

18036

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЛАТВИЙСКОЙ ССР  
РИЖСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

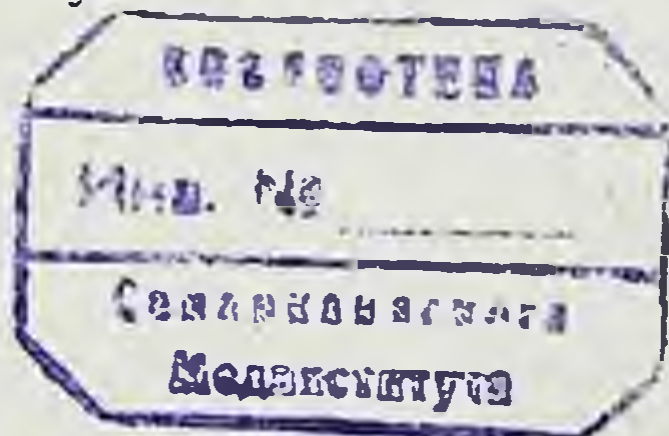
А. Г. ПИ Н У С

**ВЗАИМООТНОШЕНИЯ  
ГИПОПЛАСТИЧЕСКИХ  
И ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ  
ПРОЦЕССОВ ГЕМОПОЭЗА**

(МАТЕРИАЛЫ КЛИНИЧЕСКОГО И ДИСПАНСЕРНОГО  
НАБЛЮДЕНИЯ)

(№ 779 — Гематология и переливание крови)

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук



РИГА 1968

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЛАТВИЙСКОЙ ССР  
РИЖСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

А. Г. ПИЛУС

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ  
ГИПОПЛАСТИЧЕСКИХ  
И ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ  
ПРОЦЕССОВ ГЕМОПОЭЗА

(МАТЕРИАЛЫ КЛИНИЧЕСКОГО И ДИСПАНСЕРНОГО  
НАБЛЮДЕНИЯ)

(№ 779 — Гематология и переливание крови)

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

РИГА 1968

Работа выполнена в Рижском городском гематологическом отделении и гематологическом диспансерном кабинете VI городской объединенной больницы (главврач — Я. Б. Промберг) и в Отделе лейкологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Рижского медицинского института (ректор — доктор медицинских наук В. А. Корзан).

Диссертация изложена на 656 страницах машинописи и содержит 87 таблиц и 58 рисунков, в том числе 18 микрофотограмм.

Список литературы содержит 688 работ, включая 299 отечественных авторов.

Научный консультант —

Член-корреспондент АМН СССР профессор М. С. Дульцин

Официальные оппоненты:

1. Действительный член АМН СССР профессор И. А. Кассирский
2. Доктор медицинских наук профессор Ю. И. Лорие
3. Доктор медицинских наук А. Р. Далмане.

Дополнительный отзыв получен от Ленинградского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови.

Автореферат разослан «24» декабря 1968 г.

Защита диссертации состоится «28» января 1969 г. на заседании Совета Рижского медицинского института (г. Рига, бульвар Кройвальда, Анатомикум).

Просим ознакомить специалистов с авторефератом и прислать отзыв по адресу:

г. Рига, бульвар Падомью, 12. Рижский медицинский институт.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ СОВЕТА

Изучение сущности лейкозов и попытки уточнения их этиологии и патогенеза способствовали выделению обособленного раздела науки — лейкологии. Современная лейкология располагает ценными сведениями о процессах поражения гемопоэза при различных лейкозах. Многочисленные исследования проведены также в целях изучения природы гипопластических анемий.

Труды выдающихся ученых, несомненно, приближают нас к разрешению проблемы этих наиболее тяжелых заболеваний кровотворной системы (Г. А. Алексеев, М. И. Аринкин, В. А. Бесер, Х. Х. Владос, И. В. Давыдовский, М. С. Дульцин, Л. А. Зильбер, И. А. Кассирский, Е. А. Кост, Н. А. Краевский, Н. М. Неменова, М. О. Раушенбах, Е. М. Тареев, Ф. Э. Файнштейн, Е. И. Фрейфельд, Л. М. Шабад, С. И. Шерман, Л. Н. Яновский, Bergard, Burchenal, Dameshek, Hayhoe и др.). Тем не менее проблемы эти остаются еще окончательно нерешенными и наиболее актуальными в гематологии.

Статистически установлено, что за последнее время количество заболеваний лейкозами, как и гипопластической анемией, увеличилось. Клинические наблюдения течения этих заболеваний и изучение характера прогрессирующего поражения гемопоэза, свидетельствуют о безусловном наличии определенных взаимоотношений между гипопластическими и гиперпластическими процессами гемопоэза. При наличии большого количества работ, посвященных изучению отдельных цитологических единиц, ощущается явный недостаток описаний взаимоотношений тех основных процессов гемопоэза, которые определяют сущность и клиническую картину каждого заболевания.

В настоящей работе мы стремились обобщить результаты наших многолетних исследований, посвященных изучению взаимоотношений гипопластических и гиперпластических процессов гемопоэза.

Со времени организации в 1959 г. городского гематологического отделения и диспансерного гематологического кабинета в Рижской VI городской объединенной больнице, нами

проводились систематические исследования соответствующих больных во время их стационарного и амбулаторного (диспансерного) наблюдения, что продолжается по настоящее время в Отделе лейкологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Рижского медицинского института.

Многолетние исследования проводились с целью изучения динамики изменений и уточнения возможности трансформации гипопластических поражений гемопоэза в гиперпластические, с последующим проявлением клиники лейкозов. Особое внимание уделялось цитоморфологическим и функциональным изменениям кроветворной системы в период, длительно предшествовавший развитию лейкоза. Эти данные были использованы для определения характера предлейкозного заболевания.

Наряду с клиническими методами проводились тщательные цитоморфологические исследования в динамике. При этом сопоставлялись данные многочисленных гемограмм, миелограмм, частично — трепанобиопсий и секционного материала.

Для проведения костномозговых пункций мы пользовались иглой, являющейся предложенной нами модификацией иглы И.А. Кассирского. При исследовании миелограмм производился общий подсчет миелокариоцитов в  $1 \text{ мм}^3$ , как и дифференцировался цитоморфологический состав пунктатов.

Для уточнения функционального состояния кроветворной системы на основании клинического опыта и данных цитологических исследований был разработан метод морфофункционального анализа. Мы считаем, что ведущая функция кроветворной системы (которой, естественно, является кроветворение) осуществляется четырьмя основными процессами: пролиферацией, дифференциацией, созреванием и выведением элементов крови из кроветворных органов в кровяное русло.

При поражении кроветворной системы нарушается характер и координация основных процессов гемопоэза. Для каждого заболевания характерны совершенно определенные нарушения основных процессов кроветворения, что и приводит к развитию типичных для каждого заболевания гемограмм и миелограмм.

Клинические наблюдения позволили нам разработать схему возможных нарушений основных процессов гемопоэза (табл. 1).

Различные по существу поражения отдельных процессов кроветворения могут привести к сходным изменениям картины периферической крови. Одновременное же исследование

миелограмм и гемограмм с использованием предложенной схемы дает возможность провести морфофункциональный анализ и уточнить истинный характер поражения гемопоэза в каждом конкретном случае.

Т а б л и ц а 1

Схема возможных нарушений основных процессов гемопоэза

Процесс пролиферации	Процесс дифференциации	Процесс созревания	Процесс выведения
Усилен Ослаблен Нормальный Атипичный	Прекращен Ограничен Нормальный	Ускорен Прерван Прекращен Замедлен Нормальный	Усилен Недостаточен Преждевремен Нормальный

В настоящей работе мы стремились обобщить результаты проведенного анализа у длительно наблюдающихся больных гипопластической и апластической анемией (242 чел.), гемоцитобластозом (66 чел.), лимфолейкозом (201 чел.) и миелолейкозом (79 чел.). При изучении цитостатического действия лекарственной терапии были исследованы больные эритремией (56 чел.). Кроме того, при уточнении возможности применения рентгенотерапии больным с алейкемическим лимфолейкозом были исследованы еще 17 больных, а при изучении пределов колебаний клеточных элементов в миелограммах здоровых людей (по предложенному методу) были проведены исследования 25 человек. В общей сложности приведены результаты исследований 686 человек.

В результате проведенных наблюдений удалось констатировать безусловную трансформацию гипопластической анемии в гемоцитобластоз. Всего было обнаружено двадцать больных, у которых диагнозы до и после трансформации были точно установлены и не подлежали сомнению. Результаты анализа тщательно проведенных исследований предоставили возможность изучения особенностей предлейкозного состояния.

У всех больных данной группы отмечалась гемоцитопения. В анализах крови количество лейкоцитов колебалось от 550 до 3700 в  $1 \text{ мм}^3$ , тромбоцитов — от 15000 до 162000 (за исключением одного больного), а эритроцитов — 1 400 000—4 200 000 в  $1 \text{ мм}^3$ . Количество миелокарицитов также было понижен-

ным и не превышало 130 000 в 1 мм<sup>3</sup> (за исключением одной больной, наблюдение двадцатое), а у 13 из 17 больных не превышало 65 000 в 1 мм<sup>3</sup>.

Развитию у данных больных гипопластической анемии в девяти случаях предшествовало рентгенооблучение, в четырех — контакт с химическими веществами (включая медикаменты), в пяти случаях были установлены злокачественные и предраковые состояния, и в трех случаях — заслуживающих особого внимания анамнестических данных обнаружить не удалось. Больные данной группы наблюдались длительно (до девяти лет), систематически исследовались; течение заболевания у них соответствовало прогрессирующей гипо — и апластической анемии.

Наблюдавшаяся у этих больных трансформация гипопластического поражения в гиперпластическое была доказана исследованиями миело — и гемограмм (документированных микрофотограммами), клиническими симптомами и частично трепанобиопсиями и секционным материалом.

Таблица 2

Исследование общего количества миелокарицитов у больных до и после трансформации гипопластических процессов гемопоэза в гиперпластические

№№ п п	Больной	№ индив. карты	Количество миелокарицитов в 1 мм <sup>3</sup>	
			до	после
1	Х-с	249	65 000	460 000
2	П-я	549	130 000	310 000
3	Б-с	855	110 000	—
4	Ш-е	945	60 000	580 000
5	С-я	1474	130 000	наводнение
6	Г-е	1722	9 000	—
7	И-а	1625	15 000	—
8	Б-с	1754	опустошение	170 000
9	Г-а	1298	опустошение	150 000
10	Л-а	1881	25 000	—
11	Т-а	1348	—	189 000
12	Г-н	328	114 000	256 000
13	К-е	1441	25 000	210 000
14	И-а	153	17 800	500 000
15	Г-ш	1781	—	330 000
16	Р-а	165	50 000	50 500
17	А-с	59	47 000	наводнение
18	К-я	1599	10 000	180 000
19	У-е	1300	20 000	180 000

Количество миелокарицитов у больных до и после трансформации гипопластического процесса в гиперпластический

Количество миелокарицитов (тыс. в 1 мм <sup>3</sup> )		«опу-сто-ше-ние»	<10	10—25	25—50	50—75	75—100	100—130	
Количество больных	до трансформации	2	2	5	2	2	—	4	
	после трансформ.	—	—	—	—	1	—	—	
Количество миелокарицитов (тыс. в 1 мм <sup>3</sup> )		130—150	150—175	175—200	200—300	300—400	400—500	500—600	«на-вол-не-ние»
Количество больных	до трансформации	—	—	—	—	—	—	—	—
	после трансформ.	1	1	3	2	2	2	1	2

Представляет интерес сравнение показателей миелограмм, проведенных до и после трансформации. У 17 из 19 больных (ниже отдельно изложено двадцатое наблюдение) были исследованы миелограммы до трансформации и у 15 — после.

Как видно из таблиц 2 и 3, общее количество миелокарицитов, установленное после трансформации, значительно превышало количество элементов у тех же больных до трансформации. Среднее значение числа миелокарицитов до трансформации =  $56,05 \pm 34,96$  тыс., после трансформации =  $245,76 \pm 127,19$  тыс. Пределы доверительных границ не пересекаются, что свидетельствует о высокой степени достоверности изучаемого явления (при обобщении результатов исследований, во всей работе применялся метод вариационной статистики и учитывались статистически достоверные данные).

Цитоморфологическая картина миелограмм до трансформации была во всех случаях типичной для гипопластического поражения гемопоэза, в то время как после трансформации (у тех больных) тотальная анаплазия недифференцирован-



ными элементами полностью соответствовала гемоцитобластозу (геср. ретикулозу).

Характерные изменения были обнаружены при исследовании гемограмм у больных после развития у них гемоцитобластоза или ретикулоза. У всех больных в крови появились недифференцированные клетки, количество которых быстро нарастало. У больных с развившимся гемоцитобластозом процент гемоцитобластов колебался в пределах от 15 до 84 (в среднем 54,33%); у больных же с ретикулозом процент недифференцированных клеток соответственно составлял 3—18 (за исключением одной больной, у которой было обнаружено 73%).

Наблюдавшиеся нами трансформации гипопластического поражения в гиперпластическое распределялись следующим образом: у 9 больных произошла трансформация в гемоцитобластоз, у 8 — в ретикулоз, у 1 — в эритромиелоз и у других больных с гемоцитобластозом наблюдались спонтанные временные гипопластические поражения гемопоэза, с возвратом в исходное состояние у одной из них и в ретикулоз — у другой.

У некоторых из указанных, длительно наблюдавшихся больных в связи с гипопластической анемией, были зарегистрированы различные неспецифические факторы поражения кроветворной системы, которые непосредственно предшествовая, возможно, стимулировали трансформацию заболевания в гемоцитобластоз или ретикулоз. Такими неспецифическими факторами были: отравление серной кислотой, прием цитостатического препарата, алкогольное опьянение, нагноительный процесс, психотравма, травма с переломом бедра.

Мы, разумеется, далеки от того, чтобы считать упомянутые факторы лейкозогенными. Мы отмечаем их лишь для того, чтобы обратить внимание на разнообразие приводящих обстоятельств, каждое из которых может оказать пагубное влияние на пораженную уже кроветворную систему и вызвать дальнейшее развитие патологических процессов.

Определенный интерес представляет попытка уточнить сроки, в течение которых происходила трансформация гипопластического поражения кроветворной системы в гиперпластическое.

Наши наблюдения привели нас к убеждению, что цитологические показатели проявляют себя раньше, чем клинические симптомы ими вызванные. Исходя из этих соображений, длительность периода трансформации мы определяли сро-

ками гематологических исследований, проведенных до и после трансформации.

Результаты полученных данных дали основание утверждать, что переход гипопластического состояния с выраженной цитопенией — в гиперпластическое может произойти остро, в кратчайшие сроки или медленно и постепенно в течение длительного периода.

В таблице 4 представлены некоторые показатели, свидетельствующие об остро развившейся трансформации поражения гемопоэза у пяти больных.

В течение 6—24 дней наблюдалась резко выраженная смена количества элементов. Представляет определенный интерес синхронно протекавшие сдвиги количества элементов в крови и пунктатах костного мозга, протекавшие одновременно с характерной сменой цитологического состава.

Установленный нами факт возможного развития тотальной гемоцитобластной анаплазии в кратчайшие сроки, представляет большой интерес и может объяснить механизм развития встречающихся острых, порою молниеносно протекающих случаев поражения гемопоэза.

Наряду с острой трансформацией гипопластической анемии в гемоцитобластоз были обнаружены случаи постепенной смены характера поражения гемопоэза, протекавшие в тече-

Т а б л и ц а 4

Сроки количественных сдвигов миелокариоцитов и лейкоцитов у пяти больных

№№ п/п	Больной и № ин- див. карты	Дата	Количе- ство миелока- риоцитов	Дата	Количе- ство лейко- цитов	Промежу- точн. пе- риод
1	У-е 1300	17. XII 61	20 000	17. XII 61	500	6 дней
		23. XII 61	180 000	23. XII 61	28 000	
2	К-е 1441	18. III 65	25 000	18. III 65	1 250	8 дней
		26. III 65	210 000	26. III 65	14 500	
3	Х-с 249	2. IX 61	65 000	14. XI 61	5 950	10 дней
		24. XI 61	460 000	24. XI 61	220 000	
4	Г-н 328	26. IX 60	114 800	24. IX 60	1 700	15 дней
		11. X 60	256 400	15. X 60	61 750	
5	Г-а 1298	10. VI 64	опусто- шение	10. VI 64	600	24 дня
		4. VII 64	150 000	4. VII 64	3 300	

ние длительного периода. Так, у одного больного (Ш-е индив. карта 945) в течение 4 лет и 9 мес. наблюдались следующие сдвиги количества миелокарицитов, сопровождавшиеся соответствующей сменой гемограмм и клинической картины: 25. II 1963 — 85 000; 30. X 1964 — 60 000; 30. V 1967 — 170 000; 27. XI 1967 — 580 000 в 1 мм<sup>3</sup>.

Результаты исследований, проведенных в период, длительно предшествовавший развитию гемоцитобластоза, характеризовали особенности гемопоэза в предлейкозном состоянии и указывали на угрожающую возможность перехода гипопластической анемии в гемоцитобластоз.

Как известно, хронически протекающие тяжелые формы гипопластической анемии мало поддаются воздействию применяемой терапии и обычно прогрессируют. В отличие от этого, у больных с последующим развитием гемоцитобластоза на фоне длительной цитопении, было обнаружено постепенное повышение количества лейкоцитов, порою доходившее до нормальных границ (3—6 тыс. в 1 мм<sup>3</sup>). Однако в формуле крови нарастала гранулоцитопения, а процент лимфоцитов увеличивался до 65—80. Одновременно у некоторых больных увеличивалось количество моноцитов, появлялись моноцитоподобные клетки, а у некоторых — даже недифференцированные элементы в гемограммах. В миелограммах также отмечалось увеличение количества недифференцированных клеток.

Описанные изменения гематологических показателей сопровождались относительно спокойной клинической картиной. В частности, в это время еще не удавалось обнаружить никаких признаков гиперплазии кровотворных органов. Такие состояния мы предложили называть «скрытой недостаточностью гемопоэза» (А. Г. Пинус, 1966). Скрытая недостаточность, постепенно прогрессируя, вызывает появление клинических симптомов и переходит в явную недостаточность гемопоэза по истечении латентного периода.

Длительность латентного периода у некоторых больных достигала 15 месяцев, в то время как у других вообще не удавалось обнаружить латентный период.

Представленные нами 20 наблюдений трансформации гипопластического процесса гемопоэза в гиперпластический, свидетельствуют о наличии тесных взаимоотношений между этими процессами и о принципиальной возможности перехода гипопластической анемии в гемоцитобластоз. Наши материалы находятся в соответствии с литературными данными, излагающими отдельные случаи аналогичных переходов

(А. М. Ахундова и О. X. Тер-Мкртычева, 1961; Ф. Э. Файнштейн и Н. С. Розанова, 1963; Н. А. Краевский и Н. М. Пемелова, 1965; Weitz, 1938, Blair a. al., 1966; Roberts a. al., 1968; и др.).

Как известно, в Хиросиме и Нагасаки также наблюдалось развитие большого количества лейкозов у людей, перенесших тяжелое угнетение гемопоэза вследствие облучения при атомных взрывах.

Эти данные, как и наши наблюдения дают основание допустить определенную закономерность в последовательности развития поражения гемопоэза при данных заболеваниях.

Действительно, при исследовании в ранние сроки больных, страдающих гемоцитобластозом, нередко устанавливают цитопению. На нашем материале при исследовании 66 больных было обнаружено, что среднее количество лейкоцитов, хотя и составляло  $11880 \pm 27000$  в  $1 \text{ мм}^3$ , однако количество лейкоцитов менее 3000 в  $1 \text{ мм}^3$  встречалось у 15 чел. (23,7%). У 50 исследованных среднее количество миелокариоцитов =  $284110 \pm 77000$  в  $1 \text{ мм}^3$ , менее 100000 в  $1 \text{ мм}^3$  было обнаружено у 9 чел. (18%), а менее 200000 — у 20 обследованных (40%). Эти данные также свидетельствуют о возможном наличии угнетения гемопоэза, предшествующего развитию гемоцитобластоза.

Двадцать наших наблюдений переходов гипопластического поражения гемопоэза в гиперпластическое, как и изложенные выше сведения, дают основание считать гипопластическую анемию необязательным предлейкозным заболеванием. В пользу этого говорят и результаты последующих исследований, приведенные ниже. В то же время наличие большого количества наблюдений течения и исходов гипопластической анемии не дает оснований сомневаться в том, что это заболевание является самостоятельной нозологической единицей. Лишь при определенных условиях и по не установленной еще причине может наступить изменение основного характера поражения гемопоэза, с трансформацией гипопластической анемии в гемоцитобластоз. Во всех остальных случаях гипопластическая анемия имеет свое прогрессирующее течение и исход. В соответствии с этим мы допускаем, что любой агент (лучевой, химический, медикаментозный и др.), вызывая гипопластическое поражение кровотворной системы, тем самым создает благоприятные условия (а, возможно, и обязательную предпосылку) для перехода в гемоцитобластоз.

К факторам, вызывающим угнетение гемопоэза с клини-

кой гипопластической анемии, как было уже отмечено, не сомненно относится ионизирующее облучение.

Мы стремились уточнить значение местного рентгенооблучения в развитии гипопластической анемии и проследить дальнейшие ее исходы.

Были исследованы 242 больных гипопластической анемией, находившихся на учете и лечении в Рижском городском гематологическом диспансере. Из общего числа было выявлено 37 человек (15,3%), в прошлом получавших лечение ионизирующей радиацией в связи с негематологическими заболеваниями. В контрольной группе (500 гематологических больных, не страдавших гипопластической анемией или лейкозом) лучевую терапию получили всего 2 человека (0,4%).

Из 37 больных было 33 женщины. Возраст больных был в пределах 31—70 лет. Облучение проводилось по поводу различных заболеваний, в том числе: спондилеза (20 чел.), злокачественных новообразований (8 чел.) и прочих. У всех больных облучение было проведено местно, а локализация его была различной. Доза облучения на курс лечения колебалась в больших пределах — от 75 р (при экземе) до 18 000 р (при злокачественном новообразовании). Девять человек получили повторные курсы облучения.

Гипопластическая анемия была установлена у всех 37 больных по истечении длительного латентного периода (не менее 2 лет) после облучения. У значительного большинства больных (21 из 28 чел.), получивших один курс облучения, латентный период не превышал 8 лет. Следовательно, достаточно велика вероятность ( $P_1 = 21:28 = 0,75$ ) того, что длительность латентного периода после одного курса рентгенооблучения не превышает восьми лет. В соответствии с этим средняя длительность латентного периода в интервале до 8 лет включительно, составляет  $m = 5,43$  года.

Представляет интерес тот факт, что согласно данным литературы почти такая же длительность латентного периода (5—7 лет) была установлена при развитии гипопластической анемии у людей, подвергшихся общему облучению в Хиросиме и Нагасаки (Miyata, 1956; Kageura с соавт., 1956; Tomopaga, 1956; и др.).

В отношении повторных курсов облучения (у девяти больных) наши выводы соответствуют литературным данным о возможном увеличении частоты поражения гемопоэза под влиянием повторных облучений.

Диагноз развившейся гипопластической анемии был установлен у всех больных после тщательных гематологических исследований и подтвержден длительными клиническими наблюдениями, частично и секционным материалом. Клиническая картина заболевания, как и результаты исследования у всех 37 больных ни чем не отличались от обычно наблюдаемых при данном заболевании. У 7 из числа 37 больных тяжелая форма заболевания соответствовала апластической анемии или поражению III степени согласно предложенной классификации (А. Г. Пинус, 1960), у остальных — соответствовала гипопластической анемии или поражению II степени. По характеру дальнейшего клинического течения — у 3 больных оно было острое, у 4 — подострое и у 30 — хроническое.

По истечении латентного периода развитие гипопластической анемии длительно протекало с признаками скрытой недостаточности гемопоэза.

Продолжая наблюдение больных в условиях гематологического диспансера на протяжении многих лет, удалось установить их дальнейшую судьбу. Несмотря на применяемую терапию у всех больных заболевание прогрессировало. Как правило, ухудшение картины крови предшествовало субъективным ощущениям больных.

В процессе наблюдения, у шести больных удалось констатировать трансформацию гипопластической анемии в гемоцитобластоз (4 чел.) и ретикулоз (2 чел.).

У этих больных гипопластическая анемия развилась по истечении латентного периода сроком от 3 до 8 лет после облучения. Доза местного облучения была в пределах 120—18 000. Длительность наблюдения по истечении латентного периода и до трансформации заболевания составляла от 1 мес. до 3 лет 8 месяцев. Трансформация заболевания у этих больных протекала остро. Диагноз гемоцитобластоза (resp. ретикулоза) был подтвержден тщательными исследованиями, а у пяти из них и секционным материалом. Смерть у этих больных наступила через 6—30 дней после трансформации.

На основании проведенных исследований следует отметить, что длительность латентного периода, как и особенности клинического течения заболевания, не зависели от дозы и локализации облучения. Очевидно, минимальная пороговая доза облучения достаточна для максимального проявления поражения.

Развитие гипопластической анемии у больных, получив-

ных облучение различной интенсивности, дает основание допустить, что характер реакции кроветворной системы на облучение зависит не от величины дозы, а от индивидуальной чувствительности организма. Если в результате облучения развивается гипопластическая анемия, то характер ее не зависит от величины дозы, превышающей пороговую. (Эта констатация напоминает закон сердца: «все или ничего»).

Исследования гемограмм, как правило проводимые перед гераневтическим курсом облучения, не дают никакого представления о возможных поздних последствиях облучения. Поэтому наличие нормальных показателей крови ни в коем случае не гарантирует от последующего развития необратимого заболевания.

Установленная возможность позднего развития гипопластической анемии у людей, перенесших местное облучение, диктует необходимость обязательного длительного диспансерного наблюдения и обследования всех людей, получивших облучение.

Следует иметь в виду, что только у 6 из 31 больных развился гемоцитобластоз несмотря на то, что их гематологические показатели ничем не отличались от таковых у остальных больных данной группы.

Эти данные заставляют сомневаться в том, что рентгенооблучение, вызвавшее гипопластическую анемию, явилось также единственной причиной последующего развития гемоцитобластоза или ретикулоза. Нам кажется, логичнее допустить, что только у шести из 37 больных появились еще какие-то дополнительные условия или болезнотворные (лейкозогенные) агенты, которые и вызвали столь разительную смену характера поражения гемопоэза. Иными словами, следовало бы допустить, что облучение, вызывая гипопластическую анемию, создает лишь благоприятные условия для возможного воздействия гипотетического лейкозогенного агента и дальнейшего развития гемоцитобластоза или ретикулоза. Эту мысль мы использовали при описании гипотезы развития гемоцитобластоза.

Проведенные исследования и наблюдения больных, перенесших локальное рентгенооблучение, свидетельствуют о наличии интимных взаимосвязей между гипопластическими и гиперпластическими процессами гемопоэза. Полученные данные подтверждают также высказанное выше мнение о гипопластической анемии как о предлейкозном заболевании.

## Морфофункциональный анализ гемопоэза при заболеваниях, протекающих с гипопластическими и с гиперпластическими поражениями гемопоэза

Используя изложенный выше метод морфофункционального анализа мы стремились уточнить характер поражения отдельных процессов гемопоэза при гипопластической анемии и при различных лейкозах. При этом особое внимание уделялось изучению взаимоотношений гипопластических и гиперпластических процессов.

Сообщая результаты проведенных исследований и многолетних наблюдений больных указанными заболеваниями, мы считаем возможным не задерживаться на общеизвестных клинических картинах, а дать лишь общую характеристику исследованных больных.

Применяя метод морфофункционального анализа при гипопластической анемии были исследованы 242 больных, из которых 193 женщины и 49 мужчин. По возрасту количество больных до 50 лет и свыше распределялось поровну, однако по десятилетиям — наибольшее количество больных (28,5%) было в возрасте 51—60 лет. Средний возраст составлял  $49,02 \pm 2,85$  (для женщин —  $50,69 \pm 3,0$ , для мужчин —  $43,67 \pm 7,60$ ).

Изучая сущность поражения гемопоэза при данном заболевании, мы в свое время предложили (А. Г. Пинус, 1960) различать три степени тяжести поражения при гипопластической анемии. Предложенная классификация в основном заключается в следующем. При наиболее легкой, первой степени поражения наблюдается некоторая цитопения в периферической крови. Цитопения чаще всего выражена гранулоцитопенией (так же, как и при прочих степенях поражения гемопоэза), но может относиться к элементам каждого или даже всех ростков гемопоэза. В то же время в костномозговом пунктате насчитывается обычное или чаще — повышенное количество миелокариоцитов. При исследовании миелограмм в этих случаях обнаруживают резкое преобладание зрелых клеток.

Проводя морфофункциональный анализ и сравнивая показатели миело — и гемограмм, можно легко установить, что цитопения в крови вызвана недостаточным выведением зрелых элементов из кроветворных органов в кровяное русло. Следовательно, в соответствии с предложенной схемой, при I степени поражения наблюдается недостаточность процесса выведения, что и является основной чертой данного пораже-



ния гемопоэза. В результате такого поражения неизбежно увеличивается общее количество миелокариоцитов за счет зрелых элементов (не выведенных в кровь). Наличие же зрелых элементов в костномозговом пунктате свидетельствует о нормально протекающих процессах созревания и дифференциации. Наблюдающееся увеличение общего количества миелокариоцитов может создать впечатление гиперплазии, хотя в действительности это является ложной гиперплазией вследствие недостаточного выведения.

Поражение гемопоэза I степени обычно обратимо при прекращении действия патогенного агента. В связи с обратимостью процесса и кратковременным, часто бессимптомным течением, больные с гипопластической анемией I степени редко обращаются к врачу — гематологу. В тех же случаях, когда гемопоэз не восстанавливается, а поражение прогрессирует — развиваются нарушения гемопоэза, характерные для II степени поражения, с соответствующими клиническими проявлениями.

Поражение гемопоэза при гипопластической анемии II степени имеет свои характерные особенности. В периферической крови у таких больных также наблюдается цитопения, однако в костномозговом пунктате отмечается неинтенсивное снижение общего количества миелокариоцитов. В мазках пунктата обнаруживают уменьшенное количество более зрелых элементов. В зависимости от тяжести случая можно установить уровень прерванного созревания («миелоцитарный», «промиелоцитарный» костный мозг). Угнетение созревания может сказываться на развитии элементов каждого ростка гемопоэза или одновременно нескольких. Соответственно этому может изменяться и картина миело—и гемограммы.

По предложенной схеме, при поражении II степени возникают следующие изменения основных процессов гемопоэза: пролиферация слегка ослаблена, дифференциация остается нормальной, созревание прерывается, а выведение протекает нормально.

Наличие в крови цитопении объясняется недостатком зрелых элементов в костном мозге. Выведение не нарушено, т. к. в кровь выводятся только те элементы, которые успели созреть, незрелые же (как и недифференцированные) остаются в кроветворных органах.

Наиболее тяжелые нарушения процессов кроветворения сказываются при поражении III степени.

При гипопластической анемии III степени прогрессивно

развивается панцитопения в крови. Резко выражена гранулоцитопения с относительным лимфоцитозом, количество эритроцитов падает, а количество тромбоцитов иногда снижается до нуля. В костномозговом пунктате также снижается общее количество миелокариоцитов и развивается картина так называемого «опустошения» костного мозга, когда кровотворный костный мозг замещается жировым. В мазке пунктата обычно можно обнаружить лишь единичные миелокариоциты в полях зрения, разбросанные среди жировых капель. Преобладающее большинство этих клеток — незрелые и недифференцированные элементы. Зрелые и созревающие клетки большей частью отсутствуют или резко уменьшены в количестве.

Придерживаясь предложенной схемы, поражение гемопоэза при гипопластической анемии III степени выражается в следующем:

- процесс пролиферации ослаблен
- дифференциации прекращен
- созревания прекращен
- выведения нормальный.

Наблюдающиеся обычно при гипопластической анемии постепенные переходы одной степени в другую, затрудняют своевременное разграничение их. Поэтому в клинике нельзя с уверенностью отличить обратимые гипопластические состояния от необратимых апластических. Исходя из этих соображений, мы предлагали ограничиться в клинике термином «гипопластическое поражение», оставляя патолого-анатому право констатировать апластическое поражение.

Т а б л и ц а 5

Нарушение основных процессов гемопоэза при гипопластической анемии

Степень поражения	Основные процессы гемопоэза			
	пролиферация	дифференциация	созревание	выведение
I	нормальная	нормальная	нормальное	недостаточное
II	слегка ослаблена	нормальная	прервано	нормальное
III	ослаблена	прекращена	прекращено	нормальное

На своем материале мы убедились, что при данном заболевании отнюдь не страдает лишь один эритропоэз (с чем согласны и многие гематологи). В подавляющем большинстве случаев рано или поздно поражаются все три ростка гемопоэза. Поэтому мы предлагали ранее называть это заболевание не гипо- и апластической анемией, а «миелогипопластической болезнью» или «миелогипоплазией» (I—III степени).

Предложенная нами классификация облегчает изучение последовательности поражения гемопоэза при данном заболевании. Как было отмечено выше, четко разграничить поражение гемопоэза при гипопластической анемии не всегда возможно, тем не менее следует стремиться к уточнению степени поражения в каждом конкретном случае заболевания.

Изучение результатов исследования 242 больных позволило установить определенные границы, характеризующие отдельные степени поражения.

При проведении гемограмм 242 больным гипопластической анемией были получены следующие показатели: количество лейкоцитов до 1000 в 1 мм<sup>3</sup> было у 6 больных (2,5%); от 1000 до 2000 — у 40 больных (16,5%); от 2000 до 3000 — у 104 больных (43%) и свыше 3000 — у 92 больных (38%). Среднее значение числа лейкоцитов составляет  $2890 \pm 246$  (с вероятностью = 0,997).

В соответствии с гранулоцитопенией выявлен и относительный лимфоцитоз. Свыше 70% лимфоцитов было обнаружено в гемограммах 40 из 243 больных (16,5%), от 35 до 70% — у 129 больных (53,3%) и до 35% — у 73 больных (30,2%). Средний процент лимфоцитов составляет  $49,53 \pm 4,0\%$ .

При исследовании миелограмм у 98 больных, общее количество миелокариоцитов ниже 50 000 в 1 мм<sup>3</sup> было обнаружено у 24 больных (24%), от 50 000 до 100 000 — у 32 больных (32%), от 100 000 до 150 000 — у 21 больного (21%), от 150 000 до 200 000 — у 11 больных (11%) и свыше 200 000 — у 10 больных (10%). Среднее количество миелокариоцитов составляет  $106 610 \pm 25 000$  в 1 мм<sup>3</sup>.

В соответствии с полученными данными и с учетом морфофункционального анализа, следует считать, что для гипопластической анемии III степени высшей границей содержания миелокариоцитов является 50 000 элементов в 1 мм<sup>3</sup>. У 24 из 98 больных (24%) количество миелокариоцитов не превышало этой границы. Соответственно — количество лейкоцитов не превышает 2000 клеток в 1 мм<sup>3</sup>. У 46 из 242 больных

(19%) количество лейкоцитов находилось в указанных пределах. В гемограммах процентное содержание лимфоцитов у больных с III степенью поражения выше 70%, что и наблюдалось у 40 из 242 больных (16,5%).

Наибольшее количество больных гипопластической анемией страдало II степенью поражения. Ориентировочные показатели у больных при этой степени поражения были: количество миелокарицитов выше 50 000 (до 150—200 тыс.) в  $1 \text{ мм}^3$ ; лейкоцитов — 2000—3000 в  $1 \text{ мм}^3$ ; процент лимфоцитов — 35—70. Среди 98 исследованных у 64 (65%) количество миелокарицитов находилось в указанных пределах. Из 242 больных у 104 (48%) количество лейкоцитов, а у 129 (53%) — процент лимфоцитов соответствовали указанным пределам.

Как было отмечено выше, реже всего удается констатировать поражение гемопоэза при гипопластической анемии I степени. В то же время, эта степень поражения легко определяется и явно отличается от остальных. Количество миелокарицитов при этом превышает 200 000 в  $1 \text{ мм}^3$ , количество лейкоцитов остается в пределах 2000—3000 в  $1 \text{ мм}^3$ , процент лимфоцитов слегка превышает норму.

Среди немногочисленных больных, у которых была установлена I степень гипопластической анемии, была больная Я-н (индив. карта 171), которая оставалась под нашим наблюдением в течение 9 лет и скончалась от гемоцитобластоза.

С целью дальнейшего изучения взаимоотношений гипопластических и гиперпластических процессов гемопоэза был применен морфофункциональный анализ при исследовании больных гемоцитобластозом, а также было проведено сравнение характера поражения гемопоэза при гемоцитобластозе и при гипопластической анемии.

Из числа исследованных 66 больных гемоцитобластозом мужчин было 38, женщин — 28. По возрасту больные распределялись сравнительно равномерно от второго до восьмого десятилетия. Средний возраст =  $44,88 \pm 7,46$  (мужчины —  $44,50 \pm 9,26$ , женщины —  $46,43 \pm 12,2$ ).

При установлении диагноза гемоцитобластоза среднее количество лейкоцитов составляло  $44\,880 \pm 2700$  в  $1 \text{ мм}^3$ , в то же время у 15 из 66 больных (23%) количество лейкоцитов было менее 3000 в  $1 \text{ мм}^3$ . Среднее количество миелокарицитов составляло  $284\,100 \pm 77\,000$  в  $1 \text{ мм}^3$ , что незначительно превышает верхнюю границу нормы ( $200\,000$  в  $1 \text{ мм}^3$ ).

Как известно, при гемоцитобластозе миеелограммы отличаются характерной тотальной гемоцитобластной аниплазией, что свидетельствует о прекращении дифференциации гемоцитобластов. В соответствии с этим фактически прекращается развитие элементов эритро-, гранулоцито- и тромбоцитопоэза, что и приводит к анемии, гранулоцитопении и тромбоцитопении. Количество же лейкоцитов в крови часто нарастает, однако в основном за счет преждевременного выведения гемоцитобластов.

В соответствии с предложенной схемой, при гемоцитобластозе пролиферация остается нормальной или слегка усиленной, дифференциация прекращена, созревание также прекращено, а выведение преждевременное и слегка усиленное.

Проводя морфофункциональный анализ мы в свое время (А. Г. Пинус, 1957) отмечали, что основное поражение гемопоэза при гемоцитобластозе характеризуется полным прекращением дифференциации родоначальных элементов, что согласуется с новейшими исследованиями, опубликованными в литературе (Мосягина и Владимирская, 1966; Дамешек, 1965; Sewell, 1967; Schmid a. all., 1967; и др.).

Проводя сравнение характера поражения гемопоэза при III степени гипопластической анемии и при гемоцитобластозе, можно обнаружить общие черты поражения и некоторые различия. Как видно из табл. 6, основное различие заключается в поражении процесса пролиферации, процессы же дифференциации и созревания при обоих заболеваниях одинаково прекращены. Пролиферация при гипопластической анемии ослаблена, а при гемоцитобластозе — нормальная или слегка усилена.

Таблица 6

Заболевание	Пролиферация	Дифференциация	Созревание	Выведение
Гипопластическая анемия III степени	Ослаблена	Прекращена	Прекращено	Нормальное
Гемоцитобластоз	Нормальная или слегка усилена	Прекращена	Прекращено	Преждевременное, слегка усиленное

Теоретически можно допустить, что при гипопластической анемии III степени, под влиянием изменившихся условий (терапия, неизвестный агент, изменившаяся реактивность организма) прекращается угнетение пролиферации. Восстановление способности размножаться у тех же гемоцитобластов, не способных к дифференциации, приведет к тотальной гемоцитобластной анаплазии, типичной для гемоцитобластоза.

Такое предположение объясняет принципиальную возможность развития гемоцитобластоза у больных гипопластической анемией. Проведенные исследования и наблюдения (20 случаев) представляют достаточно убедительный материал, подтверждающий возможность переходов указанных заболеваний, что и дает нам основание считать гипопластическую анемию потенциальным (не обязательным) предлейкозным заболеванием.

Учитывая, что угнетение гемопоэза с развитием гипопластической анемии может произойти в результате воздействия различных неспецифических факторов, следует допустить, что этим создаются благоприятные условия для воздействия различных последующих, возможно также неспецифических факторов, вызывающих нарушение интрацеллюлярного метаболизма. Один из вариантов такого нарушения внутриклеточного обмена может вызвать прекращение дифференциации при сохраненной способности размножения гемоцитобластов, что и является характерным для гемоцитобластоза. В таком случае развитие гемоцитобластоза проходит, очевидно, следующие три периода: 1. Угнетение гемопоэза с развитием предлейкозного заболевания — гипопластической анемии, 2. Латентный период, 3. Гиперпластическое поражение с развитием гемоцитобластоза. Длительность каждого из этих периодов может быть различной, а порою, при острейшем течении, дифференцировать их вообще не удастся.

Такая последовательность развития необратимого заболевания — гемоцитобластоза, характерна и для развития рака на фоне предракового заболевания.

Интересуясь изучением характера поражения гемопоэза при различных лейкозах, мы провели морфофункциональный анализ при лимфолейкозе и миелолейкозе. Применяя предложенную схему мы смогли сравнить характер поражения гемопоэза при этих заболеваниях и уточнить различия между ними и гемоцитобластозом (между хроническими и острыми лейкозами).

Среди 201 больного лимфолейкозом было всего лишь 3

человека (1,5%) моложе 30 лет, а старше 50 лет был 161 человек (80%). Средний возраст =  $60,1 \pm 2,48$  лет (мужчины —  $59,2 \pm 4,0$ , женщины —  $61,2 \pm 3,0$ ). Количество мужчин (101) и женщин (100) было одинаковым.

При установлении диагноза количество лейкоцитов колебалось в больших пределах. Меньше 25 000 лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  было у 45% больных. Среднее количество лейкоцитов составляло  $64 870 \pm 18 800$  в  $1 \text{ мм}^3$ . Процент лимфоцитов в формуле крови обычно соответствовал длительности заболевания и был более выражен при лейкоемических цифрах лейкоцитов.

При исследовании миелограмм у 50 больных было установлено, что у большинства исследованных общее количество миелокариоцитов не превышает высшей границы общепринятой нормы. До 200 000 миелокариоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  было обнаружено у 38 человек (76%). Среднее число миелокариоцитов =  $190 120 \pm 60 000$  в  $1 \text{ мм}^3$ .

При лимфолейкозе в миелограммах обычно констатируют лимфоцитарную метаплазию, при этом преобладающее число элементов — зрелые лимфоциты. Следовательно, созревание их не нарушено.

Определенные трудности представляет изучение характера дифференциации родоначальных элементов при лимфолейкозе. Наблюдающаяся обычно лимфоцитарная метаплазия костного мозга является причиной общезвестного мнения о вытеснении миелоидных элементов бурно размножающимися лимфоидными клетками.

Результаты проведенных нами исследований говорят против механизма вытеснения, так же как и против безудержного роста количества элементов в костном мозге при лимфолейкозе. Общее количество миелокариоцитов при лимфолейкозе вовсе не столь велико, чтобы допустить, что все «жизненное пространство» костного мозга занято этими элементами (при миелолейкозе среднее число элементов значительно выше). В костном мозге хватило бы места для элементов нормального миелопоэза, плюс то количество элементов, которое обычно встречается при лимфолейкозе. Между тем при лимфолейкозе мазки пунктата содержат в основном лимфоциты. Очевидно происходит не вытеснение миелоидных элементов, а их замена лимфатическими клетками, пролиферация же родоначальных костномозговых элементов при лимфолейкозе, согласно нашим данным, остается нормальной. В соответствии с этим имеется основание допустить, что костномозговые полипотентные родоначальные клетки при лимфо-

лейкозе становятся унипотентными и создают только лимфоциты. В соответствии с этим при лимфолейкозе костный мозг становится органом лимфопоэза.

На основании проведенного морфофункционального анализа можно представить поражение основных процессов гемопоэза при лимфолейкозе следующим образом: 1. Пролиферация — нормальная. 2. Дифференциация — ограничена, унипотентна. 3. Созревание — нормальное. 4. Выведение — усиленное (бывает нормальным).

При миелолейкозе морфофункциональный анализ мы провели на основании исследования 79 больных, среди которых женщин было вдвое больше, чем мужчин. Средний возраст больных =  $52,70 \pm 5,57$  лет (для мужчин —  $49,3 \pm 8,7$ , для женщин —  $54,4 \pm 7,0$ ).

У 79 исследованных больных количество лейкоцитов при установлении диагноза колебалось в больших пределах. До 25 000 лейкоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  было у 16 чел. (20%), в то же время свыше 100 000 — у 33 чел. (44%). Среднее число лейкоцитов =  $113\,550 \pm 35\,000$  в  $1 \text{ мм}^3$ .

При исследовании общего количества миелокариоцитов можно было убедиться, что у преобладающего большинства больных (39 из 49) общее количество элементов превышало 200 000 в  $1 \text{ мм}^3$  (80% больных) и было даже свыше 400 000 в  $1 \text{ мм}^3$  у 26 из 49 (53%). Среднее число миелокариоцитов =  $388\,900 \pm 147\,000$  в  $1 \text{ мм}^3$ .

Анализируя эти данные, можно констатировать, что увеличенное количество миелокариоцитов при увеличенном количестве лейкоцитов свидетельствует об усиленной пролиферации. Наличие в миелограммах элементов всех трех ростков гемопоэза свидетельствует о нормально протекающей дифференциации родоначальных элементов. Наличие всех стадий созревания, до зрелых клеток включительно, указывает на сохраненную способность клеток к созреванию. Прогрессирование заболевания обычно сказывается в увеличении количества незрелых элементов, что свидетельствует о замедлении темпов их созревания. Появление в периферической крови незрелых клеток становится возможным вследствие их преждевременного выведения из кроветворных органов.

Применяя предложенную схему, можно установить что основные процессы гемопоэза претерпевают при миелолейкозе следующие нарушения: 1. Пролиферация — усилена. 2. Дифференциация — нормальная. 3. Созревание — замедленное. 4. Выведение — усиленное и преждевременное.



Сравнивая характер поражения гемопоэза при гемоцитобластозе, лимфо- и миелолейкозе, можно обнаружить принципиальные различия, указанные в табл. 7. Отмеченные принципиальные различия в основных процессах гемопоэза при данных заболеваниях являются результатом различных нарушений функциональных способностей родоначальных элементов, вызванных, очевидно, нарушением интрацеллюлярного метаболизма. Такие различия в характере поражения гемопоэза, естественно, вызывают не только разные по существу гематологические показатели, но и различное клиническое проявление и течение заболеваний.

Таблица 7

Заболевание	Пролиферация	Дифференциация	Созревание	Выведение
Гемоцитобластоз	Нормальная или слегка усиленная	Прекращена	Прекращено	Преждевременное, слегка усиленное
Лимфолейкоз	Нормальная	Ограничена, унипотентна	Нормальное	Усиленное
Миелолейкоз	Усиленная	Нормальная	Замедленное	Усиленное и преждевременное

Полученные нами результаты проведенного морфофункционального анализа подтверждают обоснованность разграничения отдельных самостоятельных заболеваний, ранее объединенных воедино: гемоцитобластоза, лимфолейкоза и миелолейкоза.

Проводя изучение взаимоотношений гипопластических и гиперпластических процессов гемопоэза следует учесть и влияние терапевтического воздействия при исследуемых заболеваниях. Широко применяемая при лейкозах цитостатическая терапия не только противодействует гиперплазии, но, как известно, нередко приводит и к гипоплазии кроветворной системы. Это послужило основанием для описания влияния некоторых методов лечения на гемопоэз.

Мы не считаем нужным останавливаться на описании общеизвестных методов лечения, поскольку их влияние на гемопоэз детально освещено в современной литературе. Мы позволили себе кратко изложить лишь те мероприятия, которые были нами предложены.

Одним из эффективных методов лечения лимфолейкоза остается, как известно, рентгенотерапия. Существующие пособия по рентгенологии предостерегают от назначения рентгенотерапии тем больным лейкозом, у которых общее количество лейкоцитов в крови меньше 20 000—30 000 в 1 мм<sup>3</sup>. В литературе не встречаются работы, посвященные вопросу о возможности применения рентгенотерапии при алейкемических лимфолейкозах. Между тем, топографические особенности пораженных лимфоузлов нередко требуют активного вмешательства, вне зависимости от количества лейкоцитов в крови.

Количество лейкоцитов зависит по нашему мнению, от степени поражения процесса выведения и не определяет истинного состояния кроветворных органов. Рентгенооблучение влияет в основном на кроветворные органы, а не на периферическую кровь.

Исходя из этих соображений нами была применена рентгенотерапия у 17 больных с алейкемическим лимфолейкозом. Доза облучения составляла 100—200 р на поле, суммарно 1000—2000 р на курс лечения. В последующие годы некоторые больные получали повторные курсы лечения (до четырех).

Под влиянием рентгенотерапии ни в одном из 17 случаев не было обнаружено значительных изменений общего количества лейкоцитов (до облучения 5400—20 700, после — 5600—21 000 в 1 мм<sup>3</sup>). Полученные результаты подтверждают наше мнение, что рентгенооблучение не оказывает особого влияния на процесс выведения элементов крови из кроветворных органов в кровяное русло.

На основании своего опыта, мы считаем, что правильно дозированная рентгенотерапия при наличии прямых показаний может применяться у больных лейкозом вне зависимости от исходного количества лейкоцитов.

Изучая действие новых препаратов на гемопоэз, мы в 1963 г. применили оригинальный отечественный препарат имифос, созданный под руководством академика АН ЛССР С. А. Гиллера в Институте органического синтеза АН ЛССР.

Препарат имифос был применен к 56 больным, вначале при эритремии. В результате проведенных исследований было установлено, что оптимальной разовой дозой можно считать 50 мг, а на курс лечения 550 мг препарата. Препарат переносился больными хорошо. Снижение количества эритроцитов наблюдалось после окончания лечения и достигло наименьшего числа через 3—4 месяца после лечения. Количество

лейкоцитов снижалось во время лечения и могло служить показателем для ограничения суммарной дозы. Ремиссия в среднем длилась  $23,7 \pm 15,2$  мес., однако в настоящее время уже имеются 15 больных, у которых клиническая и гематологическая ремиссия длится от 2 до 5 лет.

Позднее имифос с успехом применялся при тромбоцитемиях различной этиологии; его можно применять и при миелодисплазии, особенно протекающей со спленоомегалией и тромбоцитемией. Имифос оказался противопоказанным при лимфодисплазии (из-за анемии).

Учитывая хорошую переносимость препарата и простоту его введения, мы проводим лечение имифосом также амбулаторно, в условиях гематологического диспансера.

За предложенный оригинальный метод лечения полицитемии имифосом, совместно с авторами препарата — академиком АН СССР С. А. Гиллером, М. Ю. Лидаком и А. А. Зидерман, в 1965 г. мы получили авторское свидетельство.

В поисках новых методов терапии нами была предпринята попытка оперативного лечения гемоцитобластоза.

Первая операция, проведенная 7. V 1957 г., была в известной мере вынужденной, паллиативной операцией. В связи с развившимся некротическим изъявлением и образованием большого свища прямой кишки у 18-летней девушки с безусловно установленным диагнозом гемоцитобластоза, больной была произведена операция наложения противоестественного заднего прохода на сигму (операция ПЗП). Операцию произвели в терминальном периоде при тотальной гемоцитобластной анаплазии костного мозга. После операции общее состояние, а затем и все гематологические показатели значительно улучшились, и больная была выписана из больницы под наблюдение. После четырехлетней ремиссии у нее была проведена восстановительная операция закрытия противоестественного заднего прохода. С тех пор и по настоящее время (свыше 11 лет) больная практически здорова и остается без лечения.

Данное наблюдение дало основание прийти к гипотезе, в которой мы допускаем, что в кишечнике больного находится гипотетический X-лейкозогенный фактор. При наложении ПЗП на сигму содержимое кишечника (а вместе с ним и X-лейкозогенный фактор) выводится из организма выше места отхождения сосудов, впадающих в нижнюю полую вену. В результате этого вся кровь, поступающая из кишеч-

ника (выше места операции), проходит фильтр печени, где и инактивируется X-лейкозогенный фактор.

Длительное наблюдение за благополучным состоянием первой оперированной больной послужило основанием для проведения последующих операций в 1961 и 1962 гг.

Всего было проведено 14 операций. Все больные перенесли их хорошо. Хотя операции проводились при минимальном количестве и даже при полном отсутствии тромбоцитов, тем не менее не наблюдалось усиленного кровотечения ни во время, ни после операции.

У семи больных непосредственно после оперативного вмешательства наступила ремиссия. Срок жизни после операции у шести из них находился в пределах от 3 мес. до 1 года 2,5 мес. Одна больная (как указывалось выше) живет свыше 11 лет после операции. У 7 больных ремиссии не наступило. Во время ремиссий наблюдалась явная тенденция к восстановлению процесса дифференциации, что влияло на картину миело- и гемограмм.

Нет оснований допустить, что любое оперативное вмешательство может оказать аналогичное влияние, так как проведенные (по жизненным показаниям) другие операции у больных гемоцитобластозом ремиссий не вызывали. Тем не менее операцию П. З. П. следует считать «операцией отчаяния», на которую можно решиться в целях продления жизни больным лишь тогда, когда медикаментозная терапия остается неэффективной.

Преобладающее большинство тяжелых гематологических больных страдают хроническими заболеваниями. Пребывание этих больных в специализированных отделениях неминуемо приводит к психическим травмам. Вместе с тем следует признать, что современные методы лечения могут с успехом применяться амбулаторно в условиях гематологического диспансера. Исходя из этих соображений в Риге (в 1959 г.) было открыто городское гематологическое отделение и диспансерный кабинет, где на учете и постоянном наблюдении находятся все гематологические больные города. Диспансеризация гематологических больных проводилась ранее в Ленинграде С. И. Шерманом (1933) и в Москве Е. А. Кост (1958).

Наш многолетний опыт диспансерного наблюдения больных привел к убеждению, что восстановление пораженного гемопоэза наиболее возможно в ранние сроки заболевания. Достигаемые при хронических заболеваниях ремиссии можно продлевать своевременным назначением соответствующей тера-

нии. Поэтому мы придерживаемся принципа ранней и поддерживающей терапии.

Успешные результаты проводимой диспансеризации убедили нас в том, что основное лечение гематологических больных должно проводиться не в стационарах, а в диспансерных кабинетах. Такая постановка лечебной работы среди гематологических больных рекомендуется и некоторыми видными гематологами (Н. А. Кассирский, Е. А. Кост, С. Н. Шерман, Пьер Краузе и др.).

Длительно проводимая работа в условиях гематологического диспансера предоставляет возможность не только разработки широких практических мероприятий, но и способствует изучению и научному обобщению многочисленных данных, касающихся наиболее актуальных и еще не разрешенных проблем гематологии.

В заключение нужно отметить, что мы отдаем себе отчет в том, что окончательное разрешение сложных проблем лейкозов и гипопластических анемий требует еще значительных трудов, но надеемся, что проведенная работа, являющаяся нашим посильным вкладом, сможет в некоторой степени способствовать разрешению этих проблем.

## ВЫВОДЫ

1. Тщательное изучение характера прогрессирующих изменений гемопоэза при гипопластической анемии и лейкозе приводит к убеждению о наличии определенных взаимоотношений между гипопластическими и гиперпластическими процессами гемопоэза.

2. Возможность трансформации гипопластической анемии в гемоцитобластоз установлена на основании длительных наблюдений (20 случаев).

3. Проведенные исследования дают основание считать гипопластическую анемию предлейкозным (не обязательным) заболеванием. Изучением характера гемопоэза в период, предшествовавший развитию гемоцитобластоза, установлены особенности предлейкозного состояния, указывающие на угрозу трансформации гипопластической анемии в гемоцитобластоз.

4. Местно проведенное рентгенооблучение может вызвать (по истечении длительного латентного периода) развитие гипопластической анемии с последующей трансформацией в гемоцитобластоз.

5. С помощью морфофункционального анализа, установлены принципиальные различия характера поражения гемопоэза при гемоцитобластозе, лимфолейкозе и миелолейкозе.

6. На основании клинических наблюдений установлено, что при лимфолейкозе рентгенотерапия может быть применена вне зависимости от количества лейкоцитов в крови больного (включая алейкемические формы).

7. Препарат имифос является высокоэффективным цитостатическим средством при полицитемии и тромбоцитемии, как и при миелолейкозе, протекающем с выраженной спленомегалией и тромбоцитемией.

8. Предпринятая попытка оперативного лечения больных гемоцитобластозом, в одном случае привела к полной клинической и гематологической ремиссии, длящейся свыше 11 лет, а в некоторых других случаях — до года и свыше.

9. Современные методы лечения хронических гематологических больных могут и должны проводиться в основном амбулаторно в условиях гематологических диспансеров.

### Список опубликованных работ по теме диссертации

1. О подсчете элементов стерильного пунктата. — *Врачебное дело*, 1948, № 6, 535—536.
2. Ориентировочные нормы миелограмм. — *Советская медицина*, 1951, № 9, 11—13.
3. К технике костномозговой пункции. — *Врачебное дело*, 1951, № 12, 1131—1134.
4. Особенности поражения гемопоэза при остром лейкозе. — *Проблемы гематологии и переливания крови*, 1957, № 1, 22—27.
5. О возможности применения рентгенотерапии при алейкемических лейкозах. — *Клиническая медицина*, 1958, № 7, 138—141.
6. Диспансеризация и тактика лечения больных лейкозом. — Тезисы докладов XXXVIII научной сессии ЦОЛИПК. Москва, 1959.
7. К вопросу о патогенезе различных форм лейкоза. — Тезисы докладов научной сессии, посвященной проблемам лейкозов и иммуногематологии. Ленинград, 1958.
8. Гипопластические и апластические состояния кроветворения. — Сборник научных работ. Минздрав ЛССР, Рига, 1960, 407—414.
9. Опыт организации городского гематологического кабинета в Риге. — *Проблемы гематологии и переливания крови*, 1961, № 3, 53—55.
10. Гипопластические состояния кроветворения и возможность их переходов в лейкозы. — *Проблемы гематологии и переливания крови*, 1961, № 10, 29—31.
11. Случай длительной ремиссии при остром лейкозе — гемоцитобластозе. — *Проблемы гематологии и переливания крови*, 1962, № 6, 48—50.
12. Гипопластические состояния кроветворения и их лечения. — Материалы II Республиканской конференции по переливанию крови и гематологии. Рига, 1962, 73—74.
13. Опыт пятилетнего диспансерного наблюдения над гематологическими больными Риги. — *Проблемы гематологии и переливания крови*, 1965, № 12, 55—58.
14. О связи между гипо- и гиперпластическими состояниями кроветворения. — *Вопросы гематологии*. Рига, 1966, 31—34.
15. Исходы гипопластических состояний кроветворения. — *Проблемы гематологии и переливания крови*, 1966, № 6, 34—40.
16. Роль рентгенотерапии в развитии гипопластических состояний кроветворения. — Материалы I Республиканской конференции по вопросам гематологии и переливания крови. Таллин, 1966, 76—78.
17. Значение рентгенооблучения в возникновении гипопластических состояний и дальнейшего перехода в гемоцитобластозы. — Тезисы докладов 43 Пленума Ученого совета ЦОЛИПК. Москва, 1967.

18. Случай 10 и 5 летней ремиссии при гемоцитобластозе. — Проблемы гематологии и переливания крови, 1968, № 8, 55—56.
19. Применение имифоса при гематологических заболеваниях. — В кн.: Имифос. Рига, 1968, 187—201.  
Авторское свидетельство № 182877, от 15 марта 1965 г. «Способ лечения эритремии».

#### Сообщения по материалам диссертации

1. Научные сессии Центрального ордена Ленина Института гематологии и переливания крови с 1956 по 1968 гг.
2. Симпозиум по проблемам лейкоза АМН СССР, Москва, 1958.
3. VIII Международный противораковый конгресс. Москва, 1962.
4. I Всесоюзная конференция по химиотерапии злокачественных опухолей Рига, 1968.



