов; 3) процентное соотношение отдельных видов лейкоцитов; 4) наличие или отсутствие дегенеративных изменений в клетках.

**Изменение общего количества лейкоцитов.** Изменение числа лейкоцитов наблюдается в виде гиперлейкоцитоза или лейкопении.

Гиперлейкоцитоз встречается при некоторых острых инфекциях, воспалительных и гнойно-септических процессах, коматозных состояниях (в частности, при уремической, диабетической и печеночной комах), различных интоксикациях (пищевой, мышьяковистым водородом, хинином, угарным газом, нитробензолом), при злокачественных новообразованиях, инфаркте миокарда, после обильных кровопотерь, при гемолитических кризах, сотрясении мозга, оперативных вмешательствах, эпилепсии и т. п.

В своей основе лейкоцитоз зависит от реактивного состояния костного мозга и его лейкопоэтической деятельности. В связи с этим понятно, почему у ослабленных лиц с плохой общей сопротивляемостью организма, невзирая на наличие воспалительного или гнойно-септического процесса, лейкоцитоз может не наблюдаться. Каждому врачу из практики известно немало случаев крупозной пневмонии, острого аппендицита и других заболеваний, протекающих не только без лейкоцитоза, но нередко сопровождающихся даже лейкопенией. Вместе с тем следует помнить, что состояние лейкопоэтической деятельности определяется не только реактивностью самого кроветворного органа, но и раздражителем — его характером и силой. «Поэтому не приходится удивляться тому, — пишет Д. Н. Яновский, — что при наличии гнойного процесса, при котором гной свободно выделяется наружу, имеется нормальный лейкоцитарный состав крови или лейкопения с некоторым ядерным сдвигом нейтрофилов. Такой состав крови не будет показателем «достаточности или недостаточности» реакции кроветворного аппарата по отношению к инфекции, как не будет и показателем «благоприятного или неблагоприятного» характера заболевания».

Большое количество лейкоцитов наблюдается при заболеваниях системы крови — лимфогранулематозе, эритремии и особенно при лейкозах и лейкомоидных состояниях.

Увеличение количества лейкоцитов может также возникать при введении некоторых лекарственных средств (камфара, адреналин, инсулин), при различных физиологических состояниях, например при беременности (с 5—6-го месяца), в периоде лактации, в предменструальном периоде, после физических и психических напряжений, особенно у легко возбудимых лиц, и пр.

Лейкопения наблюдается довольно закономерно при некоторых инфекциях (брюшной тиф, малярия, бруцеллез, затяжной септический эндокардит, вирусный грипп, корь, болезнь Боткина и др.) и коллагенозах, в частности при системной красной волчанке, синдроме Фелти, иногда — при рецидивирующем ревмокардите.

При воспалительных и гнойно-септических заболеваниях смена лейкоцитоза лейкопенией служит показателем угнетения кроветворения, что в свою очередь является критерием пониженной реактивности организма. Подобное течение воспалительно-гнойного заболевания без лейкоцитоза наблюдается у стариков и истощенных лиц.

Лейкопенией сопровождаются также различные заболевания

системы крови: острый лейкоз (почти в половине случаев), пернициозная анемия, некоторые спленопатии, протекающие с гиперспленизмом, и, наконец, гипопластические состояния кроветворения, наблюдаемые при хронической интоксикации бензолом, алиментарно-токсической алейкии, лучевой болезни, лекарственных воздействий (пирамидон, сульфаниламиды, барбитураты, производные тиоурацила, различные цитостатические препараты и др.).

Особый интерес представляют лейкопении, возникающие в результате повышенного выведения лейкоцитов из организма. Как полагает Д. Н. Яновский, при некоторых воспалительных заболеваниях, в силу анатомических особенностей строения органа, создаются условия для свободного оттока продуктов воспаления и повышенного выведения из организма лейкоцитов. Это влечет за собой потерю белка и нуклеиновых кислот, необходимых для построения гранулоцитов, в результате чего понижается резервная возможность лейкопоэтической функции костного мозга и устанавливается новое равновесие на более низком уровне общего количества лейкоцитов. К числу таких заболеваний можно отнести гастрит, колит, холецистоангиохолит, эндометрит и некоторые другие.

Наконец, среди лейкопенических состояний выделяют группу лейкопений, развивающихся при эндокринных заболеваниях (акромегалии, аддисоновой болезни, иногда — тиреотоксикозе) и в особенности при различных функциональных заболеваниях центральной нервной системы. Так, М. И. Ульянов у 100 из 200 больных с функциональными расстройствами центральной нервной системы типа невроза выявил лейкопению с абсолютной нейтропенией. Наклонность больных неврозом к лейкопении подтверждают и другие авторы. По-видимому, в этих случаях речь идет о чисто перераспределительном характере лейкопении.

Таким образом, лейкопения у части «практически здоровых» лиц может быть либо следствием хронических воспалительных процессов, главным образом органов брюшной полости, либо результатом функционального нарушения регуляции кроветворения.

Учитывая, с одной стороны, столь многообразные причины лейкопений, а с другой — различный механизм их возникновения, мы рекомендуем пользоваться патогенетической группировкой лейкопенических состояний с учетом различных этиологических факторов. Согласно патогенетическому принципу, все известные лейкопении подразделяют на четыре основные группы.

1. Лейкопении вследствие нарушения костномозговой деятельности — миелотоксические.

2. Лейкопении, обусловленные наличием в крови аутоантител с развитием процессов лейкоагглютинации и лейколиза, — аутоиммунные. Примером являются иммуноаллергические формы агранулоцитоза, а также иммунолейкопении, наблюдаемые при системной красной волчанке и нередко при рецидивирующих формах ревмокардита (по нашим данным, примерно у  $\frac{1}{5}$  больных).

3. Лейкопении перераспределительные, не сопровождающиеся изменением лейкограммы и нарушением лейкопоза в костном мозгу.

4. Лейкопении, связанные с усиленным выведением из организма лейкоцитов, — «выделительные».

Патогенетическая классификация значительно расширяет наши представления о лейкопенических состояниях, а в ряде случаев дает возможность для выбора рациональной терапии.

**Ядерный сдвиг нейтрофилов.** Появление в гемограмме молодых и дегенеративных форм нейтрофилов является характерным признаком, свойственным инфекционным и воспалительным процессам, злокачественным новообразованиям, различного рода интоксикациям.

Различают следующие виды ядерного сдвига: регенеративный, дегенеративный и лейкомоидный. При регенеративном сдвиге увеличивается содержание палочкоядерных и юных нейтрофилов; при дегенеративном — только палочкоядерных нейтрофилов наряду с дегенеративными изменениями в клетках. Лейкомоидный сдвиг характеризуется появлением еще более молодых незрелых форм (миелоцитов, промиелоцитов, а иногда молодых незрелых форм (миелоцитов, промиелоцитов, а иногда молодых незрелых форм), симулируя подчас картину крови при лейкозах.

Регенеративный сдвиг обычно протекает при увеличенном количестве лейкоцитов и является показателем повышенной деятельности костного мозга. Он наблюдается главным образом при воспалительных и гнойно-септических процессах.

Дегенеративный сдвиг — показатель функционального угнетения костного мозга и его лейкопоэтической деятельности. Обычно он сопровождается лейкопенией и встречается при инфекциях, протекающих под видом нейтропенической фазы угнетения. Исключение составляют различные интоксикации (при сальмонеллезах, токсической дизентерии, остром перитоните, уремической и диабетической коме), сопровождающиеся, наряду с выраженным дегенеративным сдвигом, нарастанием общего числа лейкоцитов.

Лейкемоидные сдвиги являются обычно отражением своеобразной реактивности больного организма (см. раздел «Лейкемоидные реакции»).

В клинике основное значение имеет степень ядерного сдвига нейтрофилов (так называемый ядерный индекс сдвига) как важнейший критерий тяжести заболевания. Ядерный индекс сдвига определяется формулой  $\frac{M+Y+P}{C}$  и в норме равен 0,05—0,08.

Из клинических наблюдений вытекает, что тяжелые инфекции и гнойно-септические заболевания протекают с высоким индексом сдвига (от единицы и выше); заболевания умеренной тяжести характеризуются индексом сдвига от 0,3 до единицы; при легкой степени заболевания индекс сдвига не превышает 0,3.

В некоторых случаях отмечается ядерный сдвиг нейтрофилов вправо с индексом сдвига 0,04 и меньше. В этих случаях среди нейтрофилов обычно преобладают зрелые формы с пятью-шестью сегментами вместо обычных трех сегментов. Сдвиг вправо встречается при аддисон-бирмеровской анемии, полицитемии, лучевой болезни, а также у 20% здоровых лиц (Н. Н. Бобров).

При инфекционных и воспалительных заболеваниях появление правого сдвига указывает обычно на благоприятное течение заболевания, так как после выздоровления сдвиг исчезает и лейкограмма нормализуется.

**Изменение процентного соотношения отдельных видов лейкоцитов.** *Эозинофилия* по современным представлениям является своеобразной реакцией организма на поступление в него чужеродного белка и гистамина. Она связана с антигистаминной, антитоксической и фагоцитарной функциями эозинофилов. С этой точки зрения эозинофилы играют особую роль в течении аллергических реакций.

Эозинофилия наблюдается в следующих случаях:

1. При паразитарных заболеваниях (трихинеллезе, описторхозе, аскаридозе, эхинококке, лямблиозе и др.). При наличии живых паразитов в тканях организма (например, при эхинококке) эозинофилия выражена более отчетливо, чем при кишечных инвазиях.

2. При различных аллергиях: бронхиальной астме, перепончатом колите, эозинофильных инфильтратах органов, дерматозах и пр.

3. При коллагенозах (ревматизме, узелковом периартериите, дерматомиозите).



4. При применении ряда медикаментозных средств (антибиотики, сульфаниламидные и печеночные препараты, АКТГ и др.) — лекарственная гиперэозинофилия.

5. При заболеваниях системы крови (лимфогранулематозе, хроническом миелолейкозе).

6. При злокачественных новообразованиях.

7. При ожоговой болезни и отморожениях.

8. При некоторых эндокринопатиях (церебрально-гипофизарной кахексии, микседеме).

9. При инфекционных заболеваниях, таких, как скарлатина, туберкулез и сифилис.

10. В клинической практике встречаются семейно-конституциональные и идиопатические эозинофилии, причина которых до сих пор не выяснена.

Качественную оценку эозинофилии в течении всякого патологического процесса следует давать только при учете остальных компонентов гемограммы. Увеличение числа эозинофилов при отсутствии ядерного сдвига — показатель неинфекционной природы эозинофилии. При заболеваниях, протекающих с нейтрофильно-эозинопенической реакцией (воспалительные и гнойно-септические процессы), появление эозинофилов на фоне лимфоцитоза и незначительного ядерного сдвига нейтрофилов является предвестником выздоровления. Сочетание гиперэозинофилии с лимфопенией и значительным ядерным сдвигом нейтрофилов наблюдается при инфекционно-аллергических заболеваниях (скарлатина, туберкулез, коллагенозы и др.). Индивидуальная оценка эозинофилии возможна лишь при правильном учете основного заболевания.

*Эозинопения и анэозинофилия* наблюдаются, почти как правило, при брюшном тифе, на высоте некоторых острых инфекций, в агональном состоянии. Прогностическое значение они имеют лишь в комплексе с другими компонентами гемограммы (с общим числом лейкоцитов и степенью ядерного сдвига).

Клиническое толкование *лимфоцитоза* зависит от того, по какому гематологическому типу протекает данное заболевание. При заболеваниях нейтрофильно-эозинопенической группы появление лимфоцитоза указывает на фазу выздоровления (постинфекционный лимфоцитоз). При хронических инфекциях (туберкулез, сифилис) лимфоцитоз также является благоприятным признаком. Относительный лимфоцитоз при нейтропенических инфекциях (брюшном тифе, вирусном гриппе, кори и др.) — симптом нормального течения инфекции, указывающий на отсутствие в данный

момент осложнений (менингита, пневмонии, перитонита и др.), при появлении которых лимфоцитоз сменяется лимфопенией. Лимфоцитоз при агранулоцитозе или лимфатической лейкомоидной реакции является неблагоприятным признаком, свидетельствующим о снижении микрофагоцитарной функции организма вследствие истощения гранулопоэза. Однако в указанных случаях необходимо разграничивать относительный лимфоцитоз от абсолютного, особенно при отклонениях от нормы общего количества лейкоцитов. Так, например, 60% лимфоцитов при общем количестве лейкоцитов 2000 составляет 1200 в 1 мм<sup>3</sup>, а те же 60% при 12 000 лейкоцитов равны 7200. Если в первом случае картина крови характерна для агранулоцитоза, то во втором — абсолютный лимфоцитоз свидетельствует о разделении лимфаденоидной ткани, что наблюдается, например, при лимфатической лейкомоидной реакции или хроническом лимфолейкозе.

Лимфоцитоз встречается также при некоторых эндокринопатиях (тиреотоксикозе, микседеме, аддисоновой болезни, гипопункции яичников), бронхиальной астме и неврастении; во время менструаций; при длительном применении фтивазида; при одностороннем углеводистом питании.

*Лимфопения* наблюдается при воспалительных и гнойно-септических заболеваниях, некоторых тяжелых инфекциях, лимфогранулематозе и в прогностическом отношении является неблагоприятным симптомом. Резко выраженная лимфопения в сочетании с абсолютной нейтропенией развивается при воздействии на организм ионизирующей радиации (лучевая болезнь).

*Моноцитоз* наблюдается при острых инфекционных заболеваниях: ветряной оспе, краснухе, кори, гриппе, дифтерии, осложненных формах скарлатины, сыпном тифе и особенно инфекционном мононуклеозе, при котором количество моноцитов иногда может достигать до 50%.

При хронических инфекциях, таких, как малярия, бруцеллез, висцеральный лейшманиоз и туберкулез, моноцитоз держится продолжительное время (иногда в течение нескольких месяцев) как показатель активной реакции ретикуло-гистоцитарной системы. При этом моноцитоз, связанный с туберкулезным процессом, часто сочетается с выраженным формированием эпителиоидных бугорков во внутренних органах (гематогенно-диссеминированные формы туберкулеза). Появление его соответствует фазе гематогенной диссеминации. При затихании туберкулезного процесса моноцитоз исчезает и вновь появляется при новой волне обсеменения. Однако в этих случаях следует иметь в виду

возможность появления моноцитоза при наличии повышенной чувствительности к ПАСКу.

Количество моноцитов может быть увеличено при злокачественных опухолях, лимфогранулематозе, гепато-лиенальном синдроме Банти, кандидомикозе, эндокардитах, особенно при тяжелом септическом эндокардите. В последнем случае моноциты двоякого генеза: костномозгового (за счет повышенной реакции ретикуло-гистоцитарной системы) и тканевого, вследствие эндотелиоза со свойственной ему повышенной десквамацией капиллярного эндотелия (так называемый гистио-моноцитоз).

*Моноцитопения* наблюдается при тяжелых септических процессах, брюшном тифе и других инфекционных заболеваниях.

*Базофилия.* Относительно роли базофилов в патологии до сих пор известно еще чрезвычайно мало. Увеличение количества базофилов свыше 1% встречается главным образом при таких заболеваниях, как лимфогранулематоз, полицитемия, гемофилия, а также при гипофункции щитовидной железы. Особенно важное диагностическое значение приобретает базофилия при хроническом миелолейкозе (эозинофильно-базофильная ассоциация), когда количество базофилов может достигать 5—7% и выше.

**Дегенеративные изменения лейкоцитов.** Термин «дегенеративные изменения лейкоцитов» — сборное понятие, объединяющее целый ряд разнообразных изменений клеток: токсическую зернистость нейтрофилов, вакуолизацию цитоплазмы, наличие в лейкоцитах различных включений, дегенеративные изменения в ядре (пикноз и кариолизис), повышенный лейколиз и т. п.

Каково клиническое значение дегенеративных изменений в клетках?

Во-первых, эти изменения (особенно токсическая зернистость) являются весьма чувствительным показателем наличия в организме патологического процесса. Они нередко возникают при отсутствии ядерного сдвига и зачастую сохраняются продолжительное время после клинического выздоровления.

Во-вторых, патологическая зернистость представляет ценный дифференциально-диагностический признак при отличии ряда заболеваний, не дающих этой зернистости (малярия, брюшной тиф и др.), от сепсиса, протекающего с патологической зернистостью лейкоцитов; туберкулеза легких, обычно не дающего выраженной токсической зернистости, от воспалительно-гнойных заболеваний легких, при которых она отчетливо выражена; раковой опухоли от воспалительного процесса. Особенно велико значение этой зернистости при «остром животе», например при

гангренозном аппендиците, протекающем иногда с небольшой температурой и нередко без лейкоцитоза.

Наличие токсической зернистости является ранним признаком лучевой болезни и дифференциально-диагностическим критерием между лейкомоидными реакциями и лейкозом, обычно не сопровождающимся патологической зернистостью.

Природа патологической зернистости до сих пор не установлена. Большинство авторов связывают ее с изменением коллоидно-химической структуры белков цитоплазмы. Однако, как указывает Н. А. Шмелев, этой концепции противоречит тот факт, что у больных с остро развивающейся интоксикацией патологической зернистости в нейтрофилах не наблюдается. Так, при остром перитоните, даже с летальным исходом, в крови может не быть нейтрофилов с патологической зернистостью, хотя при этом заболевании имеется огромная площадь для всасывания токсинов и соприкосновения их с циркулирующими нейтрофилами. При крупозной пневмонии, сопровождающейся обычно наиболее резкими изменениями зернистости в нейтрофилах, эти изменения появляются только к моменту кризиса, а не в первые дни болезни, когда интоксикация наиболее выражена. По-видимому, патологическая зернистость имеет иной патогенез, чем ядерный сдвиг. Если последний возникает в начале развития инфекционно-воспалительного процесса, то появление патологической зернистости обычно указывает на значительную давность воспалительных явлений. Ведь не случайно параллелизм между ядерным сдвигом нейтрофилов и патологической зернистостью выявлен лишь в 50% случаев. Следовательно, определение патологической зернистости не дублирует, а дополняет показатели ядерного сдвига в оценке динамики патологического процесса.

Своеобразной формой дегенеративных изменений в клетках является феномен красной волчанки, сущность которого сводится к токсической дегенерации ядерного вещества и последующему высвобождению его из клеток в виде отдельных шаровидных образований. Последние фагоцитируются неповрежденными лейкоцитами, так называемыми «волчаночными клетками». Это обычные гранулоциты (реже мононуклеары), содержащие в цитоплазме аморфное гомогенное включение, окрашенное в пурпурный цвет и оттесняющее ядро к периферии клетки (рис. 73).

Указанные образования нередко обнаруживаются в свободном виде или в окружении розеткообразных скоплений лейкоцитов. Подобное сочетание «телец красной волчанки», розеткообразных скоплений лейкоцитов вокруг них и типичных «волчаночных

клеток» составляет характерную «триаду Хазерика». Однако наибольшую ценность в диагностике диссеминированной красной волчанки представляют «волчаночные клетки», частота обнаружения которых колеблется, по данным разных авторов, от 50 до 100%, значительно возрастая при повторных исследованиях крови. К сожалению, «волчаночные клетки» могут отсутствовать не только в ранних стадиях заболевания, но и в периоде ремиссии, а также после применения кортикостероидных гормонов.

**Лейкемоидные реакции.** В эту группу входят реактивные изменения крови, возникающие при весьма разнообразных заболеваниях и характеризующиеся появлением в периферической крови незрелых элементов. Уже сам термин «лейкемоидная» реакция до некоторой степени указывает на смысловое значение этих состояний. Первая часть его («лейкем») отражает общие с лейкозом гематологические признаки, а вторая часть («оидные») говорит лишь о внешнем сходстве с лейкозами.

Лейкемоидные сдвиги являются отражением своеобразной реакции организма при самых различных заболеваниях. Лишь в исключительных случаях развитие их связано со спецификой возбудителя (инфекционный мононуклеоз, малосимптомный инфекционный лимфоцитоз).

Существуют два типа лейкемоидных реакций: миелоидный и лимфатический.

Лейкемоидные реакции миелоидного типа наблюдаются в следующих случаях: 1) при различных инфекциях (сепсис, гнойные процессы, туберкулез, дизентерия и т. д.); 2) при ионизирующей радиации; 3) при шоковых состояниях; 4) при экзогенных и эндогенных интоксикациях (сульфаниламиды, бигумаль, угарный газ, уремическая и печеночная кома); 5) при гемолитических кризах и острых кровопотерях; 6) при метастазах рака в костный мозг.

По картине крови миелоидные реакции чаще всего напоминают хронический миелолейкоз. Значительно реже наблюдаются лейкемоидные реакции миелобластического типа, симулирующие клинику острого лейкоза. Основными критериями дифференциальной диагностики миелоидных реакций с миелолейкозами являются: наличие в большинстве случаев связи с основным заболеванием, обусловившим реакцию; отсутствие, за редким исключением, резкого ядерного сдвига (до «бластных» форм) как в лейкограмме, так и в миелограмме, а также отсутствие «лейкемического зияния», свойственного острому лейкозу, и эозинофильно-базофильной ассоциации, патогномоничной для хрони-

ческого миелолейкоза; как правило, незначительная степень анемии, в то время как при остром лейкозе она резко выражена (исключение составляют миелокарцинозы, часто проявляющиеся миелонидной реакцией в сочетании с выраженной анемией); наличие токсической зернистости лейкоцитов и, наконец, обратимость реакции при устранении вызвавшей ее причины. Лейкемоидная реакция лимфатического типа наблюдается при детских инфекциях (краснуха, коклюш, скарлатина, ветряная оспа), туберкулезе, инфекционном мононуклеозе и малосимптомном инфекционном лимфоцитозе.

Малосимптомный инфекционный лимфоцитоз представляет собой, по-видимому, вирусное заболевание (хотя этиология его окончательно еще не установлена), в основе которого лежит гиперплазия лимфоидной и отчасти ретикулогистоцитарной ткани. Заболевание встречается преимущественно в детском возрасте (до 10 лет) и характеризуется выраженной контагиозностью.

Клинически проявляется гриппоподобными симптомами (лихорадка, фарингит, общая слабость), иногда болями в животе, артралгией, но чаще всего протекает бессимптомно. Наиболее характерным симптомом заболевания является выраженный лейкоцитоз (30 000 и выше) за счет абсолютного лимфоцитоза (80—90%). Иногда в лейкограмме отмечается умеренная гиперэозинофилия и наличие единичных лимфоидно-ретикулярных клеток. В отличие от хронического лимфолейкоза, при данном заболевании отсутствуют незрелые клеточные элементы лимфатического ряда (пролимфоциты, лимфобласты, тельца Боткина — Гумпрехта), анемия, а также — увеличение лимфоузлов и селезенки.

Течение и прогноз болезни благоприятны. Нормализация картины крови наступает в течение четырех-шести недель.

В клинике нередко возникают затруднения при дифференциации лимфатических реакций, с одной стороны, от хронического лимфолейкоза, а с другой — от острого микрогемоцитобластоза. Эти вопросы освещены нами в соответствующем разделе (см. «Лейкозы»). Следует только отметить, что для окончательного выяснения диагноза в этих случаях большое значение имеет учет клинической картины в целом и результаты цитологического исследования пунктата костного мозга и лимфатических узлов.

### **Клиническая оценка количественных изменений кровяных пластинок**

Изменение числа тромбоцитов наблюдается в виде гипертромбоцитоза и тромбоцитопении.

Гипертромбоцитоз может быть при миелопролиферативных процессах (хроническом миелолейкозе, полицитемии, остеомиелосклерозе), геморрагической тромбоцитемии, злокачественных

новообразованиях (особенно при раке легкого и поджелудочной железы), гнойных процессах, лимфогранулематозе, активных формах легочного туберкулеза, после обильных кровопотерь, спленэктомии, при оперативных вмешательствах, травмах, асфиксии, в последние дни беременности и т. д.

Уменьшение числа тромбоцитов встречается при болезни Верльгофа и так называемых симптоматических тромбоцитопениях.

В эту группу входят:

1) заболевание системы крови: острый лейкоз, гипопластическая анемия и геморрагическая алейкия, лучевая болезнь, гемолитическая болезнь новорожденных, геморрагический васкулит типа ригрига fulminans, метастазы рака в костный мозг; 2) спленопатии, протекающие с гемоцитопеническим синдромом: гепатолиенальный синдром Банти, тромбофлебитическая спленомегалия, болезнь Гоше и др.; 3) различные инфекции: корь, вирусный грипп, брюшной тиф, сепсис (в частности, подострый септический эндокардит), милиарный туберкулез и др.; 4) некоторые внутренние заболевания: коллагенозы (узелковый периартериит, диссеминированная красная волчанка, синдром Фелти), хронический нефрит, алиментарная дистрофия, тяжелые формы скорбута; 5) медикаментозные тромбоцитопении (сульфаниламиды, хинин, новарсенол, барбитураты, стрептомицин и др.).

Уменьшение количества тромбоцитов может наблюдаться также у стариков, при применении печеночных препаратов, в предменструальном периоде и в первые дни менструации.

При оценке изменений со стороны кровяных пластинок необходимо учитывать не только их количество, но и функционально-морфологические особенности, поскольку нет параллелизма между количественными и качественными изменениями тромбоцитов. Нередко явления геморрагического диатеза отсутствуют, несмотря на резкую тромбоцитопению, тогда как в других случаях они возникают при нормальном или даже повышенном количестве тромбоцитов (тромбастения, геморрагическая тромбоцитемия). Поэтому при оценке количественных изменений тромбоцитов и геморрагических проявлений важно учитывать различные геморрагические тесты (проницаемость сосудов, длительность кровотечения и особенно состояние ретракции кровяного сгустка).

## Реакция оседания эритроцитов (РОЭ)

В настоящее время нет единой теории механизма РОЭ. Известно, что на скорость оседания эритроцитов влияют различные физические, физико-химические и биологические факторы.

Согласно господствовавшей в течение длительного времени электрохимической теории считали, что при воспалительных и деструктивных процессах в кровь поступают крупнодисперсные фракции белка, обладающие положительным зарядом, которые нейтрализуют отрицательный заряд эритроцитов, вследствие чего последние приобретают способность собираться в агломераты и быстрее оседают. Последующими исследованиями установлено, что соединение белковых частиц с эритроцитами объясняется не электростатическим взаимодействием, а так называемыми адсорбционными явлениями в крови (П. А. Подрабинек). По-видимому, эритроциты, обладая свободной поверхностной энергией, адсорбируют из плазмы белковые частицы, образуя агломераты, что в конечном итоге ведет к ускорению оседания. Исследования белков крови методом электрофореза с несомненностью подтвердили влияние белковых фракций на скорость оседания эритроцитов, в частности ускоряющее воздействие  $\gamma$ -глобулинов и фибриногена.

С указанных позиций в настоящее время расценивается ускорение РОЭ при беременности, при применении различных белковых препаратов (туберкулина, сывороток, вакцин) и переливаниях крови, под влиянием различных физиотерапевтических процедур и при резкой перемене пищевого режима (обильная белковая пища).

Особенно резкое ускорение РОЭ наблюдается при воспалительно-гнойных процессах, коллагенозах, включая ревматизм, инфаркте миокарда, злокачественных новообразованиях, миеломной болезни и некоторых других заболеваниях.

Однако в основе ускорения РОЭ лежат не только сдвиги в белковых фракциях, но и ряд других факторов, в частности уменьшение количества эритроцитов (при выраженных анемиях), повышение остаточного азота крови (при почечной недостаточности), тироксина (тяжелые формы тиреотоксикоза) и др.

В настоящее время изучены факторы, замедляющие РОЭ. К ним относятся:

1) уменьшение общего количества белка крови (алиментарная и раневая дистрофии, истощающие болезни в терминальном периоде);



2) увеличение содержания в крови  $\text{CO}_2$  (сердечная декомпенсация);

3) увеличение количества эритроцитов (эритремия);

4) увеличение содержания желчных кислот (механическая и паренхиматозная желтухи);

5) длительные приемы некоторых лекарственных препаратов (кальций, диуретические средства, люминал, аспирин).

Замедление скорости оседания эритроцитов наблюдается также в агональном состоянии.

Таким образом, центральную роль в механизме РОЭ играют процессы адсорбции (адсорбционная теория) при участии различных физико-химических факторов.

Оригинальной точки зрения в отношении механизма РОЭ придерживается Г. И. Бурчинский. Он рассматривает кровь как сложную дисперсную среду, в которой различные вещества (белки плазмы, соли и некоторые органические соединения) находятся в сложном взаимодействии как между собой, так и с эритроцитами. В связи с этим механизм РОЭ автор сводит к своеобразной форме оседания суспензий.

Различные точки зрения на механизм РОЭ не меняют общего представления о том, что скорость оседания эритроцитов определяется не только соотношением белков плазмы, но и всей совокупностью физико-химических свойств крови. Лишь в этой связи и следует давать клиническую оценку реакции оседания эритроцитов.

Сказанное можно подтвердить несколькими клиническими примерами.

I. Больной с недостаточностью кровообращения, развившейся на почве рецидивирующего ревмокардита и митрального порока сердца. РОЭ — 2 мм в час. В таких случаях оседание эритроцитов определяется взаимоотношением двух факторов: с одной стороны, наличием воспалительного процесса (эндомиокардита), ведущего к ускорению РОЭ, а с другой — состоянием кровообращения, недостаточность которого приводит к нарушению в организме газового обмена с развитием ацидоза, что в свою очередь оказывает тормозящее влияние на скорость оседания эритроцитов. Если второй фактор превышает ускоряющее влияние воспалительного процесса, то РОЭ бывает замедленной. В процессе лечения, по мере улучшения деятельности сердечно-сосудистой системы и восстановления компенсации, устраняется тормозящее влияние  $\text{CO}_2$  и РОЭ вновь ускоряется.

II. При болезни Боткина оседание эритроцитов замедлено

вследствие накопления в крови желчных кислот. Ускорение РОЭ в этих случаях может быть обусловлено либо поступлением в кровь продуктов некроза и распада печеночной клетки (при развивающейся острой дистрофии печени), либо возникновением воспалительного процесса в желчных путях. Особую диагностическую ценность представляет ускорение РОЭ в первом случае, являясь ранним симптомом токсической дистрофии печени.

III. При алиментарной дистрофии имеет место гипопротейнемия с преобладанием низкомолекулярных альбуминов, вследствие чего РОЭ замедлена. В связи с этим присоединение воспалительного процесса (пневмония, туберкулез, перитонит и др.) обычно не отражается на показателях реакции.

Необходимо подчеркнуть, что полного параллелизма между РОЭ, количеством лейкоцитов в крови и ядерным сдвигом нейтрофилов не существует. Если, например, имеется благоприятно заканчивающийся воспалительный процесс без повышения температуры, то в этих случаях оседание эритроцитов обычно ускорено, в то время как лейкоцитарная формула может быть нормальной. С этой точки зрения острая инфекция или обострение хронического процесса получают лучшее отражение в гемограмме, тогда как хронические, подчас скрыто протекающие, инфекции легче обнаруживаются на основании изменений РОЭ, так как лейкоцитарная реакция отражает токсическое раздражение, а РОЭ — процессы всасывания. Следовательно, лейкограмма и РОЭ в известной мере дополняют друг друга.

Отражая весьма многие причины возникновения и являясь неспецифической, РОЭ в то же время оказывает значительную помощь в определении прогноза заболевания и при оценке общего состояния больного.

#### **Значение методических условий лабораторного анализа в клинической оценке гемограммы**

Правильная оценка результатов клинического исследования крови во многом зависит от самой методики лабораторного анализа. Всякие технические неточности подсчета, несомненно, снижают ценность полученных результатов.

Количественные изменения эритроцитов, лейкоцитов и других компонентов лейкоцитарной формулы даже в нормальных условиях зависят не только от различных физиологических влияний в организме (возраста, пола, функционального состояния — покой, движения и т. д.), но и от технических неточностей подсчета.

Средняя ошибка при подсчете лейкоцитов в камере составляет  $\pm 7-10\%$ , а эритроцитов — 400 000 (В. Е. Предтеченский, Н. А. Шмелев, И. Тодоров и др.). Поэтому норма лейкоцитов по Шиллингу (6000—8000) далеко не охватывает возможных пределов их физиологических колебаний, которые должны быть приняты за 5000—9000.

Некоторые авторы считают допустимым нижней норму лейкоцитов до 4000.

Для получения удовлетворительных результатов исследования лейкоцитарной формулы необходимо подсчитывать не менее 200 клеточных элементов, так как даже при таком количестве возможна ошибка вследствие неравномерного распределения лейкоцитов в мазке крови. Шиллинг допускает при подсчете лейкоцитов до 100 ошибку в пределах 5% в ту и другую сторону; при подсчете до 200 клеток последняя снижается до 3%. Учитывая количественные колебания клеток крови как в физиологических условиях, так и по техническим погрешностям лабораторного исследования, в настоящее время принято считать верхним пределом нормы для эозинофилов 6% (вместо 4%), моноцитов 10% (вместо 6%) и лимфоцитов 40% (вместо 30%). Только при количестве, превышающем эти цифры, можно говорить об эозинофилии, моноцитозе и лимфоцитозе. Во избежание диагностических ошибок, клиницист, помимо всего, обязан знать предел точности применяемого метода. Приведем два примера. Оценка пробы Торна как косвенного показателя функционального состояния коры надпочечников, по исчислению процентных колебаний эозинофилов с переводом их на абсолютные цифры, не оправдала себя, так как процент ошибок при подсчете эозинофилов оказался высоким. Поэтому при проведении указанной пробы рекомендуется пользоваться количественным подсчетом эозинофилов в счетной камере (метод Дунгера). Подобным образом нередко к ложным выводам приводят показатели баночной пробы Вальдмана, ибо результаты определения процентных величин моноцитов до и после баночной пробы часто зависят от неточности самого метода подсчета.

Подсчет лейкоцитарной формулы должен проводиться по определенной методике, необходимость которой диктуется тем, что при нанесении мазка крови на предметное стекло различные виды лейкоцитов распределяются неравномерно: более крупные формы (моноциты, нейтрофилы) располагаются по периферии — вдоль верхнего и нижнего края мазка, а более мелкие (лимфоциты) — преобладают в центре. Неполная равномерность отмечает-

ся в начале и конце мазка. Во избежание при подсчете лейкоцитов ошибки, связанной с указанной неравномерностью, принято подсчитывать четыре краевых квадрата по способу меандра<sup>1</sup> в четырех различных местах мазка (в начале и в конце его). Предложены также и другие методы подсчета лейкоцитов.

При оценке содержания гемоглобина необходимо учитывать сроки разведения крови в гемометре от момента взятия ее. Обычно максимальное окрашивание раствора достигается через 5—10 минут. При более раннем колориметрировании цифры гемоглобина получаются заниженными.

В клинике известны некоторые условия, связанные с методикой постановки РОЭ, выполнение которых требует предельной точности во всех деталях (Г. И. Бурчинский). Недоучет их может привести к ошибочным результатам исследования. Например:

1. Недостаточная глубина укола иглой Франка приводит к тому, что кровь из пальца приходится выжимать с усилием, вследствие чего наблюдается травматизация капилляров и перемешивание крови с лимфой, имеющей иную дисперсность белков. Это отрицательно отражается на результатах исследования. Поэтому при поверхностном уколе лучше сделать рядом второй, более глубокий (2—3 мм в зависимости от толщины кожи).

2. Недостаточное перемешивание крови с лимоннокислым натрием приводит к задержке оседания эритроцитов, в то время как интенсивное встряхивание меланжера с кровью ускоряет РОЭ. Поэтому перемешивание крови с цитратом натрия следует производить насыщением смеси в меланжер строго определенное число раз (3 раза). При постановке РОЭ штатив с пипетками нельзя переносить с одного места на другое. Поэтому РОЭ желательно проводить на месте взятия крови у больного.

3. Капилляры с оседающей кровью должны стоять строго вертикально. Наклон их даже в 5° ускоряет РОЭ почти вдвое.

4. Скорость оседания эритроцитов зависит от окружающей температуры: значительное повышение температуры ведет к ускорению, а понижение — к замедлению РОЭ (при этом обычные колебания комнатной температуры — 15—25° — заметного влияния на величину РОЭ не оказывают). С этим приходится считаться, поскольку температура в лаборатории зимой бывает обычно ниже 15°, а в летнее время в местах с жарким климатом — выше 30°.

---

<sup>1</sup> По названию исторической реки Меандр в Малой Азии, текущей зигзагообразно.



Действительный член АМН СССР  
М. И. Аринкин (1876—1948).

В заключение следует отметить, что стандартная оценка картины крови не должна иметь места, поскольку лейкограмма является лишь приближенным отображением патологического процесса. Поэтому диагностическое значение она приобретает только в конкретной связи с клинической симптоматологией при условии динамического контроля за составом крови и тщательного соблюдения методических условий лабораторного анализа. Изучение гематологических сдвигов, несомненно, способствует объективной оценке течения заболевания и эффективности применяемого лечения.

## **ПУНКЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА**

Метод стеральной пункции, предложенный в 1927 г. М. И. Аринкиным, определил значительные успехи и прогресс клинической гематологии.

Объем фактических данных, полученных методом стеральной пункции, свидетельствует о широких перспективах диагностического значения этого метода. Участие костного мозга, как одного из активных звеньев ретикуло-эндотелиальной системы, в межклеточном обмене и иммунобиологических процессах организма дало повод использовать его не только для цитологических исследований, но и для изучения сложных обменных функций. В настоящее время в диагностике широко применяют методы паразитологических и бактериологических исследований пунктатов костного мозга при ряде паразитарных и инфекционных заболеваний.

Роль костного мозга в метаболизме железа послужила основанием для применения стеральной пункции с целью цитохимической диагностики гемохроматоза (рис. 74, 75, 76).

## Клиническое толкование миелограммы

Цитологическое исследование костного мозга имеет огромное значение прежде всего в диагностике заболеваний кроветворной системы. С введением в практику внутригрудной пункции стали доступны диагностике атипичные варианты лейкозов, которые вследствие стертости клинических признаков в большинстве случаев прижизненно не диагностировались. Это касается микрогенеративного варианта острого лейкопенического лейкоза, симулирующего агранулоцитоз, а также эритромиелоза при дифференциации его с метастазами рака в костный мозг и особенно — с острой гемолитической анемией, обусловленной преимущественно внутрисосудистым гемолизом. В отличие от нее, для эритромиелоза характерна, помимо эритробластоза, различная степень гемоцитобластной метаплазии, на основании которой определяется патогенетическая сущность этого процесса как лейкоза.

На основании исследования костного мозга стало возможным дифференцирование ранних стадий острого лейкоза от лейкоэмбриональных миелобластических реакций. В то время как для первых характерны резкие нарушения процессов созревания лейкоцитов (гемоцитобластная метаплазия) и выраженное угнетение эритро- и тромбоцитопоэза, не исчезающие даже в периоде клинической ремиссии, при лейкоэмбриональных реакциях созревание элементов белой крови изменено нерезко и нет той степени «омоложения» костного мозга, как при острых лейкозах.

Особую диагностическую ценность приобретает исследование стернального пунктата при хронических алейкемических лейкозах (рис. 77, 78), в особенности при алейкемическом лимфолейкозе, когда только наличие увеличенных лимфатических узлов, без соответствующих изменений периферической крови, не позволяет дифференцировать данное заболевание от лимфогранулематоза, лимфо (ретикуло) - саркоматоза, туберкулезного лимфаденита и др.



Рис. 75. Пунктат костного мозга при гемохроматозе (иммерсия). Свободное внеклеточное расположение гемосидерина.

В клинике нередко возникают затруднения при дифференциации хронического лимфолейкоза (в случаях преимущественной его локализации в костном мозгу) с лимфатической реакцией. Главным отличием пунктатов костного мозга при лимфолейкозах является выраженная гиперплазия лимфаденоидной ткани за счет пролимфоцитов и лимфобластов (до 60—90% клеточного состава пунктата) на фоне резкого сужения миелоидного ростка. При лимфатической же реакции количество лимфоидных элементов в пунктате не превышает 20—30% и представлено главным образом зрелыми лимфоцитами и незначительным количеством пролимфоцитов. Иначе говоря, для разграничения хронического лимфолейкоза от лимфатической реакции опорными признаками служат: состояние миелоидного ростка и количественное соотношение различных категорий лимфоидных клеток (лимфоцитов, пролимфоцитов и лимфобластов).

Метод внутривенной пункции дает возможность диагностировать стертые формы аддисон-бирмеровской анемии и своевременно дифференцировать их от симптоматических форм пернициозных анемий, сопутствующих, например, метастазам рака в костный мозг, эритромиелозам и т. п. В отличие от «классической» пернициозной анемии (рис. 79) в этих случаях отмечается более стертая эмбрионализация костного мозга с наличием в нем метастазов злокачественной опухоли (см. рис. 17) или в сочетании с гемцитобластной метаплазией.

На основании современных исследований костного мозга было установлено, что патогенез тромбоцитопении при болезни Верльгофа связан не с уменьшением мегакариоцитов костного мозга, а в основном — с функциональным угнетением тромбоцитопоэза. Это дало возможность отличать истинную тромбоцитопеническую пурпуру от геморрагической формы гипопластической анемии с характерной для нее мегакариоцитопенией.

Клинико-гематологическая характеристика с учетом данных прижизненного исследования стернального пунктата устанавливает определенную закономерность в развитии гипопластического состояния кроветворения, что свидетельствует о многообразии клинических и морфологических проявлений его. На основании собственных наблюдений и данных других авторов (И. А. Кассирский, Е. А. Кост, М. С. Дульцин, Ф. Э. Файнштейн) можно выделить следующие варианты гипопластических состояний кроветворения:

I — «чистый» агранулоцитоз, или гранулоцитопения. Речь идет о панмиелопарезе, но вследствие короткого течения и быст-

рой обратимости патологического процесса, а главное — благодаря значительным срокам жизнедеятельности эритроцита в этом варианте отсутствует фаза подавления эритропоэза в периферической крови;

II — те же морфологические изменения в костномозговом пунктате, но в силу затяжного течения процесса перерастающие в гипопластическую анемию;

III — парциальная гипопластическая анемия. При этой форме, в отличие от других, преобладающим является поражение эритроидного ростка, характеризующееся с самого начала резким его сужением; как исключение возможна начальная эритробластическая гиперплазия (последняя форма до недавнего времени неправильно трактовалась как «ахрестическая» пернициозная анемия);

IV — парциальная мегакариоцитопения (или мегакариоцитоз), которая до сих пор ошибочно отождествляется с гипопластической формой болезни Верльгофа;

V — панмиелофтиз (полное опустошение активного костного мозга с замещением костномозговой ткани недействительной жировой тканью), клинически соответствующий апластической анемии или геморрагической алейкии.

Цитограмма костного мозга чрезвычайно специфична для различных ксантоматозов, к которым относятся болезнь Пик-Нимана, Гоше и др. В костном мозгу при этом обнаруживаются крупные ретикулярные клетки, имеющие ячеистый вид или ячеисто-слистую структуру — клетки Гоше (см. рис. 66, 67).

Пункция костного мозга имеет большое значение в диагностике опухолевых поражений костей (миеломная болезнь, метастазы рака в кости, эозинофильная гранулема, саркомы костей).

При миеломной болезни в пунктате костного мозга появляются так называемые миеломные клетки, которые морфологически напоминают плазматические клетки, отличаясь от них большим размером, эксцентрическим расположением ядра, содержащего небольшое ядрышко, и резко базофильной цитоплазмой (см. рис. 55). Существуют, правда, различные морфологические варианты миеломных клеток, но при этом они не утрачивают известного сходства между собой.

Цитологический диагноз метастазов рака в костный мозг ставится на основании наличия клеточных скоплений с атипизмом морфологической структуры (полиморфизм клеток и ядер, гигантские формы клеток и аномалии клеточного деления) как достоверного признака опухолевого роста (рис. 80, 81). Наряду



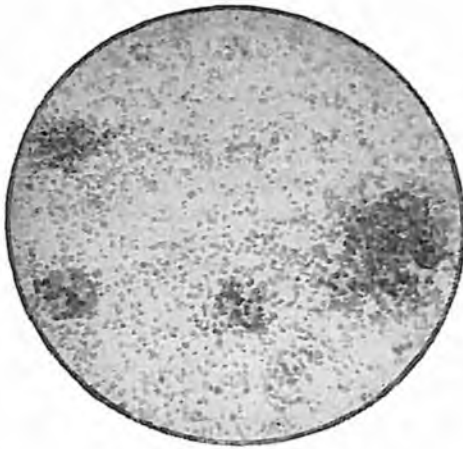


Рис. 80. Множественные метастатические поражения костного мозга раковой опухолью (сухая система).

с этим в литературе описан симптом ракового остеосклероза грудины, наблюдаемый при остеопластической форме метастазов рака (Г. А. Даштаянц). В этих случаях при пункции костного мозга отмечается затруднение проникновения иглы в костную ткань (рис. 82, 83), а пунктат отличается скудным содержанием атипических клеток.

Цитологическую диагностику при миелокарцинозе можно успешно использовать в следующих направлениях:

- 1) для ранней диагностики — в так называемом рентгенонегативном периоде;
- 2) при дифференциации миелокарциноза с другими поражениями костной системы (в частности, с миеломной болезнью), которая не всегда осуществима только на основании рентгенологического исследования;
- 3) для суждения о генерализации опухолевого процесса по кровеносному руслу при заведомо известном первичном очаге, что имеет практическое значение в отношении хирургической тактики и выбора метода лечения;
- 4) для косвенного выявления первичного очага опухоли (особенно при остеопластических карциномах), который вследствие малой величины нередко бывает замаскирован.

При эозинофильной гранулемы костей (болезнь Таратынова) в пунктате костного мозга (очаге поражения) обнаруживают ретикуло-эндотелиальные клетки и эозинофилы.

С помощью цитологического исследования костного мозга можно дифференцировать отдельные виды сарком, поражающих кости первично или вторично (пункция производится в очаг поражения), причем является доступным не только определение морфологического варианта саркомы, но и дифференциальная диагностика ее с другими процессами в костях (рак, гигантоклеточная опухоль).

Прижизненное исследование костного мозга позволило выявить закономерности его функциональной деятельности.



Рис. 82. Остеопластическая карцинома костного мозга. На сагитальном разрезе грудина имеет вид сплошной кости.

При применении новейших методик (парциальные миеелограммы, кривые созревания) стало возможным изучать состояние различных ростков костного мозга и их взаимоотношение, дополняя тем самым клиническое исследование периферической крови.

Сопоставляя данные исследования костного мозга и периферической крови при различных анемиях, Г. А. Алексеев приводит следующие типы костномозгового кроветворения: 1) реактивная гиперплазия эритробластической ткани с повышенным эритропоезом, совершающимся по нормобластическому типу; 2) гиперплазия эритробластической ткани с нарушенным эритропоезом по макронормобластическому или мегалобластическому типу; 3) арегенераторный костный мозг; 4) гипоплазия (аплазия) костного мозга.

На основании современных исследований установлено, что картина периферической крови не является зеркальным отражением функционального состояния кроветворного аппарата. Она зависит: 1) непосредственно от процессов деления и созревания клеточных элементов; 2) от деятельности костномозгового барьера и аппарата, регулирующего поступление костномозговых элементов в кровяное русло (фазы вымывания); 3) от потребности периферии; 4) от развития экстрамедуллярного гематопоеза.

При симптоматических изменениях крови (например, при различных инфекционных заболеваниях) миеелограмма выявляет определенную закономерность реакций костного мозга соответственно фазам течения инфекционного процесса. Изу-



Рис. 83. Срез грудины при остеопластической форме метастаза рака (микрофото).

чение стернального пунктата позволило установить, что одинаковая картина костного мозга может наблюдаться при заболеваниях, протекающих как с лейкоцитозом, так и с лейкопенией. В первом случае гиперпластический процесс не сопровождается нарушением цепи: деление — созревание — вымывание, тогда как во втором — речь идет также о гиперфункции костного мозга; но при наличии либо нарушения процессов созревания и вымывания клеточных элементов, либо чрезвычайно большого скопления лейкоцитов во внутренних органах.

Таким образом, если в одних случаях данные миелограммы оказываются решающими в диагностике заболевания, обнаруживая в костном мозгу специфические элементы патологического процесса (миеломная болезнь, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, метастазы рака в костный мозг, болезнь Гоше и пр.), то в других — изучение характера костномозгового кроветворения лишь дополняет клиническое исследование периферической крови. Поэтому излишнее увлечение диагностическими возможностями этого метода, как справедливо подчеркивает Е. А. Кост, может привести к такой же односторонности, какую можно встретить у авторов, придающих исчерпывающее диагностическое значение гемограммам.

#### **Диагностическое значение паразитологического и бактериологического исследований пунктатов костного мозга**

Особенности сосудистой сети костного мозга, способствующие замедленному току крови и благодаря этому задержке различных микроорганизмов, которые циркулируют в крови, наличие в нем ретикуло-эндотелиальных элементов, фагоцитирующих возбудителей болезни, специфическое поражение костного мозга при некоторых инфекциях и другие моменты явились предпосылкой для паразитологических и бактериологических исследований пунктатов костного мозга при ряде паразитарных и инфекционных заболеваний.

С введением в практику стеральной пункции стала возможным ранняя паразитологическая диагностика висцерального лейшманиоза, впервые предложенная И. А. Кассирским в 1931 г. Этим методом удастся диагностировать лейшманиоз в 95—100% случаев (5% случаев, остающихся иногда недиагностированными, по-видимому, следует относить за счет избирательного пора-

жения лейшманиями других звеньев ретикуло-эндотелиального аппарата). Быстроту и легкость поисков лейшманий в стернальном пунктате И. А. Кассирский сравнивает с таковой при исследовании малярийных плазмодий в толстой капле. Лейшмании обычно находят фагоцитированными в ретикуло-эндотелиальных элементах костного мозга и реже — в свободном виде.

Противоречивы литературные данные в отношении паразитологической диагностики малярии. Хотя и описаны случаи нахождения малярийных плазмодий в костном мозгу при отсутствии их в периферической крови, все же большинство авторов относятся отрицательно к диагностическим преимуществам стернального пунктата при малярии по следующим причинам: во-первых, содержание эндоглобулярных форм паразита в стернальном пунктате должно быть ниже, чем в периферической крови, так как в костном мозгу количество зрелых элементов красной крови (эритроцитов), являющихся объектом для внедрения паразитов малярии, значительно меньше, чем в периферической крови; во-вторых, нахождение плазмодий в костном мозгу затруднено вследствие изменения в нем морфологических особенностей их; в-третьих, в большинстве опубликованных сообщений за малярийные плазмодии, как оказалось, ошибочно принимали образования, ничего общего с ними не имеющие (дегенеративные тромбоциты, осколки различных клеточных элементов и т. п.). И, наконец, поскольку сравнительные контрольные исследования указывают на совпадение находок малярийных паразитов в периферической крови и костном мозгу, то из этих двух методов следует предпочесть как более простой и безобидный анализ толстой капли.

Костномозговую пункцию в настоящее время используют для бактериологической диагностики различных заболеваний, сопровождающихся бактериемией. Полученный пунктат костного мозга подвергают бактериоскопическому исследованию и посеву на питательные среды. На основании данного метода можно обнаружить в пунктате стрептококки, бруцеллы, брюшнотифозные и туберкулезные бациллы. Прижизненное исследование костного мозга по Циль-Нильсену может явиться методом ранней диагностики при остром туберкулезном сепсисе (Г. А. Даштаянц) (рис. 84).

Проведенные Ш. Х. Ходжаевым одновременные посевы периферической крови и пунктата костного мозга у больных бруцеллезом показали преимущество миелокультуры перед посевами крови, причем автор получил положительные миелокультуры не

только в остром периоде бруцеллеза, но и при затяжных и латентных формах его, когда посевы крови обычно дают отрицательный результат.

Наиболее широко в диагностике применяется бактериологическое исследование костномозгового пунктата при брюшном тифе.

Поводом для исследования миеликультуры при брюшном тифе являлись: патогистологические изменения костного мозга при этом заболевании в виде очагов некроза и скопления тифозных бацилл; клинические наблюдения случаев брюшного тифа, осложненного остеомиелитом, специфическая брюшнотифозная природа которого подтверждалась бактериологическим исследованием гноя; и, наконец, постоянство обнаружения брюшнотифозных бацилл в костном мозгу в экспериментальных условиях.

Приведенная в табл. 8 сравнительная частота выделения возбудителя брюшного тифа при одновременных посевах крови и костного мозга (по данным отечественных авторов) свидетельствует о том, что при одних и тех же условиях процент положительных посевов костномозгового пунктата был почти вдвое больше, чем посевы крови.

Таблица 8

Частота высеваемости брюшнотифозной палочки из крови и костного мозга

Автор	Количество исследуемых больных	% положительных посевов	
		гемокультура	миеликультура
Ицкович И. Д. . . . .	47	49	90
Русалимчик И. Я. и Юрлова А. П. . . . .	135	37	59
Булкина И. Г. . . . .	48	41,7	85,4
Тихонова И. А. . . . .	110	46,4	77
Бондарева Н. В. . . . .	68	36,8	63,2
Средние данные	408	42,2	75

Посевы костного мозга имеют особое преимущество в распознавании легких и атипичных форм брюшного тифа, не подтверждающихся обычными лабораторными исследованиями (посевы крови, фекалий, мочи, реакция Видаля), а также при исследовании больных в период снижения лихорадочной волны и в стадии реконвалесценции.

## Цитологическое исследование пунктатов лимфатических узлов, селезенки и печени

Пункция лимфатического узла характеризуется простотой и легкостью технического выполнения и в отличие от гистологических препаратов дает возможность изучать более тонкую структуру клеточных элементов.

Для правильного понимания цитограммы патологического процесса в лимфатическом узле необходимо знать нормальную картину пунктата, которая, по данным М. Г. Абрамова, состоит в основном из клеток лимфатического ряда (95—98%), главным образом пролимфоцитов и зрелых лимфоцитов; только 2—5% составляют клетки ретикулярной стромы.

*Цитограмма при туберкулезном лимфадените* определяется своеобразием стадийного течения туберкулезного процесса. В начальной фазе его отмечается лишь лимфаденоидная гиперплазия с незначительным увеличением числа ретикулярных клеток. Цитологическое исследование в этом периоде обычно не дает определенных результатов. Однако эта стадия туберкулезного лимфаденита быстро переходит в следующую — стадию крупноклеточной гиперплазии, или милиарного бугорка, которая характеризуется развитием туберкулезной гранулемы, состоящей из эпителиодных и гигантских клеток Лангханса. Первые обычно вытянутой формы, с овальным ядром, в котором неясно контурируется ядрышко. Клетки Лангханса больших размеров (иногда 120—150 мк в диаметре), с неясными контурами и серо-голубой цитоплазмой, по периферии которой кольцеобразно расположено большое число ядер (рис. 85).

В казеозной стадии лимфаденита цитологическая картина характеризуется наличием единичных лимфоцитов (или клеточных элементов бугорка) на фоне детрита. Однако нередко казеозный лимфаденит осложняется вторичной инфекцией, и тогда пунктат приобретает характер гнойного детрита с большим содержанием нейтрофилов.

Во всех случаях творожистого распада большое значение приобретает бактериоскопическое исследование пунктата по Циль-Нильсену, с помощью которого нередко удается выявить в нем туберкулезные палочки.

Таким образом, пункционная диагностика туберкулезного лимфаденита возможна лишь при наличии специфической гранулемы или творожистого распада.

*Цитограмма лимфогранулематоза*, как уже указывалось, дает наиболее убедительные данные во второй стадии заболевания при наличии клеточного полиморфизма и гигантских клеток Березовского — Штернберга. Последние встречаются в препарате в единичных экземплярах среди остальных клеточных элементов гранулемы. Поэтому исследование пунктата вначале надо проводить под малым увеличением.

В настоящее время установлены различные цитологические варианты лимфогранулематоза:

I — классический — с наличием гигантских клеток, эозинофилов и клеточного полиморфизма (рис. 86);

II — диффузная гиперплазия лимфаденоидной ткани с пролиферацией ретикулярных клеток (напоминает первую гиперпластическую стадию лимфогранулематоза);

III — отличается от предыдущего более значительной пролиферацией ретикулярных клеток;

IV — развивается резко выраженная пролиферация эндотелиальных клеток.

Последние два варианта обычно имитируют цитологическую картину ретикулосаркомы;

V вариант, выделенный А. И. Абрикосовым, характеризуется пролиферацией ретикуло-эндотелия с развитием альвеолярных структур, напоминающих солидный рак или эндотелиому. Диагностика его возможна при гистологическом исследовании;

VI — фиброзный, соответствующий третьей стадии лимфогранулематоза. Подобная фибропластическая трансформация лимфатических узлов особенно резко выступает в том случае, когда больной лимфогранулематозом подвергается рентгенотерапии.

*Цитограмма при лимфо(ретикуло)-саркоматозе* характеризуется однообразным клеточным составом, очень близким по своей морфологической структуре к лимфоидным элементам.

Различают две формы лимфосаркомы: крупноклеточную и мелкоклеточную. Клетки крупноклеточной лимфосаркомы по размерам превосходят обычные лимфоциты, отличаясь от них и своим строением. Ядро их мелкопетлистой структуры, окаймлено узким ободком голубой цитоплазмы и содержит большое количество нуклеол (рис. 87). При мелкоклеточной саркоме клеточные элементы соответствуют размерам обычных лимфоцитов, что крайне затрудняет дифференциальную диагностику между лимфосаркомой и хроническим лимфолейкозом (рис. 88). Диагностическую помощь в этих случаях может оказать стерильная пункция, при-

обретающая ведущее значение при постановке диагноза хронического лимфолейкоза, в отличие от лимфо (ретикуло)-саркоматоза, при котором изменения костного мозга неспецифичны или даже отсутствуют.

Клеточный состав при ретикулосаркоме представлен ретикулярными элементами различной величины, формы и морфологии, напоминающими лимфоидно-ретикулярные клетки. В ряде случаев ретикулосаркоматозные клетки чрезвычайно похожи на раковые метастазы. Цитологические сомнения обычно разрешаются биопсией с последующим гистологическим исследованием лимфоузла и динамическим наблюдением за больным в клинике.

*Цитологический диагноз метастаза рака в лимфоузел* ставится на основании клеточных скоплений, находящихся нередко в синцитиальной связи и характеризующихся выраженным полиморфизмом и атипизмом морфологической структуры. К сожалению, иногда встречаются огромные затруднения при дифференциальной диагностике метастаза рака и ретикулосаркомы, а также мелкоклеточного рака и лимфосаркомы. Поэтому диагноз метастаза рака не должен ставиться на основании изучения отдельных клеток, поскольку морфология раковых клеток чрезвычайно разнообразна и зависит от патологоанатомического типа опухоли и гистологической характеристики органа, пораженного раковой опухолью. Раковая клетка, взятая отдельно, напоминает нередко ретикулярную клетку.

Необходимо учитывать такие важные признаки малигнизации, как разнообразие величины клеток и ядер, многоядерность, наличие большого числа митозов и ядрышек, различную степень окрашиваемости клеток и т. п.

Следует подчеркнуть, что метод пункции лимфоузлов не лишен и ряда недостатков. Во-первых, он не дает возможности изучить структуру ткани, во-вторых, не исключается возможность попадания иглы в зону неизменной ткани и, в-третьих, пункция лимфатического узла в силу гидромеханических условий аспирации не дает полного качественного отражения процесса в клеточном составе. Поэтому для более успешного применения данного метода необходимо соблюдать ряд важных условий, в частности проведение повторных пункций в различных участках узла, сопоставление результатов цитологических изменений с данными биопсии и, наконец, более частое использование метода отпечатков лимфатических узлов (в тех случаях, когда производится биопсия). Как показали сравнительные исследования клеточного состава лимфатических узлов методом пункции и методом отпечат-



ков (Н. И. Никитина), последний имеет явное преимущество, так как более точно отражает патологический процесс в цитограмме.

В последнее время в клинической практике широкое применение находит пункция селезенки и печени. Пункция селезенки является ценным и подчас единственным методом диагностики туберкулезной спленомегалии, раннего амилоидоза внутренних органов, злокачественных опухолей различных органов левого подреберья, хронического алейкемического миелолейкоза и болезни Гоше (О. С. Сергель). Цитограмма пунктата нормальной селезенки напоминает цитограмму лимфатического узла (М. Г. Абрамов). Для туберкулезной спленомегалии считается характерным наличие элементов туберкулезной гранулемы или детрита (окрашивающегося по Романовскому в фиолетовый цвет), в котором при дополнительной окраске по Циль-Нильсену могут быть выявлены туберкулезные палочки. Специфические изменения в цитограмме селезенки обнаруживаются при опухолевом поражении ее (атипичные клетки), болезни Гоше (своеобразные клетки с эксцентрически расположенными ядрами и ячеисто-слоистой структурой цитоплазмы), а также при амилоидозе (наличие амилоида при специальной метахроматической окраске пунктата). С этой целью наибольшее распространение получила методика окраски препаратов метилвиолетом, разработанная О. Н. Голяницкой (обычная гистологическая методика, модифицированная применительно к окраске более тонких по сравнению с гистологическими срезами цитологических мазков). При этом амилоид имеет вид небольших розовых глыбок, расположенных на фоне окрашенных в фиолетовый цвет клеточных элементов.

В пунктате селезенки при алейкемической форме хронического миелолейкоза (а также при остеомиелосклерозе) преобладающими клеточными элементами являются клетки миелоидного ряда (миелоциты, эритробласты, мегакариоциты) как следствие миелоидной метаплазии органа.

Диагностическое значение пункции селезенки при спленомегалиях портального происхождения (спленомегалический цирроз печени, тромбоз флебитическая спленомегалия, гепато-лиенальный синдром Банти) невелико, так как в данном случае цитограмма селезенки мало чем отличается от нормальной спленогаммы. При этом пункцию селезенки применяют лишь для исключения других заболеваний, сопровождающихся спленомегалией.

Пункция печени оказывает несомненную диагностическую помощь при опухолевом поражении ее, жировой дистрофии печени,

гемохроматозе (рис. 89), амилоидозе и других более редко встречающихся формах поражения печени.

Под нашим наблюдением находился больной Р. с хроническим фибринозно-кавернозным туберкулезом легких. В клинической картине, помимо легочного заболевания, констатировалась резко увеличенная, плотная и безболезненная печень, выступающая из подреберья на 14 см, а также постоянные поносы с метеоризмом. Со стороны сердца без патологических изменений. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Анализ мочи: уд. вес — 1016, белка не обнаружено, осадок — без изменений.

Увеличенную и плотную печень, упорные поносы и сосудистую гипотонию мы считали симптомами амилоидного поражения печени, кишечника и надпочечников. Вместе с тем поносы могли быть следствием туберкулезного поражения кишечника, а увеличение печени у больных туберкулезом — результатом жировой дистрофии ее. С диагностической целью была применена пункция печени — в пунктате выявлены глыбки амилоида (рис. 90). Диагноз подтвержден на секции.

Повседневный опыт показывает, что в клинической практике возможны затруднения при дифференциации первичного и метастатического рака печени, а также первичного рака и цирроза печени, учитывая частое развитие раковой опухоли на фоне предшествующего цирроза печени. В этих случаях диагностические сомнения часто преодолимы лишь при применении пункционного метода. Если же пункция печени и другие методы исследования не позволяют поставить окончательный диагноз, допустима пункционная биопсия печени. Благодаря этому методу стало возможным уточнение различных форм поражения печени, в частности исходов острого гепатита (постгепатитный синдром, хронический гепатит, цирроз печени) и морфологических вариантов циррозов печени, разграничение затяжной формы болезни Боткина от обтурационной желтухи, контроль за динамикой

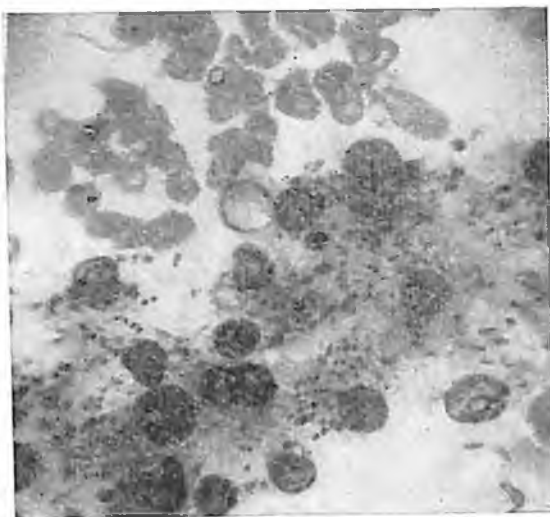


Рис. 89. Пунктат печени при гемохроматозе (иммерсия). Внутри- и внеклеточное скопление гемосидерина.

морфологических изменений при вирусном гепатите и эффективностью лечения. Диагностическая достоверность пункционной биопсии достигает 96% (Х. Х. Мансуров и Д. Г. Рудой) и совпадает с данными секционного исследования в 93% случаев (Ливи — Leevy).

В настоящее время отдают преимущество сочетанию лапароскопии с прицельной биопсией печени.

### Клиническое значение стеральной пункции в комплексе различных методов цитодиагностики

Сравнительная оценка различных методов цитодиагностики при комплексном их изучении показала, что каждый из них, взятый в отдельности, значительно ограничен рамками диагностических возможностей. Это зависит в основном от избирательного поражения отдельных органов при различных заболеваниях крови.

Поэтому один и тот же метод, являясь в одних случаях решающим диагностическим исследованием, в других — имеет лишь вспомогательное значение. В частности, широкие диагностические возможности стеральной пункции при заболеваниях собственно кроветворного аппарата значительно суживаются при спленопатиях, лимфогранулематозе и пр.

Пункция лимфатических узлов является основным методом цитологической диагностики большинства заболеваний лимфатического аппарата (особенно в сочетании с биопсией).

Различные методы цитологического исследования в известной мере дополняют друг друга, поскольку каждый из них имеет свои диагностические показания в зависимости от характера заболевания, технических преимуществ метода и возможных осложнений. И лишь в отдельных случаях необходимы комплексные цитологические исследования, благодаря которым удастся значительно расширить диагностические возможности морфологического метода и детально охарактеризовать кроветворение на различных стадиях течения болезни. В соответствии с этим при заболеваниях лимфатических узлов стеральная пункция рассматривается как дополнение к пункции лимфатических узлов. И только в редких случаях (алейкемический лимфолейкоз и ретикулез, инфекционный мононуклеоз и др.) возникающие цитологические сомнения разрешаются при дополнительном исследовании костного мозга. При наличии показаний к пункции селезенки ее следует произво-

дить только после предварительной стеральной пункции, так как нередко диагноз решается уже на основании миелограммы, предотвращая необходимость последующей, более сложной, пункции селезенки. Лишь в отдельных случаях оправдано применение последней как дополнение к внутригрудинной пункции. Обоснованием этого служат следующие доводы. Во-первых, костный мозг является главным органом кроветворения, в результате чего при заболеваниях собственно кроветворного аппарата в первую очередь изменяется его функциональное состояние. Во-вторых, имеется определенная гисто-функциональная связь костного мозга и селезенки (оба органа являются важными звеньями ретикуло-эндотелиальной системы, принимают активное участие в иммунобиологических процессах и межклеточном обмене организма, имеют одинаковые особенности сосудистой сети), вследствие чего при некоторых патологических процессах в указанных органах возникают однотипные морфологические изменения. Данное положение в известной мере подтверждается обнаружением при различных ретикуло-эндотелиозах одинаковых специфических изменений в обоих органах (клеток Березовского — Штернберга, Гоше, Ниман-Пика), а также успешным применением одной только костномозговой пункции с целью паразитологической и бактериологической диагностики заболеваний. Методика прижизненного исследования костного мозга, по сравнению с пункцией селезенки, более проста, легко выполнима и менее опасна.

Что касается пункции печени, то последняя показана при всякой гепатомегалии неясного генеза, если другие более безопасные методы исследования оказываются диагностически несостоятельными.

Наряду с широкими перспективами диагностического применения стеральной пункции, в настоящее время существенное значение придается и недостаткам ее как методу цитологического исследования. Дело в том, что стеральная пункция из-за значительной примеси крови в костномозговом пунктате, а также в силу гидромеханических условий аспирации не дает полного отражения количественных резервов кроветворения и истинных взаимоотношений в клеточном составе полученного пунктата, чему в значительной степени способствует неоднородность гистологического строения костномозговой ткани в норме и патологии. Это особенно касается элементов мегакариоцитарного аппарата и ретикуло-эндотелиальной стромы, показатели которых в миелограмме обычно занижены (Л. М. Мачульский и др.). Поэтому возможны диагностические затруднения, например, дифферен-

диагностическая значимость начальных форм хронического миелолейкоза и лейкоэмбриональной реакции миелоидного типа, болезни Верльгофа и геморрагического варианта гипопластической анемии, псевдоапластической формы ретикулеза и апластической анемии, протекающей на фоне ретикулярного костного мозга и т. п. Если разбавление пунктата кровью можно предотвратить исследованием минимальных количеств его (0,1—0,2 мм<sup>3</sup>), то сложнее вопрос об учете влияний, связанных с гидромеханическими особенностями аспирации и неоднородностью исследуемой ткани.

Правильная оценка цитоморфологического состояния костного мозга возможна при соблюдении следующих условий: 1) подсчета в пунктате общего количества миелокариоцитов; 2) изучение функции мегакариоцитарного аппарата одновременно на мазках и в счетной камере; 3) динамического исследования костномозгового кроветворения (в некоторых случаях допустима повторная пункция); 4) сопоставления результатов цитоморфологических исследований с данными трепанобиопсии и с клиникой в целом.

### Трепанобиопсия

В последнее время в гематологической практике все большее применение находит трепанобиопсия подвздошной кости, разработанная М. Г. Абрамовым и явившаяся существенным дополнением к стерильной пункции. Это связано с тем, что по изолированным клеточным элементам костномозгового пунктата не всегда удается определить характер патологического процесса и степень его распространения в кроветворной системе. Методика трепанобиопсии заключается в извлечении кусочков костномозговой ткани с помощью специальной иглы-троакара. Из полученного трепаната готовят гистологические препараты, окраска которых производится обычными методами (после декальцинации и заливки целлоидном или парафином срезы окрашиваются гематоксилин-эозином, по ван Гизону, Футу и др.). Одновременно с этим готовятся препараты — мазки из оставшегося костного мозга на стекле и в просвете иглы.

В норме костный мозг содержит в среднем 40—50% жира. В местах расположения жира хорошо различимы клеточные элементы ретикулярной стромы костного мозга. В остальных участках располагаются костномозговые элементы. В хорошо приготовленных препаратах четко дифференцируются клетки всех ростков костного мозга. Иногда можно обнаружить остеокласты и остеобласты, указывающие на рассасывание и новообразование

костной ткани. Однако это характерно, главным образом, для различных патологических процессов (системный остеомиелосклероз, остеобластическая карцинома костного мозга и др.).

Гистоморфология костного мозга при системной патологии кроветворения характеризуется клеточной гиперплазией с почти полным вытеснением «жирового депо». По клеточному составу полным вытеснением «жирового депо». По клеточному составу можно судить о характере патологического процесса. Для хронического миелолейкоза характерен полиморфный клеточный состав с наличием мегакариоцитов и гранулоцитов на различных стадиях их развития, а эритропоэз при этом редуцирован. При бластном кризе костный мозг почти полностью замещен жиром, а сохранившиеся клетки представлены недифференцированными элементами. Гиперплазия эритроидного ростка и обилие мегакариоцитов является отличительным признаком эритремии, хотя в анемической фазе ее, а также после терапии радиоактивным фосфором нередко выявляется миелофиброз. Хронический лимфолейкоз, алейкемический ретикулез и острый лейкоз характеризуются мономорфным составом клеток, более точная дифференциация которых оказывается возможной лишь при параллельном анализе цитологических препаратов. При этом в первом случае трепанобиопсия позволяет установить степень лимфоидной метаплазии костного мозга. Большую диагностическую ценность имеет этот метод при алейкемических ретикулезах, особенно на определенных этапах его, когда отсутствуют изменения в периферической крови и клиническая симптоматика.

Новый клинический метод позволил установить миелопролиферативную сущность эритремии, геморрагической тромбоцитозии, остеомиелосклероза и миелофиброза, которые в настоящее время рассматривают как морфологические варианты хронического лейкоза. Многие вопросы патоморфогенеза эритремии решаются только на основании результатов трепанобиопсии. Наряду с этим, прижизненное гистологическое исследование позволило установить три варианта морфологических изменений, наблюдаемых при хроническом миелолейкозе (М. Г. Абрамов): клеточную гиперплазию, миелофиброз и остеомиелосклероз с возможными переходными формами между ними, например сочетание миелофиброза с клеточной гиперплазией или различную степень остеосклероза при миелофиброзе. Как справедливо подчеркивает М. Г. Абрамов, только после введения в клинику метода трепанобиопсии определилось отношение алейкемического и сублейкемического миелолейкоза к миелофиброзу и остеомиелосклерозу. Отсюда становится понятной варибельность

гистоморфогенеза хронических лейкозов и взаимопереходы одной формы заболевания в другую (в частности, переход эритремии в остеомиелосклероз или «лейкемизация» последнего).

При гипо- и апластических анемиях этот метод помогает определить степень опустошения костного мозга, что важно для выбора терапевтической тактики и оценки прогноза. В этих случаях стерильная пункция подчас оказывается несостоятельной, поскольку в силу гнездного поражения костного мозга игла может попасть в очаг компенсаторного кроветворения.

Значительную диагностическую услугу оказывает гистологическое исследование при остеобластическом карцинозе костного мозга. По аналогии с системным остеомиелосклерозом микроскопическая картина здесь характеризуется в одних случаях как «раковый миелофиброз», в других — как «раковый остеосклероз». В первом случае межбалочные пространства в гистологических препаратах заполнены ретикулярно-фиброзной тканью. В тяжах фиброзной ткани можно видеть скопления раковых клеток. В случаях ракового остеомиелосклероза, помимо фиброзной трансформации костного мозга, отмечается новообразование костной ткани, заполняющей межбалочные пространства.

Таким образом, благодаря трепанобиопсии стала возможной прижизненная диагностика таких заболеваний, как псевдоапластическая форма острого лейкоза, остеомиелосклероз, алейкемический ретикулез, эритремия, остеобластическая форма миелокарциноза и др., при которых пункционный метод оказался несостоятельным.

Без трепанобиопсии подчас нельзя разрешить возникающие затруднения в дифференциальной диагностике между эритремией и эритремической стадией остеомиелосклероза, а также симптоматическими эритроцитозами, между апластической анемией и псевдоапластической формой ретикулеза, остеобластическим карциномом и первичным остеомиелосклерозом и т. д.

## **О ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ**

Хирургическая гематология включает два раздела: оперативное лечение больных в связи с заболеваниями системы крови и хирургические вмешательства у подобных больных по поводу различных других заболеваний. Первый раздел подробно освещен

в специальных разделах данного руководства. Сущность оперативного лечения гематологических заболеваний сводится к устранению гиперспленизма и портальной гипертензии. В первом случае речь идет об уточнении показаний и противопоказаний к спленэктомии. В настоящее время не вызывает сомнений высокая эффективность последней при врожденной микросфероцитарной гемолитической анемии, когда результаты спленэктомии являются поистине «триумфом хирургии» (П. А. Герцен). Этот метод получил также всеобщее признание при болезни Верльгофа. Вместе с тем подлежат дальнейшему изучению показания к спленэктомии при приобретенной гемолитической анемии, результаты которой менее постоянны, а также при иммунной форме гемолитической анемии и болезни Верльгофа, при которых до сих пор не обоснована тактика хирурга в выборе оптимального срока операции (Д. М. Гроздов). Вопрос о значении спленэктомии в комплексной терапии гипопластической анемии и болезни Гоше нельзя считать окончательно решенным. Указанная операция у таких больных, на наш взгляд, должна выдержать испытание времени (экзамен больших цифр) с учетом отдаленных результатов оперативного вмешательства.

При портальной гипертензии, сопровождающейся гиперспленизмом (спленомегалический цирроз печени, тромбоз портальной вены, спленомегалия, гепато-лиенальный синдром Банти), спленэктомию производят в сочетании с органичным или сосудистым анастомозом для улучшения портального кровообращения. К ним относятся оментогепатопексия, оменторенопексия, портокавальный или спленоренальный анастомоз и т. д. Все вышеуказанные вопросы хирургического лечения заболеваний системы крови обстоятельно освещены в монографии Д. М. Гроздова и М. Д. Пациора (1962).

Хирургам иногда приходится оперировать гематологических больных по поводу других заболеваний, таких, как язвенная болезнь или рак желудка, калькулезный холецистит, почечнокаменная болезнь, острый аппендицит, ущемленная грыжа, требующих порой экстренного вмешательства. Естественно, оно чревато развитием различных осложнений как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Примером могут быть кровотечения из раны, обусловленные нарушением свертываемости крови (например, у больных гемофилией или болезнью Верльгофа), внутрисосудистые тромбозы (при гемолитической анемии), развитие вторичной инфекции (при хроническом лейкозе), обострение основного заболевания и т. д.



Касаясь допустимости хирургических вмешательств при гематологических заболеваниях, клиницист сталкивается с решением ряда важных вопросов, а именно: выбором наиболее благоприятного времени для проведения операции с учетом фазы течения основного заболевания и степени срочности предстоящей операции; проведением конкретных лечебно-профилактических мероприятий, обеспечивающих безопасность операции; наконец, возможностью в отдельных случаях одновременного вмешательства, включающего хирургическое лечение гематологического заболевания (допустим, спленэктомия) и применение других операций (холецистэктомии, резекции желудка и т. д.).

Хотя указанные вопросы решаются сугубо индивидуально, тем не менее современная гематология располагает достаточными фактическими данными, позволяющими обосновать хирургическую тактику при гематологических заболеваниях.

При экстренных операциях, проводимых по жизненным показаниям, основное заболевание не должно служить препятствием даже в случаях тяжелого состояния больного, хотя это и сопряжено с большим риском для жизни. Поэтому должны быть предусмотрены такие важные моменты, как система гемостаза во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде, проведение антианемической терапии, действенные меры борьбы с острой сердечно-сосудистой и эндокринной недостаточностью (в частности, недостаточностью функции надпочечников), антибактериальная терапия — для профилактики вторичной инфекции (нагноения в ране, легочных осложнений) и т. д.

Хирургические вмешательства у больных гемофилией допустимы только при наличии абсолютных, а подчас жизненных показаний, что диктуется сложностью обеспечения у них гемостаза как во время операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде. В литературе описано немало случаев, когда у данной категории больных после оперативных вмешательств (по поводу кишечной непроходимости, тонзиллэктомии, аппендэктомии и даже экстракции зубов) возникали интенсивные кровотечения. А между тем повседневный опыт показывает, что не менее половины больных гемофилией подвергают различного рода операциям, включая экстракцию зубов.

А. Н. Филатов при решении вопроса об оперативных вмешательствах при гемофилии подразделяет больных на три группы. В первую входят больные со стойкой клинической ремиссией и без резких сдвигов в системе свертывания крови. Таким больным производят операции при наличии абсолютных показаний.

и правильном ведении послеоперационного периода. Вторую группу составляют больные с частыми рецидивами заболевания и нарушениями в системе свертывания крови. Такие больные могут быть оперированы только по жизненным показаниям (перфоративный аппендицит, прободная язва желудка, ущемленная грыжа) при условии массивного переливания свежесцитратной крови или антигемофильной плазмы во время операции и в послеоперационном периоде. Третья группа — это лица с острой гемофилией, проявляющейся обильными кровотечениями и резкими нарушениями в системе свертывания крови, у которых оперативные вмешательства вообще недопустимы.

С введением в клиническую практику антигемофильных препаратов частота летальных исходов после операции сведена к минимуму, хотя угроза их полностью не исключена. Поэтому плановые хирургические операции у больных гемофилией должны проводиться только после тщательной подготовки больного (под контролем свертывающей системы крови, в частности скорости свертывания крови) и лучше всего — в специализированных лечебных учреждениях, оснащенных современными средствами гемостаза (антигемофильная плазма, антигемофильный глобулин, фибриноген, эписилон-аминокапроновая кислота и т. д.).

Не следует также забывать о диагностических затруднениях, возникающих у данной категории больных при дифференциации острых хирургических заболеваний и осложнений, обусловленных гемофилией, что может быть поводом для неоправданных хирургических вмешательств. К ним относятся вскрытие гематом, ошибочно принимаемых за флегмону; лапаротомия по поводу острой хирургической патологии брюшной полости (острый аппендицит, инвагинация, перитонит), когда на самом деле имеет место субсерозная гематома; резекция коленного сустава у больных гемартрозами, ошибочно трактуемыми как туберкулезный гонит и т. д. Особое внимание должно быть уделено разработке мероприятий, обеспечивающих безопасность проведения экстракции зубов. Наличие высокоэффективных антигемофильных препаратов и правильная тактика хирурга при проведении предоперационного, операционного и послеоперационного периодов позволили снизить летальность после операции с 19,5% (за период с 1931 по 1959 г.) до 3,5% (Д. М. Гроздов и М. Д. Пациора) и даже свести ее к нулю (Н. С. Епифанов и соавторы).

В клинической практике возникают затруднения при проведении оперативных вмешательств у больных тромбоцитопенической пурпурой в связи с нарушением у них свертываемости крови

и возможной опасностью послеоперационного кровотечения. В таких случаях следует сначала произвести спленэктомию с целью купирования кровоточивости, а затем — предстоящую операцию (пиелолитотомию, резекцию яичника и т. д.). В частности, при кровоизлиянии в яичник, сопровождающимся иногда его разрывом, показана спленэктомия с одновременной резекцией яичника. Как указывают Д. М. Гроздов и М. Д. Пащора, такие больные обычно хорошо переносят комбинированные операции под защитой переливания крови.

Мы уже указывали, что одним из наиболее частых осложнений врожденной гемолитической анемии является желчно-каменная болезнь со всеми ее последствиями (развитие калькулезного холецистоангиохолита, гепатита и даже цирроза печени). Поэтому в таких случаях следует более широко ставить показания к одномоментному удалению селезенки и желчного пузыря во избежание указанных осложнений (Д. М. Гроздов и М. Д. Пащора). Исключение составляют тяжелые формы гемолитической анемии, когда целесообразнее ограничиться лишь спленэктомией, а также деструктивные формы калькулезного холецистита, когда по жизненным показаниям производят только холецистэктомию.

Хирургические вмешательства у больных хроническим лейкозом допустимы только при наличии абсолютных показаний и должны применяться, по возможности, в фазе ремиссии гематологического процесса с обязательным проведением комплекса профилактических мероприятий для предупреждения послеоперационных осложнений. Для иллюстрации благоприятного исхода операции у данной категории больных приводим собственные наблюдения.

Больной Б., 66 лет, с 1962 г. болен хроническим миелолейкозом, который развился у него на фоне хронического калькулезного холецистоангиохолита. С помощью поддерживающей миелосановой терапии была достигнута клинко-гематологическая ремиссия в течение 1,5 года. В конце 1963 г. возобновились приступы печеночной колики, осложнившиеся развитием обтурационной желтухи. Это послужило основанием для оперативного вмешательства, несмотря на наличие выраженных клинко-гематологических проявлений лейкоза. Во время операции обнаружен гнойный калькулезный холецистоангиохолит и стриктура общего желчного протока, в связи с чем была произведена холецистэктомия и одновременно — холедохоеюностомия. Послеоперационное течение прошло без осложнений. Состояние больного оставалось относительно удовлетворительным до марта 1966 г., пока не развился бластный криз, приведший к летальному исходу.

Больной Г., 73 лет, с 1958 г. страдает облитерирующим эндартеритом.

В 1963 г. впервые диагностирован хронический лимфолейкоз в стадии развернутой клинко-гематологической картины заболевания. Тогда уже прощупывалась селезенка, а также увеличенные шейные и подмышечные лим-

фоузлы. В мае 1966 г. на фоне благоприятного течения лейкоза и удовлетворительного состояния больного развилась гангрена в области ногтевой фаланги правой стопы, по поводу чего 25/V произведена ампутация  $\frac{2}{3}$  правого бедра.

Картина крови до операции: Hb — 10,5 г%, эр.— 3 600 000, л.— 21 500, э.— 1%, с.— 12%, лимф.— 85%, мон.— 1%. Тельца Боткина — Гумпрехта в небольшом количестве.

Послеоперационное течение гладкое. Со стороны крови отмечалось лишь повышение лейкоцитоза при тех же изменениях в лейкограмме. 10/VI больной выписан из стационара. Общее состояние до настоящего времени остается удовлетворительным.

Как видно из приведенных наблюдений, благоприятный исход оперативного вмешательства у больных хроническим лейкозом возможен в том случае, когда оно проводится в фазе клинико-гематологической ремиссии лейкоза.

В таких случаях операция, устраняя сопутствующий процесс в организме больного лейкозом, несомненно способствует улучшению его общего состояния.

По наблюдениям В. Т. Морозовой (1963), из 260 больных лейкозами, находящихся на диспансерном наблюдении, у 31 больного были произведены различные оперативные вмешательства (резекция желудка, аппендэктомия, простатэктомия, экстирпация матки, оперативное лечение переломов костей и т. д.). Поводом к ним служили различные сопутствующие заболевания: аденома предстательной железы, стенозирующие язвы желудка, фибромиома матки, аппендицит, динамическая непроходимость кишечника и др. Заслуживает внимания наблюдение В. В. Богданова, касающееся больного хроническим лимфолейкозом в сочетании с аденокарциномой желудка, по поводу которой ему была произведена резекция желудка. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной исследован через год после операции. Самочувствие его было хорошим. При рентгеноскопии желудка рецидива опухоли не отмечено. Изменения со стороны крови оставались прежними. Данное наблюдение заслуживает особого внимания, если учесть относительную частоту сочетания хронических лейкозов с опухолями пищеварительного тракта (Мертель и Хагедорн — С. Mertel, A. Hagedorn, 1957; А. Г. Варшавский, 1962, и др.).

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что успешное проведение оперативных вмешательств у гематологических больных возможно при условии правильной тактики врача в до- и послеоперационном периоде, а также при применении современных средств борьбы с кровотечениями, различных антикоагулянтов для профилактики и лечения тромбозов, кортикостероидных

гормонов — для предотвращения надпочечниковой недостаточности, антибиотиков — для профилактики вторичной инфекции и т. д. Но главным условием успеха является своевременность хирургического вмешательства, зависящая, с одной стороны, от формы и фазы гематологического заболевания, с другой — от характера предстоящей операции. Затронутые нами вопросы, несомненно, подлежат дальнейшему изучению.

## **ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Основой советского здравоохранения является профилактическое направление, предусматривающее предупреждение и раннюю диагностику болезней, проведение рациональных лечебно-профилактических мероприятий (оздоровление внешней среды, улучшение санитарно-гигиенических условий труда и быта, проведение противорецидивного лечения и т. д.). В связи с этим диспансерный метод медицинского обслуживания получил в нашей стране широкое распространение, охватывая в крупных городах до 25% населения (здоровых и больных), а в Ленинграде — даже 30,3% (С. Я. Фрейдлин, Н. В. Базанов).

Диспансеризация больных с заболеваниями системы крови диктуется спецификой последних, недостаточным знакомством практических врачей с клиникой и лечением их, сложностью гематологического исследования, включающего подчас пункционную диагностику, иммуногематологический анализ, определение развернутой коагулограммы и т. д. Свойственный многим гематологическим заболеваниям рецидивирующий характер течения, варибельность клинико-гематологических проявлений в динамике патологического процесса, всевозможные осложнения обосновывают необходимость проведения этапного рационального лечения, включающего своевременное применение активной терапии и противорецидивных курсов лечения. Это, естественно, осуществимо только при правильной организации гематологической службы на местах, предусматривающей, с одной стороны, диспансеризацию больных с заболеваниями системы крови, а с другой — преемственность в работе гематологического кабинета и стационара по принципу диспансера, обеспечивающего постоянное наблюдение за состоянием больных, а в случае необходимости — экстренную и плановую госпитализацию их.

В настоящее время диспансеризация гематологических больных применяется не только в научно-исследовательских институтах гематологии и переливания крови, но и в обычных лечебных

учреждениях различных городов Советского Союза (Рига, Сочи, Горький, Челябинск, Краснодар, Курск, Омск и др.). Опыт ряда гематологических диспансеров показал целесообразность и высокую эффективность диспансерного метода ведения гематологических больных, способствующего продлению их жизни и сохранению трудоспособности (А. Г. Пинус, В. Н. Лебедев, С. И. Шерман, В. Т. Морозова и др.).

Диспансеризации подлежат больные со следующими заболеваниями системы крови: с острым и хроническим лейкозом, включая эритремию; с ретикулобластоматозами, к которым относятся лимфогранулематоз, лимфо(ретикуло)-саркоматоз и миеломная болезнь; с анемиями различного генеза (железодефицитная, гипопластическая, болезнь Аддисон — Бирмера); с болезнью Верльгофа и гемофилией. Некоторые авторы считают обязательной диспансеризацию всех гематологических больных (А. Г. Пинус).

Под диспансеризацией подразумевается широкий комплекс диагностических, лечебных и социально-профилактических мероприятий. Диспансерный метод ведения гематологических больных предусматривает следующий круг вопросов: 1) раннюю диагностику заболеваний системы крови; 2) комплексное исследование больного; 3) амбулаторное лечение (в период ремиссии или в начальной стадии заболевания); 4) диспансерное наблюдение за больными, заключающееся в профилактических осмотрах и исследованиях крови (а при наличии показаний — в цитологическом исследовании лимфоузлов и костного мозга); 5) обеспечение необходимыми медикаментами (кортикостероиды, витамины, химиопрепараты), для чего в отдельных аптеках города должен быть создан особый фонд лекарственных препаратов, применяемых в гематологической практике; 6) амбулаторное переливание крови и ее компонентов; 7) стационарное лечение с активной регоспитализацией больных; 8) трудоустройство больных, санаторно-курортное лечение и экспертизу нетрудоспособности; 9) санитарно-просветительную работу среди населения, а также повышение гематологической квалификации практических врачей (проведение семинаров и лекций по актуальным вопросам клинической гематологии, клинико-гематологических разборов и т. д.).

Осуществление этих задач возможно лишь при наличии гематологического диспансера, включающего диспансерный кабинет и специализированное гематологическое отделение (на базе городской больницы или станции переливания крови). В штат диспансерного кабинета входят врач-гематолог, должность

которого предусматривается приказом Министерства здравоохранения СССР (за № 321), медицинская сестра и лаборант.

Наиболее сложной и трудоемкой задачей является раннее выявление и взятие на диспансерный учет гематологических больных. Решающую роль в этом отношении играет «гематологическая настороженность» клинических лабораторий, где первично выявляется около 70% больных. Немаловажное значение имеют и другие пути: выявление больных врачами узких специальностей (отоларингологами, дерматологами, гинекологами), расширение диапазона лабораторных исследований в лечебных учреждениях (пункционная диагностика, коагулологические исследования), консультативная деятельность гематологического диспансера, куда направляются больные из различных лечебных учреждений города при наличии у них каких-либо изменений со стороны крови и, наконец, профилактические групповые осмотры здоровых лиц (с проведением гематологических анализов), связанных по условиям своей работы с воздействием профессиональных вредностей.

Основными документами диспансерного наблюдения являются медицинская карта амбулаторного больного (учетная форма № 25) и контрольная карта диспансерного наблюдения (учетная форма № 30), отражающие клинико-гематологическую характеристику заболевания с учетом стадии и фазы течения патологического процесса, лечебно-диагностические мероприятия с оценкой эффективности применяемой терапии, дату госпитализации больного или повторной явки на прием и т. д. Больному на руки выдается диспансерная книжка, в которой отмечается дата очередной явки и необходимые рекомендации (в случае неявки на прием по каким-либо причинам производится патронаж на дому).

Каждый кабинет диспансерного наблюдения должен вести журнал регистрации всех больных, взятых на учет, примерно по следующей форме, которая рекомендуется Киевским научно-исследовательским институтом гематологии и переливания крови.

№ пп.	Ф., и., о.	Возраст	Адрес	Место работы	Специальность	Диагноз

Как уже указывалось, в начальной стадии заболевания или в период его ремиссии больные подлежат амбулаторному лечению. В амбулаторных условиях можно проводить общеукрепляющее, десенсибилизирующее и антианемическое лечение, включая гемотрансфузии; поддерживающую терапию кортикостероидами, цитостатическими препаратами или рентгенотерапию (при лейкозах и ретикулобластоматозах); переливания антигемофильной плазмы при гемофилии; кровопускания при эритремии и т. д. При ухудшении общего состояния больного и гематологической картины, а также при появлении различных осложнений (прогрессирование анемии, выраженная кровоточивость, развитие «бластного» криза, присоединение интеркуррентной инфекции) больные подлежат госпитализации.

Характер лечебно-диагностических мероприятий в поликлинических условиях определяется спецификой гематологического заболевания. Как уже отмечалось, благодаря комплексной терапии больных острым лейкозом у значительной части из них удается достичь клинической и даже гематологической ремиссии. С наступлением ее больные переводятся на амбулаторное лечение при условии еженедельного врачебного контроля и проведения поддерживающей терапии. Опыт показал, что лечение в домашних условиях с соблюдением привычного режима, а в отдельных случаях — обычной трудовой деятельности благотворно влияет на течение процесса, способствует удлинению сроков ремиссии и продолжительности жизни больных. Характер применяемой терапии в этом случае зависит от состояния больного и показателей крови. При нормальном лейкоцитозе и незначительном количестве гемоцитобластов можно ограничиться применением кортикостероидных гормонов (преднизолон — по 20—40 мг в сутки) в сочетании с препаратами анаболического действия (дианабол — по 20 мг или метандростенолон — по 10 мг в сутки). Кортикостероидные гормоны дают непрерывно, регулируя лишь дозы в соответствии с общим самочувствием больного и наличием побочных действий препарата. При увеличении

Дата взятия на учет	Дата снятия с учета	Причина снятия с учета	Дата госпитализации в стационар



количества лейкоцитов и гемоцитобластов подключают 6-меркаптопурин в суточной дозе по 50—100 мг.

В случаях прогрессирования анемии, появления кровоточивости и некрозов, а также лихорадочного состояния больные нуждаются в повторной госпитализации.

Больным с хронической формой лейкоза в начальной стадии, а также в периоде развернутой картины заболевания при наличии гематологической компенсации рекомендуется допустимо выжидательный подход в отношении цитостатической терапии с соблюдением охранительного режима. Больным рекомендуется правильный режим труда и отдыха, частые прогулки на свежем воздухе, остерегаться солнечных облучений, значительной физической нагрузки, физиотерапевтических процедур.

Питание должно быть полноценным, обогащенным витаминами, но не обильным. Дополнительно назначают аскорбиновую кислоту (по 0,2 г три раза в день), фитин (по 0,25 г три раза в день), препараты железа, а при хроническом лимфолейкозе — периодически, в течение 1—2 месяцев, витамин В<sub>12</sub> (по 100—200  $\mu$  два раза в неделю).

В случае увеличения лимфатических узлов при хроническом лимфолейкозе мы рекомендуем применять преднизолон (по 15—20 мг в сутки в течение 1 месяца) в сочетании с лейкераном в поддерживающих дозах (по 4—6 мг два раза в неделю, на курс — 200 мг) в целях уменьшения лейкоэмических инфильтратов и предупреждения рецидива болезни. Применение профилактической поддерживающей терапии по указанной схеме показано и при сублейкемических вариантах лимфолейкоза.

В настоящее время не вызывает сомнений высокая эффективность при хроническом миелолейкозе, поддерживающей миелосановой терапии, с помощью которой удается удлинить ремиссию и максимально продлить жизнь больных. В связи с этим часто отпадает надобность в госпитализации.

Методика поддерживающей терапии миелосаном различна: если одни авторы придерживаются тактики непрерывной поддерживающей терапии, что, на наш взгляд, чревато развитием цитопенического синдрома и рефрактерности организма к препарату, то другие — являются сторонниками прерывистых курсов лечения, которые не дают побочных осложнений.

Противорецидивная терапия показана в случае перехода начальной стадии болезни во вторую — стадию полного развития заболевания, что манифестируется ухудшением общего состояния больного и картины крови, а также появлением клинических

признаков системной гиперплазии в органах. Но пока количество лейкоцитов устойчиво (не превышает 20 000 в 1 мм<sup>3</sup> крови), общее состояние больных удовлетворительное, селезенка и печень не выступают из-под края реберной дуги, противорецидивная терапия нецелесообразна. Последняя не показана также больным с выраженным обострением болезни, а также в терминальной стадии заболевания.

В зависимости от общего числа лейкоцитов, размеров селезенки и печени дозы миелосана колеблются обычно от 2 до 4 мг в день. Лишь при значительном лейкоцитозе (более 100 000 в 1 мм<sup>3</sup> крови), а также выраженном увеличении селезенки и печени доза препарата может быть кратковременно увеличена до 6 мг в день. В таких случаях целесообразно сочетать лечение миелосаном с рентгенооблучением селезенки (С. И. Шерман). Курс лечения миелосаном прерывается, когда число лейкоцитов падает до 20 000—10 000 в 1 мм<sup>3</sup> крови, уменьшается процентное содержание молодых форм миелоидного ряда (за счет соответствующего увеличения зрелых форм), резко сокращаются размеры печени и селезенки. При повышении же числа лейкоцитов и ухудшении общего состояния больного миелосановую терапию назначают вновь.

Длительность ремиссии под влиянием поддерживающей миелосановой терапии колеблется от 1/2 до 1 1/2 лет, хотя после каждого очередного курса она, как правило, укорачивается. Продолжительность жизни больных составляет в среднем 4 года, а в отдельных случаях достигает даже 7 лет и более.

Больные железодефицитными анемиями подлежат лечению препаратами лекарственного железа (гемостимулин, восстановленное железо, ферроалоз) в сочетании с аскорбиновой кислотой. Тактика лечения их сугубо индивидуальна в зависимости от клинической формы заболевания. Больным с симптоматической формой железодефицитной анемии препараты железа показаны только в период снижения показателей крови, чтобы не допустить прогрессирования анемии и сохранить трудоспособность больного. При позднем хлорозе рекомендуются профилактические курсы железотерапии (по 1—1 1/2 месяца) в весенний и осенний период, учитывая рецидивирующий характер течения заболевания. Женщинам, страдающим железодефицитной анемией на почве меноррагий (без явной гинекологической патологии), назначают препараты железа за несколько дней до каждой менструации, прерывая их через несколько дней после прекращения менструального цикла.

Для предупреждения рецидивов болезни Аддисон — Бирмера рекомендуется систематическая поддерживающая терапия витамином В<sub>12</sub> (по 100—200 γ один-два раза в месяц). При наличии интеркуррентной инфекции, психической травмы, оперативных вмешательств, а также в весенне-осенний период (когда учащаются рецидивы заболевания) витамин В<sub>12</sub> вводят один раз в неделю.

Профилактика агастрической анемии осуществляется с учетом клинико-гематологической формы последней, так как у одних больных после резекции желудка возникает дефицит витамина В<sub>12</sub>, у других — сидеропения, а в части случаев анемия является по патогенезу смешанной, включающей дефицит обоих факторов. В зависимости от этого с профилактической целью показано в первом случае пожизненное применение витамина В<sub>12</sub> по 100—200 γ один-два раза в месяц, во втором — периодические курсы железотерапии (по 1½ месяца), в последнем случае — сочетанное их применение. К сожалению, при агастрической (как и при ахлоргидрической) анемии пероральная профилактика препаратами лекарственного железа зачастую оказывается неэффективной. В таких случаях необходимо парентеральное введение ферковена (два раза в месяц).

Диспансерному наблюдению подлежат больные хронической гипопластической анемией, длительность течения которой под влиянием комплексной поддерживающей терапии колеблется от 2 до 12 лет. Последняя включает малые дозы кортикостероидных гормонов, комплекс витаминов группы В, сосудоплотняющие средства и по показаниям — переливания крови (по 250 мл один-два раза в месяц).

Исследование крови у больных анемиями в период ремиссии проводится не реже одного раза в 1—2 месяца. При выраженной анемии, не поддающейся лечению в амбулаторных условиях (а в случае гипопластической анемии — при появлении кровоточивости), больные подлежат госпитализации.

Как уже указывалось, профилактические переливания крови или плазмы больным гемофилией не оправданы ввиду быстрого разрушения антигемофильного глобулина и возможного появления антикоагулянтов, блокирующих его действие. Поэтому переливания антигемофильных препаратов показаны лишь в периоды обострений, а также при подготовке больного к оперативному вмешательству. Только в тяжелых случаях заболевания, с частыми рецидивами и выраженными нарушениями со стороны свертывающей системы крови (удлинение времени свертывания крови,

снижение уровня антигемофильного глобулина), допустимы переливания антигемофильной плазмы даже при отсутствии геморагических проявлений (по 200 мл три-четыре раза в день с интервалами в 5—6 дней). Одновременно рекомендуется применение внутрь аминокaproновой кислоты по 1—2 г каждые 4 часа в течение 5—7 дней. Исследование свертывающей системы крови у данной категории больных следует проводить не реже одного раза в 2—3 месяца. При наличии кровоточивости больные подлежат обязательной госпитализации.

Не останавливаясь на других гематологических заболеваниях, ограничимся лишь перечнем их с указанием рекомендуемой терапии и показаний к госпитализации<sup>1</sup>.

Важное значение имеет оценка лечебно-профилактической работы гематологического диспансера. Показателями ее являются: степень охвата гематологических больных, своевременность взятия их на учет с момента выявления болезни, объем лечебно-диагностических мероприятий (среднегодовое число посещений врача и проведенных анализов крови, количество трудоустроенных и госпитализированных больных в течение года, обеспечение лечебно-диетическим питанием и санаторным лечением), но главное — эффективность диспансеризации. Диспансеризация больных с заболеваниями системы крови, несомненно, сокращает сроки госпитализации, способствует закреплению ремиссии, сохранению трудоспособности больных, удлинению средней продолжительности жизни. Поэтому дальнейшее совершенствование методики ее с учетом специфики гематологического заболевания и существующих лекарственных препаратов остается весьма актуальной проблемой клинической гематологии.

---

<sup>1</sup> Схема заимствована из методического письма, составленного сотрудниками Киевского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Е. А. Гринбергом, А. Ф. Романовой и З. С. Стаковецкой (с некоторыми сокращениями и коррективами).

Схема «поддерживающей» терапии важнейших гематологических заболеваний, подлежащих диспансеризации

№ пп.	Перечень заболеваний	Лечение в амбулаторных условиях	Частота посещения больными диспансерного кабинета	Показания к госпитализации
1	Острый (подострый) лейкоз	В период ремиссии: преднизолон по 15—40 мг в сутки в сочетании с препаратами анаболического действия (дианабол, метиландростендиол); при нарастании процентного содержания гемоцитобластов и миелобластов — 6-меркаптопурин по 50—100 мг ежедневно; препараты железа, аскорбиновая кислота; витамины группы В; переливания эритроцитной массы по 125—150 мл или свежеситратной крови — по 250 мл	1 раз в одну-две недели, в зависимости от состояния больного	Ухудшение состояния, проявляющееся омоложением лейкоцитарной формулы, нарастанием анемии, наличием геморрагических проявлений
2	Хронический миелолейкоз	В начальной стадии — охранительный режим и общеукрепляющее лечение  В стадии выраженных клинических проявлений (в период ремиссии) — то же, что и в начальной стадии; при нарастании числа лейкоцитов и процентного содержания молодых форм миелоидного ряда — миелосан по 2—4 мг в день, а затем по 2 мг через день или один раз в 7—10 дней, в зависимости от картины крови и общего состояния больного	1 раз в 2—3 месяца  1—2 раза в месяц, а при лечении миелосаном — еженедельно	Резкое ухудшение общего состояния, увеличение печени и селезенки, развитие бластного криза
3	Хронический лимфолейкоз	В начальной стадии — то же, что и при хроническом миелолейкозе: препараты железа, витамин В <sub>12</sub> — по 100—200 γ через день (10—20 инъекций).  В стадии выраженных клинических проявлений (в период ремиссии) — те же мероприятия, что и в начальной стадии; при быстром увеличении лимфоузлов — лейкеран в поддерживающих дозах (по 4—6 мг 2 раза в неделю, на курс — 200 мг); при иммуногемолитической анемии — преднизолон (по 20—40 мг в сутки и др.) в сочетании с препаратами железа, а при наличии выраженной анемии — гемотрансфузии	1 раз в 2—3 месяца  1—2 раза в месяц	Прогрессирование процесса с увеличением лимфоузлов, печени и селезенки, значительные изменения в лейкограмме (появление в большом количестве лимфобластов и телей Гумпрехта—Боткина)
4	Эритремия (истинная полицитемия)	В период ремиссии — охранительный режим и общеукрепляющее лечение; при ухудшении субъективного состояния и высоких показателях красной крови допустимы кровопускания по 400—500 мл с последующим введением плазмы (через каждые 5 дней)  В стадии развернутой клинической картины дают поддерживающие дозы миелосана (2 мг в 7—10 дней) в течение нескольких месяцев	1 раз в 2—3 месяца	Ухудшение общего состояния, резкое нарастание показателей красной крови

№ пп.	Перечень заболеваний	Лечение в амбулаторных условиях	Частота посещения больными диспансерного кабинета	Показания к госпитализации
5	Лимфогра-нулематоз	В период ремиссии — общеукрепляющее лечение и поддерживающая терапия лейкокераном в течение 5—6 месяцев (по 10—16 мг 1 раз в 7—10 дней); повторные курсы химио- или рентгенотерапии — после 3—4-месячного перерыва	1 раз в 1—2 месяца	Обострение процесса, ухудшение общего состояния, повышение температуры, увеличение лимфоузлов
6	Лимфо (ретикуло)-саркоматоз	В период ремиссии — общеукрепляющее лечение	1 раз в 1—2 месяца	Ухудшение состояния
7	Миеломная болезнь (Рустинского—Калера)	Симптоматическое лечение: витамины, антианемические препараты, препараты анаболического действия	1 раз в 1—2 месяца	Обострение заболевания, ухудшение общего состояния
8	Железодефицитные анемии	Общеукрепляющий режим, полноценная диета, богатая белками и витаминами, препараты лекарственного железа (восстановленное железо — по 0,5—1 г 3 раза в день, гемостимулин по 0,6 г три раза в день, ферроалоз — по 1 чайной ложке 3 раза в день и др.) в сочетании с аскорбиновой кислотой (0,2—0,3 г 3 раза в день)	1 раз в 1—2 месяца	Ухудшение общего состояния и снижение показателей красной крови до степени выраженной анемии, если при этом лечение в амбулаторных условиях эффекта не даст
9	B <sub>12</sub> (фолиево)-дефицитные анемии (болезнь Аддисона—Бирмера и др.)	Полноценная диета, внутримышечно витамин B <sub>12</sub> по 100—200 г 1—2 раза в месяц, а в весенне-осенний период — 1 раз в неделю	1 раз в 1—2 месяца	Прогрессирование анемии

10	Гипо- и апластические анемии	Периодически шестинедельные курсы витаминотерапии (см. стр. 89); кортикостероидные гормоны — преднизолон по 10—20 мг в сутки; гемотрансфузии (по 250 мл 1—2 раза в месяц) по показаниям	1 раз в 1—2 месяца	Снижение показателей периферической крови, усиление геморрагических проявлений, септические осложнения
11	Агранулоцитоз	Периодически — анализы периферической крови При снижении количества лейкоцитов — витамины группы B, стимуляторы лейкопоза (пентоксил, лейкоген, нуклеиновокислый натрий)	1 раз в 1—2 месяца	Рецидив заболевания
12	Гемофилия	В период ремиссии при удовлетворительных показателях системы свертывания крови — сосудотонизирующие средства (рутин, хлористый кальций, аскорбиновая кислота). В случаях тяжелого течения заболевания, с частыми рецидивами и выраженными нарушениями со стороны свертывающей системы крови (даже при отсутствии геморрагических проявлений), показаны переливания антигемофильной плазмы по 200 мл 3—4 раза в день с интервалами 5—6 дней и одновременно применение внутрь аминокaproновой кислоты по 1—2 г каждые 4 часа в течение 5—7 дней	1 раз в 2—3 месяца	Обострение заболевания (кровотечения)
13	Болезнь Верльгофа и симптоматические тромбоцитопении	Сосудоукрепляющие средства (аскорбиновая кислота, рутин, кальциевая терапия) и противоанемические препараты	1 раз в 1—2 месяца	Выраженный геморрагический диатез, резкое снижение количества тромбоцитов

РЕЦЕПТЫ

- Rp.* Ac. ascorbinici  
Glucosae aa 0,3  
M. f. pulv. D. t. d. N 20  
S. По 1 порошку 3 раза в день.
- Rp.* Acidi nicotiniци 0,03  
D. t. d. N 10 in tab.  
S. По 1 таблетке 3 раза в день.
- Rp.* Sol. vicasoli 0,5% — 5 ml  
D. t. d. N 10 in amp.  
S. По 1 мл подкожно.
- Rp.* Acidi folici 0,02  
Sacchari 0,2  
M. f. pulv. D. t. d. N 20  
S. По 1 порошку 3 раза в день.
- Rp.* Antianaemini 2 ml  
D. t. d. N 6 in amp.  
S. По 2 мл внутримышечно 1 раз в день.
- Rp.* Campoloni 2 ml  
D. t. d. N 6 in amp.  
S. По 2 мл внутримышечно 1 раз в день.
- Rp.* Acidi ferro-ascorbinici 0,5  
D. t. d. N 30 in caps. gelat.  
S. По 1—2 капсулы 3 раза в день перед едой.
- Rp.* Cofermini 5 ml.  
D. t. d. N 6 in amp.  
S. По 5 мл внутримышечно 1 раз в день.
- Rp.* Suspens. cortisoni 5 ml  
D. S. По 1—2 мл внутримышечно 1—3 раза в день.
- Rp.* Cortisoni 0,025  
D. t. d. N 20 in tab.  
S. По 1—2 таблетки 1—3 раза в день, постепенно снижая дозу до 2 таблеток в день.
- Rp.* Degranoli 0,5  
D. t. d. N 6  
S. Развести содержимое флакона в 5 мл стерильного физиологического раствора и вводить внутривенно через день.
- Rp.* Dopani 0,002  
D. t. d. N 12 in tab.  
S. По 2—4 таблетки через 4—6 дней.
- Rp.* Fercoveni 5 ml.  
D. t. d. N 6 in amp.  
S. По 5 мл внутримышечно 1 раз в день.
- Rp.* Ferri carbonici saccharati 1,0  
D. t. d. N 20  
S. По 1 порошку 3 раза в день после еды.
- Rp.* Ferri reducti 1,0  
D. t. d. N 20 in caps. gelat.  
S. По 1 капсуле 3 раза в день после еды.
- Rp.* Haemostimulini 0,6  
D. t. d. N 30 in tab.  
S. По 1 таблетке 3 раза в день во время еды.
- Rp.* Hormoni adrenocorticotropini 10 ED  
D. t. d. N 6  
S. Содержимое 1 флакона растворить перед употреблением в 2 мл стерильного физиологического раствора и вводить внутримышечно 3—4 раза в день.

- Rp.* Leukerani (Chlorbutini) 0,002  
D. t. d. N 12 in tab.  
S. По 1 таблетке 2—3 раза в день.
- Rp.* Leucogeni 0,02  
D. t. d. N 20 in tab.  
S. По 1 таблетке 3 раза в день.
- Rp.* Myelosani 0,002  
D. t. d. N 20 in tab.  
S. По 1 таблетке 3—4 раза в день, постепенно уменьшая дозу до 1 таблетки в день.
- Rp.* 6-Mercaptopurini 0,05  
D. t. d. N 20 in tab.  
S. По 1 таблетке 3—4 раза в день.
- Rp.* Sol Natrii arsenicici 1% — 1 ml  
D. t. d. N 10 in amp.  
S. По 0,5—1 мл под кожу.
- Rp.* Natrii nucleinici 0,1  
Sacchari 0,2  
M. f. pulv. D. t. d. N 20  
S. По 1 порошку 3—4 раза в день.
- Rp.* Sol. Natrii nucleinici 2% — 20,0  
Sterilisetur!  
S. По 5 мл 1—2 раза в день внутримышечно.
- Rp.* Novembichini 0,01  
D. t. d. N 6 in amp.  
S. Растворить содержимое ампулы в 10 мл физиологического раствора, вводить внутривенно медленно по 5—8 мл.
- Rp.* Pentoxylyl 0,2  
D. t. d. N 20 in caps. gelat.  
S. По 1 капсуле 3—4 раза в день.
- Rp.* Pyridoxyni 0,05  
Glucosae 0,2  
M. f. pulv. D. t. d. N 20  
S. По 1 порошку 1 раз в день.
- Rp.* Sol. pyridoxyni 2,5% — 1 ml  
D. t. d. N 6 in amp.  
S. По 1 мл внутримышечно 2 раза в день.
- Rp.* Prednisoni 0,005  
D. t. d. N 40 in tab.  
S. По 1—2 таблетки 2—4 раза в день.
- Rp.* Rutini 0,02  
D. t. d. N 20 in tab.  
S. По 1—2 таблетки 2—3 раза в день.
- Rp.* Sarcocylisini 0,01  
D. t. d. N 6 in tab.  
S. По 4 таблетки 1 раз в неделю.
- Rp.* Thesani 0,1  
D. t. d. N 12 in tab.  
S. По 1 таблетке 3—4 раза в день до еды.
- Rp.* Thiamini bromati 0,002  
D. t. d. N 20 in tab.  
S. По 2 таблетки 3 раза в день.
- Rp.* Sol. thiamini bromati 0,6% — 1 ml  
D. t. d. N 10 in amp.  
S. По 1 мл подкожно 1 раз в день.
- Rp.* Tab. thiophosphamidi 0,01  
D. t. d. N 6  
S. Содержимое флакона — таблетку растворить в 4 мл дистиллированной воды, вводить внутримышечно 1 раз в день.
- Rp.* Vicasoli 0,015  
D. t. d. N 12 in tab.  
S. По 1 таблетке 3 раза в день.
- Rp.* Sol. acidi nicotinicici 1% — 1 ml  
D. t. d. N 10 in amp.  
S. По 1—3 мл внутримышечно 1—2 раза в день.
- Rp.* Sol. Vitamini B<sub>12</sub> 0,003% (0,01%; 0,02%; 0,05%; 0,1%) — 1 ml  
S. По 1 мл внутримышечно.
- Rp.* Vitamini P. 0,025  
D. t. d. N 12 in tab.  
S. По 1 таблетке 3 раза в день.



## ЛИТЕРАТУРА

- Абезгауз А. М.* Геморрагические заболевания у детей. Л., 1963.
- Абрамов М. Г., Хасанова К. А., Гриншпун Л. Д.* Клиника, лечение и некоторые вопросы патоморфогенеза и диагностики остеосклеротических миеломейкозов. В сб.: Актуальные вопросы гематологии. М., 1960, стр. 168.
- Абрамов М. Г.* Клиническая цитология. М., Медгиз, 1962.
- Абрамов М. Г.* Прижизненное гистологическое изучение костного мозга (трепанобиопсия) как метод клинического исследования. Тер. архив, 1968, № 4, стр. 35.
- Алексеев Г. А.* Миеломная болезнь (болезнь Рустинского). Тер. архив, 1949, № 1, стр. 76.
- Алексеев Г. А.* Клиника, цитодиагностика и терапия миеломной болезни (болезни Рустинского). Тер. архив, 1949, № 2, стр. 62.
- Алексеев Г. А.* К патогенезу и дифференциальной диагностике гемолитической болезни в связи с показаниями к спленэктомии. Клини. мед., 1949, № 8, стр. 8.
- Алексеев Г. А.* Анемии (патогенез, клиника и лечение). М., 1953.
- Алексеев Г. А.* К вопросу о патогенезе малокровия при поражении желудочно-кишечного тракта. Клини. мед., 1954, № 11, стр. 15.
- Алексеев Г. А. и Петров К. Я.* Опыт применения сарколизина при миеломной болезни. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 12, стр. 3.
- Алексеев Г. А. и Андреева Н. Е.* Современные аспекты диагностики и терапии миеломной болезни. Клини. мед., 1964, № 4, стр. 22.
- Алексеев Г. А. и Андреева Н. Е.* Миеломная болезнь. М., 1966.
- Алмазов В. А. и Рябов С. И.* Методы функционального исследования системы крови. Л., 1963.
- Альперин П. М.* Клиника гемолитических анемий. Клини. мед., 1951, № 11, стр. 17.
- Альперин П. М., Воронина Л. Н.* Опыт парентеральной железотерапии анемических состояний. Клини. мед., 1966, № 5, стр. 77.
- Андреянова И. Г.* Обмен железа в организме. (Обзор литературы). Пробл. гематол. и перелив. крови, 1960, № 12, стр. 3.
- Андреянова И. Г.* Железосодержащие препараты для лечения гипохромной анемии различной этиологии. (Обзор литературы). Пробл. гематол. и перелив. крови, 1963, № 7, стр. 3.
- Аринкин М. И.* Стерильная пункция и ее функционально-диагностическое значение при некоторых заболеваниях крови и кроветворных органов. Клини. мед., 1938, № 8, стр. 941.
- Аринкин М. И.* Ретикуло-эндотелиальная система при заболеваниях крови и кроветворных органов. Л., 1946.
- Арутюнов В. Я. и Големба П. И.* Гемодермии. М., 1964.

- Атаханов Э. И. К патогенезу важнейших заболеваний кроветворной системы. Ташкент, 1952.
- Багдасаров А. А. и др. Применение трансплантации костного мозга при апластических (гипопластических) анемиях и остром лейкозе. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 2, стр. 3.
- Балуда В. П. и Ойвин И. А. Нарушения внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования. В кн.: Руководство по патологической физиологии, том. III. М., 1966, стр. 153.
- Бейер В. А. и Дыгин В. П. Значение иммуногематологии для современной медицины. Клин. мед., 1962, № 5, стр. 10.
- Беккер С. М. Заболевания системы крови и беременность. В кн.: Патология беременности. Л., 1964, стр. 157.
- Бергольц В. М. О вирусной этиологии лейкозов человека. М., 1960.
- Богданов В. В. Сочетание хронического лимфолейкоза с аденокарциномой желудка. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1965, № 12, стр. 47.
- Блюгер А. Ф. и Синельникова М. П. Прижизненное морфологическое изучение печени. Рига, 1962.
- Булкина И. Г. Миелокультура как диагностический метод при тифопаразитозных заболеваниях. М., Медгиз, 1947.
- Бурчинский Г. И. Реакция оседания эритроцитов. Изд. 3. К., 1962.
- Бялик В. Л., Баранов В. И., Клейн Э. Г. и Шур Б. Ю. Клинико-анатомические варианты ретикулосаркомы. Врач. дело, 1954, № 12, стр. 1081.
- Владос Х. Х. и Файнштейн Ф. Э. К вопросу о нормальной миеограмме и гемограмме с позиций унитарной теории кроветворения. Клин. мед., 1952, № 2, стр. 33.
- Вышегородцева В. Д. Заболевания системы крови. Клинические лекции. Л., 1963.
- Гальперин Э. И. Опыт диагностики и лечения портальной гипертензии. Автореф. канд. дисс. М., 1959.
- Гейро С. Б. Клинико-гематологические варианты и стадии хронического миелоза. Тер. арх., 1955, № 6, стр. 3.
- Гейро С. Б. Общие принципы и схема лечения больных хроническим лимфолейкозом в зависимости от формы, стадии и фазы болезни. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 4, стр. 13.
- Гольдберг Д. И. Очерки гематологии. Томск, 1952.
- Гольдберг Д. И. и Гольдберг Е. Д. Справочник по гематологии. Томск, 1961.
- Горбатенко В. Д. Эмбитол и новэмбитол в лечении лимфогранулематоза. Автореф. канд. дисс., К., 1966.
- Горяев Н. К. Клиника спленопатий. В кн.: Основные достижения современной медицины, т. VI, 1939, стр. 110.
- Грауль Э. Лучевой синдром и радиоактивное заражение. М., 1960.
- Григорова О. П. Роль моноцитарной системы в реактивности организма. М., Медгиз, 1958.
- Гриншпун Л. Д. Большие эозинофилы крови и их клинико-диагностическое значение. М., 1962.
- Грицюк А. И. Основные патогенетические факторы тромбообразования при ревматических поражениях сердечно-сосудистой системы. Автореф. докт. дисс., К., 1966.
- Гроздов Д. М., Пациора М. Д. Хирургия заболеваний системы крови. М., 1962.
- Гроздов Д. М. Очередные проблемы хирургического лечения заболеваний системы крови. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1966, № 12, стр. 3.

Гроздов Д. М., Кукель А. С., Цепя Л. С. Показания к консервативному и хирургическому лечению болезни Верльгофа. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1966, № 12, стр. 16.

Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека, т. 2, М., Медгиз, 1958.

Даштаянц Г. А. К дифференциальной диагностике агранулоцитоза, алейкии и острого лейкопенического лейкоза. Клини. мед., 1951, № 10, стр. 35.

Даштаянц Г. А. К вопросу о взаимоотношении между агранулоцитозом и апластической анемией. Клини. мед., 1953, № 2, стр. 45.

Даштаянц Г. А. К патогенезу агранулоцитозов. Тер. арх., 1953, № 3, стр. 58.

Даштаянц Г. А. Беременность и изменения картины крови и заболевания кроветворного аппарата. Сов. мед., 1956, № 12, стр. 28.

Даштаянц Г. А. К вопросу о механизме действия и сравнительной оценке эффективности пентоксила и нуклеиновокислого натрия. Клини. мед., 1957, № 1 (приложение), стр. 23.

Даштаянц Г. А. К диагностике ракового остеосклероза по данным стеральной пункции. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1958, № 2, стр. 35.

Даштаянц Г. А. К клинике ретикулезов. В сб.: Научные труды Рязанского медицинского института. Рязань, 1959, стр. 60.

Даштаянц Г. А. Некоторые новые данные по использованию стеральной пункции в клинике и эксперименте. Автореф. докт. дисс., М., 1959.

Даштаянц Г. А. Некоторые новые данные в клинике внутренних болезней, полученные с помощью стеральной пункции. В сб.: Актуальные вопросы гематологии, М., 1960, стр. 381.

Даштаянц Г. А. Цитохимическая диагностика амилоидоза. В сб.: Научные труды Северо-Осетинского медицинского института. Орджоникидзе, 1962, стр. 45.

Даштаянц Г. А. и Андрущенко Е. В. Сравнительное изучение системы свертывания крови при гипертонической болезни и атеросклеротическом кардиосклерозе. Врач. дело, 1964, № 7, стр. 7.

Демидова А. В. Некоторые данные об отдаленных результатах лечения эритремии радиоактивным фосфором. В сб.: Актуальные вопросы гематологии. М., 1960, стр. 49.

Демидюк П. Ф., Караванов А. Г., Пхакадзе А. Л. Обеспечение безопасности спленэктомии при заболеваниях системы крови. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1966, № 12, стр. 25.

Доссе Ж. Иммуногематология. Перев. с франц. М., 1959.

Дульцин М. С., Чернцова Т. А., Эйдинова М. Б. Витамины В<sub>12</sub> и его клиническое применение. М., 1956.

Дульцин М. С. и Файнштейн Ф. Э. О своеобразном клиническом варианте гипопластической анемии. Тер. арх., 1958, № 3, стр. 10.

Дульцин М. С. Некоторые вопросы лечения лейкозов. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1959, № 11, стр. 3.

Дульцин М. С. и Осеченская Г. В. «Переходные формы» ретикулезов — лейкозов. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 4, стр. 17.

Дульцин М. С. и Шведский Б. П. Клиническая классификация геморрагических диатезов. Тер. арх., 1962, № 1, стр. 3.

Дульцин М. С., Кассирский И. А., Раушенбах М. О. Лейкозы. М., 1965.

Дыгин В. П. Аутоиммунные заболевания системы крови. Л., 1964.

Егоров П. И., Идельсон Л. И. Некоторые вопросы патогенеза и лечения гипохромных анемий. Тер. арх., 1965, № 6, стр. 79.

Закржевский Е. Б. Пункционная биопсия печени и ее диагностическое значение. Л., Медгиз, 1960.

- Золотова А. П.* Саркоидоз — болезнь Бенъе — Бека — Шаумана. (Обзор литературы). Сов. мед., 1962, № 7, стр. 87.
- Идельсон Л. И.* Гемообразование и порфиринообразование в норме и патологии. Автореф. докт. дисс., М., 1967.
- Исаакян А. И.* Некоторые аспекты изучения функционального состояния тромбоцитов при болезни Гланцмана — Негели. (Обзор литературы). Пробл. гематол. и перелив. крови, 1966, № 11, стр. 28.
- Истаманова Т. С.* О геморрагической тромбоцитемии. Клин. мед., 1949, № 7, стр. 78.
- Истаманова Т. С. и Алмазов В. А.* Лейкопения и агранулоцитозы. Л., Медгиз, 1961.
- Истаманова Т. С.* Очерки функциональной гематологии. Л., 1963.
- Кампельмахер Я. А.* Портальная гипертензия (патогенез, клиника, лечение). Автореф. докт. дисс., Свердловск, 1957.
- Кампельмахер Я. А.* О тромбوفлебитической спленомегалии. Хирургия, 1958, № 1, стр. 79.
- Кампельмахер Я. А.* Портальная гипертензия. Свердловск, 1959.
- Караванов А. Г., Лаврик С. С., Куценко Т. А.* Гипо- и афибриногенемия и борьба с ними. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1966, № 4, стр. 54.
- Кассирский И. А.* Клиническое значение стеральной пункции. Клин. мед., 1938, № 2, стр. 163.
- Кассирский И. А.* Лейкемоидные реакции. М., 1951.
- Кассирский И. А.* Актуальные вопросы морфологии и клиники гипопластических состояний кроветворения. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1957, № 5, стр. 11.
- Кассирский И. А.* Актуальные вопросы учения о спленопатиях. Клин. мед., 1959, № 6, стр. 15.
- Кассирский И. А.* Острый эритромиелоз (синдром ди Гульельмо). Пробл. гематол. и перелив. крови, 1959, № 4, стр. 3.
- Кассирский И. А. и Алексеев Г. А.* Клиническая гематология. Изд. 3. М., 1962.
- Кассирский И. А.* Вопросы профилактики болезней крови. Клин. мед., 1964, № 11, стр. 20.
- Кассирский И. А. и Волкова М. А.* К тактике лечения миелосаном хронического миелолейкоза. Тер. арх., 1967, № 2, стр. 3.
- Киреев П. М.* Лучевая болезнь. М., 1960.
- Коган Г. И. и Бобров Н. Н.* Клиническое толкование лабораторного анализа крови. М., 1949.
- Кончаловская Н. М.* Некоторые особенности течения гемолитической анемии. Тер. арх., 1953, № 6, стр. 54.
- Коняев Б. В.* О тромбогенезе и лечении тромбозов и эмболий. Воен.-мед. журнал., 1964., № 6, стр. 33.
- Коровников А. Ф.* Главнейшие клинико-лабораторные синдромы. М., 1940.
- Кост Е. А.* Медикаментозно-аллергические агранулоцитозы, геморрагические алейкии и панмиелофтиз. Клин. мед., 1952, № 12, стр. 31.
- Крастина Э. М.* Лейкемия и беременность. Акуш. и гинекол., 1937, № 7, стр. 29.
- Краевский Н. А. и Неменова Н. М.* К патологической анатомии хронического миело- и лимфолейкоза. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 8, стр. 3.
- Крашенинникова Е. И.* Лимфоидные картины крови и лимфатические реакции. М., 1953.

- Кудряшов Б. А.* Проблемы свертывания крови и тромбообразования. М., 1960.
- Кудряшов Б. А.* Современное состояние учения об антисвертывающей системе крови. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1962, № 12, стр. 3.
- Курдыбайло Ф. В.* Лимфогранулематоз. Л., Медгиз, 1961.
- Куришаков Н. А.* К вопросу о клинике и лечении лучевой болезни. В кн.: Биологическое действие излучений и клиника лучевой болезни. М., Медгиз, 1954, стр. 137.
- Кушелевский Б. П.* Очерки по антикоагулянтной терапии. М., 1952.
- Лавский Г. К.* Эритремия. М., 1959.
- Лазарев Н. В.* Лекции по фармакологии системы крови. Л., 1960.
- Лебедев В. Н., Юничева Р. Х., Беллева З. Н., Осипова М. М.* Организация гематологической службы на местах и диспансеризация больных лейкозами. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1965, № 12, стр. 50.
- Лернер И. П., Брусиловский Е. С.* Аллергические зознофильные заболевания. К., 1961.
- Липац А. А.* Современные представления об эритропоэзе в норме и патологии. (Обзор литературы). Проблем. гематол. и перелив. крови, 1967, № 2, стр. 38.
- Листенгаerten Г. А.* Современные взгляды на эритромелоз — синдром ди Гульельмо. (Обзор литературы). Пробл. гематол. и перелив. крови, 1962, № 2, стр. 28.
- Лорие Ю. И.* Лечение приобретенных гемолитических анемий. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1958, № 1, стр. 3.
- Лорие Ю. И., Кукель А. С. и Умянова М. А.* Ближайшие и отдаленные результаты лечения хронических гемолитических анемий. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1960, № 1, стр. 40.
- Лорие Ю. И.* Классификация гемолитических анемий. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1962, № 9, стр. 3.
- Лорие Ю. И. и Данилова Л. А.* Клинико-анатомические параллели при болезни Маркиафава — Микели. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1964, № 4, стр. 3.
- Луцик Д. П.* Ретикулезы (клинико-цитологические варианты). Автореф. докт. дисс., Львов, 1965.
- Лясс М. А.* Агранулоцитозы. Витебск, 1940.
- Мансуров Х. Х. и Рудой Д. Г.* Анализ 625 случаев игловой биопсии печени. Тер. арх., 1962, № 7, стр. 72.
- Мансуров Х. Х. и Кутчак С. Н.* Биопсия печени. Душанбе, 1964.
- Маринеску Г.* Острый инфекционный лимфоцитоз и инфекционный мононуклеоз. Бухарест, 1961.
- Маркосян А. А.* Физиология свертывания крови. М., 1966.
- Мачабели М. С.* Система свертывания крови. Тбилиси, 1960.
- Мачульский Л. М.* Костный мозг в пунктатах и срезах. Автореф. канд. дисс., М., 1955.
- Милевская Ю. Л.* Витамин В<sub>12</sub> и его значение в патогенезе и лечении пернициозной анемии. М., 1960.
- Морозова В. Т.* Поликлиническое наблюдение и лечение больных лейкозами. Автореф. канд. дисс., М., 1962.
- Морозова В. Т.* Диспансеризация больных острым лейкозом. Клин. мед., 1965, № 4, стр. 122.
- Мясников А. Л.* Агранулоцитоз, алейкия и агемобластоз. В кн.: Некоторые проблемы внутренней медицины. Новосибирск, 1936, стр. 3.

- Назаретян Е. Л.* Клиника гемолитической болезни от охлаждения. Сов. мед., 1951, № 7, стр. 22.
- Назаретян Е. Л.* Клиническая характеристика и лечение гемолитической болезни от охлаждения. Автореф. канд. дисс., М., 1954.
- Насонова В. А.* Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха). М., Медгиз, 1959.
- Невяровский С.* Современные взгляды на патогенез, лечение и профилактику гемофилии и родственных геморрагических диатезов. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 9, стр. 5.
- Осеченская Г. В.* Клиническая дифференциация ретикулезов. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1956, № 4, стр. 6.
- Осеченская Г. В. и Хохлова М. П.* К диагностике алейкемического ретикулеза. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1958, № 2, стр. 19.
- Осеченская Г. В.* Алейкемический ретикулез. Клин. мед., 1960, № 7, стр. 117.
- Папко Г. Ф.* О состоянии и мерах по дальнейшему развитию гематологической службы в СССР. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1966, № 5, стр. 3.
- Пинус А. Г.* Опыт пятилетнего диспансерного наблюдения над гематологическими больными Ригги. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1965, № 12, стр. 55.
- Поддубинек П. А.* Современные представления о механизме РОЭ. Успехи совр. биол., т. XVIII, вып. 1(4), 1949.
- Поленко В. К.* О природе и клинико-анатомической характеристике лимфогранулематоза. Клин. мед., 1958, № 7, стр. 31.
- Рабинович С. И.* Отдаленные результаты спленэктомии при болезни Верльгофа. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1957, № 2, стр. 24.
- Раушенбах М. О.* Экспериментальные исследования лейкозов. М., 1956.
- Сергель О. С.* Цитологическая диагностика спленомегалии методом пункции. Автореф. канд. дисс., М., 1952.
- Сидорова А. Д.* Клиника болезни Филатова (инфекционного мононуклеоза). Автореф. канд. дисс., М., 1955.
- Тушинский М. Д. и Ярошевский А. Я.* Болезни системы крови. М., Медгиз, 1959.
- Углов Ф. Г. и Корякина Т. О.* Хирургическое лечение портальной гипертензии. Л., 1964.
- Урбанюк К. Г.* Свертываемость крови при гипертонической болезни. Автореф. докт. дисс., М., 1964.
- Файнштейн Ф. Э.* Некоторые вопросы клиники и терапии апластических и гипопластических анемий. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1956, № 5, стр. 20.
- Файнштейн Ф. Э.* О лечении апластических и гипопластических анемий. Воен.-мед. журнал, 1957, № 11, стр. 31.
- Файнштейн Ф. Э.* Классификация апластических и гипопластических анемий. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1959, № 7, стр. 3.
- Файнштейн Ф. Э.* Апластические и гипопластические анемии. М., 1965.
- Филатов А. Н. и Котовщикова М. А.* Свертывающая система крови в клинической практике. Л., 1963.
- Хасанова К. А.* Остеомелосклероз и миелофиброз как особые варианты миелопролиферативного синдрома. Душанбе, 1963.
- Хохлова М. П.* Острый лейкоз, его течение и особенности при современных методах лечения. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 4, стр. 3.
- Хохлова М. П.* О хлоролейкозах. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1962, № 11, стр. 3.
- Чазов Е. И.* Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней. М., 1966.

*Чеботарев Д. Ф.* Внутренняя патология в клинике акушерства и гинекологии. К., 1960.

*Чепелева М. А.* Патология лимфатических узлов (клинико-морфологическое исследование). К., 1962.

*Черниговский В. Н., Ярошевский А. Я.* Вопросы нервной регуляции системы крови. М., 1953.

*Шабанов А. Н.* Клиника и хирургическое лечение болезни Верльгофа. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1966, № 12, стр. 11.

*Шапиро Э. А.* Диспансеризационно-клиническая карта гематологического больного. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 4, стр. 43.

*Шевченко И. Т. и Дашталяц Г. А.* Метастатические опухоли костей. К., 1967.

*Шерман С. И., Кузьмин Д. С., Розанова Л. М., Киселева А. И., Поверго Н. С., Вакуленко А. Д.* Сравнительная оценка эффективности некоторых методов лечения хронических лейкозов (рентгеновы лучи, радиоактивный фосфор, уретан, эмбихин, мышьяк, милеран). Пробл. гематол. и перелив. крови. Сообщение 1 — 1957, № 1, стр. 28. Сообщение 2 и 3 — 1958, № 2, стр. 26. Сообщение 4 — 1959, № 1, стр. 17. Сообщение 5 — 1959, № 1, стр. 28.

*Шерман С. И.* Лейкозы. М., 1961.

*Шерман С. И., Сенчило Е. А., Куралева В. В., Абдулкадыров К. М.* Ближайшие и отдаленные результаты спленэктомии при болезни Верльгофа. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1966, № 12, стр. 21.

*Шмелев Н. А.* Цитологическая диагностика спленопатий. Клини. мед., 1949, № 4, стр. 3.

*Штерн Р. Д.* К проблеме ретикулезов. Архив патологии, 1960, № 10, стр. 3.

*Шушкин В. П., Мазаев Н. П.* Спленопортография. М., 1957.

*Яновский Д. Н.* Картина крови и ее клиническое значение. К., 1957.

*Яновский Д. Н.* О сочетании беременности с лейкозами и болезнью Верльгофа. Клини. мед., 1958, № 7, стр. 46.

*Яновский Д. Н.* Руководство по клинической гематологии. К., 1962.

*Яхин Н. Б.* Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова). К., 1957.

\* \* \*

*Benko S.* Allergische Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe. В кн.: *Allergie und allergische Erkrankungen*. Bd. 11, 1959, s. 187—233.

*Bernard J., Bessis M.* Hématologie clinique. Paris, 1958.

*Chrobak L., Brabec V.* Paroxysmalni noci hemoglobinurie. Praha, 1965.

*Dameshek W., Welch G. S.* Hypersplenism and surgery of the spleen. New-York, 1954.

*Dameshek W., Gunz F.* Leukemia. New-York, 1958.

*Gerendas H.* Veralvadas es verzescillapites. Budapest, 1960.

*Haas W.* Zum klinisch-hämatologischen Bilde der Retikulosen. Folia haemat., 1956, Bd. 74, s. 65—108.

*Heilmeyer u. Hittmair.* Handbuch der gesamten Hämatologie. München, 1960.

*Heinrich H. G.* Praktikum der Blutgerinnungsphysiologie. Berlin, 1962.

*Leety C. M.* Practical diagnosis and treatment of liver disease. New-York, 1957.

*Leitner J.* Die intravitale Knochenmarksuntersuchung. Basel, 1945.

*Moeschlin S.* Die Auto-Immunerkrankungen. Acta Hämatol., 1957, Bd. 18, Nr. 1, s. 13.

*Niewiarowski S.* Krzepnicie krwi. Warszawa, 1954.

*Pertlick E.* Gerinnungslaboratorium in Klinik und Praxis. Leipzig, 1959.

- Plauchu M., Dalmais J., Bussi L., Bryon P.* J. Med. Lyon, 1962, 1003, 69—88.
- Revol L., Bel A.* Les anémies hypochromes de l'adulte, problèmes étiologiques et thérapeutiques. *Rév. prat.*, 1959, t. 9, No. 14, 1531.
- Rohr K.* Das menschliche Knochenmark. Stuttgart, 1949.
- Roscoe M., Donaldson J.* Obst. a. Gyn. Brit. Emp., 1946, 53, 6.
- Whitby a. Britton.* Disorders of the blood. London, 1953.
- Wintrobe M. M.* Clinical hematology. Philadelphia, 1961.
- Stefunini M., Dameshek W.* The hemorrhagic disorders. New-York — London. 1962.



## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие к первому изданию . . . . .	5
Введение . . . . .	7
<i>Общая часть</i>	
Костный мозг как основной орган кроветворения . . . . .	9
Развитие и морфология клеток крови . . . . .	12
Морфология кровяных клеток . . . . .	16
Краткие сведения о морфофизиологии кровяных элементов . . . . .	19
Ретикуло-эндотелиальная система . . . . .	24
Учение о свертывающей системе крови . . . . .	27
Краткие сведения по иммуногематологии . . . . .	34
Методика исследования больных с заболеваниями системы крови . . . . .	37
Нормативы основных гематологических показателей . . . . .	47
<i>Специальная часть</i>	
Анемии . . . . .	51
Классификация и общая симптоматология анемических состояний . . . . .	51
Постгеморрагические анемии . . . . .	58
Железодефицитные анемии . . . . .	61
В <sub>12</sub> (фолиево)-дефицитные анемии . . . . .	69
Пернициозные анемии известной этиологии . . . . .	77
Гипопластические анемии . . . . .	84
Гемолитические анемии . . . . .	92
Гипопластические состояния кроветворения . . . . .	107
Агранулоцитоз и геморрагическая алейкия . . . . .	107
Алиментарно-токсическая алейкия (септическая ангина) . . . . .	121
Лучевая болезнь . . . . .	122
Лейкозы . . . . .	126
Этиология и патогенез лейкозов . . . . .	126
Гистогенез лейкозов . . . . .	130
Классификация лейкозов . . . . .	132
Острый лейкоз . . . . .	136
Хронические лейкозы . . . . .	159
Миелофиброз и остеомиелосклероз . . . . .	178
Эритремия (полицитемия, болезнь Вакеза) . . . . .	184
Ретикулезы . . . . .	190
Лимфогранулематоз . . . . .	192

Лимфо (ретикуло) -саркоматоз . . . . .	202
Болезнь Брилла — Симмерса, или фолликулярная лимфома . . . . .	204
Болезнь Бенке — Бека — Шаумана . . . . .	207
Миеломная болезнь (болезнь Рустигского — Калера) . . . . .	208
Макроглобулиновый лимфоретикулез (болезнь Вальденстрема) . . . . .	218
Инфекционный мононуклеоз . . . . .	221
Геморрагические диатезы . . . . .	226
Классификация геморрагических диатезов . . . . .	226
Гемофилия . . . . .	228
Гемофилоидные состояния . . . . .	232
Гипо- или афибриногенемия . . . . .	233
Геморрагический диатез, обусловленный избытком факторов, препятствующих свертыванию крови . . . . .	234
Болезнь Верльгофа . . . . .	236
Атипичные варианты болезни Верльгофа . . . . .	248
Геморрагическая тромбоцитемия . . . . .	251
Геморрагический васкулит . . . . .	252
Геморрагический ангиоматоз (болезнь Рандю — Ослера) . . . . .	258
Внутрисосудистые тромбозы и предтромботические состояния . . . . .	259
Патогенез внутрисосудистого тромбообразования . . . . .	260
Диагностика предтромботических состояний . . . . .	262
Лечение и профилактика тромбозов . . . . .	265
Спленопатии . . . . .	269
«Болезнь Банти» . . . . .	271
Тромбофлебитическая спленомегалия . . . . .	275
Болезнь Гоше . . . . .	280
Опухолевые поражения костей . . . . .	282
Саркома Юинга и первичная ретикулосаркома костей . . . . .	282
Метастатические опухоли костей — миелокарциномы . . . . .	286
Клиническое толкование лабораторного анализа крови . . . . .	295
Клиническое толкование отдельных показателей лейкограммы . . . . .	299
Клиническая оценка количественных изменений кровяных пластинок . . . . .	309
Реакция оседания эритроцитов (РОЭ) . . . . .	311
Значение методических условий лабораторного анализа в клинической оценке гемограммы . . . . .	313
Пункционная диагностика . . . . .	316
Клиническое толкование миелограммы . . . . .	317
Диагностическое значение паразитологического и бактериологического исследований пунктатов костного мозга . . . . .	322
Цитологическое исследование пунктатов лимфатических узлов, селезенки и печени . . . . .	325
Клиническое значение стерильной пункции в комплексе различных методов цитодиагностики . . . . .	330
Трепанобиопсия . . . . .	332
О хирургических вмешательствах у больных с заболеваниями системы крови . . . . .	334
Диспансеризация гематологических больных . . . . .	340
Приложение (рецепты) . . . . .	352
Литература . . . . .	354

*Секрет*

*Даштаянц Гайк Алетнакович*  
**КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ**

Редактор

*А. И. Зарубина*

Редактор издательства

*В. Г. Боряковский*

Оформление художника

*Г. М. Балюна*

Художественный редактор

*Н. Ф. Кормыло*

Технический редактор

*Э. П. Коробейникова*

Корректор

*В. Т. Копица*

Заказ 80. Сдано в набор 5.1 1968. Подпи-  
сано к печати 16.X 1968. Формат 60×84<sup>1/16</sup>.  
Тираж 20 000. Учетн.-издат. лист. 22,33.  
Физ. печ. лист. 22,75 + 9 цв. вклеек =  
= 23,875. Условн. печатн. лист. 22,20. Бу-  
мага № 1. Цена 1 руб. 83 коп.

Издательство «Здоров'я»,  
Киев, ул. Кирова, 7.

Книжная фабрика «Октябрь»  
Комитета по печати при Совете  
Министров УССР,  
Киев, ул. Артема, 23 а.

