

616

Г. А. ДАШТАЯНИ

КЛИНИЧЕСКАЯ
ГЕМАТОЛОГИЯ

«МЕДИЦИНА»

н
Проф. Г. А. ДАШТАЯНЦ
Зав. кафедрой терапии
Киевского института усовершенствования врачей

616.15

А-217

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ

КРАТКОЕ РУКОВОДСТВО
ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Киев — 1965

н.к.

Книга состоит из двух частей — общей и специальной. В общей части приведены краткие сведения по морфологии и развитию клеток крови (учение о кроветворении), а также освещены вопросы морфофизиологии кровяных элементов, значение иммуногематологии и современное состояние о свертывающей системе крови на основе новейших данных коагулологии. В заключительном разделе общей части изложена методика исследования больных в гематологической клинике и приведены нормативы важнейших гематологических показателей.

В специальной части дано описание клиники различных заболеваний системы крови и современная гематологическая трактовка узловых вопросов (учение о миелопролиферативных процессах, ретикулезах, гипопластических состояниях кроветворения, геморрагических диатезах, спленопатиях и т. д.).

В книге изложены основные сведения, касающиеся клинической оценки лабораторного анализа крови и прижизненного исследования пунктатов костного мозга и лимфатических узлов, представляющие практический интерес для клиницистов различных профилей.

Книга рассчитана на врачей-клиницистов всех специальностей.

21824

ПРЕДИСЛОВИЕ

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. Короче говоря, каждый врач-практик и теоретик в своей деятельности широко сталкивается с гематологией. Вместе с тем имеющиеся большие отечественные руководства по гематологии рассчитаны на специалистов-гематологов, широкие же массы врачей нуждаются в компактном учебнике, который бы кратко и в то же время компетентно — на самом современном научном уровне — осветил 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 главы гематологии, но особенно интересны разделы, посвященные ретикулезам, гипопластическим состояниям, анемиям, спленопатиям и прочее, 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 со строго определенной морфологической структурой и многообразными функциями. Она подразделяется условно 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. Лапг 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 нейро-гормональной и физико-химической регуляции организма. Отсюда видно, насколько велико значение для организма «системы крови» в целом и 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 пр. дали возможность более глубоко изучить процессы регуляции кроветворения и свертыва-

ния крови, а также правильно представлять аутоиммунные реакции и функциональные свойства кровяных элементов. Однако было бы неверным 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 неизменным 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, а моноциты — в селезенке и отчасти в костном мозгу.

Костный мозг делится 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, а в желтом — участки миелиной 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 женщины меньше, чем у мужчин. У новорожденных все кости содержат красный мозг. По мере роста организма красный костный мозг в трубчатых костях превращается постепенно в желтый. Первые признаки превращения красного костного мозга в желтый, по В. П. Гармашеву, появляются приблизительно к четвертому году жизни, и процесс заканчивается к 14—16-летнему возрасту, когда 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. У стариков (под влиянием старческой атрофии), 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 (производ-

ные ретикулярной ткани). Ретикулярная ткань распространяется 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 с образованием в ней замкнутой сети, в которой мелкие артерии переходят непосредственно в венозные синусы (синусоиды), образующие между 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 с волокнами всего остального ретикулума (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 связывается с их активной подвижностью. Сложнее представляется 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 барьерная функция костного мозга нарушается либо в сторону ее снижения, что наблюдается, например, при лейкозах и лейкомоидных реакциях с появлением в крови незрелых клеток, либо — в сторону повышения, что имеет место, в частности, при гиперспленизме, когда происходит задержка выхода костномозговых элементов на периферию, несмотря на пышный гиперпластический процесс в костном мозгу. Таким образом, изменения в периферической крови могут возникать не только в результате угнетения непосредственно костномозговой деятельности (процессов деления и созревания), но и нарушения аппарата, регулирующего поступление клеточных элементов в кровяное русло.

Костный мозг богато снабжен нервными элементами. На основании гистологического исследования (Ф. де Кастро и Росси, 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 си-

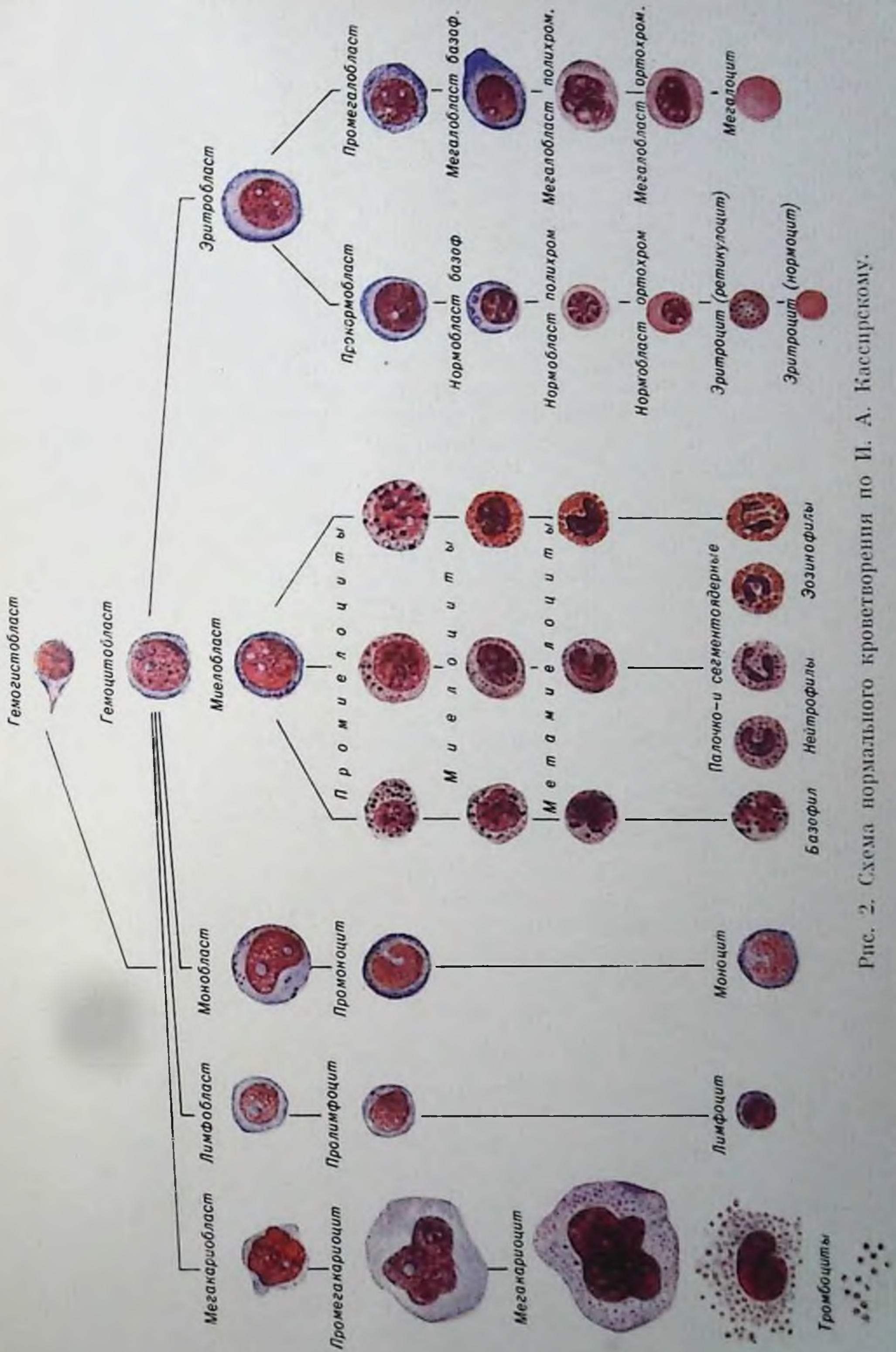


Рис. 2. Схема нормального кроветворения по И. А. Кассирскому.



стемы, 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 эти 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.). Несомненное значение имеет также непосредственное влияние на костномозговое кроветворение витаминов (В₁₂, В₆, фолиевая кислота), продуктов гемолиза и некоторых электролитов (Fe, Cu и др).

В настоящее время выделяют следующие функции костного мозга:

1. Кроветворная — основная и главная физиологическая функция.

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

5. И, наконец, костный мозг является депо крови. Благодаря наличию большого количества венозных синусов с замедленным током крови, часть которых находится в спавшемся состоянии, костный мозг при надобности может дополнительно вместить или наоборот — отдать в общий кровоток — порядочное 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 дела, 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.

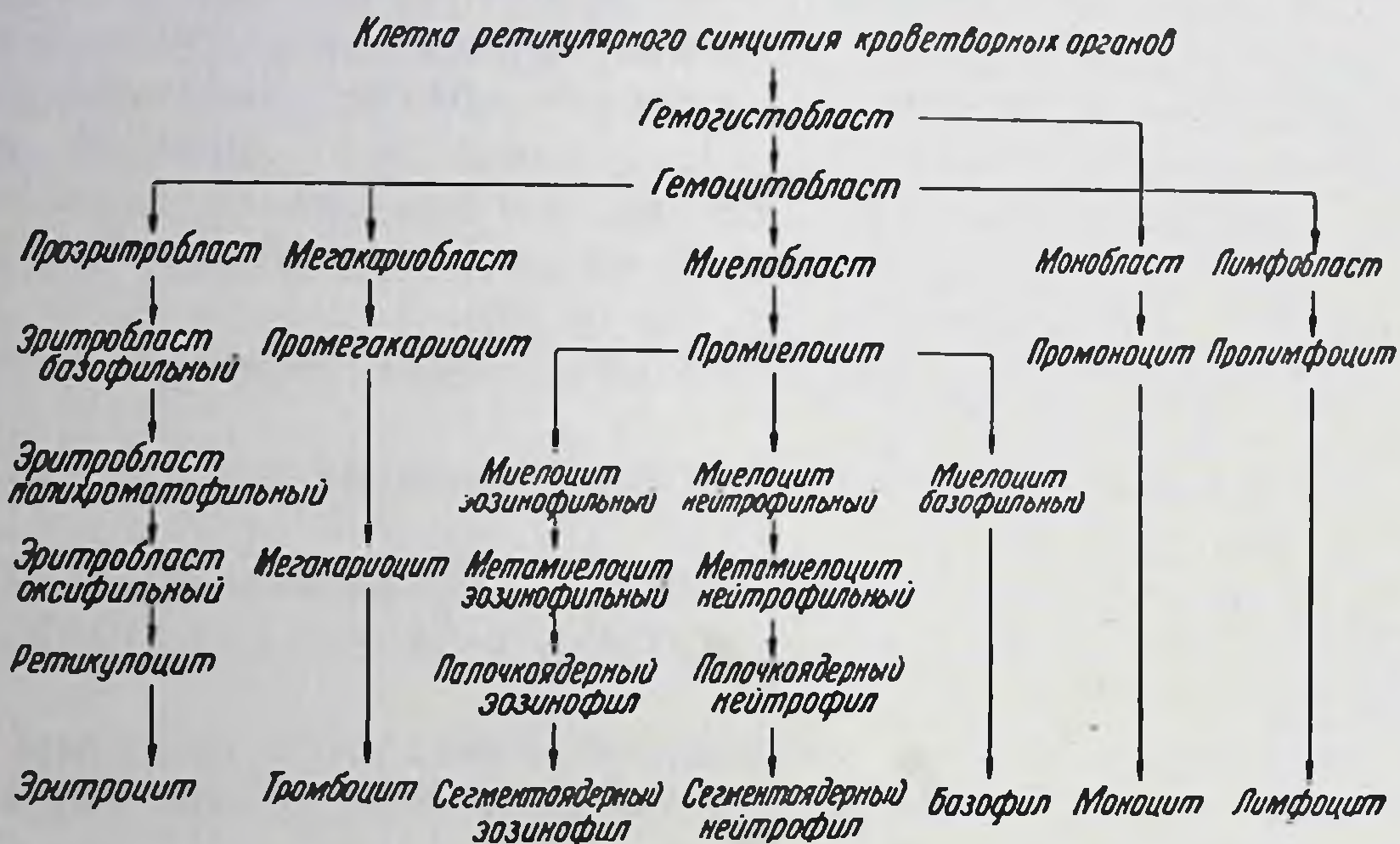


Рис. 1. Схема кроветворения.

Лимфоцит в своем развитии проходит стадии лимфобласта и пролимфоцита.

Моноцит дифференцируется или непосредственно из гемогистобластов, или через стадию гемоцитобласта. Последний превращается в монобласт, а затем через промежуточную стадию — промоноцита — в моноцит.

Этапами развития тромбоцитопоэза являются мегакариобласт — промегакариоцит — мегакариоцит — тромбоцит.

Последовательность развития эритроидных элементов может быть представлена следующими стадиями: проэритробласт — эритробласт базофильный — эритробласт полихроматофильный — эритробласт оксифильный — ретикулоцит — эритроцит. При этом мы исходим из терминологии, предложенной Эрлихом и принятой многими гематологами (Негели, М. И. Аринкин, Х. Х. Владос, Д. Н. Яновский, С. И. Шерман и др.).

Как известно, в настоящее время нет единой общепризнанной номенклатуры для клеток эритроцитарного ряда. Так, И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев именуют родоначальную клетку эритроидного ряда эритробластом, а не проэритробластом, а следующую

стадию развития прономобластом (по аналогии с клетками лейкоцитарного ряда). Последовательность стадий эритропоэза авторами представлена в следующем виде: эритробласт — прономобласт — нормобласт базофильный — нормобласт полихроматофильный — нормобласт оксифильный — ретикулоцит — эритроцит (рис. 2, см. вклейку).

В настоящее время большинство гематологов придерживается умеренно-унитарной теории кроветворения, 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 металобласты.

Примерно с пятого месяца печеночное кроветворение постепенно редуцируется, но зато включается в гематопоз селезенка и несколько позднее — лимфатические узлы.

Красный костный мозг закладывается на третьем 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 уделом 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 воз-

никают путем дифференциации главным образом нормобластических и миелоцитарных элементов (нормобластов, миелоцитов), представляющих довольно значительную часть миеограммы.

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 эритробластов (1-го, 2-го и 3-го порядка) и последовательного вызревания и 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 мезенхимы в направлении гемогистобласта, гемоцитобласта и других бластных элементов в постнатальном периоде почти не происходит. Не случайно, бластные элементы в нормальной миеограмме представляют собой чрезвычайно редкие клеточные формы. 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».

МОРФОЛОГИЯ КРОВЯНЫХ КЛЕТОК

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 эксцентрично расположено и более компактное, 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 цвета — по Май-Грюнвальд; у базофильного — крупная, темно-синего, почти черного цвета; у эозинофильного — также крупная, оранжевого цвета, обычно густо заполняет цитоплазму, напоминая 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, напоминая подкову, у *палочкоядерных* — в виде изогнутой палочки, а у *сегментированных* лейкоцитов — ядро состоит из нескольких сегментов (у эозинофила обычно из двух, у нейтрофила — из двух-пяти, а 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 обнаруживаются при специальной окраске (метиленовой синью или бриллиант-крезилблау) остатки базофильного вещества цитоплазмы (грануло-ретикуло-филаментозная субстанция).

По характеру ядерной субстанции ретикулоциты подразделяются на пять групп:

I группа — венчикообразные ретикулоциты, в которых базофильное вещество имеет форму венчика. В эту группу входят преимущественно ядро-содержащие 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 (1—2) и имеется выраженная околядерная (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 лимфобласта — 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 круглой формы с плотным ядром, иногда глыбчатым, вследствие неравномерного распределения хроматина. Цитоплазма светло-голубого цвета с околядерным 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 отшнуровывания 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 в 2—4 μ , светло-голубого цвета по периферии (гиаломер) и с наличием в центре небольшого количества азурофильных зерен (грануломер).

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О МОРФОФИЗИОЛОГИИ КРОВЯНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Морфофизиология эритроцитов. Еще не так давно эритроцитам придавали 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 эритроцитов представляет собой динамическое образование, избирательно проницаемое для определенных веществ, главным образом для газов крови. Строма эритроцитов 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. До сих пор еще не выяснено, какими путями гипоксия оказывает стимулирующее воздействие на костный мозг — непосредственно или же через перво-эндокринную систему.

Высказывается предположение, что это влияние осуществляется путем выработки эритропоэтинов, являющихся физиологическим стимулятором эритропоэза. К сожалению, природа их до сих пор не уточнена.

Для образования и размножения эритроидных элементов необходимы белки, нуклеиновые кислоты (РНК и ДНК), железо и другие электролиты (медь, кобальт), витамины (B_6 , B_{12} , С), а также различные ферменты, количество которых в эритроцитах насчитывается около 40. Помимо гемоглобинового железа в эритроцитах содержится негемоглобиновое — легко отщепляемое же-

лезо, которое используется для кроветворения. В норме около 50% эритробластов содержат негемоглобиновое железо в виде глыбок. Такие эритробласты носят название сидеробластов.

Эритропоэтическая функция находится в тесной взаимосвязи с процессами разрушения эритроцитов. Как известно, последние по истечении срока жизни (100—200 дней) разрушаются в ретикуло-эндотелиальной системе. Ежедневно разрушается около 20 млн. эритроцитов и, примерно, такое же количество 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, обладающими 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, которым обладают не только зрелые гранулоциты, но и более молодые, 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).

Эозинофилы обладают дезинтоксикационной функцией и, в особенности, антигистаминной. Они принимают активное участие в аллергических реакциях, обычно сопровождающихся значительным образованием гистамина. Этим и можно объяснить тканевую эозинофилию (эозинофильные инфильтраты) при различных аллергозах.

Функция базофилов мало изучена. Однако добытые в последнее время факты, указывающие на значительное содержание в базофилах гистамина, 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 по-

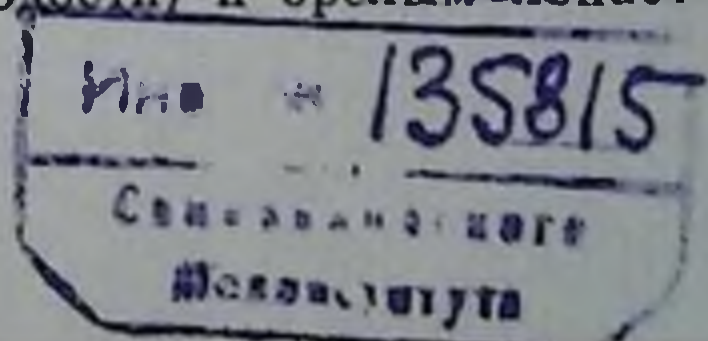
лагать, что они обладают также и фагоцитарной функцией. Прав И. А. Кассирский, когда говорит, что «особые стратегические позиции, которые занимают лимфоциты на путях инфекции в лимфатических узлах, и реакция этих узлов вполне позволяют приписывать им известную роль в процессах борьбы с инфекцией». Наряду 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 у различных видов лейкоцитов неодинакова. У эозинофилов она колеблется от нескольких часов до 6—10 дней, у нейтрофилов — равна 12—14, а у лимфоцитов — приблизительно 100 дням.

Регуляция лейкопоэза очень сложна и в деталях полностью еще не изучена. До сих пор не выявлен основной фактор, влияющий на процессы пролиферации и дифференциации лейкоцитов, хотя в литературе приводятся 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 выше, чем в зрелых лейкоцитах; 2) костномозговая ткань значительно богаче нуклеопротеинами, чем периферическая кровь; 3) при гиперпластических процессах, сопровождающихся выраженной пролиферацией и размножением клеток, количество нуклеиновых кислот возрастает, а при гипопластических состояниях, наоборот, — снижается.

Морфофизиология тромбоцитов. Тромбоциты являются производными мегакариоцитов костного мозга, 30—50% которых находится в активной стадии тромбоцитообразования. 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 зрелыми пласт-



ным ядром. А 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.

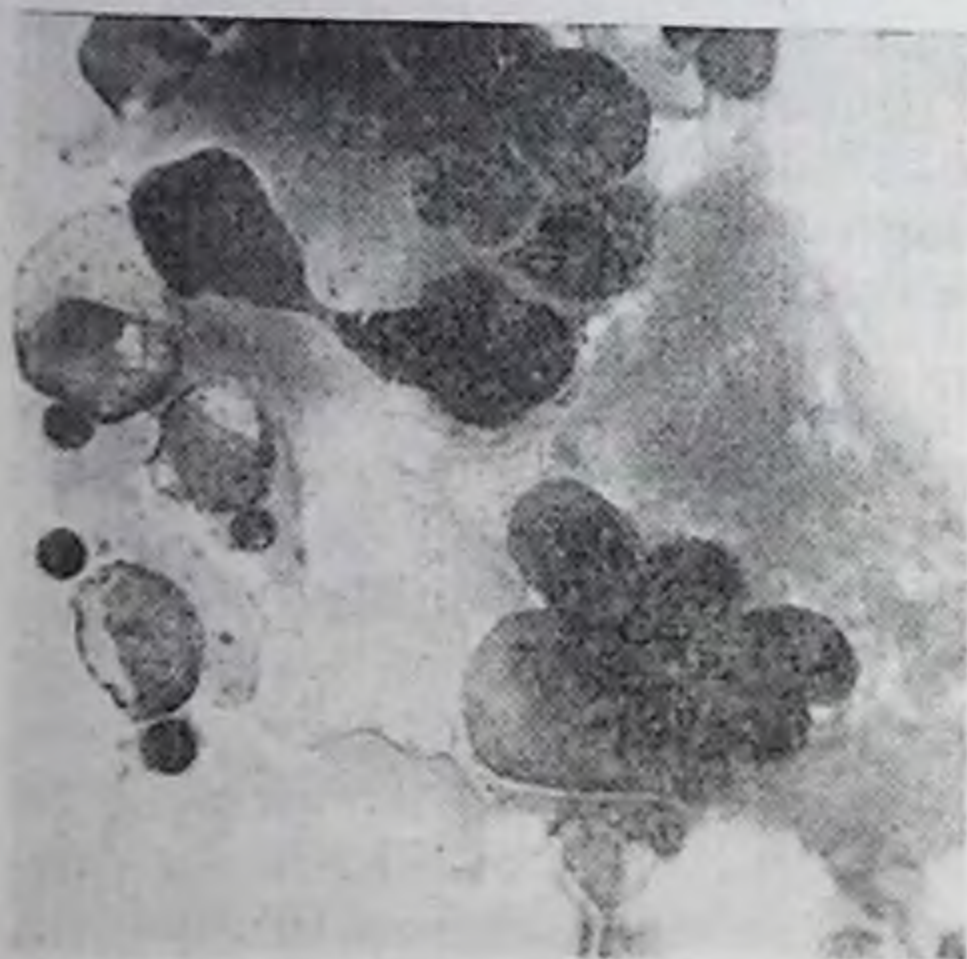


Рис. 3. Вакуолизированный мегакариоцит в пунктате костного мозга (иммерсия).

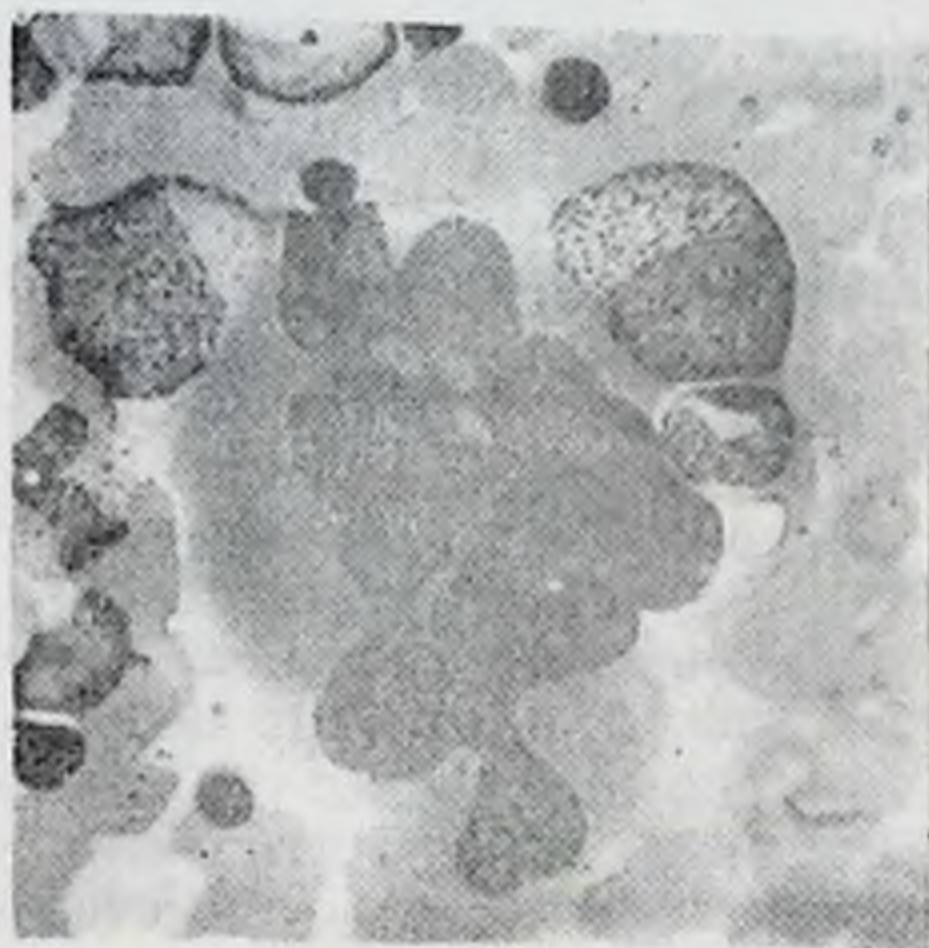


Рис. 4. Гиперсегментированный мегакариоцит в пунктате костного мозга (иммерсия).

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

В жизненных процессах организма тромбоциты играют значительную роль. Одной из основных физиологических функций их является участие в процессе свертывания крови, которое осуществляется различным образом: так, занимая в сосудах краевое положение, они создают известную преграду для прохождения эритроцитов через капиллярную стенку. Как показали электрон-

номикроскопические исследования Бесса (Bessis), Александрович (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, ретрактозим, влияющий на ретракцию кровяного сгустка, они способны адсорбировать гистамин, а также являются переносчиками антител.

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. Часто сдвиг вправо встречается при злокачественных новообразованиях. Формы раздражения тромбоцитов появляются при болезни Верльгофа, аллергических процессах и т. п.

До последнего времени считалось, 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 их функциональной неполноценностью. Примером последнего является тромбастения и геморрагическая тромбоцитемия, при которых геморрагические симптомы возникают на фоне нормального или даже резко повышенного количества тромбоцитов.

РЕТИКУЛО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ СИСТЕМА

Стройное учение о ретикуло-эндотелиальной системе создано Ашофом, Н. Н. Аничковым, А. А. Богомольцем и др. Этим термином, введенным еще в начале настоящего столетия, объединялись 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 гематопоезе, являясь вполне дифференцированной тканью. Поэтому некоторые авторы предлагают термин «ретикуло-эндотелиальная система» заменить термином «ретикулярная система», или «ретикуло-ги-

стоцитарная система» (РГС), причисляя к ней блуждающие клетки соединительной ткани — гистциты.

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: то округлую, то овальную, то 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 гемогистобласт, 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. Макрофагам присуще также участие в обменных процессах.

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

В последние годы с помощью электронной микроскопии установлено (Бесси), что плазматическая клетка имеет как бы структуру микрожелезы и через особые железистые ходы выделяет глобулин.

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 (инфекционный мононуклеоз, злокачественные новообразования, цирроз печени, апластические состояния кроветворения и т. п.).

4. Тучная тканевая клетка (мастоцит). Она 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. Аришкин).

6. Костномозговая жировая клетка — крупная клетка с уплощенным периферически расположенным ядром. По 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, Рор — 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, характеризующаяся замещением жирового костного мозга миелоидной тканью. Недаром Меллендорф (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 понятным 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 липидов (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 большое участие в развитии воспалительного процесса, в формировании гранулем 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 — тромбокиназа (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 (Owren), 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 «предфазу». 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 делятся на три группы: А. Плазменные факторы; Б. Пластиночные факторы; В. Эритроцитарные факторы.

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

А. Плазменные факторы свертывания. I. Фибриноген — термолабильный белок, относящийся к глобулинам. Местом его об-

разования считают печень и другие органы. В плазме человека концентрация фибриногена составляет 0,2—0,4 г%.

II. Протромбин — гликопротеид, в состав которого входят все известные аминокислоты и ряд углеводов; он термостабилен. Концентрация его в плазме — 10—15 мг%. Протромбин активируется тромбопластином, превращаясь в тромбин — белок, близкий по содержанию аминокислот к протромбину, но с более низким молекулярным весом.

III. Тромбопластин — фермент, образующийся из пластинчатого 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 относится к глобулинам плазмы, поэтому называется еще плазменным Ас-глобулином. Ускоряет превращение 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) — β -глобулин, устойчивый при хранении, поэтому назван 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 β -глобулинам крови, неустойчив при хранении. Принимает участие в образовании кровяного тромбопластина наряду с IX фактором.

IX. Плазменный компонент тромбопластина (ПКТ), иначе — антигемофильный глобулин В, или Кристмас-фактор (названный по фамилии больного, у которого был обнаружен его дефицит). Кристмас-фактор относится к сравнительно устойчивым γ -глобулинам. В отличие от VIII фактора в процессе свертывания не расходуется; участвует в качестве катализатора, поэтому обнаруживается в сыворотке в значительном количестве.

X. Фактор Коллера, или Стюарт-Прауэр фактор. 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 β_2 -глобулинам, принимает также участие в образовании кровяного тромбопластина; активирует VIII фактор.

XII. Фактор контакта или Хагеман-фактор. Его природа полностью не установлена. В крови существует в тесной связи с ингибитором, который разрушается при соприкосновении с шероховатой поверхностью.

Б. Пластиночные факторы (по Сигерсу — Seegers):

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

2 фактор обладает фибринопластической активностью;

3 фактор относится к γ -глобулинам, по своей химической природе — липопротеид. Принимает участие в образовании кровяного тромбoplastина, в связи с чем назван также тромбoplastическим фактором пластинок;

4 фактор задерживает противосвертывающее действие гепарина;

5 фактор — фибриногеноподобная субстанция, способствующая агглюмерации тромбоцитов;

6 фактор — антифибринолитический;

7 фактор — котромбoplastин, близкий по биологическим свойствам к проконвертину;

8 фактор — ингибитор тромбoplastина;

9 фактор — фибрин — стабилизирующее вещество;

10 фактор — ретрактозим, обеспечивающий ретракцию сгустка;

11 фактор — липидный прокоагулянт.

В процессе свертывания крови принимает участие также целый ряд эритроцитарных факторов свертывания, к которым относятся эритроцитарный тромбoplastин, антигепариновый, антифибринолизинный и антитромбoplastиновый 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 до конца еще не изучен.

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

Нарушение целостности сосуда приводит к активации проконвертина и при участии тромбoplastина 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 «лабильзации» тромбоцитов и высвобождения 3 фактора. В свою очередь конвертин активируется акцелерином и вызывает образование активных кровяного и тканевого тромбопластинов.

Согласно мнению Стефанини и Дамешек (Stefanini a. Damešek), 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 которого осуществляется превращение фибриногена в фибрин.

Следовательно, тромбин, помимо своей обычной функции — превращение фибриногена в фибрин, выполняет еще роль аутокатализатора.

Образование фибрина протекает в два этапа. На первом этапе под влиянием тромбина происходит протеолиз фибриногена с образованием фибрин-мономера. На втором этапе под влиянием фибрин-стабилизирующего 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 известно большое количество различных схем свертывания крови (Квика, Оврена, Биггс и Макфарлана — Biggs a. Makfarlane, Б. А. Кудряшова, 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 (I, II, III, IV, V, VI),

являющиеся антагонистами тромбина и препятствующие превращению фибриногена в фибрин, а также ингибитор тромбопластина и ряда плазменных факторов свертывания (V, VII, IX, XII).

В крови человека существует также недействительный глобулин — плазминоген, который под влиянием фибринокиназ превращается в активный плазмин, вызывающий растворение сгустка. Активаторами плазминогена могут быть фибринокиназы

тканевого, плазменного и бактериального происхождения. Фибринолитическая система имеет и своих ингибиторов: антифибринолизин (антиплазмин), блокирующий активный плазмин, и ряд антифибринокиназ.

Под влиянием плазмина происходит не только фибринолиз, но и фибриногенолиз и протеолиз ряда факторов свертывания (V, VIII и др.).

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

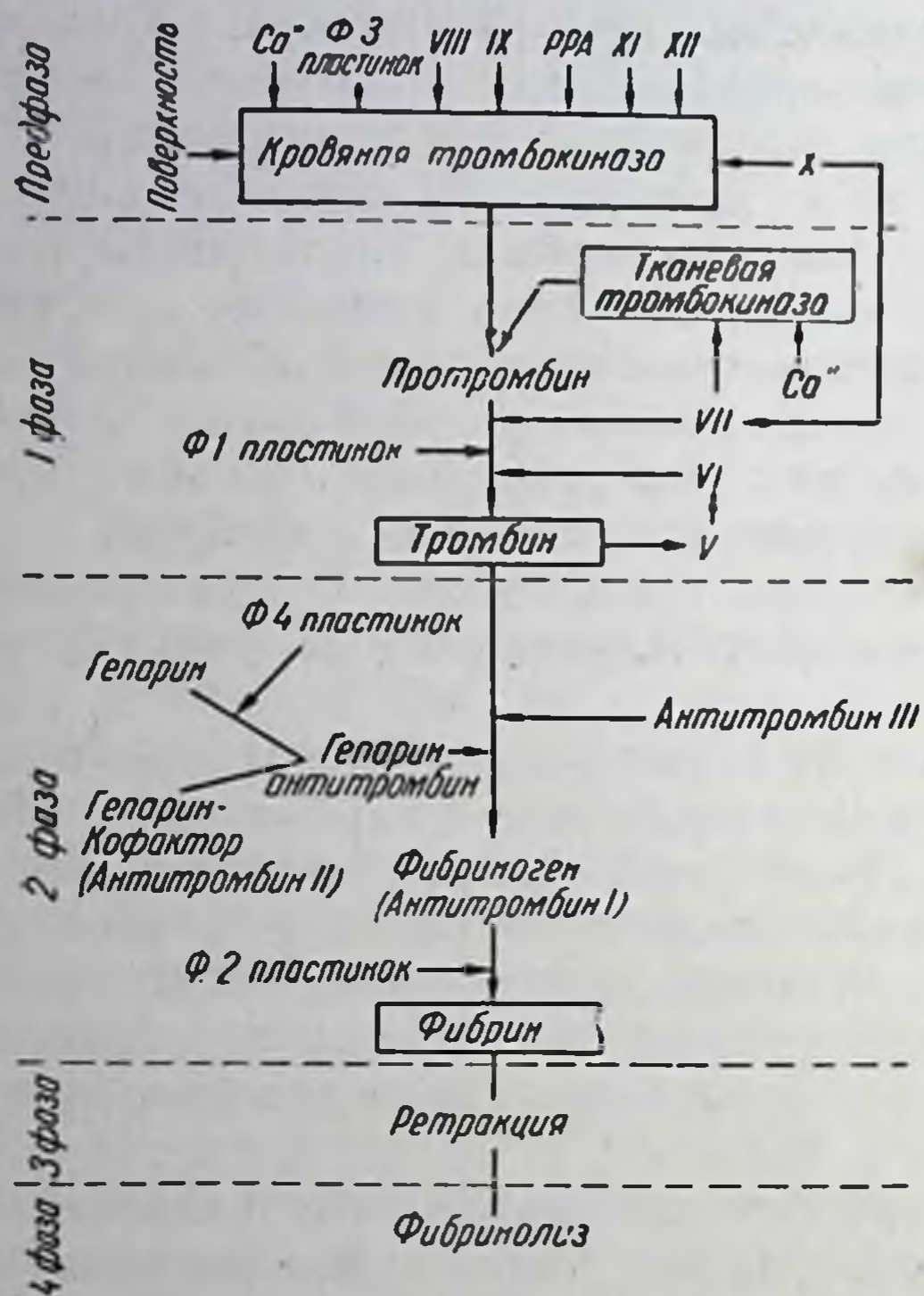


Рис. 5. Схема свертывания крови по Гайриху.

у крыс, подвергнутых глубокому эфирному наркозу, введение тромбина вызывает немедленную 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. Действие антисвертывающей системы осуществляется путем поступления в кровь активаторов плазминогена и, вследствие этого, резкого повышения фибринолитической активности крови. Плазмин, разрушая фиб-

риноген, исключает его участие в процессе свертывания и одновременно вызывает появление антитромбинов и антитромбопластина.

При наличии подпороговой концентрации тромбина в крови рефлекторный акт со стороны антисвертывающей системы отсутствует и происходит медленная инактивация тромбина антитромбинами, а также частичное поглощение его ретикуло-эндотелием.

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 необходимо для нормального процесса 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 функциональном взаимодействии, обеспечивающим процесс саморегулирования всей системы в целом (Б. А. Кудряшов).

В настоящее время учение о свертывающей системе крови переросло рамки гематологии и является одной из важнейших общепатологических проблем, в частности проблемы тромбозов.

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ПО ИММУНОГЕМАТОЛОГИИ

Иммуногематология — сравнительно новая отрасль гематологии, которая занимается изучением патогенеза 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 считалось, 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 при определенных условиях возникновения антител, направленных против собственных клеток организма.

По своей специфичности антитела подразделяются на гетеро-, изо- и аутоантитела.

К гетероантителам чувствительны клетки крови животных другого вида. Наличие их в крови человека не влечет за собой никаких патологических проявлений. Присутствие гетероантител в крови используется 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, вызывающие образование аутоантител. Последние ведут к разрушению клеток крови лишь в присутствии повреждающего агента (например, пирамидона), к которому сенсibilизирован организм. Лекарственные вещества в подобных случаях играют роль гаптена: они сами по себе неспособны 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, наличие 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, опсонинов и др. Агглютинины по серологической характеристике делятся 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 применяются различные иммуногематологические методики: проба Кумбса, реакции лейко- и тромбагглютинации, определение холодных 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. Взаимодействии 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 больного, имеющими уже антитела (положительная непрямая проба Кумбса).

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

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

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 лимфолей-

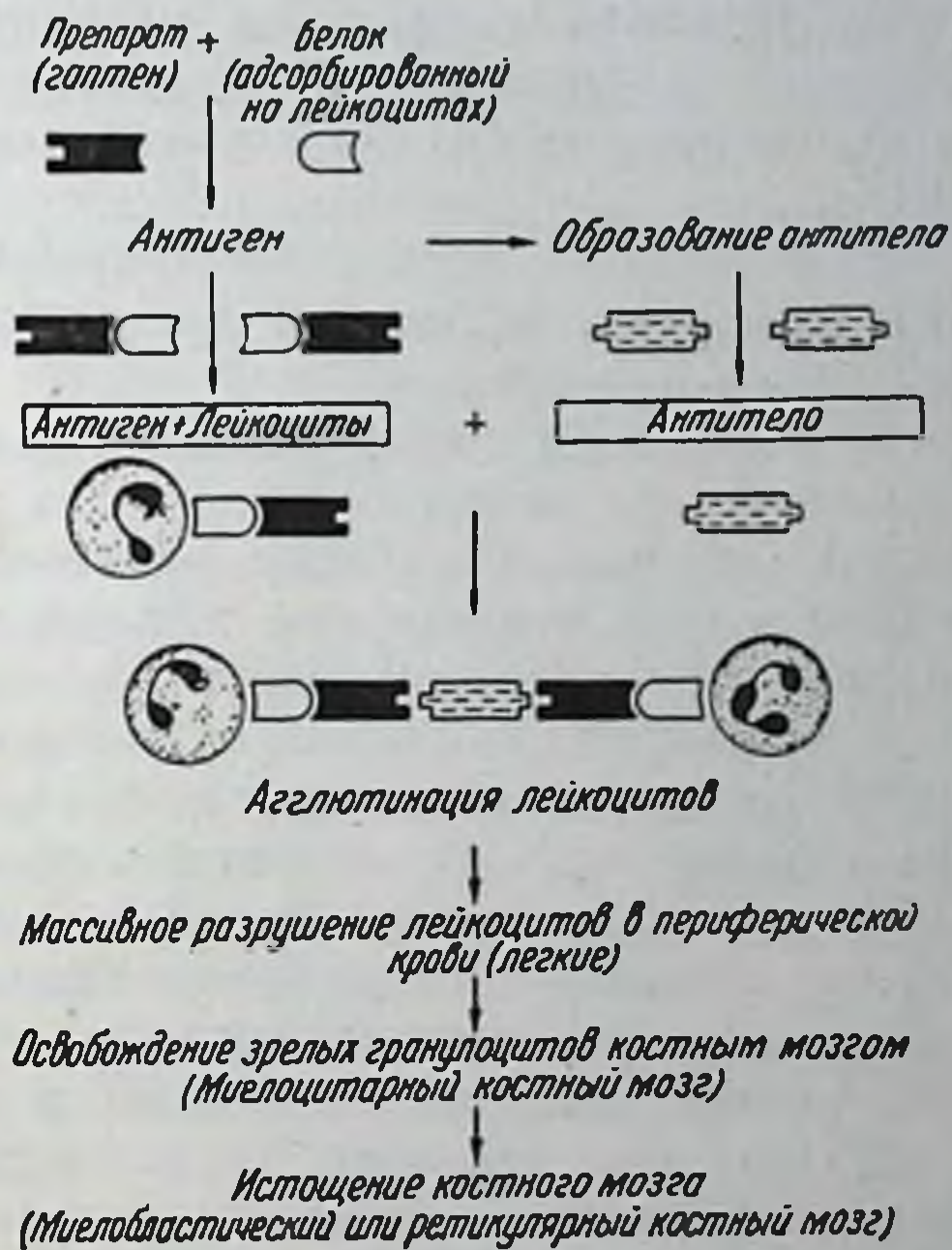


Рис. 6. Схема агглютинации лейкоцитов по С. Мешлину.

козе, 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 (Miesher), 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 костномозговых элементов (эритробластов, мегакариоцитов и пр.).

До сих пор спорным является вопрос о месте выработки антител в организме. Ведущая роль в этом отношении приписывается плазматическим клеткам и лимфоцитам. Однако не исключается также участие макрофагов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Исследование системы крови включает в первую очередь анализ периферической крови, куда входят: 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 докрасиванием краской Романовского-Гимза). В этом случае фиксация мазков не требуется, так как краска Май-Грюнвальд готовится на метиловом алкоголе.

Подсчет тромбоцитов производится по методу Фонио — в окрашенном мазке или в счетной камере. К сожалению, подсчет тромбоцитов по методу Фонио в своей основе имеет серьезный недостаток, ибо при этом 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 распространяется метод количественного определения тромбоцитов в счетной камере, который, однако, не дает возможности провести 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 используется 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.

Подсчет ретикулоцитов производится 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 определяются как относительные, так и абсолютные их цифры).

За последнее время применяется специальный способ окраски форменных элементов крови для одновременного счета ретикулоцитов и тромбоцитов (Н. Г. Алексеев).

Для диагностики некоторых форм анемий дополнительно исследуются геморрагические тесты (при гипопластических анемиях), осмотическая резистентность эритроцитов (при гемолитиче-

ских анемиях), а иногда содержание в крови сывороточного железа и витамина В₁₂ (при анемиях смешанного генеза).

Характеристика геморрагического синдрома дается с учетом следующих тестов: 1) время свертываемости крови; 2) количество тромбоцитов; 3) длительность кровотечения; 4) ретракция кровяного сгустка; 5) резистентность капилляров. Последняя выявляется при помощи ряда специальных проб, среди которых наиболее распространенными являются симптом жгута (Кончаловского-Румпель-Леде) и симптом щипка.

Симптом жгута определяется следующим образом: в манжетке от аппарата Рива-Рочи, помещенной на область плеча, в течение 10 минут поддерживают давление, соответствующее минимальному артериальному давлению + 10 мм Hg. Затем манжетку снимают и подсчитывают количество появившихся петехий на 1 см² в области локтевого сгиба и внутренней поверхности предплечья.

Результаты пробы квалифицируются следующим образом: несколько петехий +; больше 10 ++; больше 25 +++; обилие петехий ++++.

Для выявления эндотелиоза, свойственного обычно ревматизму и особенно затяжному септическому эндокардиту, применяют баночную пробу В. А. 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 и более раз
4—10	» » 2 раза	Нарастание в 3 раза
Выше 10	» » 1,5 раза	Нарастание в 2 раза

Некоторые авторы предпочитают учитывать результаты баночной пробы не по процентному содержанию гистио-моноцитов, а по абсолютному количеству их в 1 мм³ 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 представляется необходимым определение полной коагулограммы, поскольку 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 тромбопластина, который дает возможность отдифференцировать недостаток антигемофильного глобулина А от дефицита Кристмас-фактора. При нарушении свертывания крови во второй фазе (при так 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.

Определение отдельных компонентов свертывающей системы крови необходимо для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений. По мнению Б. А. Кудряшова, что подтверждается также данными нашей клиники, показателями предтромботического состояния служат: увеличение толерантности плазмы к гепарину, уменьшение гепаринового числа по Пиптеа (Pierpeta), повышение концентрации фибриногена и снижение фибринолитической активности крови. В ряде случаев диагностическую услугу оказывает определение тромбопластической активности по Б. А. Кудряшову.

При наличии антикоагулянтов непрямого действия (дикумарины, пелентан, фенилин и др.) необходим контроль лишь за протромбиновым показателем (не реже одного раза в неделю). Это обусловлено тем, что эти 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 свертывания крови. Предельно допустимым считается удлинение времени свертываемости в 2—2,5 раза.

Для изучения патогенеза некоторых форм гемолитических анемий и цитопенических состояний используется ряд иммуно-гематологических 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.

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 миелограммы и изучении состояния различных ростков костного мозга и их соотношений.

Количественный анализ пунктата производится по общим правилам, которыми руководствуются при исследовании периферической крови, при этом определяется количество всех ядродержащих элементов костного мозга, объединенных Г. А. Алексеевым под названием «миелокарициты». 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 ядродержащих элементов (куда попадают не только собственно лейкоциты, но также и все ядерные красные кровяные клетки).

Увеличение количества миелокарицитов в костном мозгу приобретает огромное диагностическое значение при хроническом миелолейкозе, особенно на ранних стадиях его развития, когда еще отсутствуют клинические признаки системной метаплазии по органам, а изменения в миелограмме незначительны. Количество миелокарицитов часто служит критерием для разграничения лейкопенических форм острого лейкоза от апластических состояний, где цифры миелокарицитов значительно снижены. Однако оценка общего количества миелокарицитов 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 определяется количественное содержание мегакарицитов в костномозговом пунктате (в камере Фукс-Розенталя), так как наблюдаются случаи, когда в миелограммах мегакарициты 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 гистологического исследования срезов выявил, что мегакарицитарный аппарат в миелограммах отражается недостаточно в количественном отношении. Поэтому изучение функции мегакарицитарного аппарата необходимо по возможности производить в счетной камере с последующим качественным анализом мегакарицитов на мазках.

Окрашенные мазки костномозгового пунктата вначале просматривают под малым увеличением, так как особую ценность представляют тканевые комплексы (элементы лимфогранулемы, туберкулезного бугорка, метастазов злокачественной опухоли и др.), которые могут иногда содержаться в препарате лишь в единичных экземплярах.

Для более детального изучения структуры клетки и подсчета миелограммы пунктат исследуется с иммерсионной системой.

Исследование миелограммы производится 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 дифференцируются 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 миеелограммах не встречаются. Это, по-видимому, объясняется насыщением оксифильного эритробласта гемоглобином в такой степени, какая свойственна более зрелой клетке, а потому эритробласт быстро переходит в оксифильный нормобласт. Последняя форма встречается в миеелограмме 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 гематопоеза большое значение имеет изучение состояния различных ростков костного мозга и их соотношения на основании изучения индекса созревания нейтрофилов, эритробластов и так называемого лейко-эритробластического соотношения. В обычных условиях на долю эритробластов приходится не более $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{4}$ ядросодержащих клеток костномозгового пунктата, остальную часть составляют клетки лейкопоэтического ряда. В норме это соотношение $\frac{\text{лейко}}{\text{эритро}} = 3 : 1$ или $4 : 1$.

В отдельных случаях вычисляют еще парциальные миеелограммы 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 проводится по следующей методике:

- 1) подсчет общего количества ядерных клеток (миелокариоцитов) в костномозговом пунктате;
- 2) изучение миеелограммы (на 500 клеток) с выведением процентных соотношений отдельных клеточных элементов;
- 3) количественное определение мегакариоцитов в 1 м.м^3 пунктата с последующим качественным анализом их на мазках;
- 4) вычисление парциальных миеелограмм.

НОРМАТИВЫ ОСНОВНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

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

	Для мужчин	Для женщин	В среднем
Гемоглобин			
в г %	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 ³ крови)	4—5	4—4,5	4—5
Цветной показатель			0,8—1,0
Лейкоциты в 1 мм ³ 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. на 1000 эритроцитов (т. е. в ‰)			200—350
Ретикулоциты в ‰			40—64
РОЭ в мм в час			5—8
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 γ %	120—125	90—95	
Концентрация витамина В ₁₂ крови в γ/мл			0,4—0,9
Время кровотечения по Дукке в мин			2—4
Ретракция кровяного сгустка			18—24 час
Индекс ретракции			0,4—0,5

Время свертываемости крови (в мин)

Методика	Начало	Конец
По Ситковскому-Егорову	1—2	3—4
» Фрейфельд	4—5	5—7
» Фонио	5—8	15—18
» Бюркеру	—	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
(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 миеелограмма
(по данным отечественных авторов)

Форменные элементы	Г. А. Алексеев (1940)	Х. Х. Владос и Ф. Э. Файнштейн (1952)
Гемогистобласты	—	0—1,0
Гемоцитобласты	0—1,2	0—1,2
Миеелобласты	0,25—6,4	0,6—1,6
Промиеелоциты Н	0,5—8,0	1,2—3,4
Промиеелоциты Э	0—0,5	0—0,8
Промиеелоциты Б	0—0,1	—
Миеелоциты Н	4,5—16,8	6,4—11,8
Миеелоциты Э	0,5—4,0	0—1,4
Миеелоциты Б	0—1,5	0—0,6
Метамиеелоциты Н	9,0—21,6	8,2—16,8
Метамиеелоциты Э	0,3—4,0	0—1,4
Метамиеелоциты 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
Эритробласты (проэритробласты)	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'
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 Фонно	120 000—400 000
По модифицированному методу Фонно	218 000—376 000
Тромбопластическая активность крови (по Б. А. Кудряшову)	100%

Потребление протромбина через час (протромбиновое время сыворотки)	28"—30"
Активность тромбоцитоксидазы (по Сирмаи)	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 Оврецу)	100%
Концентрация проконвертина (по Г. В. Андреевко)	100%
Концентрация тромбина (по Питней и Дацие)	6—8 ед.
Количество фибриногена	200—400 мг%
Фибринолитическая активность (по Ковальскому-Невяровскому)	240'—300'
По Бидвеллу	15—30%
Ретракция кровяного сгустка (по Макфарлапу)	30—50%
Гепариновое время (по Н. З. Абросимову)	50"—60"
По Рогачевскому	30"
Свободный гепарин (по Сирмаи)	5"—8"
Гепариновое число (по Пиптеа)	5—7
Тромбиновое время (по Сирмаи)	40"
Содержание антитромбина II (по Витте и Дирнбергеру)	100%
Содержание антитромбина III (по Витте и Дирнбергеру)	100%
Антигепариновая активность (по Поллеру)	2'30"—4'

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

АНЕМИИ

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОБЩАЯ СИМПТОМАТОЛОГИЯ АНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Под малокровием или анемией подразумевается 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 расцениваться как общепатологический процесс, протекающий с нарушением деятельности различных органов и систем.

Клинические и гематологические проявления анемий в основном определяются их патогенетической сущностью и стоят в конкретной связи с современной классификацией малокровия (табл. 1).

В основу этой классификации положен патогенетический принцип, согласно которому все известные анемии подразделяются на три основные группы (М. П. Кончаловский, Г. А. Алексеев):

1) анемии вследствие кровопотери — постгеморрагические,
2) анемии на почве усиленного кроворазрушения — гемолитические и

3) анемии в связи с нарушением кровообразования. В свою очередь 3-я группа подразделяется на три подгруппы: железodefицитные анемии, В₁₂ (фолиево)-дефицитные и анемии, связанные с угнетением деятельности костного мозга — гипопластические.

Приведенная классификация, как и любая, в известной мере условна, так как за основу ее принимается лишь один патогенетический фактор: потеря крови, гемолиз, дефицит витамина В₁₂ или железа и, наконец, органическое поражение костного мозга. Фактически же патогенез большинства анемий оказывается более сложным. В качестве примера можно привести анемии при беременности, злокачественных новообразованиях, хронических энтероколитах и т. п., в возникновении которых участвуют одновременно несколько патогенетических факторов. Наряду с этим, в клинической практике несомненно наблюдаются анемии неизвестного происхождения, которые на современном этапе наших знаний пока еще не расшифрованы. В английском руководстве по болезням крови Уитби и Бриттона (Whitby and Britton, 1957) все анемии подразделены по патогенетическому признаку на четыре основные группы, одну из которых составляют анемии неизвест-

Классификация анемий

Таблица 1

Патогенез	Важнейшие клинические формы	Гематологическая характеристика	Функциональное состояние костного мозга
I. Анемии вследствие кровопотерь (постгеморрагические)	Острая	Нормохромная, нормоцитарная	Регенераторная
	Хроническая	Гипохромная, микроцитарная	Гипорегенераторная
II. Анемии вследствие повышенного кроворазрушения (гемолитические)	1. Анемии, обусловленные внутрисосудистым гемолизом		Гипогенераторные с задержкой созревания эритроцитов
	А. Острые:		
	а) токсические (отравление гемолитическими ядами);	То же	То же
	б) инфекционные (сепсис, малярия и др.);		
в) посттрансфузионные (вследствие переливания несовместимой крови);			
г) гемолитическая болезнь новорожденных;			
д) гемоглобинурия			
Б. Хроническая гемолитическая анемия с пароксизмальной гемоглобинурией (болезнь Маркиафава-Микелли)			
2. Анемии, обусловленные внутриклеточным гемолизом			
а) врожденная хроническая гемолитическая анемия (болезнь Минковского-Шоффара);	Микросфероцитарные Нормохромные Нормоцитарные	Регенераторные	
б) приобретенная гемолитическая анемия;			
в) гемоглобинозы			

40

Продолжение табл. 1

Патогенез	Важнейшие клинические формы	Гематологическая характеристика	Функциональное состояние костного мозга	
III. Анемии вследствие нарушенного кровообразования	3. Анемии со смешанной (внутриклеточной и внутрисосудистой) локализацией гемолиза			
	1. Железодefицитные анемии:		Гипохромные, микроцитарные (реже макроцитарные)	Гипорегенераторные
	а) хлороз ранний и поздний;			
	б) анемия беременных;			
	в) гастронтогенная анемия;			
г) агастрическая анемия:				
2. В ₁₂ (фолиевое)-дефицитные анемии:		Гиперхромные, макро-мегалоцитарные	Гипорегенераторные	
а) болезнь Аддисона-Бирмера;				
б) глистная пернициозная анемия;				
в) пернициозная анемия беременных;				
г) анемия при СПРУ;				
д) агастрическая пернициозная анемия;				
е) при атрофии слизистой желудка (рак, сифилис)				
3. Гипопластические (апластические анемии)		Гипохромные, нормоцитарные	Арегенераторные	
А. Анемии вследствие токсического угнетения костного мозга:				
а) ионизирующая радиация;	То же	То же		
б) бензольная интоксикация;				
в) лекарственные воздействия;				
г) аутоагрессивные;				
д) неизвестной этиологии;				
Б. Анемии, обусловленные метастазией костного мозга:				
а) при лейкозах;				
б) при миеломной болезни;				
в) метастазах рака в костный мозг				

41

ного происхождения. И все же, несмотря на некоторую условность, патогенетическая классификация анемий (с учетом различных этиологических факторов) прочно вошла в клинический обиход. Приведенные в ней анемические синдромы четко дифференцируются по их клинико-морфологическим проявлениям и характеру лечебно-профилактических мероприятий.

Многообразие клинических и гематологических проявлений анемий схематически можно распределить на три группы:

I. Симптомы, общие для всех форм анемий, возникновение которых связано с основными патофизиологическими нарушениями, в частности с гипоксией и изменениями со стороны аппарата кровообращения.

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

III. Изменения со стороны крови и костномозгового кроветворения.

К первой группе симптомов могут быть причислены, 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 и, 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, и 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 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 кроветворения.

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 известное значение имеет подсчет лейкоцитов и тромбоцитов.

В соответствии с изменениями вышеуказанных показателей анемии подразделяются следующим образом:

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

Регенераторные анемии характеризуются увеличением регенеративных элементов красной крови (полихроматофилов и, особенно, ретикулоцитов), нередко лейкоцитозом и тромбоцитозом и, наконец, активной реакцией со стороны костного мозга (увеличением ядродержащих элементов — нормо-эритробластов, фигур митоза красной крови и пр.). В отличие от них гипорегенераторные анемии характеризуются снижением регенеративных форм красной крови и наличием лейкопении и тромбоцитопении. Изменения со стороны костного мозга указывают на полное расхождение между картиной периферической крови и состоянием эритропоэза: в то время как периферия обеднена 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	Тромбоциты	Ретикулоциты 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	Тромбоциты	Ретикулоциты в ‰	Анизоцитоз
3 060 000	6,4	0,6	3800	140 000	2	+++ (за счет микроцитоза)

Пернициозная (и пернициозоподобная) анемия — гиперхромная, макромегалоцитарная, гипорегенераторная:

Эритроциты	Hb (в г%)	Цветной показатель	Лейкоциты	Тромбоциты	Ретикулоциты в ‰	Анизоцитоз
2 000 000	8	1,2	3200	120 000	1	+++ (за счет макроцитоза и един. мегалоцитов)

Гемолитическая анемия — нормогипохромная (реже гиперхромная), макроцитарная, 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 касаемся различного рода симптоматических анемий, возникающих при злокачественных новообразованиях, инфекционных болезнях, экзо- и эндогенных интоксикациях (анемии медикаментозной этиологии, при почечной недостаточности), при алиментарной дистрофии и авитаминозах, эндокринопатиях и т. д. Патогенез анемий здесь более сложный и не укладывается в приведенную нами патогенетическую классификацию. Поэтому характеристика анемического синдрома в указанных случаях 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.

ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Острая постгеморрагическая анемия. Причиной 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 кровяное депонированной крови. Это так называемая «рефлекторная фаза компенсации». Спустя день-два возникает «гидремическая фаза компенсации», выражающаяся в обильном поступлении в кровяное 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 метампелоцитов и миелоцитов и умеренный тромбоцитоз. Это «костномозговая фаза компенсации», наступающая в результате повышения содержания эритропоэтина в сыворотке крови. Таким образом, различные гематологические сдвиги при постгеморрагической анемии объясняются наличием последовательных фаз компенсации при острых кровопотерях.

В пунктате костного мозга увеличено 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.

Д и а г н о з острой постгеморрагической анемии в большинстве случаев несложен. Затруднения возникают при внезапно развивающихся внутренних кровотечениях (например, разрыв фаллопиевой трубы при внематочной беременности).

П р о г н о з 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.

Л е ч е н и е острой постгеморрагической анемии сводится к борьбе с острой сосудистой недостаточностью и немедленному устранению источника кровотечения. Наилучшим патогенетическим методом лечения является переливание крови или эритроцитарной массы. В случае шока вводятся кровезаменители, в частности, полиглюкин, плазма и различные противошоковые жидкости. Рекомендуются обычно 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 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, столь необходимого для синтеза гемоглобина. С этой точки зрения, условиями, способствующими развитию сидеропении, являются различные нарушения в организме (желудочная ахилия, поносы, сопутствующий хронический гепатит и др.), затрудняющие усвоение железа.

Жалобы больных обычно сводятся к общей слабости, головокружению, одышке, шуму 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 является характерной для гипохромной анемии с низким цветным показателем (0,5—0,7), микроанизоцитозом и наличием дегенеративных изменений эритроцитов (пойкилоцитоз, шизоцитоз). Количество ретикулоцитов увеличено до 2—3%. Отмечается лейкопения с относительным лимфоцитозом и нормальное или несколько повышенное количество тромбоцитов.

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.

Д и а г н о з хронической постгеморрагической анемии не вызывает сомнений при наличии основного заболевания как причины кровопотери. Затруднения возникают в тех случаях, когда источник кровотечения настолько замаскирован, что может остаться нераспознанным. Это в особенности касается язвенных и неопластических процессов желудочно-кишечного тракта.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а 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.

Л е ч е н и е 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 эритроцитарной 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.

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 физиологи-

ческого распада эритроцитов. Основная масса освобождающегося железа в виде гемосидерина поглощается ретикуло-гистоцитарной системой и в дальнейшем используется в кроветворении, и 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. 7, 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 с белком апоферритином, образуя железопротеиновый комплекс-ферритин.

<i>Пищевые продукты</i>	<i>Желудок HCl</i>	<i>Тонкий кишечник, главным образом двенадцатиперст- ная кишка (клет- ки слизистой)</i>	<i>Кровеносное русло (плазма)</i>	<i>Органы-депо (печень, селе- зенка, кост- ный мозг)</i>
$Fe^{2+} \longrightarrow Fe^{3+}$		<i>Fe³⁺ апоферритин = ферритин</i>	<i>Ферритин + β₂-глобулин = трансферрин</i>	<i>Ферритин гемосидерин</i>

Рис. 7. Схема поглощения, резорбции и депонирования пищевого железа.

В дальнейшем ферритин, всасываясь в кровь, вступает в связь с β₂-глобулином и в виде белкового соединения трансферрина транспортируется к костному мозгу и другим органам-депо (селезенка, печень). Отсюда понятно, что недостаток железа в организме может развиваться под влиянием целого ряда различных причин: повышенного расходования железа, недостаточного его усвоения, нарушенного использования, хронических кровопотерь и т. д. Это наглядно представлено на рис. 8.

Известны следующие клинические варианты железодефицитных анемий:

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

Хлороз, или бледная немочь (по наименованию прежних авторов), получил свое наименование от своеобразного («зеленоватого») оттенка кожи, характерного 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. Известное значение

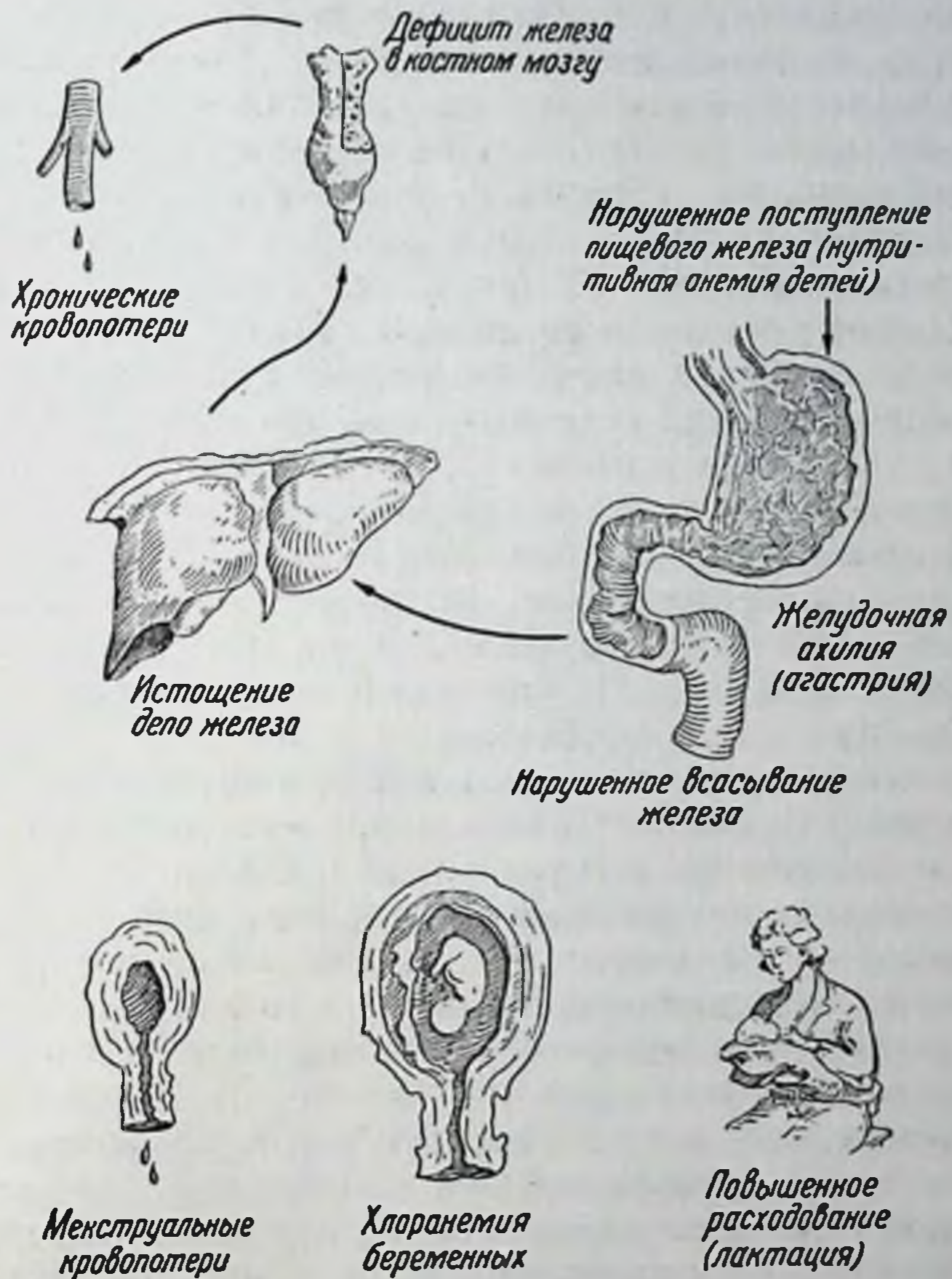


Рис. 8. Причинные факторы в развитии железодефицитной анемии (из руководства И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева, 1955).

при этом имеют овариальные расстройства, на фоне которых протекает хлороз. Не случайно, одним из клинических проявлений его является нарушение менструально-овариального цикла. Ввиду исключительной редкости практическое значение раннего хлороза невелико.

В отличие от последнего *поздний хлороз* появляется у женщин между 35 и 45 годами, иногда непосредственно перед наступлением климакса. Патогенез анемии здесь сложный и включает сочетание ряда нарушений: желудочную ахилию, значительные за-

траты 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 для позднего хлороза является извращение вкуса, выражающееся в наклонности к употреблению мела, глины, яичной скорлупы (при наличии других жалоб диспептического характера). У таких больных нередко наблюдаются трофические изменения кожи и слизистых оболочек (дисфагия). Часто наблюдаются 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 с одной только 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 силу глубоких расстройств некоторых функций пищеварительного аппарата нарушаются необходимые условия для нормального всасывания железа, что ведет к развитию последующей 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 этнологического фактора. Обязательными спутниками симптоматических хлоранемий являются различные патологиче-

ские состояния (ахилия, резекция желудка, хронический энтероколит), ведущие в конечном итоге к нарушению ионизации и всасывания железа. Картина крови примерно такая же, как и при хлорозе.

Железодефицитные анемии обычно не встречаются затруднений ни в диагностической, ни в патогенетической трактовке. Однако в случаях, где 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 железодефицитной анемии чаще всего являются ювенильные маточные кровотечения и туберкулезная интоксикация¹, то в среднем и пожилом возрасте (о чем не следует забывать) должно быть настороженное отношение к злокачественным новообразованиям желудочно-кишечного тракта.

Л е ч е н и е. Патогенетической терапией железодефицитных анемий являются препараты лекарственного железа. Преимущество имеют неорганические соединения (углекислое или восстановленное водородом железо), которые 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 (8—10 недель). В дни менструации приемы железа приостанавливаются. Железо назначается тотчас после приема пищи в сочетании с аскорбиновой кислотой (100 мг на 0,5 г железа), а при секреторной недостаточности желудка — с одновременным применением также разведенной соляной кислоты или желудочного сока. Больным, страдающим рецидивирующей формой позднего хлороза, целесообразно назначать на один-полтора месяца профилактические курсы железотерапии, особенно в весенние и осенние месяцы.

Достаточно эффективными оказались такие препараты, как аскорбинат железа, назначаемый в капсулах по 0,5—1 г три раза в день, и особенно гемостимулин (в таблетках по 0,6 г три раза в день в течение месяца); в состав последнего входят сухой гематоген (25%), молочнокислое железо (50%) и сернокислая медь (1%).

Недостатками перорального применения железа являются плохая переносимость и отсутствие в ряде случаев желаемого терапевтического эффекта. Это объясняется тем, что при анемиях, сопровождающихся нарушением желудочно-кишечной секреции, как показали опыты с радиоактивным железом, всасывание железа происходит в незначительном количестве, явно недостаточном для эритропоэза.

¹ Развитие дефицита железа при инфекционных процессах связано со значительной концентрацией его в зоне инфекционного воспалительного процесса.

Хорошо себя зарекомендовали препараты железа для парентерального введения, в частности ферковен. Это оригинальный препарат железа и кобальта. Один миллилитр его содержит 20 мг железа и 0,09 мг кобальта. Препарат применяется ежедневно внутримышечно по 5 мл (для уменьшения болезненности перед введением добавляют 1 мл 2% раствора новоканна) и реже — внутривенно. В последнем случае ферковен вводится медленно в течение пяти-семи 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.

В случаях недостаточной эффективности железотерапии показаны переливания крови (200 мл) или эритроцитной массы (100—125 мл). Эти процедуры можно повторять несколько раз (с промежутками в четыре-пять дней), в зависимости от показаний.

Печеночная терапия при железодефицитных анемиях имеет ограниченное значение и дает 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 одними препаратами железа желаемого эффекта не дает, почему возникает необходимость одновременного применения препаратов печени (антианемин, камполон) или витамина В₁₂.

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

Мы наблюдали одну больную с железодефицитной анемией, по поводу которой лечащим врачом были назначены инъекции мышьяка в виде 1% раствора Sol. Natrii arsenicici по 1 мл в сутки. Мышьяк вводился 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 привели к быстрому восстановлению 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 (эритроциты упали до 800 000, а Hb — 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 рекомендуем при назначении мышьяка 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 три-четыре 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 (В₁₂-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.

В₁₂ (ФОЛИЕВО)-ДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

В₁₂ (фолиево)-дефицитные анемии возникают вследствие недостатка в организме антианемического фактора, необходимого для нормального созревания эритроцитов. Работами Касла было показано, что железами 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 надобности, гемопэтин поступает в костный мозг, обеспечивая нормальное созревание эритроцитов. 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 — гемопэтином — является сам внешний фактор, а вовсе не продукт соединения внутреннего и внешнего факторов, как полагал Касл. Внешним фактором, как установлено в настоящее время, является витамин В₁₂. Поступая в кровь, он образует нестойкое соединение с α-глобулинами и в виде белкового комплекса откла-

дывается в печени, откуда мобилизуется в костный мозг для осуществления нормального эритропоэза. Однако он влияет на процессы кроветворения не непосредственно, а через фолиевую

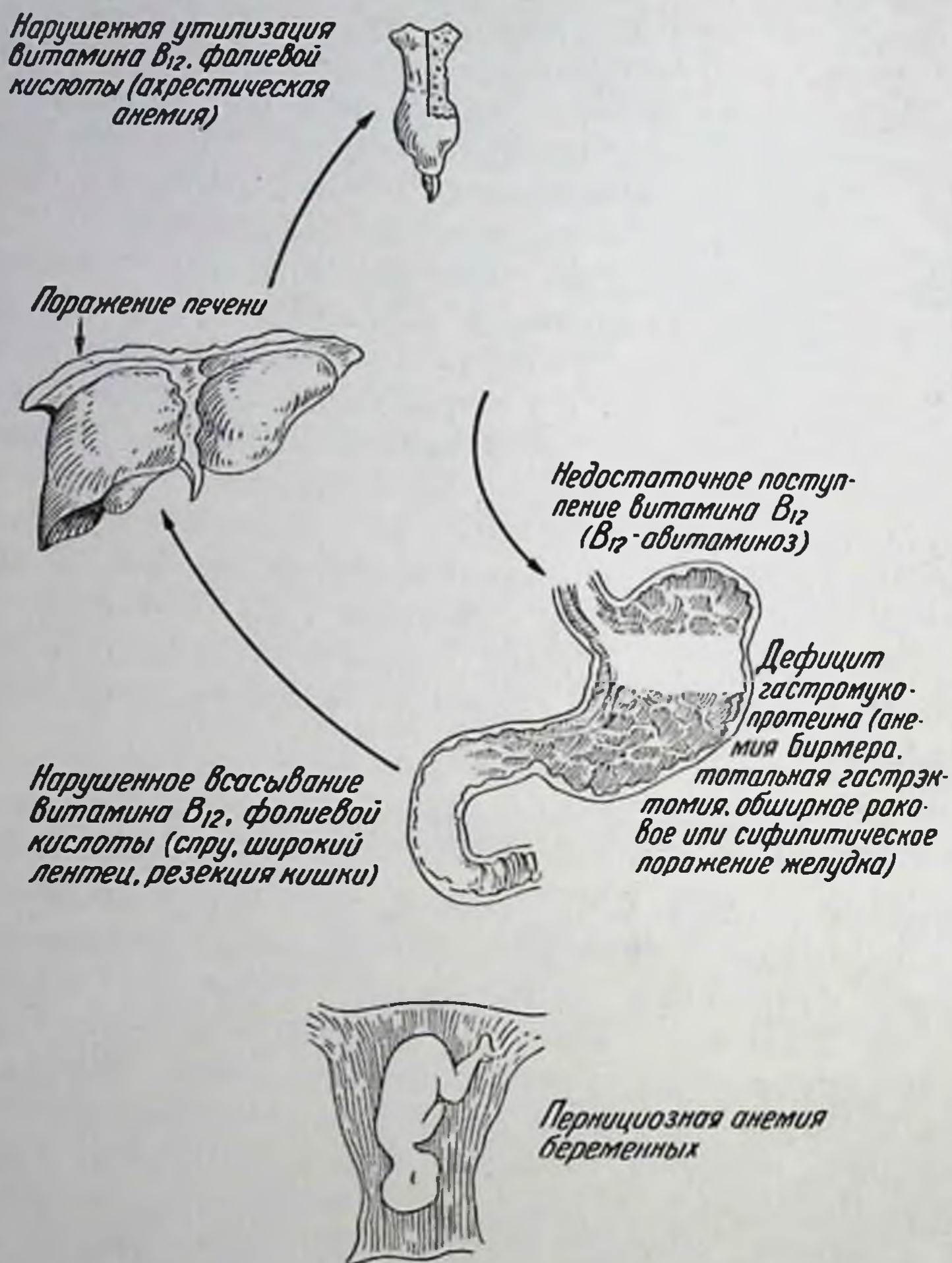


Рис. 9. Причинные факторы в развитии B_{12} (фолиево)-дефицитной анемии (из руководства И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева, 1955).

кислоту, переводя последнюю в ее активную форму — фолиновую кислоту, которая и обеспечивает нормальный эритропоэз. Отсюда и возникло название B_{12} (фолиево)-дефицитные анемии. На рис. 9 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 следующие формы 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 связи с выпадением 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), в связи с нарушением всасывания витамина B_{12} .

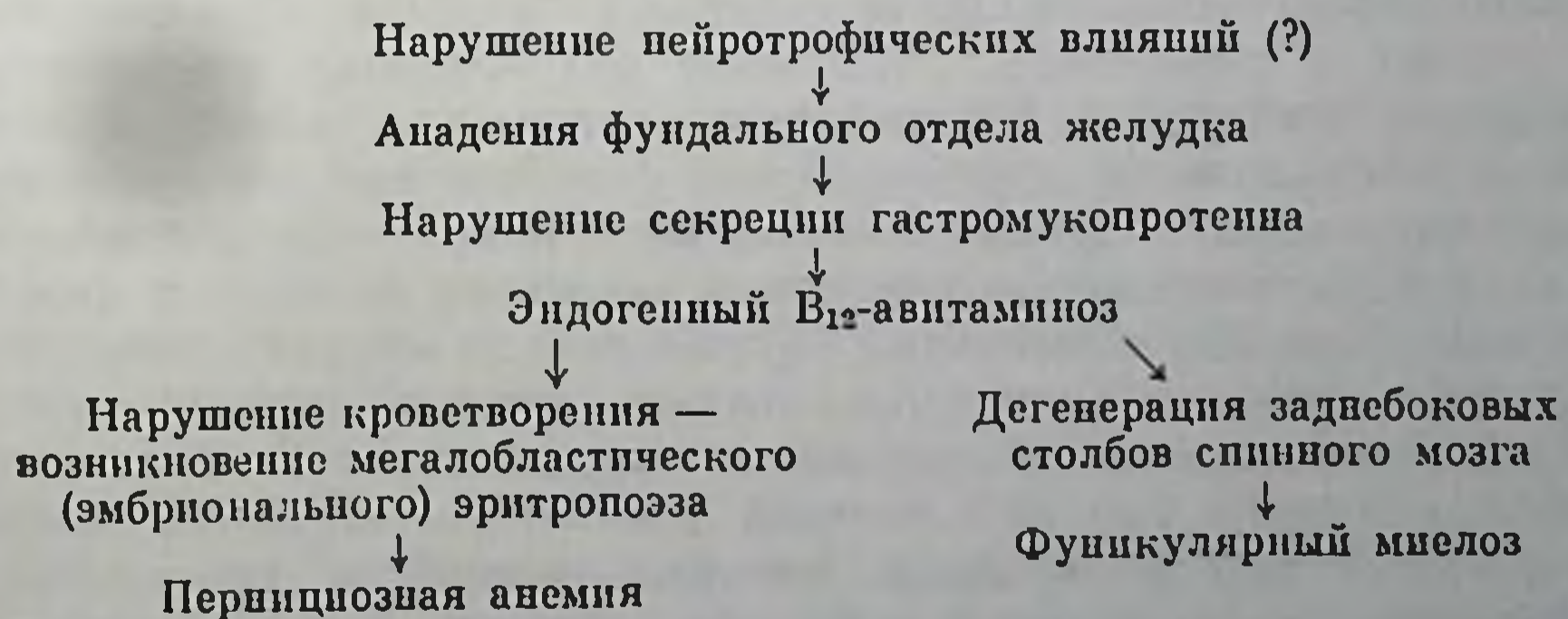
4. Глистная пернициозная анемия, возникающая при инвазии широким лентецом, в связи с поглощением им витамина B_{12} .

5. Пернициозная анемия беременных, развивающаяся вследствие повышенного расходования витамина B_{12} 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 B_{12} костным мозгом и протекающая с высокой концентрацией витамина B_{12} в плазме крови.

Болезнь Аддисон—Бирмера. Болезнь Аддисон—Бирмера возникает вследствие дефицита гастромукопротеина, что приводит к нарушению усвоения витамина B_{12} , вводимого с пищей. Развивается своего рода эндогенный B_{12} -авитаминоз. В связи с дефицитом витамина B_{12} 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 в организме лежит тяжелый атрофический процесс железистого эпителия желудка, причина которого до сих пор остается неясной.

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



Аддисон-бирмеровской анемией болеют чаще всего 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 диспептические явления (отрыжка, тошнота, жжение в кончике языка, понос) и реже — нарушения со стороны первой системы (парестезии, похолодание конечностей, шаткость походки).

При объективном исследовании обращают на себя внимание бледный с лимонным оттенком цвет кожи, небольшая желтушность склер, одутловатость лица, иногда отеки 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 — диспептические явления, реже — поносы. У половины больных имеет место 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 Т 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 наблюдаются нарушения психики в результате дегенеративных изменений головного мозга.

В клинической симптоматике бирмеровской анемии очень характерными являются картина костномозгового кроветворения и обусловленные этим изменения со стороны крови. Обращает на себя внимание высокий цветной показатель, который достигает 1,3—1,5, нередко 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. Важным при бирмеровской анемии является изучение белой крови. Здесь характерна лейкопения, нейтропения с ядерным сдвигом до метамиелоцитов и миелоцитов и наличие в нейтрофилах гиперсегментации ядер (до шести-восьми сегментов вместо обычных трех). Наряду с этим, наблюдаются 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 достигает в тяжелых случаях до 80 по отношению ко всем эритробластическим элементам. Когда в пунктате преобладают базофильные мегалобласты, костный мозг представляется «синим». Лейкоэритробластическое соотношение изменяется в пользу эритроидного ростка (1 : 2 — 1 : 3 вместо 3 : 1 или 4 : 1 в норме). Изменения со стороны лейкопоэза заключаются в задержке созревания гранулоцитов. Количество мегакарипоцитов не снижено, отмечается лишь недостаточная отшнуровка кровяных пластинок.

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

С введением в клиническую практику печеночной терапии течение болезни стало более благоприятным, если не развиваются явления 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 смысла.

Д и а г н о з болезни Аддисон—Бирмера не представляет особых затруднений. Гиперхромный характер анемии, мегалоцитоз,

повышенный гемолиз, изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы, стерналгия, 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. Аришкин указывал на возможность появления при пернициозной анемии геморрагического синдрома и выраженной тромбоцитопении. Довольно часто при этом наблюдается резко выраженная лейкопения — в пределах 1—2 тыс. лейкоцитов в 1 мм^3 крови. В дифференциальной диагностике следует придавать особо важное значение тщательному гематологическому исследованию, выполняемому самим лечащим врачом в любых условиях. Наличие макро-анизоцитоза 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 системы крови.

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 безуспешности печеночной терапии. Опорными дифференциально-диагностическими критериями являются данные рентгеноскопии желудка и исследования костномозгового пунктата.

Лечение. К числу наиболее эффективных средств лечения болезни Аддисон—Бирмера относится витамин B_{12} , механизм действия которого сводится к превращению промегалобластов (т. е. проэритробластов, лишенных витамина B_{12}) в эритробласты. Это воздействие наступает уже через 24—48 часов после 1—2 инъекций 30 γ витамина B_{12} .

В отличие от печеночных препаратов витамин В₁₂ предупреждает возникновение и прогрессирование нервных поражений и не вызывает никаких побочных токсикоаллергических явлений. На втором месте по эффективности следует поставить печеночные препараты — камполол и антианемин.

В первые три-четыре дня витамин В₁₂ вводится ежедневно по 100—200 γ , а затем через один-два 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 В₁₂ излишни, так как при этом отмечается повышенное выделение витамина с мочой (Ю. Л. Милевская). Исключением являются случаи бирмеровской анемии с наличием фуникулярного миелоза, при котором разовые дозы должны быть повышены до 500—1000 γ с интервалами в один-три дня. В этих случаях необходимо более длительное применение витамина В₁₂, — в течение нескольких месяцев, — в сочетании с подкожным введением витамина В₁ (по 50—150 мг в день).

Камполол 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 эритроцитной массы (при необходимости — повторное) в сочетании с «ударными» дозами витамина В₁₂ (500 γ).

Лечение витамином В₁₂ 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 с аддисон-бирмеровской анемией в периоде ремиссии должны находиться на диспансерном учете. С целью профилактики рецидивов необходимо систематически вводить витамин В₁₂ (один-два раза в месяц по 100—200 γ) или камполол (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 обычно сохранен.

2. Рефрактерность к печеночной терапии.

3. Гиперхромно-мегалоцитарная картина крови выражена не 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. И, наконец, решающим диагностическим критерием являются данные рентгеноскопии желудка и исследования пункта костного мозга, в котором нередко обнаруживаются метастазы рака.

Б-ная П., 61 года. В течение трех месяцев беспокоили слабость, головокружение, снижение аппетита. Объективно: питание понижено, кожные покровы и видимые слизистые бледны. Грудница 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, э.—1%, п.— 3%, с.— 64%, лимф.— 30%, мон.— 2%, тромбоцитов — 53 900, нормобластов 3 на 100 лейкоцитов, мегалобласты единичные. Макроанизоцитоз эритроцитов (средний диаметр эритроцитов 10μ).

В стерильном пунктате на фоне нормо-мегалобластического кроветворения обнаружены множественные клеточные группы, состоящие из раковых клеток (рис. 10, см. вклейку).

Клинический диагноз: рак желудка с метастазами в костный мозг, перницитоподобная 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) резекции желудка. Патогенез ее связан с нарушением усвоения витамина B₁₂, 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 B₁₂, развивается сидеропения.

Симптомы агастрической анемии обычно появляются не сразу после оперативного вмешательства, а через один-три года и позже — по мере постепенного расходования витамина B₁₂, депонированного в печени. Наиболее ранними симптомами являются общая слабость, жжение в языке, парестезии, различные трофические

расстройства. А. А. Бусалов объединяет эти симптомы под названием «агастральной астении». Со второго-третьего года развивается макроцитарная анемия, а позже — с пятого-седьмого года — может развиваться мегалобластическая анемия (А. И. Гольдберг) с характерными изменениями не только в кроветворении, но и в нервной системе.

Лечение агастрической анемии должно быть комплексное — витамином B_{12} и препаратами железа с аскорбиновой кислотой. Витамин B_{12} вводится внутримышечно по 100 γ через один-два 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 прекоматозном состоянии рекомендуется переливание крови.

С профилактической целью показано пожизненное применение витамина B_{12} по 100—200 γ 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 глисты витамин B_{12} содержится в количестве, достаточном для получения терапевтической ремиссии у больного пернициозной анемией.

Этиологическая роль широкого лентеца в генезе анемии не подлежит сомнению, так как после изгнания паразита наступает полное выздоровление. Однако имеются и такие наблюдения, когда после изгнания паразита анемия прогрессирует. В этом случае широкий лентец выступает в качестве провоцирующего агента, свидетельствуя о скрытой недостаточности в организме витамина B_{12} .

Ботриоцефальная анемия отличается от болезни Аддисон—Бирмера сравнительно 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 B_{12} . По достижении терапевтического эффекта проводится дегельминтизация с помощью мужского папоротника.

Спру. Спру представляет собой своеобразную форму хронического энтерита, этиология которого до сих пор еще окончательно не установлена. Предрасполагающим фактором является перегрузка тонкого кишечника углеводистой пищей, приводящая к развитию в нем бродильной флоры, в частности, дрожжевых грибов. В результате дисбактериоза кишечника нарушается биосинтез ряда витаминов (особенно фолиевой кислоты и витамина B_{12}), 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 кишеч-

ника, 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 мелоза, столь типичного для пернициозной анемии, кахексия и, наконец, нормо-макроцитарный характер эритропоэза. По данным А. Н. Крюкова и его учеников, мегалобласты появляются в периферической крови и в костном мозгу лишь в том случае, если имеет место 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.

Л е ч е н и е 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 В₁₂, а также 10% раствор хлористого кальция по 10 мл внутривенно.

Фолиевая кислота назначается внутрь по 20—30 мг три раза в день в течение двух-трех недель, а витамин В₁₂ 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 пять-шесть 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 чаще встречающуюся гипохромную железодефицитную анемию. Развитию дефицита

железа в этих случаях способствует повышенное потребление железа, необходимого для синтеза гемоглобина и клеточных ферментов плода, и нарушение процесса ионизации железа в связи с развивающейся во время беременности гипо- и ахлоргидрией.

Железодефицитные анемии обычно не встречаются диагностических затруднений. Однако следует помнить, что в период беременности, особенно во второй половине ее, увеличивается количество кровяной плазмы, что ведет к разжижению крови и относительному уменьшению количества эритроцитов (до 3—3,5 млн.) и гемоглобина (до 11 г %). Эти псевдоанемии наблюдаются при беременности 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, вместо 45/55 в норме). Клинически псевдоанемии протекают бессимптомно и лечения не требуют.

Ко второй группе анемий беременных относятся реже встречающиеся в практике гиперхромные пернициозоподобные анемии. Они обычно возникают на четвертом месяце беременности, достигая своего полного развития на пятом-шестом месяце, то есть в тот период, когда эмбриональное кроветворение в печени плода исчезает и заменяется нормобластическим кроветворением, требующим участия антианемического фактора и приводящим в связи с этим к истощению антианемических резервов в организме матери (витамины В₁₂, фолиевая кислота).

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а 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.

Б-ная О., 33 лет, беременная (36 недель), поступила в терапевтическое отделение 23/XII 1953 г. по поводу пневмонии, закончившейся выздоровлением. Со слов больной, в течение последних двух 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, л. — 6100, э. — 1%, п. — 8%, с. — 76%, лимф. — 14%, мон. — 1%, цветной показатель — 0,8; РОЭ — 16 мм в час. Анизоцитоз +++ с преобладанием макроцитоза и единичных мегалоцитов. Кривая Прайс-Джонса дает сдвиг вправо с преобладанием эритроцитов в 10—12μ. Резистентность эритроцитов: максимальная — 0,28%, минимальная — 0,44%. В пункте костного мозга на фоне макронормобластического эритропоэза обнаружены мегалобласты, составляющие 45% общего количества эритроидных элементов. Больная получила внутримышечные инъекции камполона (ежедневно по 2 мл) и витамин В₁₂ (два раза в неделю по 30γ). Наступило улучшение.

ние состава крови (количество эритроцитов повысилось до 3 900 000, Hb—59%). Роды протекали нормально. Отмечалось гладкое течение послеродового периода. В дальнейшем состав крови еще более улучшился (количество эритроцитов повысилось до 4 050 000, Hb—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 стерильном 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 у беременных (Е. М. Люзина, 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. Подтверждением этого является наличие у них признаков повышенного гемолиза (понижение резистентности эритроцитов, билирубинемия, уробилинурия). При токсикозе беременности гемолиз крови усиливается, что влечет за собой развитие аутоагрессивной анемии.

Не касаясь 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 B₁₂ (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 строго 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 нарушением утилизации антианемического фактора (от греческого слова ахрезил, что означает неиспользование). В отличие от болезни Аддисон — 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.

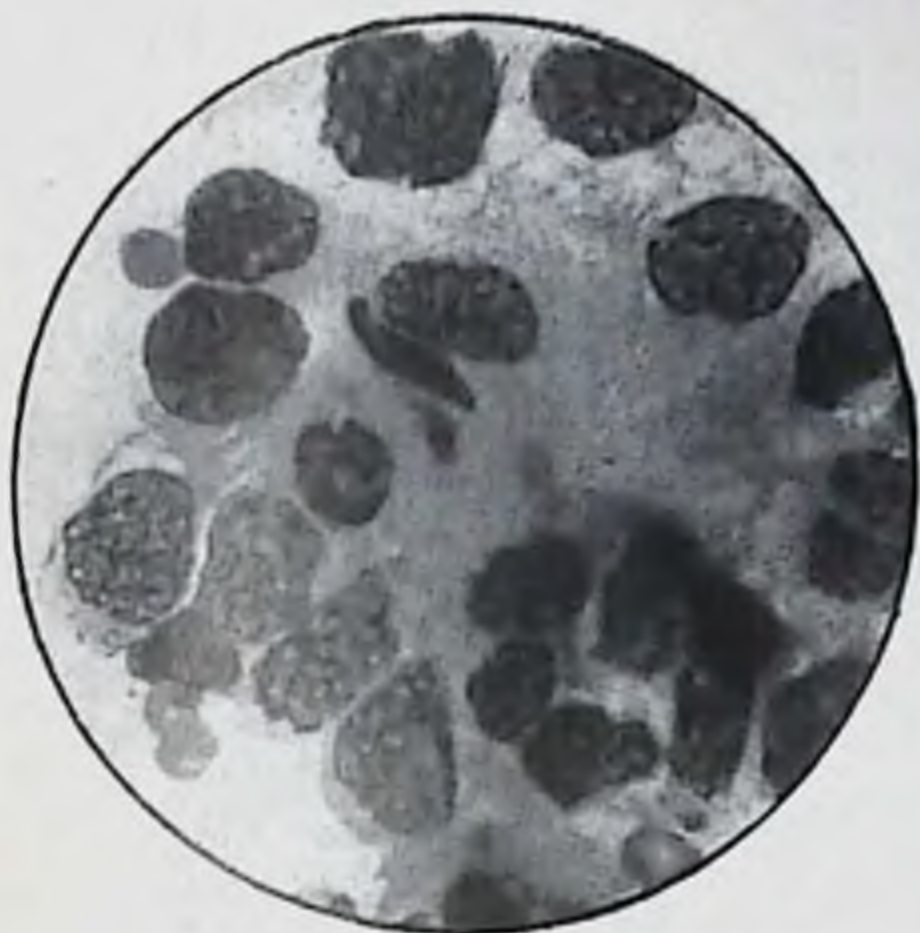


Рис. 10. Раковые клетки в пунктате костного мозга в виде синцития (иммерсия).

Рис. 11. Пунктат костного мозга при гипопластической анемии, протекающей с эритробластической реакцией (иммерсия).

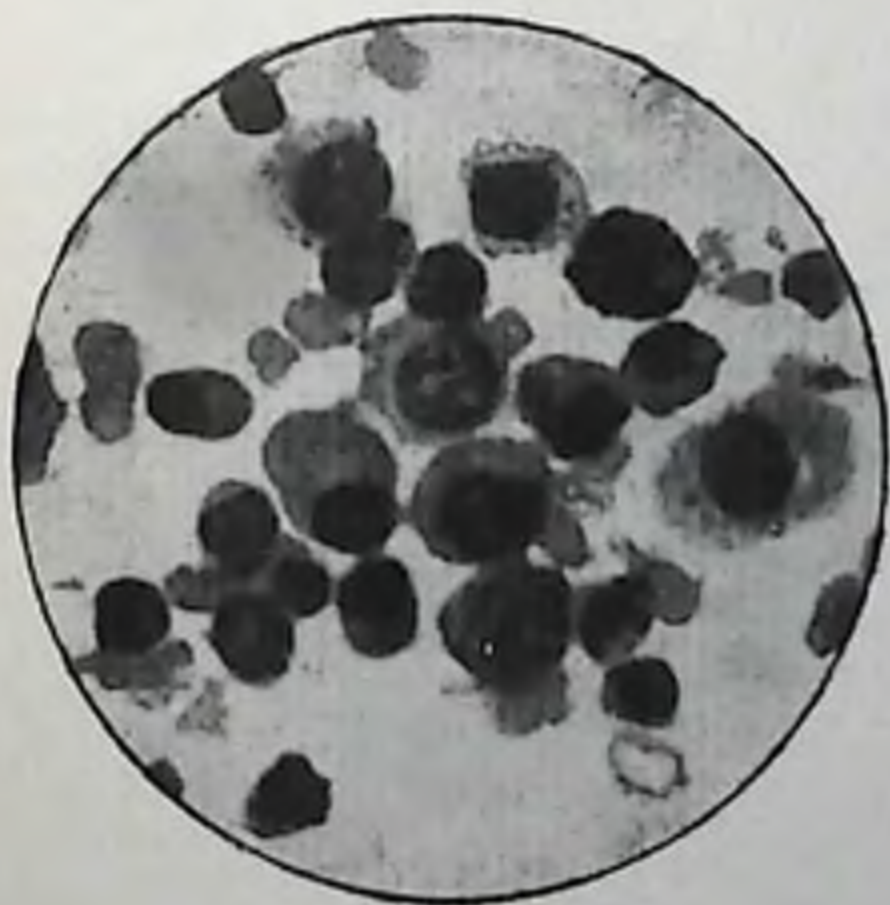
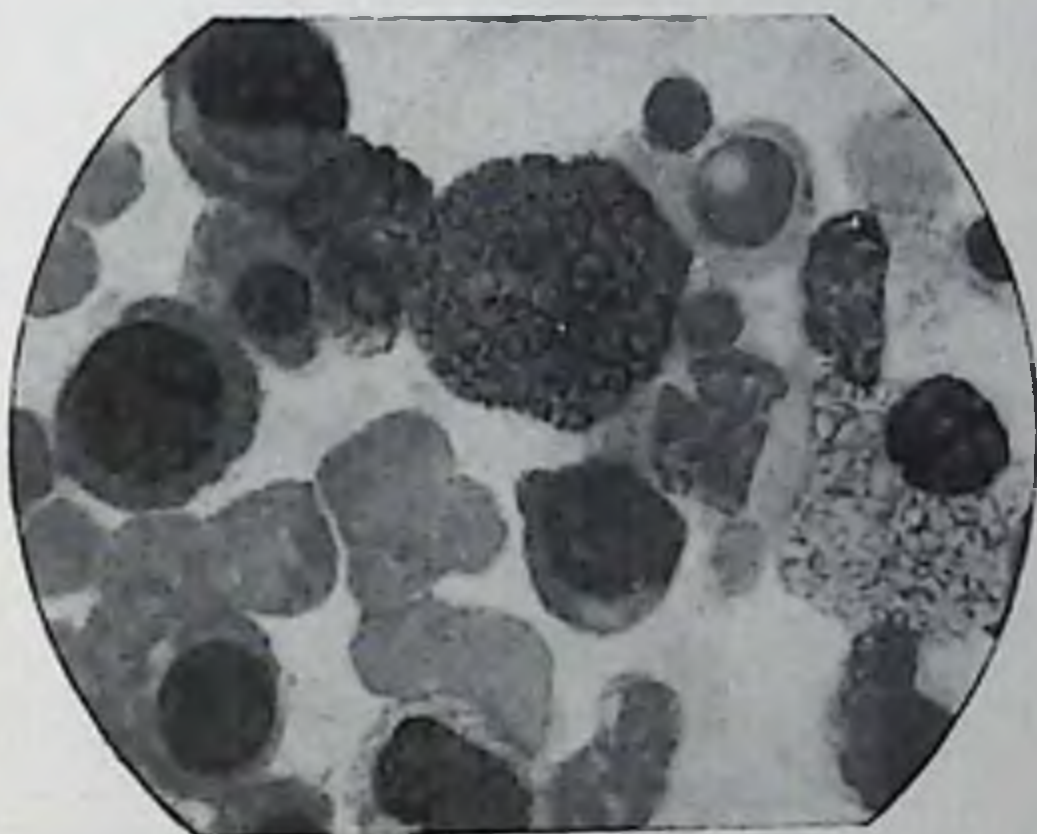


Рис. 12. Посмертный отпечаток костного мозга грудины 6-ной Ч. Скопления плазматических и лимфоидно-ретикулярных клеток (иммерсия).

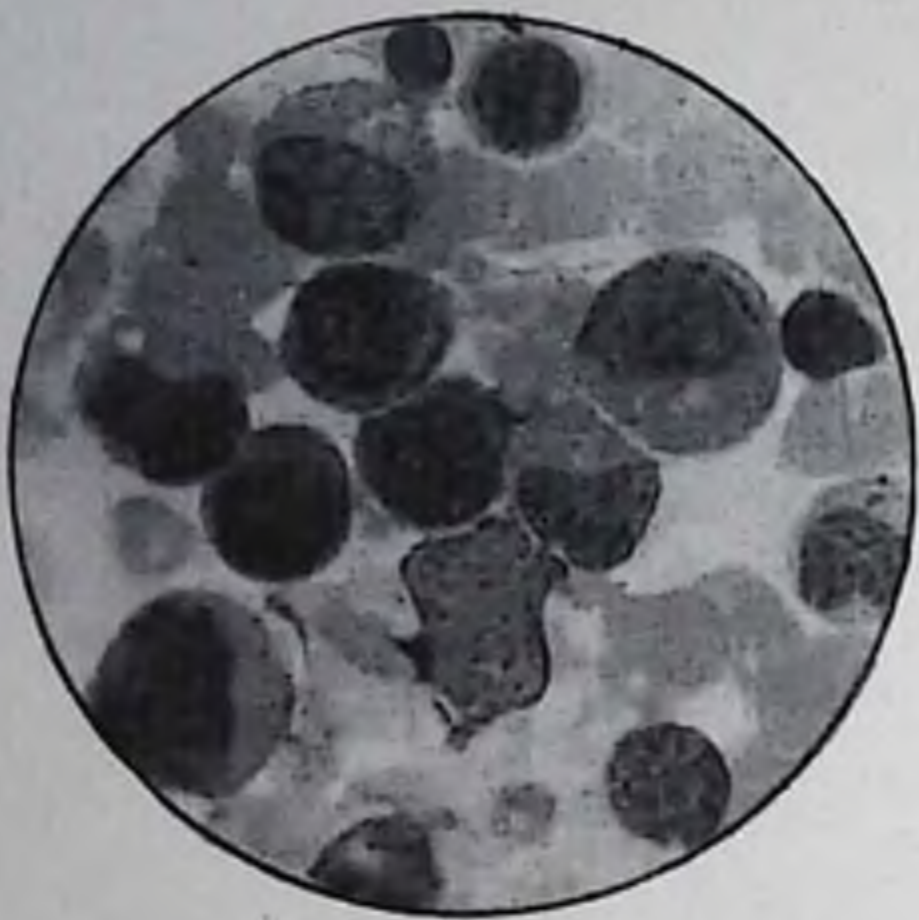


Рис. 13. Пунктат костного мозга при гипопластической анемии. Нарушение созревания миелоидных элементов на стадии миелоцитов и базофильных эритробластов (пиммерсия).

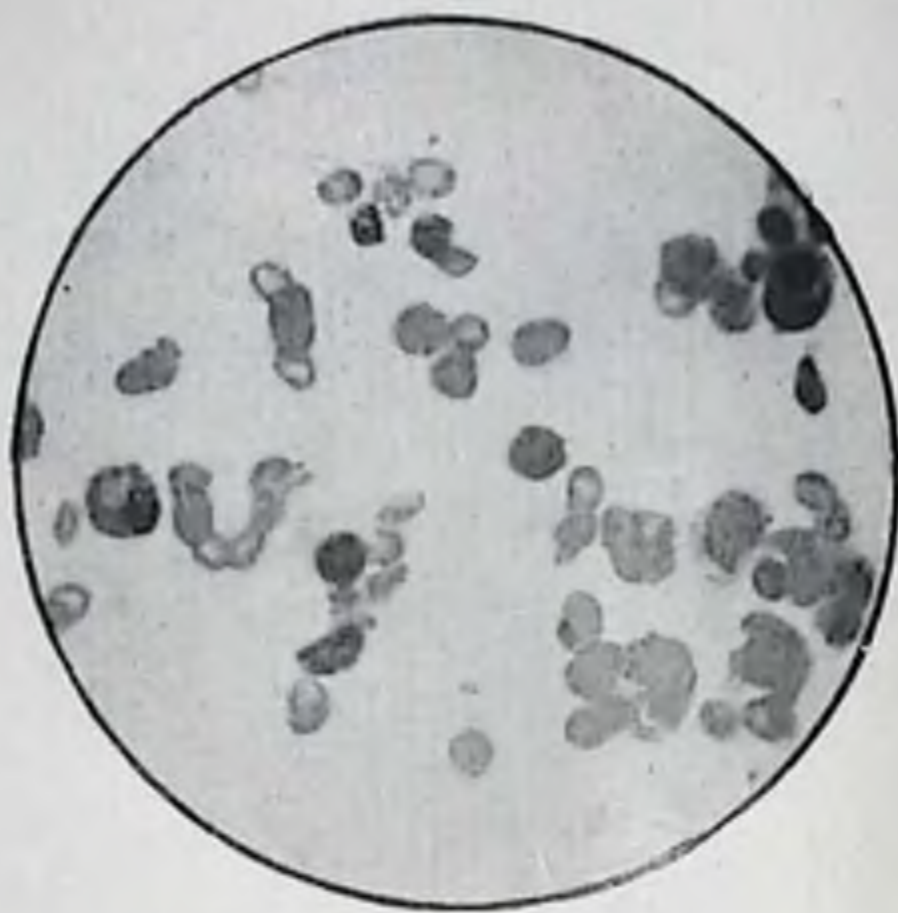


Рис. 14. Пунктат костного мозга при панмиелофтизе (сухая система). В поле зрения лимфоидно-ретикулярные и плазматические клетки.

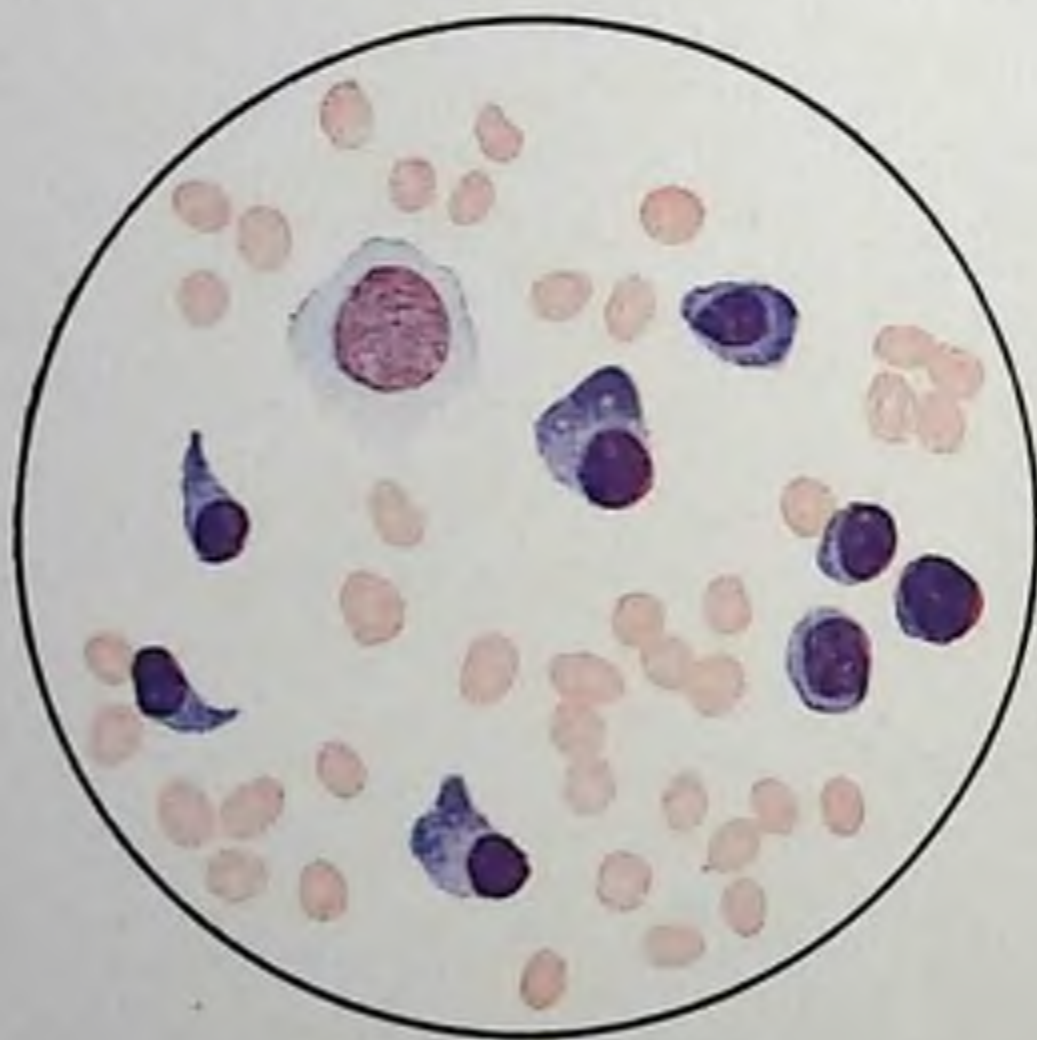


Рис. 15. Пунктат костного мозга при панмиелофтизе (акварельные зарисовки).

Б-ная Ч., 64 лет, поступила в стационар 16/IX 1955 г. с жалобами на общую слабость, одышку при ходьбе, головные боли, перподические носовые кровотечения. Из анамнеза установлено, что слабость и недомогание развивались постепенно в течение последнего года, но ухудшение состояния отмечается с июля месяца. 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 на субфебрильных цифрах.

Анализ крови: Нb — 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 10μ).

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, прогрессировала анемия, ухудшалось общее состояние, в связи с чем предполагаемый диагноз пернициозной анемии был отвергнут. Решено 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. 11, см. вклейку).

Результаты крысоретикулоцитарной 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.

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

На вскрытии в красном костном мозгу обнаружена гнездная эритробластная гиперплазия при больших участках жировой ткани (рис. 12, см. вклейку).

Как установлено в настоящее время (И. А. Кассирский, М. С. Дульцин, Дамешек и др.), «ахрестическая» анемия по существу является своеобразным вариантом эритромелоза или гипопластической анемии, протекающей с длительным начальным эритробластозом.

Как указывает Дамешек, в этих случаях проэритробласты теряют способность усваивать витамин B₁₂, вследствие чего они приобретают мегалобластоидный характер.

Основным методом лечения «ахрестической» анемии являются повторные переливания крови (по 250—400 мл) через

каждые три-семь дней. Но и эта терапия дает лишь временный эффект. Заболевание обычно заканчивается летально в течение одного-двух лет.

ГИПОПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

К гипо- и апластическим анемиям относятся 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 первых 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 этиологии несомненную роль играют различные внешние факторы. К ним относятся:

1. Лекарственные средства: пиридон, метилтиоурацил, цитостатические препараты (мелосан, эмбихин, допан, б-меркаптопурин), антибиотики (левомецетин, стрептомицин и др.).

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

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

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 лишаются способности нормального усвоения различных гемопоэтических веществ (витамины В₁₂, 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 (так называемые иммуногематологические формы анемий). Однако Ф. Э. Файнштейн установил, что роль иммунологических нарушений в пато-

генезе гипо- и апластических анемий невелика и обычно носит вторичный характер.

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 адинамией 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 анемию. 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 имеется 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 мм³ крови) за счет нейтропении и резкая тромбоцитопения с наличием ряда положительных геморрагических тестов (удлинение времени кровотечения, положительный симптом жгута, ослабление или отсутствие ретракции кровяного сгустка). Исключение составляет парциальная гипопластическая анемия, при которой количество тромбоцитов нормально или даже повышено.

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. 13, 14). Под микроскопом находят лишь единичные костномозговые элементы, среди которых преобладают лимфоидно-ретикулярные, плазматические, жировые клетки и макрофаги (рис. 15, см. вклейку).

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 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 (в виде периодических гемолитических кризов) с гипопластическим состоянием кроветворения. Панцитопения протекает при нормальном или слегка повышенном ретикулоцитозе и оживленной пролиферацией эритро- и нормобластов в костном мозгу, преимущественно за счет незрелых форм.

IV. Парциальная гипопластическая анемия, характеризующаяся резким снижением числа эритроцитов, умеренной лейкопенией и нормальным или даже повышенным количеством тромбоцитов. В отличие от других форм, она характеризуется преобладающим поражением эритроидного ростка в виде резкого его сужения и значительно реже — повышенной пролиферации эритробластических элементов с нарушением их дифференциации и появлением мегалобластоидных клеток. Особенностью парциальной гипопластической анемии являются незначительные изменения со стороны лейкопоза и мегакариоцитарного аппарата с хорошей отшнуровкой тромбоцитов. В литературе существует мнение, что эта форма анемии является скорее всего одним из видов острого лейкоза (ретикулеза).

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

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 Файнштейна (1963), длительность жизни при гипопластических анемиях колеблется от 2 до 15 лет и больше. В отличие от них апластические анемии протекают остро или подостро (в среднем от 4 до 6 месяцев) и дают высокий процент смертности. Причиной последней являются обычно пневмонии, носящие фибринозный или фибринозно-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 эритроцитной массы (100—125 мл) с промежутками в один-три дня (не менее 30—40 переливаний). Предпочтительно применение свежестабилизированной или катионитной крови (заготавливаемой с помощью ионообменных адсорбентов), свойства которой весьма близки к крови донора. В последнее время успешно применяются трансфузии лейкоцитной и тромбоцитной 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 применяются в течение шести-семи недель в следующих дозах:

B_1 по 2 мл 5% раствора подкожно ежедневно;

B_2 по 5 мг три раза в день внутрь;

B_6 по 50 мг ежедневно внутримышечно;

B_{12} по 100 μ внутримышечно через день;

никотиновая и фолиевая кислота по 30 мг три раза в день внутрь.

В комплексной терапии гипопластических анемий широко применяются 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) с последующим переходом на поддерживающие дозы. В случае неэффективности консервативной терапии рекомендуют спленэктомию, обеспечивающую иногда ремиссию на многие годы. Так, по наблюдениям Кавакита (Kavakita), положительные результаты спленэктомии отмечены у 17 из 26 больных. По данным мировой литературы (Ф. Э. Файнштейн

и Р. И. Мурадян), из 58 больных гипопластической и 5 больных апластической анемией, подвергнутых спленэктомии, клиническая ремиссия или улучшение наблюдались у 27, отсутствие эффекта — у 28 и смертельный исход в послеоперационном периоде — у 8 больных.

В последнее время имеются сообщения о терапевтическом эффекте пересадок костного мозга (А. А. Багдасаров и соавт., Т. С. Истаманова и В. А. Алмазов, Ф. Э. Файнштейн и др.). Так, по данным Ф. Э. Файнштейна (1963), у 20 и 31 больного, в терапии которых использовались трансфузии костного мозга, наступила ремиссия или значительное улучшение и только у 11 благоприятный эффект отсутствовал. Автор считает, что при тяжелом течении процесса переливания костного мозга в сочетании со спленэктомией сравнительно чаще способствуют достижению гемостатического эффекта и благоприятных сдвигов в гематопоезе.

Благодаря комплексной терапии гипопластических анемий в настоящее время удается достичь длительных ремиссий и снизить смертность.

Профилактика гипо- и апластических анемий сводится к соблюдению строгих мер защиты на производствах и в профессиях, связанных с воздействием на организм вредных факторов (рентгеновые лучи, бензол и др.). У рабочих промышленных предприятий, где имеются определенные профессиональные вредности, влияющие на гематопоез (красители, пары ртути, бензин, бензол и т. п.), требуется систематический гематологический контроль не менее двух раз в год. Необходимо ограничить неконтролируемое 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).

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

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

По патогенезу гемолитические анемии подразделяются 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 своему течению они являются обычно острыми и нередко сопровождаются гемоглобинурией, которая служит показателем массивного гемолиза, происходящего в организме под влиянием гемолизинов, в силу 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,—Микелли, 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 известно наблюдение, где 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, анемией, гемолитическими кризами. Отец, страдал желтухой более 17 лет, 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. Последняя за два-три дня до смерти поступила в больницу в тяжелом состоянии, с резко выраженной анемией (эр. 800 000, Нв 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 подреберьях и т. д.

П а т о г е н е з врожденной гемолитической анемии сводится к повышенному внутриклеточному гемолизу, совершающемуся 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 еще 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. В пользу ее приводятся следующие перекрестные опыты: 1) эритроциты донора, введенные больному с врожденной гемолитической анемией, живут нормальный срок; 2) эритроциты больных врожденной гемолитической анемией, перелитые здоровому реципиенту, полностью разрушаются в течение двух-трех недель. Отсюда напрашивается вывод, что причина повышенного гемолиза кроется в самих эритроцитах.

К л и н и к а. Первые симптомы болезни проявляются обычно в детском возрасте. Обращает на себя 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 силу 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%. Ценным признаком заболевания является шарообразная форма эритроцитов без про-

светления в центре (сфероцитоз), что объясняется набуханием эритроцитов в силу их малой осмотической устойчивости. 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, 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 гемолитическая анемия протекает с частыми гемолитическими кризами, которые несколько снижают трудоспособность 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.

Приобретенная гемолитическая анемия, в отличие от болезни Минковского—Шоффара, характеризуется тяжелым течением и более выраженной анемией (количество эритроцитов падает до 2 млн., а Нб — 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. Однако следует иметь в виду, что при приобретенной гемолитической анемии сфероцитоз и понижение осмотической стойкости эритроцитов не являются постоянными симптомами.

От острых гемолитических анемий болезнь Минковского—Шоффара отличается характерным анамнезом, рецидивирующим течением заболевания, наличием типичных гематологических признаков и, наконец, отрицательной пробой Кумбса.

В отдельных случаях врожденную гемолитическую анемию приходится дифференцировать с билиарным циррозом печени. Здесь 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 анемия осложняется калькулезным холецистоангиохолитом, сопровождающимся поражением печеночной паренхимы. Но и здесь поможет тщательное гематологическое исследование.

Лечение. Радикальным лечебным мероприятием является спленэктомия; показаниями к ней служат упорная анемия, частые гемолитические кризы, появление приступов печеночной колики и проявления гиперспленизма. В большинстве случаев после удаления селезенки улучшается общее состояние больных, прекращаются приступы печеночной колики, заживают трофические язвы голени, исчезает желтуха и другие симптомы повышенного гемолиза. Однако микросфероцитоз сохраняется. 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.).

Острые гемолитические анемии. Острые гемолитические анемии обусловлены преимущественно внутрисосудистым гемолизом. Причины их по своей природе весьма разнообразны. Сюда входят:

- 1) инфекции (анаэробный сепсис, малярия и др.);
- 2) интоксикации гемолитическими ядами (фосфор, мышьяковистый водород, змеиный или грибной яд и др.);
- 3) физические факторы (охлаждение, ожоги);
- 4) переливания несовместимой крови (как по групповому признаку, так и резус-фактору);
- 5) гемолитические анемии аутоиммунного происхождения;
- 6) и, наконец, анемии неизвестной этиологии типа Ледерера—Брилля, хотя существование ее некоторыми авторами (Ю. И. Лорие) представляется сомнительным.

Повышенный гемолиз возникает в одних случаях в силу непосредственного воздействия на эритроциты патогенного фактора,

например, гемолитического яда (фосфор, фенилгидразин и пр.) или малярийного плазмодия, который является, как известно, эндоглобулярным паразитом, в других — гемолиз обусловлен наличием в организме различных агглютининов и гемолизина. 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 еще не ясна. 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, при лейкозах (чаще хроническом лимфолейкозе), лимфогранулематозе и пр.

Наличие в сыворотке крови антиэритроцитарных аутоагглютининов в этих случаях доказывается положительной пробой Кумбса.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а острых гемолитических анемий, несмотря на различия этиологических факторов, однотипна: острое начало с озноба, высокой температуры (39—40° и выше) и резкой слабости, довольно часто наблюдающиеся тошнота, рвота и схваткообразные боли в животе. Состояние больных тяжелое, вплоть до протрации. Обращает на себя внимание резкая бледность с желтушным оттенком кожи и слизистых оболочек, весьма часты кожные геморрагии. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается смещение границ сердца, тахикардия, систолический шум, гипотония, а 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 содержащем

гемоглобина — 20—30 ед. 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 симулируют клинику острых инфекций (сепсис, малярия, лептоспироз и др.). Обычно с таким диагнозом подобные больные направляются в стационар после безуспешной терапии анти-малярийными препаратами и различными антибиотиками.

Б-ной 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 на высоких цифрах, 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%). Тромбоцитов — 60 400, РОЭ — 25—40 мм в час. Билрубин крови — 1,28 мг% (по Гиманс ван ден Бергу), реакция непрямая. При посеве кровь стерильна. Малярийные плазмодии в толстой капле крови не обнаружены. Серологические реакции Видаля, Вейль—Феликса и Хеддльсона отрицательны.

5/IV после нашей консультации был установлен диагноз острой гемолитической анемии с преимущественным внутрисосудистым гемолизом. Больному назначен кортизон (по 100 мг в сутки) и внутривенные трансфузии эритроцитной взвеси, после чего уже на второй день (6/IV) температура упала с $40,2^{\circ}$ до субфебрильных цифр, а затем и до нормы. 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 с такой картиной крови: Hb—70%, эр.— 3 610 000, цветной показатель — 0,97, лейкоцитов — 8900, РОЭ — 6 мм/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—40 тыс.) может симулировать клинику острого лейкоза.

Б-ной Т., 4 лет, заболел остро 9/VI 1960 г. У мальчика повысилась температура, появилась повторная рвота. В последующие два-три дня развилась значительная общая слабость и легкая желтушность кожи и склер. С диагно-

зом «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, по временам обморок. Кожные покровы бледны с незначительным желтушным оттенком, склеры субъиктеричны. 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: Нб—18 ед., эр.— 980 000, лейкоцитов — 38 000, нейтрофилез без выраженного ядерного сдвига. В мазках крови значительное количество нормоэритробластов. Тромбоцитов — 160 000, ретикулоцитов — 22%. Билирубин крови — 10,24 мг% (по Бакальчуку). 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 эритроцитарной массы, плазмы крови, препараты железа, витамин В₁₂ и др.), антибиотики и десенсибилизирующие средства (димедрол), — оказалась весьма эффективной. Общее состояние больного стало быстро улучшаться, появился аппетит, а через месяц от начала госпитализации (12/VII) больной выписался из больницы в удовлетворительном состоянии без признаков желтухи, без увеличения печени и селезенки. Анализ крови при выписке: Нб—93 ед., эр.— 4 000 000, лейкоцитов 4800, лейкоцитарная формула без особенностей. РОЭ — 8 мм/час.

Как видно из приведенного наблюдения, острую гемолитическую анемию иногда приходится дифференцировать с острым лейкозом, в особенности — эритромиелозом (синдромом де 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 Аддисон—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, остром 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 применении таких иммунологических реакций, как определение агглютининов, гемолизинов и теста Кумбса.

Лечение. Наилучший эффект дают стероидные гормоны, применяемые в следующих дозах: преднизон — 20—60 мг в день, кортизон — 100—200 мг и АКТГ — 40—60 ед. Стероидную терапию следует сочетать с многократными капельными переливаниями консервированной крови 3—4-дневной давности или свежей плазмы (250—400 мл), особенно в случаях острого и массивного гемолиза. Если заболевание не поддается терапии и клинические явления нарастают, то в случаях иммуногемолитических анемий показана спленэктомия, поскольку селезенка — не только основной орган, в котором происходит гемолиз, но и главный источник образования в организме антител. Спленэктомия оказывает благоприятный лечебный эффект в 65% случаев иммуногемолитических анемий (Г. А. Алексеев). Больным необходимо назначать также обильное питье, подкожное введение 5% раствора глюкозы или физиологического раствора (до 2 л в сутки), сердечно-сосудистые средства (камфора, кофеин и др.). При наличии выраженной гипотонии (коллапс) показан мезатон или порадреналин.

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

Этиология болезни неизвестна. Причиной повышенной ломкости эритроцитов является дефицит фермента ацетилхолинэстеразы, а непосредственными факторами гемолиза служат нормальные ингредиенты плазмы (пропердин, комплемент и др.).

В патогенезе гемолиза важное значение придается также повышенной чувствительности эритроцитов к снижению рН крови (ниже 7,2), что наблюдается обычно во время сна. Отсюда и возникло название пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Болезнь чаще встречается у мужчин в возрасте 30—40 лет и характеризуется волнообразным течением со сменой гемолитических кризов периодами светлых промежутков. Кризы проявляются болями в пояснице, часто симулирующими почечную колику, повышением температуры, симптомов 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 прямого 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 количества ретикулоцитов и лейкопения. Количество тромбоцитов обычно снижено. Осмотическая резистентность эритроцитов не изменена.

Заболевание иногда протекает с тяжелыми осложнениями: коллапс (в случаях массивного гемолиза), уремия и тромбозы в различных органах (селезенке, кишечнике, головном мозгу).

Патогенез тромбообразования сложный и включает сочетание следующих трех факторов: закупорку мелких сосудов гемолизированными эритроцитами, повышение тромбопластического фактора эритроцитов и нередко угнетение фибринолитической активности. Характерной клинической особенностью болезни Маркиафава—Микели является большое предрасположение к инфекционным заболеваниям и наличие у больных различных аллергических проявлений.

Л е ч е н и е. Стероидные гормоны при этом заболевании эффекта не дают. 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, — сроком хранения свыше 7—10 дней, так как эритроциты больных резко чувствительны к сывороточному белку-пропердину, который нестойк и разрушается в течение 7—8 дней. Для профилактики тромбозов в тех случаях, где ускорено время свертывания крови и увеличено количество тромбоцитов, показана антикоагулянтная терапия.

ГИПОПЛАСТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ

АГРАНУЛОЦИТОЗ И ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ АЛЕЙКИЯ

Под термином «агранулоцитоз» подразумевается клинико-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 свой-

ственным 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 клинико-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?

I. 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 подчеркивает, 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 одинаковые (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, характеризующиеся глубоким угнетением костномозгового кроветворения.

Этиология и патогенез. Этиология агранулоцитоза и алейкии многообразна и до сих пор окончательно не выяснена. По этиологическому признаку указанные заболевания условно подразделяются на две группы:

I генуинные формы и

II агранулоцитоз (и алейкия) известной этиологии.

Последняя группа подразделяется на следующие формы:

- 1) инфекционные агранулоцитозы (при брюшном тифе, малярии, туберкулезе, пневмонии, сепсисе и др.);
- 2) медикаментозные (пирамидон, сульфаниламиды и др.);

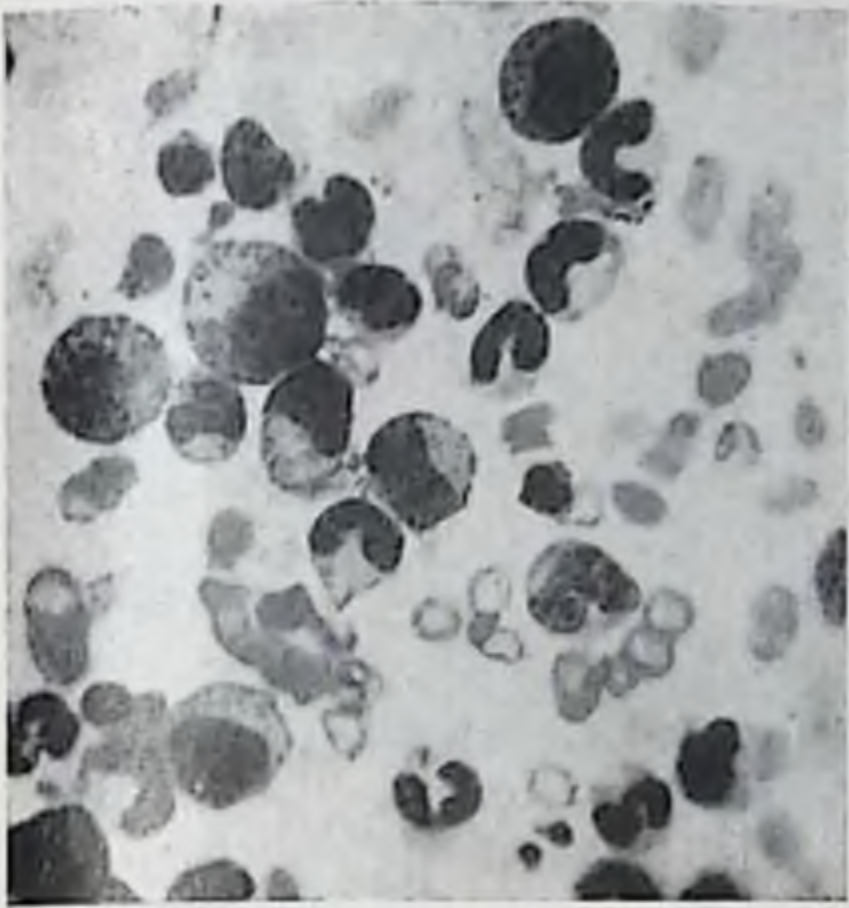


Рис. 21. Пунктат костного мозга б-ной Р., страдающей агранулоцитозом (иммерсия).

На фоне зрелого костного мозга — преобладание палочкоядерных нейтрофилов. Механизм агранулоцитоза обусловлен блокадой выхода зрелых гранулоцитов из костного мозга в периферическую кровь.

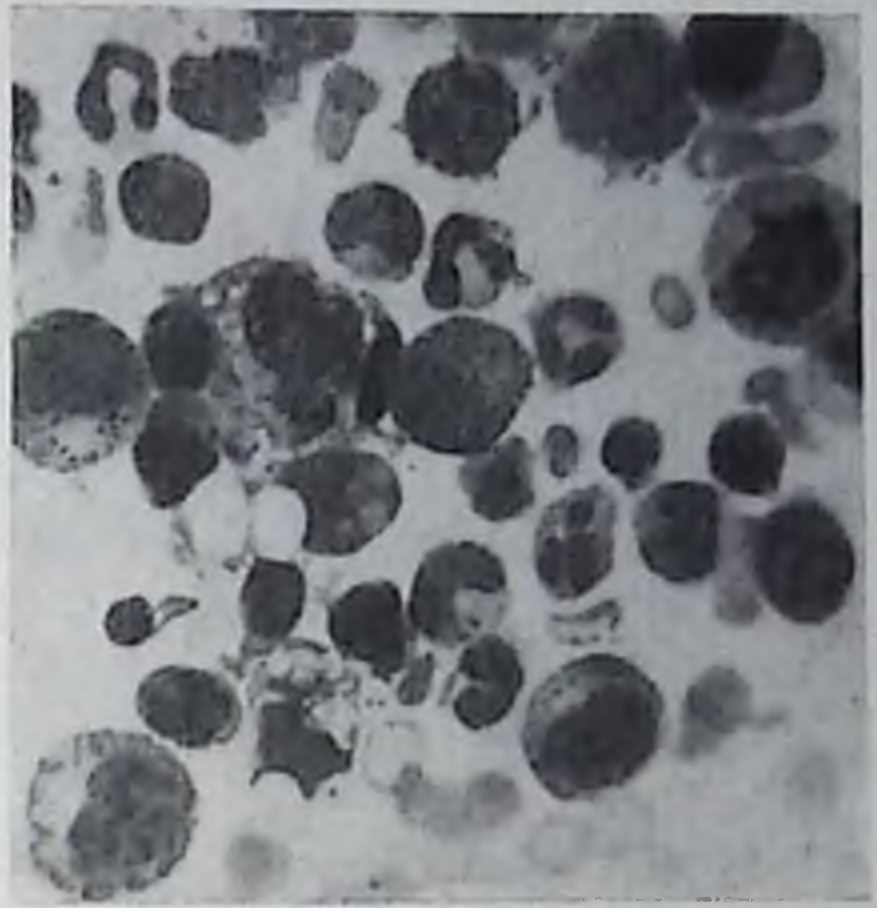


Рис. 22. Пунктат костного мозга при агранулоцитозе (иммерсия). Нарушение созревания гранулоцитарных элементов на стадии миелоцитов.

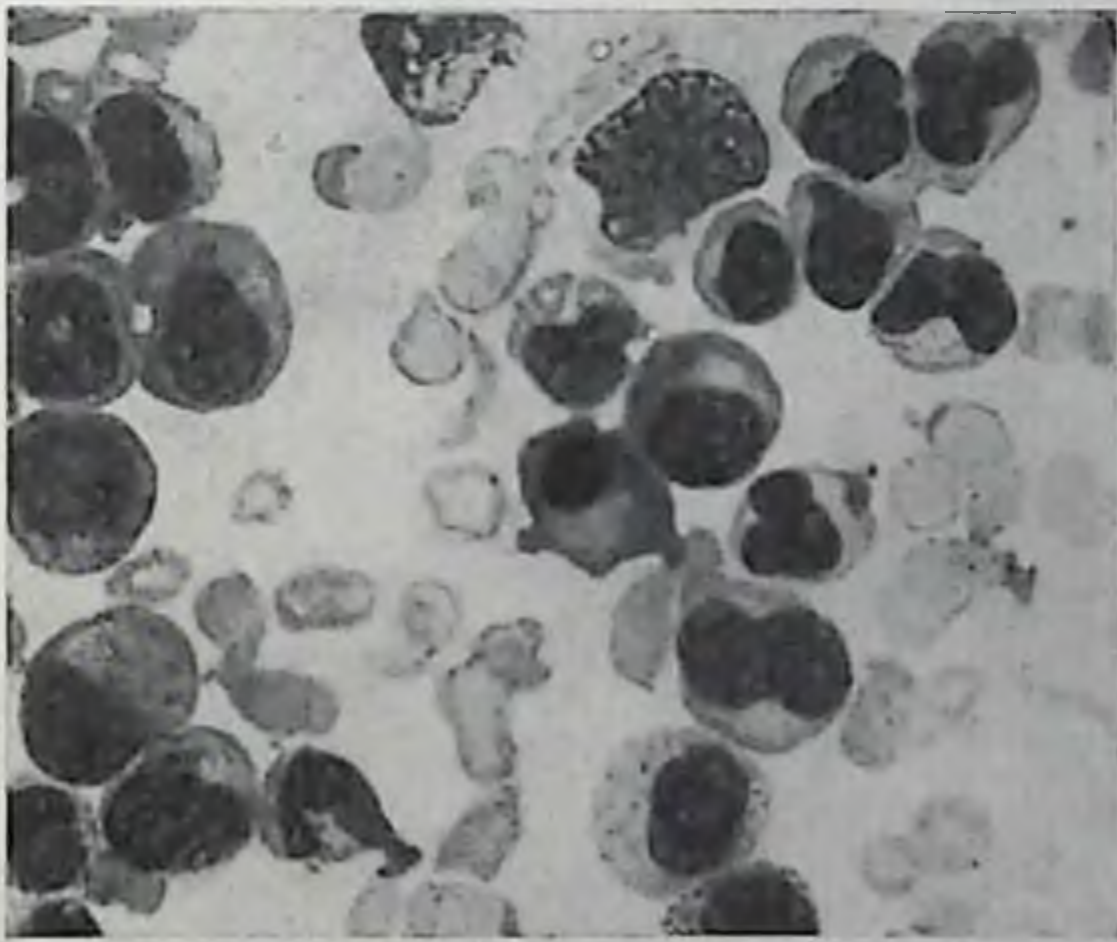


Рис. 27. Периферическая кровь при остром лейкозе. В поле зрения парампелобласты.

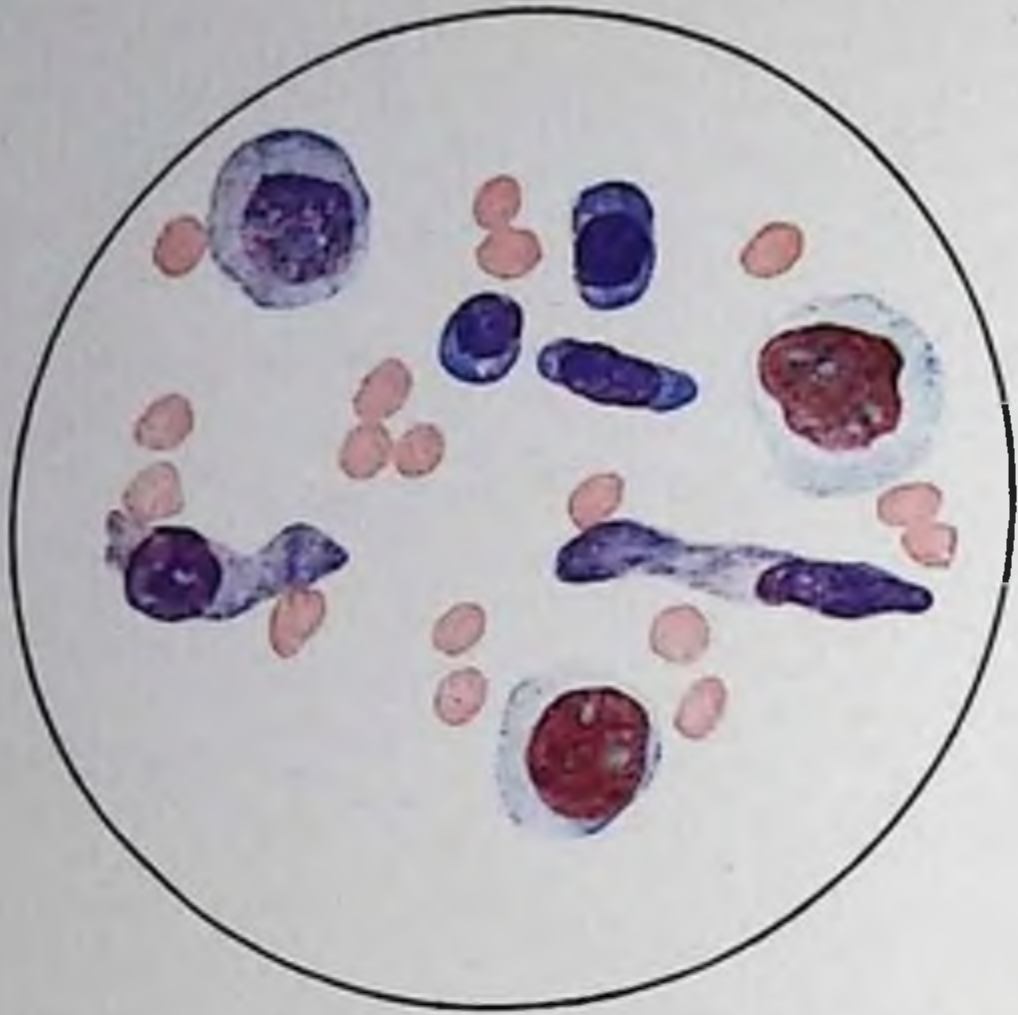


Рис. 28. Картина крови при лейкемическом ретикулезе (акварельные зарисовки).

Рис. 32. Пунктат костного мозга при ретикулезе. Сипцитиальное расположение ретикулярных клеток (иммерсия).

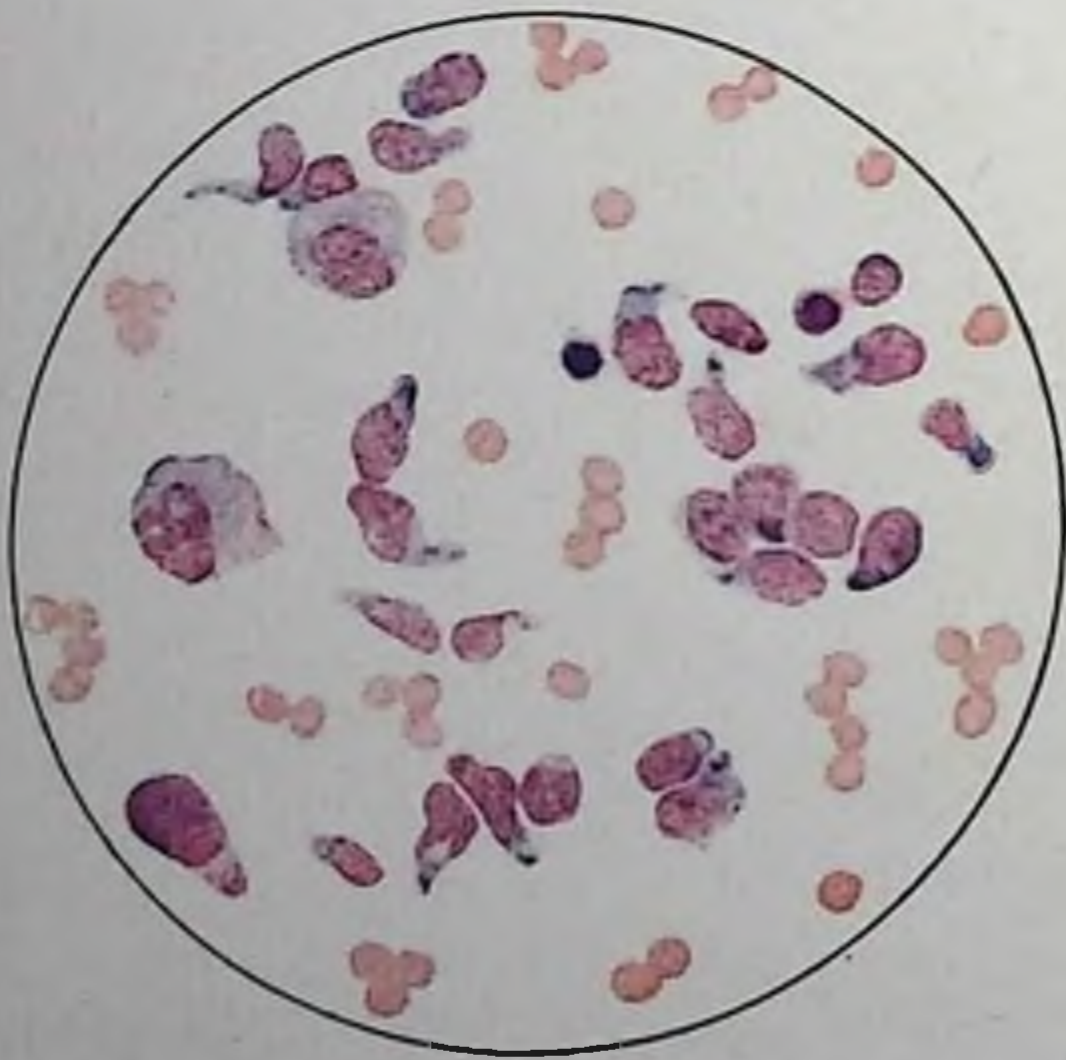
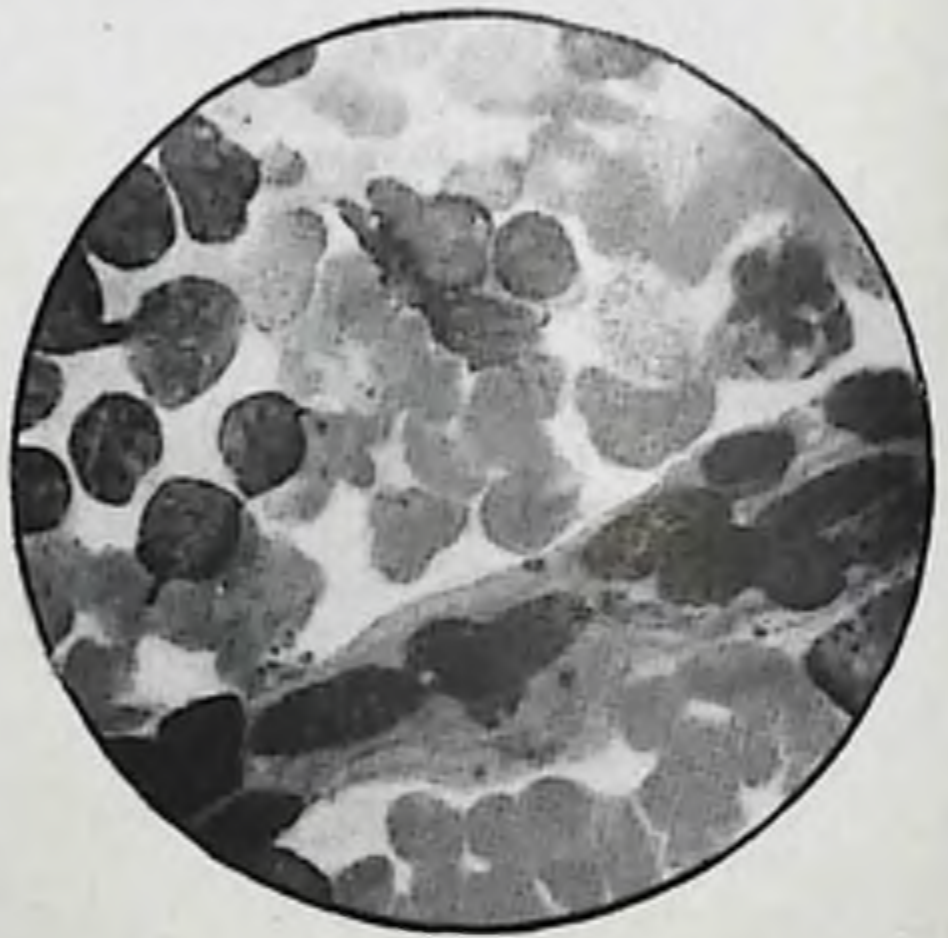


Рис. 31. Ретикулярные клетки костного мозга при подостром ретикулезе (акварельные зарисовки).

3) лучевые (лучи Рентгена, радий, радиоизотопы);

4) при поражениях кроветворного аппарата (лейкозы, метастазы рака в костный мозг и др.).

Наибольший удельный вес представляют медикаментозные агранулоцитозы. В настоящее время зарегистрировано в мировой литературе свыше 300 различных лекарственных средств, повинных в возникновении агранулоцитоза и алейкии. К ним относятся, кроме вышеуказанных, производные пирозолона, 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 членов семьи, одинаково питавшихся перезимовавшими злаками, заболели только некоторые из них (В. С. Нестеров). Отсюда 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 (понижающая радиация, бензольная 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 алейкии являются апластические формы их с картиной «опустошенного» костного мозга.

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 γ -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.

К л и н и к а. Клинические симптомы агранулоцитоза складываются в основном из некротических явлений и картины острого сепсиса. Начало болезни большей частью внезапное, среди полного здоровья, и лишь в тяжелых случаях — постепенное, когда больные за несколько дней до повышения температуры, отмечают нарастающую слабость и резкое понижение работоспособности.



Рис. 16. Некроз носа при агранулоцитозе.



Рис. 17. Некроз концевой фаланги пальца при агранулоцитозе.



Рис. 18. Некроз кожи плеча и предплечья при агранулоцитозе.

Язвенно-некротические процессы обычно развиваются в полости рта и зева (деснах, мягком небе, слизистой оболочке языка и щек, миндалинах) и даже в гортани. В результате 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 участках организма (рис. 16, 17, 18).

Б-ная 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 обнаружена двусторонняя очаговая пневмония сливного характера. Однако при анализе крови оказалось: 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 миелокарипоцитов — 4800), основная масса которых состояла из плазматических и лимфоидно-ретикулярных 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 девятый день пребывания в клинике больная скончалась от упадка сердечно-сосудистой деятельности.

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 паренхиме с развитием пневмонии. Эти пневмонии обыкновенно имеют склонность к абсцедированию и гангренизации.

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

В разгаре заболевания развивается картина сепсиса, характеризующаяся резким подъемом температуры (до 39—40°) (рис. 19, 20), выраженной интоксикацией и анергией. Появляются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (картина сосудистой недостаточности или острого септического эндокардита), органов дыхания (пневмония) и почек — в виде небольшой альбуминурии, гематурии и цилиндрурии.

Не останавливаясь на частных 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, протекающие при сравнительно удовлетворительном общем состоянии больного и заканчивающиеся нередко выздоровлением.

Б-ной Ш.

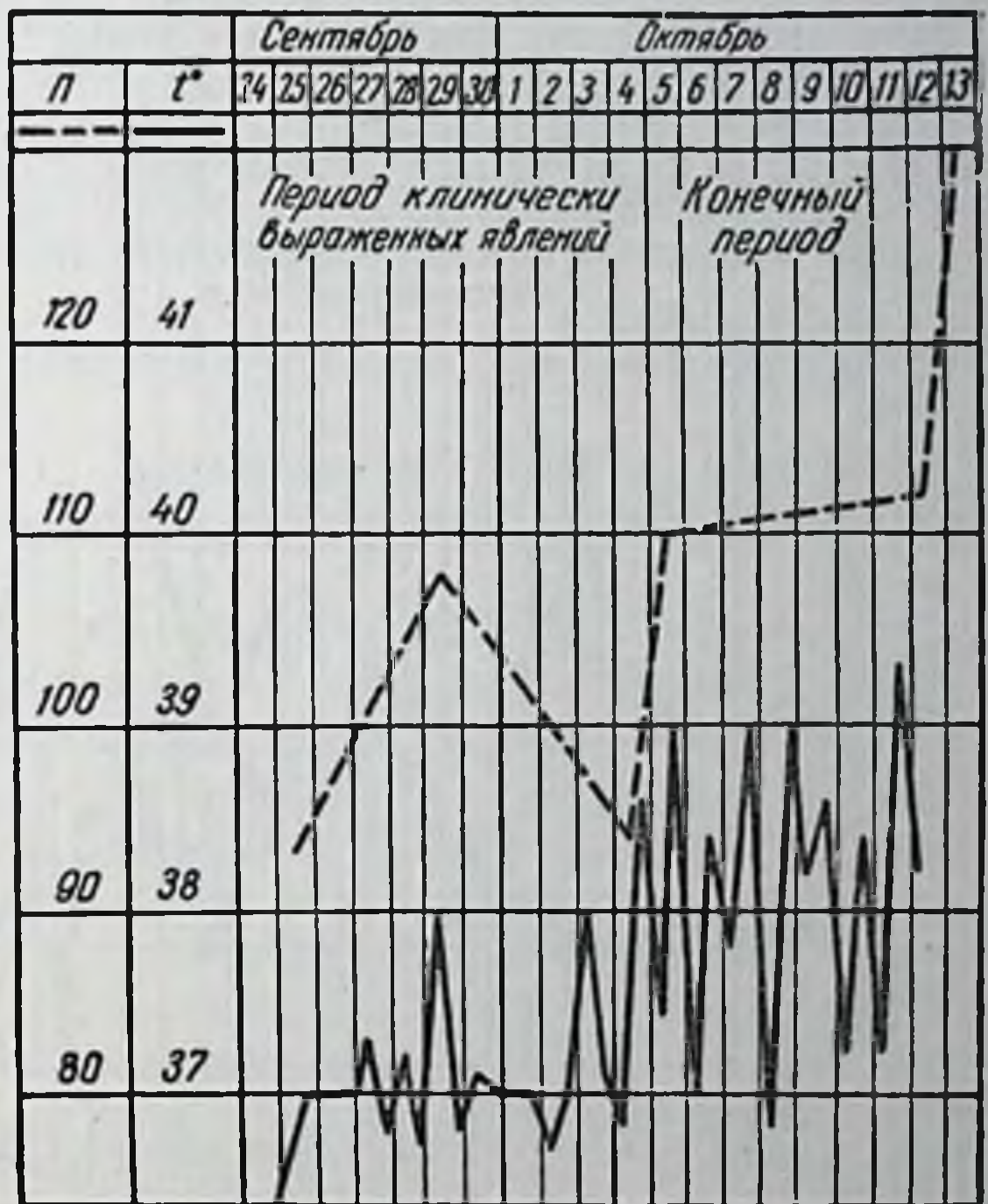


Рис. 19. Температурная кривая при агранулоцитозе.

Наряду с этим возможны летальные случаи с весьма небольшим местным поражением.

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.

б-ной С.

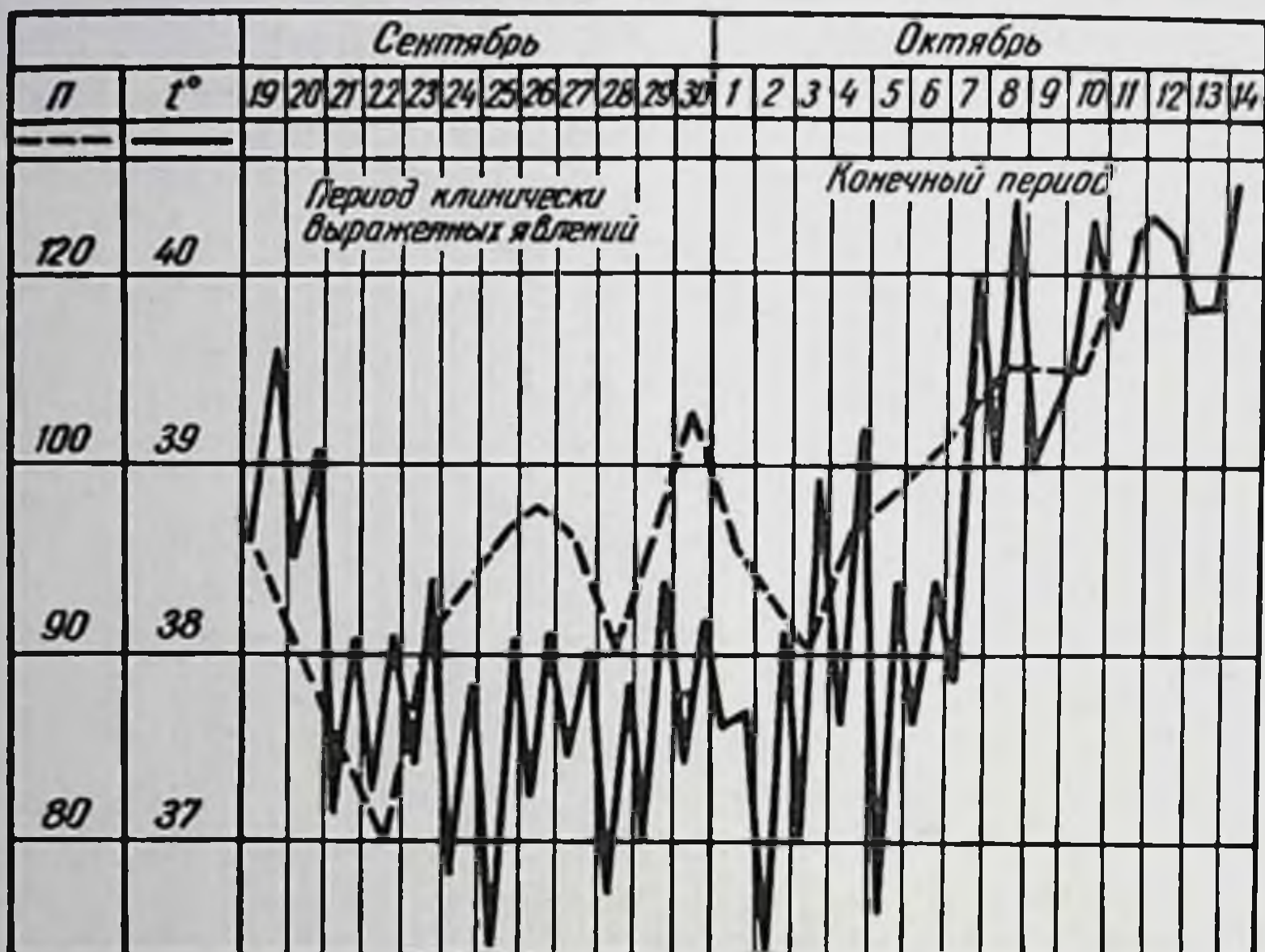


Рис. 20. Температурная кривая при агранулоцитозе.

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 находят малозаметные рубцы.

5. Развитие язвенно-некротических процессов далеко не обязательно, несмотря на резкое угнетение гранулопоэза. В частности, при так называемой септической форме агранулоцитоза, несмотря на отсутствие «гранулоцитарного защитного барьера», некротические процессы не развиваются.

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

Геморрагические проявления у большинства больных характеризуются следующими признаками:

1) сочетанием кожных кровоизлияний с кровотечениями из слизистых оболочек;

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

3) обширным характером кровоизлияний 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, проявляющаяся в следующем:

1. Тяжелом общем состоянии — резкой слабости, недомогания и адинамии.

2. Высокой температуре, достигающей обычно фебрильных цифр, часто с резкими суточными колебаниями по типу септической лихорадки.

3. Выраженных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, выражающихся в учащении пульса, увеличении размеров сердца, глухости тонов и появлении систолического шума над отверстием сердца, преимущественно у верхушки. У ряда больных отмечается резкое снижение артериального давления, вплоть до развития коллапса.

4. Нарушении 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 мм^3 и даже ниже), нейтропенией, вплоть до полного исчезновения гранулоцитов, и относительным лимфоцитозом. Характерным и довольно постоянным симптомом является эозинопения, а также увеличение 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 ретракции кровяного сгустка).

При исследовании костного мозга выявляется уменьшение общего количества миелокариоцитов с нарушением созревания гранулоцитов и увеличение лимфоидно-ретикулярных и плазматических клеток (рис. 21, 22, см. вклейку).

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.

П а т о г е н е з в е д у щ и х с и м п т о м о в. Развитие язвенно-некротических процессов и сепсиса при агранулоцитозе связывается 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, лейкогранулоцитов. А, 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 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. 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 место не только степень лейкопении и нейтропении (хотя это и главная причина), но также состояние гуморальных механизмов иммунитета, защитная функция ретикуло-гистоцитарной системы и, наконец, иммунологические факторы некрозов.

Наличие гуморального иммунитета при гипопластических состояниях кроветворения подтверждается содержанием в крови больных агглютининов, комплемента, опсонин и преципитинов по отношению к культурам бактерий, выделенных из крови больных.

Воспалительные процессы вокруг некрозов протекают при отсутствии лейкоцитов за счет экссудативно-пролиферативных явлений местных элементов соединительной ткани при значительной активности сосудистого эндотелия (А. И. Струков, М. А. Тищенко, 1947 и др.). Эти 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. Сказанным опровергается мнение о полной биологической беззащитности организма при гипопластических состояниях кроветворения. Можно лишь говорить о частичном нарушении защитных сил.

С этих позиций не противоречат «парадоксальные» случаи, когда при полном отсутствии лейкоцитов не наблюдается развитие 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 и, в частности, при геморрагической алейкии, нельзя вместе с тем не считать 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 течении 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 при отсутствии каких-либо клинических проявлений. Вследствие незначительных нарушений гематопоеза, диагностика агранулоцитоза в этом периоде чрезвычайно затруднена. Однако правильно поставленный диагноз обеспечивает наибольшую эффективность лечения именно в скрытый период заболевания. Исходя из сказанного, 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 медикаментозными 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, анемия.

Конечный период болезни, длительность которого, по нашим наблюдениям, не превышает одной-трех недель, отличается прогрессированием симптомов заболевания, общей интоксикацией и развитием различных осложнений: упадок сердечной деятельности в связи с резкой анемией и септицемией, пневмония, острый отек гортани, кровоизлияния в мозг, коллапс.

Однако последовательность этапов развития агранулоцитоза и алейкии не всегда строго закономерна. Она нарушается при остро возникающих формах заболевания, при которых 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 сенсibilизации организма к лекарственным веществам.

Б-ная 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 книзупу, 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 мм³), агранулоцитоз и умеренная нормохромная анемия.

Под влиянием комплексной терапии (5% раствор пукленовокислого натрия, 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 больная была выписана из стационара в хорошем состоянии.

В последующее время больная еще дважды находилась в стационаре — 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 мм³) и агранулоцитоз сегментированных нейтрофилов (6—30%) при общем тяжелом состоянии больной. После проведенного лечения, аналогичного предшествующей терапии, больная выписывалась в удовлетворительном состоянии как в клиническом, так и в гематологическом отношении.

Приведенное наблюдение является примером рецидивирующего агранулоцитоза пирамидоновой 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 легкой лейкопении и агранулоцитарной реакции, в других — тяжелая клиническая картина с возможным летальным исходом в один из рецидивов.

Д и а г н о з 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 микрогемцитобластов, ошибочно принимаемых лабораторией за «лимфоциты». Затруднения при дифференциации лейкопенической фазы микрогенеративного варианта гемцитобластоза и агранулоцитоза по периферической крови возникают нередко даже у самых 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 опустошенного костного мозга.

Л е ч е н и е. Современные методы лечения агранулоцитоза и алейкии сводятся к следующим трем видам: 1) каузальному; 2) патогенетическому, представленному различными стимуляторами кроветворения, и 3) симптоматическому лечению, 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, представленная в виде различных стимуляторов кроветворения.

Для стимуляции лейкопоэза 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, анафилактические 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, целесообразным является 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.

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, эритроцитарной массы (100—150 мл) и особенно лейкоцитарной взвеси, которые производятся по 40—60 мл через один-два дня. В 40 мл лейкоцитарной массы должно содержаться не менее 1—2 млрд. лейкоцитов.

За последнее время широко применяются 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, дозировка гормональных препаратов сокращается 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, в особенности медикаментозной этиологии. По нашим наблюдениям, кортикостероидная терапия уже на седьмой-восьмой день применения приводит к благоприятным изменениям общего состояния больных с нормализацией картины крови и полным выздоровлением в течение пяти-семи недель. При апластических формах эффект непостоянен, так как в конечном итоге они дают плохой прогноз. Однако и в этих случаях спящие гормональными препаратами вторичных аллергических факторов, безусловно, способствует улучшению костномозгового кроветворения и профилактике иммуногенных некрозов, чем поддерживается относительная стабилизация кроветворения в течение двух-трех 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 три раза в день в сочетании с большими дозами аскорбиновой кислоты, препаратов кальция, внутривенные введения плазмы в количестве 80—120 мл) и к борьбе со вторичной инфекцией. 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 локализуются язвенно-некротические процессы. При этом для выбора местной терапии важно знать характер микрофлоры. Так, при кокковой флоре применяются 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 больными 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 наблюдались случаи 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, обычно характеризуются нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом ядра влево. Этот период длится обычно четыре-пять дней и заканчивается внешним благополучием.

2. Период скрытого течения — лейкопенический, продолжительность которого 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 мелкоочечная сыпь. Со стороны крови наблюдаются лейкопения (до 2000—3000 лейкоцитов в 1 мм³), нейтропения и тромбоцитопения.

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

4. Период восстановления и возможных осложнений. У большинства больных он характеризуется переломом 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.

ЛЕЙКОЗЫ

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЛЕЙКОЗОВ

Лейкоз — злокачественное заболевание, в основе которого лежат системная гиперплазия кроветворной ткани и образование очагов патологического кроветворения (метаплазия) в других органах.

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 есть своеобразная аллергическая реакция, возникающая в ответ на различные инфекционные процессы. Таким образом, он, до некоторой степени сближает лейкозы с лейкомоидными реакциями. Однако для лейкоза (в отличие от лейкомоидной реакции) характерна систем-

ность поражения кроветворной ткани и необратимость процесса, тогда как лейкомоидная реакция исчезает при ликвидации вызвавшего ее причинного фактора. Далее, все попытки найти специфического возбудителя при лейкозах оказались безрезультатными. Высеваемые различного рода микробы были неспецифичны и являлись результатом ослабления организма с развитием вторичной инфекции. При лейкомоидных же реакциях обычно выявляется четкая связь их с определенной инфекцией, которую в большинстве случаев удается устранить. И, наконец, против инфекционной теории говорят отсутствие контагиозности лейкозов и невозможность воспроизвести клиническую картину заболевания при неоднократных переливаниях крови больного лейкозом здоровым людям.

В. В. Свирчевская и некоторые другие авторы полагали, что возбудителем лейкоза является туберкулезная палочка, поскольку у ряда больных наблюдается сочетание лейкоза с туберкулезом. Но в настоящее время совершенно 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 miliarных бугорков в костном мозгу, может развиваться лейкомоидная мпелобластическая реакция. Все изложенные соображения, по нашему мнению, полностью опровергают 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 лейкозных 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 из лейкозной ткани человека выделить особый «фактор» (липонуклеопротеид), введение которого подопытным мышам приводило в большом проценте случаев к развитию лейкоза. Удалось также вызвать лейкоэмический процесс у обезьян при заражении их экстрактами тканей больных лейкозом. Сторонники вирусной теории считают, что этот агент в отличие от прочих вирусов находится в латентном состоянии в организме 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 остается не установленной.

Наиболее обоснованной и доказательной, по нашему мнению, является опухолевая теория происхождения лейкоза у человека, которая поддерживается большинством современных авторов. В пользу 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 в ряде случаев опухолевидных разрастаний, 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 этиологической близости лейкозов и злокачественных новообразований (вирусы, канцерогенные вещества, ионизирующая радиация и т. д.).

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

5. Наконец, результаты экспериментальных исследований, показавшие, 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 (М. О. Раушенбах).

Однако лейкозы, в отличие от опухолей, характеризуются системностью поражения, отсутствием метастазов, инфильтрирующим ростом и распадом как самого лейкозного субстрата, так и окружающей его ткани.

Третья теория происхождения лейкоза (системно-пролиферативная) несколько сходна 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 паготенное влияние вирусов (специфический вирус пролиферации), ионизирующую радиацию и др. В доказательство связи лейкозов в некоторых случаях с ионизирующей радиацией приводятся следующие факты:

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

2) резкое увеличение заболеваемости лейкозом среди населения городов Хиросимы и Нагасаки после взрывов атомных бомб (в 11—18 раз больше, чем в остальных городах Японии);

3) иногда появление лейкоза у больных, подвергавшихся рентгено- или радиоизотопной терапии по поводу различных заболеваний.

Ко второй группе — эндогенным факторам, — с большой долей вероятности, 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 зобная железа. Доказательством эндокринных влияний может служить чистое 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 лейкемий), 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 этой части можно вполне согласиться с мнением В. Д. Вышегородцевой, полагающей, что лейкоз является полиэтиологическим, но в то же время монопатогенетическим заболеванием.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ

Существует несколько классификаций лейкозов, основанных на клинко-морфологическом принципе заболевания. Из них наиболее распространенной в настоящее время является классификация, которую разработали Х. Х. Владос, Н. А. Краевский и М. С. Дульцин (табл. 2). В ней в первую очередь отражена группа заболеваний, именуемая ретикулезама, в основе которых лежит пролиферация ретикулярных клеток и производных ретикулярного синцития стромы кроветворных органов.

Следующими за ретикулезама идут лейкозы — гемоцитобластозы, а затем — миелозы и лимфаденозы.

В данной классификации показано, что 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

Классификация лейкозов по Х. Х. Владосу, П. А. Краевскому
и М. С. Дульцину

Ретикулезы

(трансформированная клетка ретикулярного синцития стромы
крововетворных органов — гемоцитобласт)

↓			↓	
Формы ретикулеза с выраженным опухолевым ростом			Ретикулез алейкемический — острый, подострый, затяжной	
<i>Гемоцитобласты</i> острые и подострые (клетка паренхимы крововетворных органов — гемоцитобласт)				
<i>Миелозы</i>			<i>Лимфаденозы</i>	
Острый ↓ (миелобласт)	Подострый ↓ (миелобласт, промиело- цит, миелоцит)	Хронический ↓ алейкемиче- ский и лейке- мический (миелобласт, незрелые гра- нулоциты) ↓ обостренный (гемоцитобласт, миелобласт)	Острый ↓ (лимфо- бласт, пролимфо- цит)	Хронический ↓ алейкемиче- ский и лейке- мический (лимфоцит, пролимфоцит) ↓ обостренный (гемоцитобласт) лимфобласт, пролимфоцит)

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 собой, 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 представляет 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, эритромиелоза (эритремии), остеомиелосклероза, лимфолейкоза, а также моноцитарного лейкоза и ретикулеза.

II. Острый лейкоз: гемоцитобластоз, миелобластоз, эритромиелоз (болезнь де Гильельмо).

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

Мы пользуемся следующей классификацией лейкозов:

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

II. Хронические лейкозы: а) миелолейкоз; б) лимфолейкоз; в) моноцитарный лейкоз и ретикулез.

Мы разделяем мнение И. А. Кассирского о существовании истинных моноцитарных лейкозов, наряду с хроническим ретикулезом. По нашему мнению, 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).

Выделение в группе хронических лейкозов остеомиелосклероза и эритремии, по-видимому, является преждевременным, так как эта точка зрения не является в настоящее время общепринятой. Поэтому указанные заболевания мы освещаем в отдельных главах.

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. 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 шейных лимфатических узлов. В дальнейшем острый лейкоз развивается бурными темпами с быстрым нарастанием основных симптомов — прогрессирующей анемии, развернутой картины геморрагического диатеза и язвенно-некротических процессов в полости рта и зева. Характерная для начального периода катаральная ангина очень быстро переходит в некротическую, появляется язвенный стоматит, что связано с понижением защитной функции организма. Больных беспокоят боли в костях, а иногда зубные боли, возникающие вследствие поднадкостничной лейкемической инфильтрации.

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

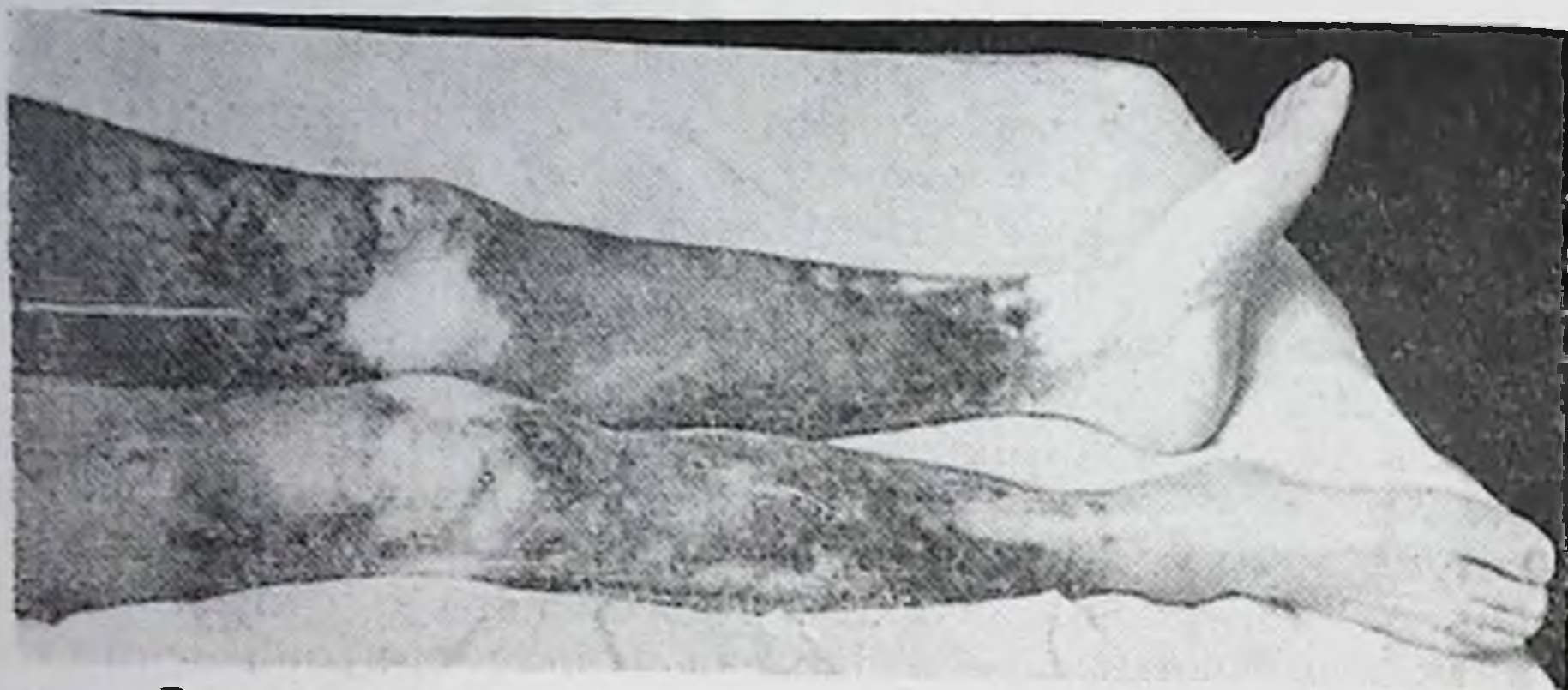


Рис. 23. Острый лейкоз. Сливная гемморрагическая сыпь.

носят характер обширных кровоизлияний в кожу и подкожную клетчатку (рис. 23) или профузных кровотечений из слизистых оболочек (носовых, маточных и др.).



Рис. 24. Острый лейкоз. Петехиальная сыпь на животе.

Возможны также кровоизлияния в сетчатку глаза и головной мозг. Реже наблюдаются точечные гемorragии на коже и слизистых оболочках (рис. 24). В возникновении геморрагического диатеза основная роль принадлежит тромбоцитопении. Наряду с этим имеют значение повышенная проницаемость сосудистой стенки, обусловленная лейкоэмической инфильтрацией последней, и дефицит ряда гуморальных факторов свертывания (прокоагулянтов).

Вследствие глубоких дистрофических изменений в миокарде сердце увеличено в размерах, тоны глухие, систолический шум на всех отверстиях сердца, частый и малый пульс, артериальное давление резко снижено. На электрокардиограмме обнаруживаются признаки очагового поражения миокарда. Иногда развивается сухой или экссудативный перикардит.

Со стороны органов дыхания наблюдаются пневмонии, а иногда очаги некроза или лейкемической инфильтрации в легочной паренхиме. Легочные поражения часто осложняются экссудатив-

ным плевритом или развитием транссудата в полости плевры, возникающего вследствие сдавления путей оттока увеличенными лимфоузлами.

Нередки изменения со стороны других органов в виде токсического раздражения почек, функциональных нарушений печени, желудочно-кишечных расстройств, невритов и т. п.

В связи с развитием субпериостальных лейкоэмических инфильтратов появляется болезненность в костях при поколачивании, особенно в грудине (симптом стерналгии). 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. На ощупь вышеуказанные органы плотны и безболезненны. Только в более поздних стадиях, в особенности при затяжном течении лейкоэмического процесса, отмечается выраженная гепато-спленомегалия.

Однако наблюдаются так называемые 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 селезенке, коже (лейкозные фунгоиды), в ретробульбарной клетчатке глаза, например, при хлорлейкозе (рис. 25) и т. д.

В этом отношении весьма демонстративным является следующее наблюдение.

Б-ной Л., 54 лет, направлен в онкостационар в апреле 1950 г. с предположительным диагнозом «рак желудка». Заболевание началось около двух 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 и на ощупь плотные, подвижные и безболезненные. Живот увеличен за счет 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 тяжести состояния больного.

Диагноз рака желудка казался весьма вероятным. Однако при анализе крови был обнаружен резкий гиперлейкоцитоз (245 000 в 1 м.м³) за счет увеличения гемоцитобластов (34—77%). В пунктате костного мозга выявлена лейкоэмическая метаплазия, характерная для острого лейкоза. Количество «бластных» элементов (гемоцитобластов и миелобластов) составляло 86%.



Рис. 25. Хлорема.
Орбитальные опухоли.
(Fogkner).

Через три 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 и более см) во многих органах (в пилорическом отделе желудка, тонком кишечнике и его брыжейке, в печени, селезенке, миокарде и эндокарде, мягкой мозговой оболочке и веществе мозга и т. д.). Но особенно массивные опухолевые разрастания пронизывали большой сальник, превратив его в один огромный плотный конгломерат.

При гистологическом исследовании установлена лейкоэмическая инфильтрация костного мозга и обнаружены опухолевидные разрастания в органах.

В этом случае диагноз установлен прижизненно. Однако в дифференциальной диагностике опухолевидных форм острого лейкоза следует иметь в виду метастазы рака в костный мозг, симулирующие иногда острую лейкемию, а также сочетание лейкоза с 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 в случаях лейкозов, протекающих с пышным лейкобластическим ростом.

В зависимости от преобладания в клинической картине отдельных симптомов заболевания, выделяют различные клинические варианты острого лейкоза — анемический, некротический, геморрагический, опухолевидный и другие. Однако, по нашему мнению, такое деление является весьма условным, 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 основным симптомам 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 прогрессирует септицемия и общая интоксикация организма. В этом периоде заболевания температура дает резкий подъем — до 39—40°, опережая нередко появление ряда других симптомов, характерных для конечного периода: резкая слабость, адинамия, желудочно-кишечные нарушения и упадок сердечно-сосудистой деятельности.

Картина крови при острых лейкозах характеризуется следующими признаками:

1. Появлением в лейкограмме недифференцированных кле-

точных элементов (гемоцитобластов, миелобластов, ретикулярных клеток и др.), составляющих основную массу клеток.

2. Наличием так называемого «лейкемического провала» (*hiatus leucaemicus*), выражающегося в отсутствии промежуточных форм между недифференцированными клетками — гемоцитобластами — и зрелыми нейтрофилами (т. е. миелоцитами и метамиелоцитами), в связи с прекращением созревания кровяных элементов на стадии материнской кровяной клетки.

3. Отсутствием в лейкоцитарной формуле эозинофилов и базофилов, что при учете лейкемического провала дает возможность дифференцировать острый лейкоз от хронического миелолейкоза, которому свойственна так называемая эозинофильно-базофильная ассоциация и сохранен переход от «бластных» элементов к зрелым нейтрофилам.

4. Резко выраженной анемией, являющейся своего рода барометром тяжести течения лейкемического 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 ед., а количество эритроцитов — до 1—1,5 млн. в 1 mm^3 .

Общее количество лейкоцитов при остром лейкозе подвержено большим колебаниям — от лейкопенических цифр до 200—300 тыс. и более в mm^3 крови.

Существует мнение, что лейкопенические формы лейкоза обусловлены наличием в крови антилейкоцитарных аутоантител. Наряду с этим, лейкопения наблюдается при острых ретикулезах, при сочетании острого лейкоза с туберкулезной инфекцией (рис. 26), которая оказывает угнетающее действие на лейкопоэз вплоть до полного регрессирования морфологических признаков лейкоза; наконец, в терминальном периоде лейкоза, вследствие непрерывного обмена и гибели лейкоцитов, наступает истощение костномозгового кроветворения.

К л и н и к о - г е м а т о л о г и ч е с к и е в а р и а н т ы о с т р о г о л е й к о з а. Различают следующие формы острого лейкоза: 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 он имеет небесно-голубую протоплазму и нежно-сетчатую структуру ядра, содержащего ядрышки (рис. 27).

При острых гемоцитобластных лейкозах в периферической крови часто появляются микрогемоцитобласты, нередко ошибочно принимаемые за «лимфоциты», особенно при окраске крови по

Романовскому — Гимза. Трудность 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. Совершенно 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

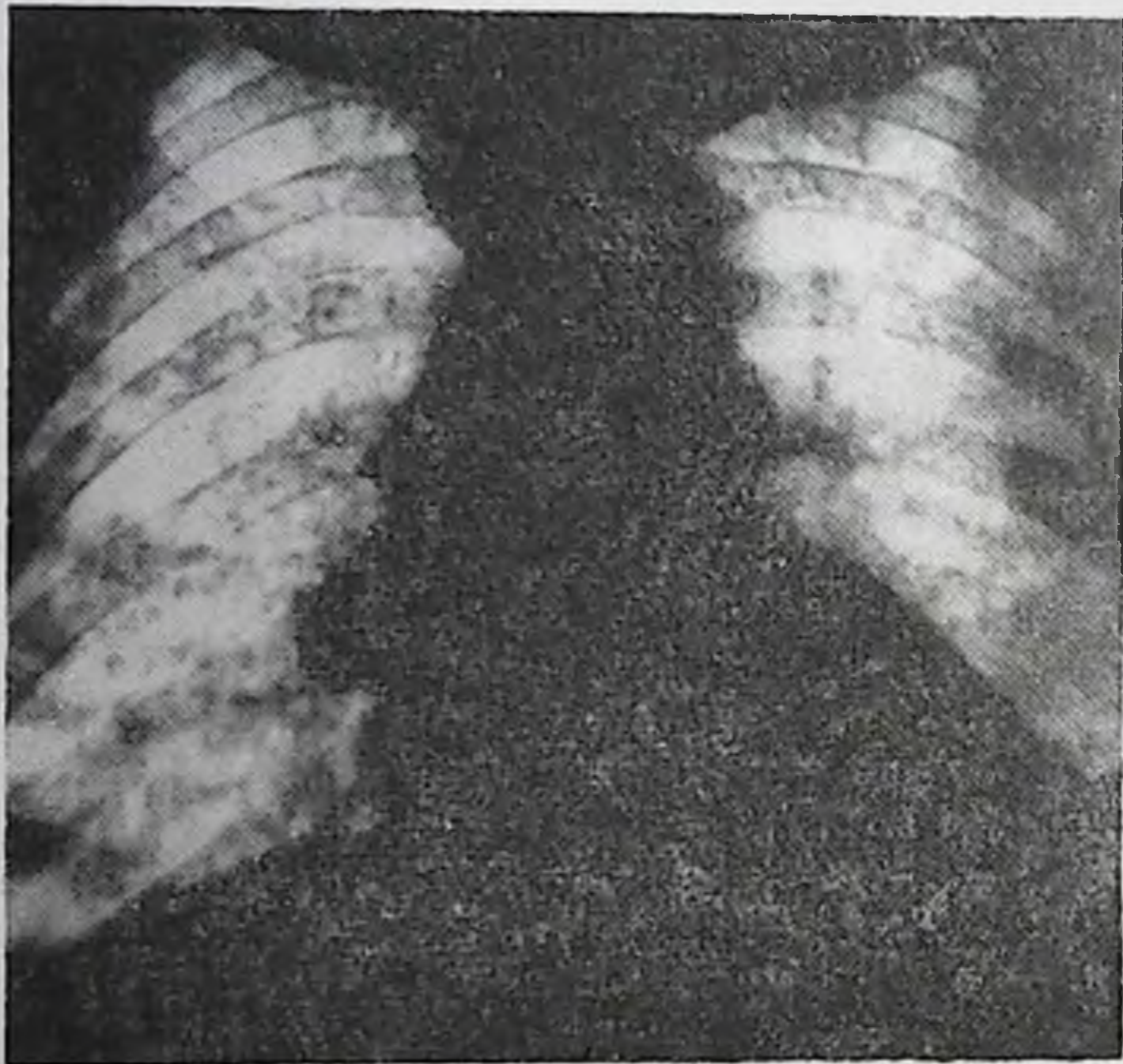


Рис. 26. Острый лейкопенический лейкоз. На рентгенограмме легких — картина диссеминированного туберкулеза.

изучения мазка, применения микрохимических реакций и исследования костномозгового пунктата.

Следующей формой острого лейкоза является *острый миелоз*. Это более дифференцированная форма лейкоза, характеризующаяся наличием в периферической крови и в пунктате костного мозга миелобластов; в клинике заболевание часто проявляется анемическими симптомами и в силу затяжного течения сопровождается выраженными признаками системной метаплазии по органам.

Острый лимфолейкоз, в виду исключительной редкости, практического значения не имеет. Основанием для его диагноза могут служить характерные морфологические признаки лимфобластов —

наличие в ядрах одного-двух крупных ядрышек и часто околоядерного просветления. Помимо этого, при остром лимфолейкозе наблюдаются длительные ремиссии под влиянием кортикостероидной терапии. Однако некоторые авторы отрицают его существование, полагая, что в этих случаях за острый лимфолейкоз ошибочно принимается 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 красного ряда и выраженной гепато-спленомегалией.

В костном мозгу помимо гемоцитобластов отмечается 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: спленомегалический, 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).

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.

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 В₁₂, содержание которого в крови у больных эритромиелозом 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 противовес пернициозной анемии, где лейкоэмические изменения костного мозга отсутствуют.

Б-ная 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 произвели поочередное удаление четырех зубов; 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 смещена, 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: Нб—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 камнолон, витамин В₁₂ 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» расценивать как микромелобласты. В пунктате костного мозга помимо выраженного эритробластоза (36%) обнаружено до 55% гемоцитобластов и мпелобластов. Изучение костного мозга дало нам возможность установить острый эритромиелоз, протекающий с пернициозоподобной анемией. Диагноз подтвержден на секции.

Появляющиеся в периферической крови при эритромиелозе мегалобластондные элементы отличаются от мегалобластов у больных пернициозной анемией как по структуре ядра, содержащего ядрышки и напоминающего ядро мпелобласта, так и по наличию диспропорции в созревании ядра и цитоплазмы.

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 стерильного 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 длитель-

ным течением (несколько лет), часто гипертромбоцитозом и бедным клеточными элементами пунктатом костного мозга, в то время как при эритромиелозе резко выражена клеточная пролиферация за счет «бластных» элементов.

Лейкозы-ретикулезы. Свообразие 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 гематопоетической 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 лимфоподно-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. 28). По своей морфологии лимфоподно-ретикулярные клетки ничего общего не имеют с парамелобластами, которые ошибочно причислялись прежде к так называемой «моноцитарной лейкемии» (рис. 27, см. вклейку). Миелогенное происхождение моноцитов, как указывает И. А. Кассирский, в настоящее время почти никем не признается, и потому нет оснований особо выделять миелогенную моноцитарную форму острого лейкоза в противовес острой моноцитарной гистогенной лейкемии, представляющей собой подлинный лейкемический ретикулез.

В клинике наибольшие затруднения вызывает диагностика алейкемического лейкоза-ретикулеза. На основании литературных данных и собственных наблюдений, мы выделяем три клинических его варианта:

1. Опухолевидный, характеризующийся диффузной ретику-

лярной метаплазией костного мозга, лимфоузлов, селезенки и печени.

2. Костномозговой, протекающий с лимфоидно-ретикулярной метаплазией только костного мозга без видимого увеличения селезенки и печени, клинически проявляющийся прогрессирующей анемией, лихорадкой, иногда геморрагическим диатезом.

3. Тот же вариант с панцитопеническим синдромом, симулирующий апластическую анемию.

В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Б-ная 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 анемия.

Объективно: питание удовлетворительное, кожные покровы и слизистые оболочки бледны; в правой надключичной области прощупываются лимфоузлы в виде конгломерата (отдельные — величиной с куриное яйцо), не спаянные с кожей и безболезненные. Рентгенологически выявлено увеличение бронхопульмональных и паратрахеальных лимфоузлов. Со стороны сердца и легких без особенностей. Живот мягкий. Печень — у края реберной дуги, болезненна и плотна на ощупь. Селезенка выступает из подреберья на 10 см, плотная и болезненная. Температура субфебрильная.

Анализ крови; Нb — 10,6 г%, эр. — 3 380 000, л. — 3500, э. — 1%, п. — 5%, с. — 55%, лимф. — 35%, мон. — 4%.

20/IX произведена пункция грудины; в пунктате костного мозга обнаружено увеличение количества ретикулярных клеток, часть которых сходна с молодыми клетками Березовского—Штернберга мелкой генерации.

В последующем периоде появился сухой кашель, одышка при незначительной физической нагрузке, временами астматического характера. I/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, трахеобронхальных и паравертебральных лимфоузлов. Компрессия конгломератами лимфоузлов главных бронхов со стенозом их. Крупно- и мелкоузелковое 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 этом случае заболевание при жизни неправильно расценивалось как лимфогранулематоз на основании обнаружения клеток Березовского—Штернберга в стернальном пунктате. В литературных источниках также описаны случаи, когда при распространении лимфогранулематозного процесса в грудину в стернальном пунктате удавалось находить клетки Березовского-Штернберга, в чем и мы неоднократно убеждались в своей практике. Однако следует помнить, что основным условием для диагностики лимфогранулематоза является нахождение не отдельных элементов типа Березовского-Штернберга, а типичной картины с характерным клеточным полиморфизмом и наличием гигантских клеток. В данном случае имело место лишь повышение в пунктате

количества ретикулярных клеток, находящихся в различной стадии развития, что целиком 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, и особенно в пунктате костного мозга, большого количества ретикулярных элементов.

К сожалению, и патологоанатомы причисляют еще до сих пор подобные формы 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.

Б-ной 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: Нb — 10—6 г%, эр. — 3 000 000, л. — 7800—1800, э. — 2%, п. — 4%, с. — 58%, лимф. — 36%.

Состояние больного прогрессивно ухудшается. Нарастает анемизация и лейкопения. Температура на высоких цифрах (39—40,3°) с небольшими ремиссиями в три-четыре дня (рис. 29).

С 23/VIII появились признаки менингоэнцефалита.

Высокая температура, септическое состояние, отсутствие температурной ремиссии, прогрессивное ухудшение в клиническом течении, нарастающая анемизация и лейкопения, нерезкое увеличение шейных лимфоузлов давали основание дифференцировать два заболевания: лимфогранулематоз, осложненный туберкулезной инфекцией, и острый ретикулез.

28/VIII произведена пункция грудины — в пунктате обнаружена обильная ретикулярная метаплазия.

Патологоанатомический диагноз: острый лейкоз (ретикулез). Гиперплазия костного мозга грудины, шейных лимфоузлов, пульпы селезенки. Анемия. Точечные геморрагии слизистой желудка и капсулы селезенки. Нижнедолевая очаговая левосторонняя пневмония.

Б-ной П., 30 лет, поступил в стационар 4/I 1954 г. с жалобами на ознобы, высокую температуру, резкую болезненность в костях и суставах. Болен

с января 1953 г., с тех пор как появилась боль в правом плечевом суставе, а в последующем периоде — и в суставах нижних конечностей. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, нарастала анемизация, резкий упадок пита-

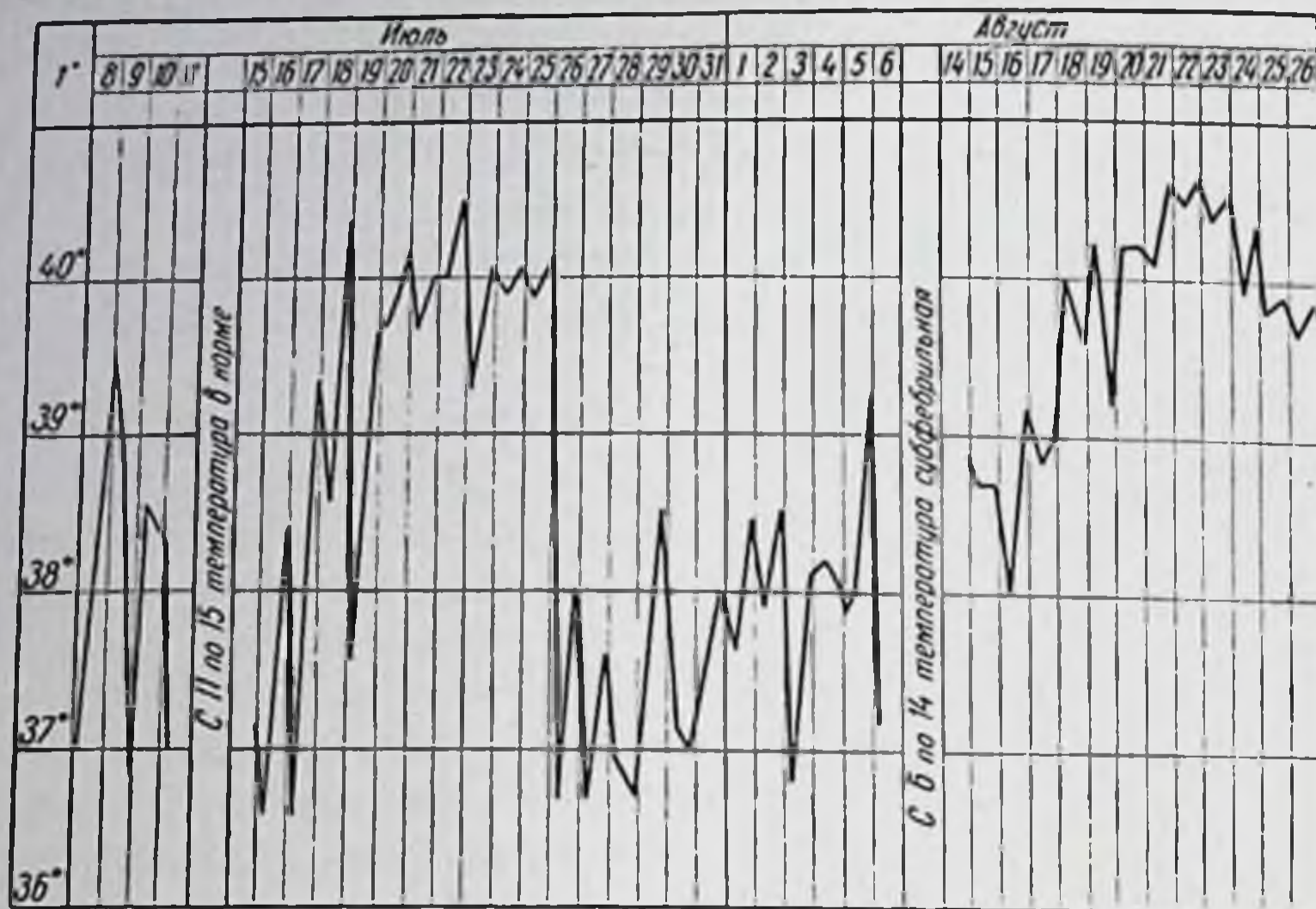


Рис. 29. Температурная кривая при остром ретикулезе (б-ной К.).

ния, температура приняла ремитирующий характер. При поступлении состояние больного крайне тяжелое. Питание резко понижено. Кожа и видимые слизистые бледны. Температура на высоких цифрах ремитирующего характера (рис. 30). Отмечается резкая болезненность грудины, ребер и особенно

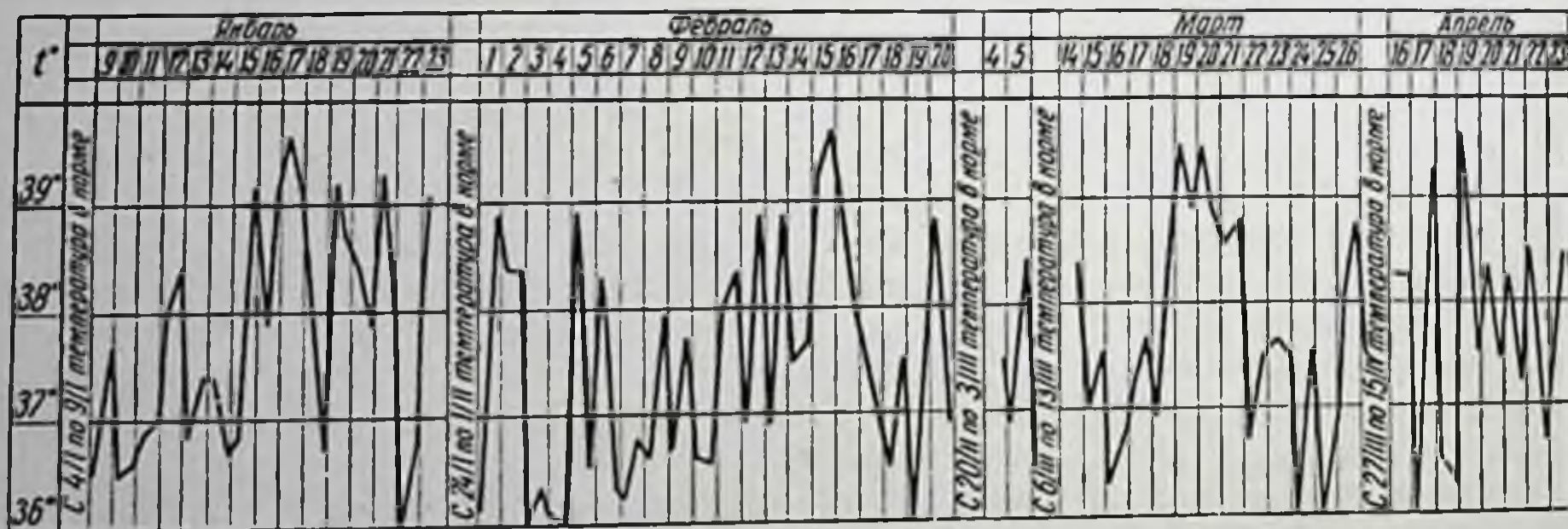


Рис. 30. Температурная кривая при подостром ретикулезе (б-ной П.).

тазовых костей, успокаивающаяся на два-три часа после введения наркотических средств. В подмышечной и паховых областях прощупываются лимфатические узлы величиной с горошину, плотные, безболезненные. Со стороны органов грудной клетки — без особенностей. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не прощупываются, перкуторно границы их не изменены.

Анализ крови: Нb—53—45%, эр.— 3 200 000—2 540 000, лейкоц.— 5200 — 2500, миелобласты — 1—16%, п.— 2—11%, с.— 45—63%, лимф.— 13—52%, мон.— 1—3%.

Состояние больного по-прежнему остается тяжелым, беспокоят резкие боли в костях, ознобы, высокая температура; при исследовании крови отмечается нарастающая панцитопения с преходящей 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. 31).

Больной направлен для дальнейшего обследования в Центральный институт переливания крови, где был поставлен окончательный диагноз: острый алейкемический ретикулез, протекающий с гипорегенераторной анемией.

Острое начало, картина сепсиса с высокой температуры ремиттирующего характера на фоне лейкопении и преходящей лейкомоцитарной реакции были подозрительны для висцеральной формы лимфогранулематоза или хронического септического состояния. Менее всего следовало думать об обычном остром лейкозе, так как на девятом месяце заболевания имеющая место умеренная лейкомоцитарная реакция сменилась панцитопенией. В отличие от истинной апластической анемии обращало на себя внимание несоответствие между тяжестью клинического течения заболевания (септическое состояние, высокая температура ремиттирующего характера) и незначительными изменениями периферической крови (отсутствие алейкии), а также резкая болезненность костей с самого начала болезни. Последняя навела на мысль о каком-то системном поражении кроветворной ткани с необходимостью производства стерильной пункции, на основании которой установлен диагноз алейкемического ретикулеза. Прижизненной диагностике способствовала также гистологическая картина биопсированного лимфатического узла — диффузная гиперплазия ретикулярных клеток синусов со вторичной атрофией фолликулов.

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 вместительным самых разнообразных патологических процессов и в особенности таких, как узелковый перипартерит, 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 обнаруживается в случаях ретикулеза лейкокемическая 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. 32, см. вклейку), 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 «псевдоапластического лейкоза» (И. А. Каспрский).

Таблица 3

Периферическая кровь при апемической (псевдоапластической) форме ретикулеза

Фамилии больных	Период исследования	Картина крови								
		Нп. в %	эр.	л.	Лейкограмма					
					гемоцитобласты	пал.	Сегмент. нейтр.	лимф.	моноциты	тромбоциты
П.	При поступлении	30	1600000	2000	—	1	66	22	1	27 200
	Перед смертью	14	900000	1950	—	—	—	—	—	—
П.	При поступлении	26	1340000	1900	—	—	3	32	—	12 600
	Перед смертью	7	730000	800	—	—	10	28	4	—
Я.	При поступлении	32	1670000	800	6	3	13	75	—	34 800
	Перед смертью	22	1130000	1050	17	—	3	65	—	10 200

В табл. 3 представлена картина крови у наблюдаемых нами трех больных с псевдоапластической формой ретикулеза, диагноз которого подтвержден на основании прижизненного изучения костномозгового пунктата в сопоставлении с итогами секции и последующего патогистологического исследования ретикулиновой стромы кроветворных органов методом импрегнации серебром (рис. 33, 34, 35, см. вклейку).

Б-ная 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. Больной считает себя 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 в размерах 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. 3.

Вначале был заподозрен неполный септический аборт, по поводу которого назначены пенициллин (600 тыс. ед. в сутки) и питуитрин (по 1 мл), а 8/II была перелита кровь (100 мл).

12/II выделения резко уменьшились. При бимануальном исследовании: 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. 36, см. вклейку), лимфоцитов¹—33,5% и резкое сужение красного ростка (эритроидных элементов—7,5%). Общее количество миелокариоцитов в 1 мм³ пунктата — 81 000.

Состояние больной оставалось крайне тяжелым. 16/II больная впала в бессознательное состояние, а 17/II, не приходя в сознание, скончалась.

Клинический диагноз: апластическая анемия (панмелофтиз). Патологоанатомический диагноз: острый лейкоз (хлорлейкемия). Некротическая ангина, кровоизлияния во внутренние органы.

Диагноз подтвержден патогистологическим исследованием, выявившим и характерную для лейкоза-ретикулеза гиперплазию ретикулярной стромы в костном мозгу и селезенке (см. рис. 33, 34).

Отсутствие клинических признаков лейкозной метаплазии в органах, выраженная панцитопения с относительным лимфоцитозом послужили поводом к неверной трактовке заболевания. Этому способствовала также недостаточно глубокая оценка 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.

Анализ клинических и гематологических проявлений при указанных формах ретикулеза (септическое состояние, геморрагический синдром, прогрессирующая анемизация, панцитопения, ретикулярная метаплазия костного мозга) свидетельствует о сходстве 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 мм³ пунктата резко уменьшено и колеблется, по нашим наблюдениям, в пределах от 3200 до 13 000, то при лейкопенических лейкозах цифры пролиферации значительно выше (81 000—284 000). Следовательно, для разграничения апластической анемии от острого лейкоза-ретикулеза в его псевдоагранулоцитарной форме решающее значение имеет исследование костномозгового пунктата с обязательным подсчетом общего количества миелокариоцитов.

Лечение острого лейкоза. При лечении острого лейкоза наилучшие результаты достигаются применением комплексной терапии, включающей кортикостероидные гормоны, 6-меркаптопурин (пуринол), переливание эритроцитарной массы и антибиотиков.

Стероидные гормоны обладают «дезаллергизирующим» действием, уменьшают проницаемость сосудов и оказывают тормозящее влияние на процессы пролиферации.

¹ Сюда же вошли, по-видимому, лимфоидно-ретикулярные клетки, трудно дифференцируемые от лимфоцитов.

Из кортикостероидных гормонов следует отдавать предпочтение производным гидрокортизона (преднизон, преднизолон, дексаметазон), как наиболее эффективным и не вызывающим побочных явлений, свойственных АКГГ и кортизону. Применение АКГГ 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 с острым лейкозом снижена суточная экскреция 17-кетостероидов и 11-оксистероидов, степень снижения которой зависит от тяжести течения процесса. Естественно, в этих случаях применение АКГГ может привести к дальнейшему истощению коры надпочечников.

Кортикостероидные гормоны применяют при остром лейкозе в ударных дозах (кортизон по 150—200 мг и преднизон не менее 50 мг в день) до наступления клинической или гематологической ремиссии с последующим переходом на «поддерживающее лечение» (для кортизона 50—75 мг, а преднизона — 15—20 мг в день) в течение нескольких месяцев и даже лет.

Большое место в лечении острого лейкоза занимает 6-меркаптопурин (пуринетол), 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 лейкоза 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 100 мг в сутки из расчета 1,5—2 мг на 1 кг веса), 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. Другую позицию занимает 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.

Пуринетол 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 назначению пуринетола являются лишь резко выраженная лейкопения (ниже 2000) и тромбоцитопения с геморрагическими проявлениями, а также нарушение функции печени и почек.

Из гемотерапевтических средств заслуживают предпочтения систематические капельные переливания эритроцитарной массы по 125—250 мл с интервалом от 2 до 10 дней в зависимости от степени анемии. Противопоказанием к гемотерапии являются ост-



Рис. 33. Ретикулиновая сеть костного мозга при псевдопластической форме ретикулеза (импрегнация серебром по Футу).

Значительное количество ретикулиновых волокон, резко набухших и утолщенных.

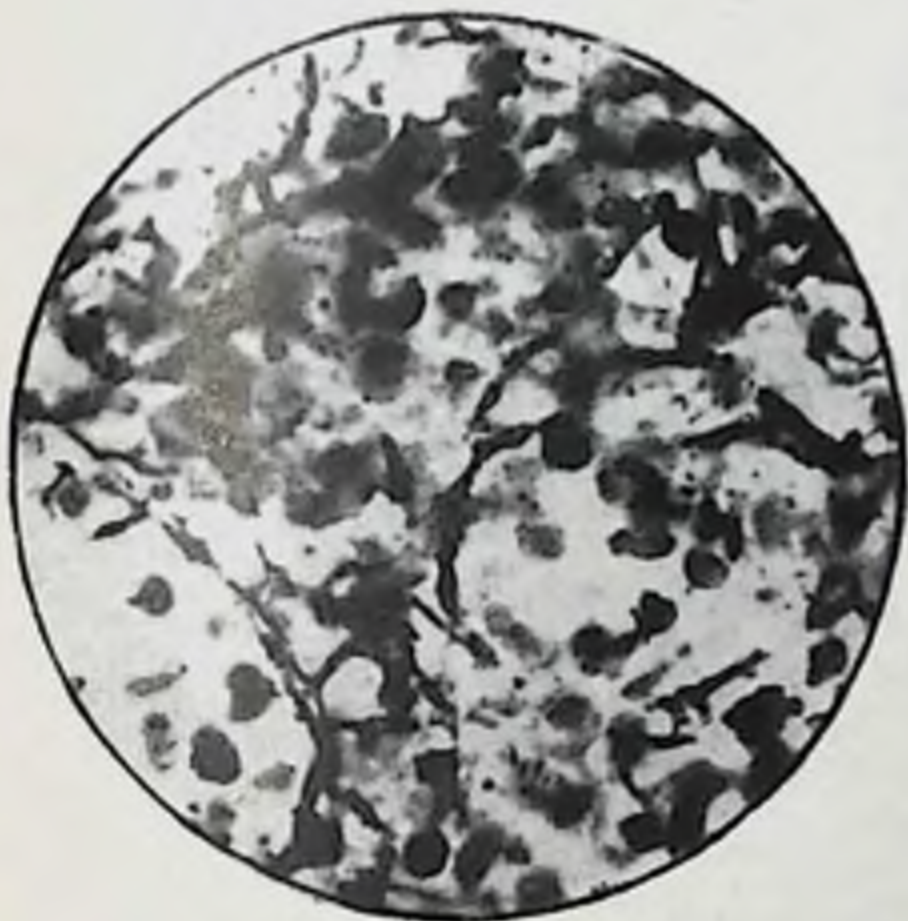


Рис. 34. Ретикулиновая сеть селезенки при псевдопластической форме ретикулеза (импрегнация серебром по Футу).

Ретикулиновые волокна набухшие, утолщенные, четкие. Сеть в фолликулах — густая, в пульпе — разрыхленная.

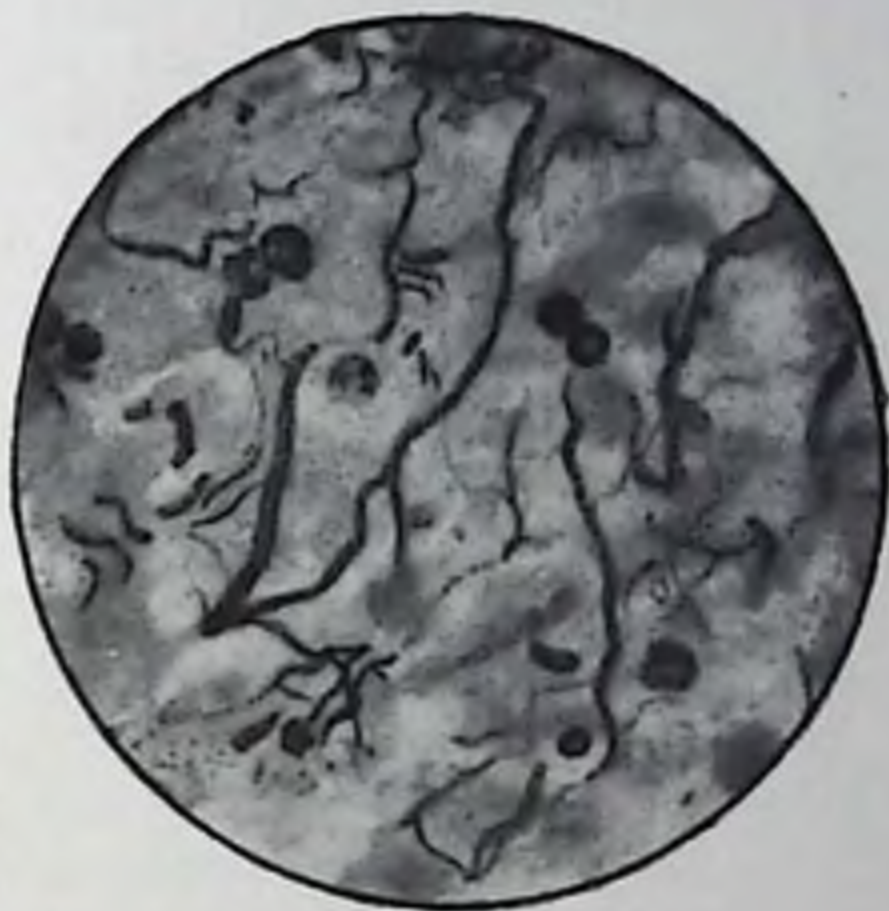
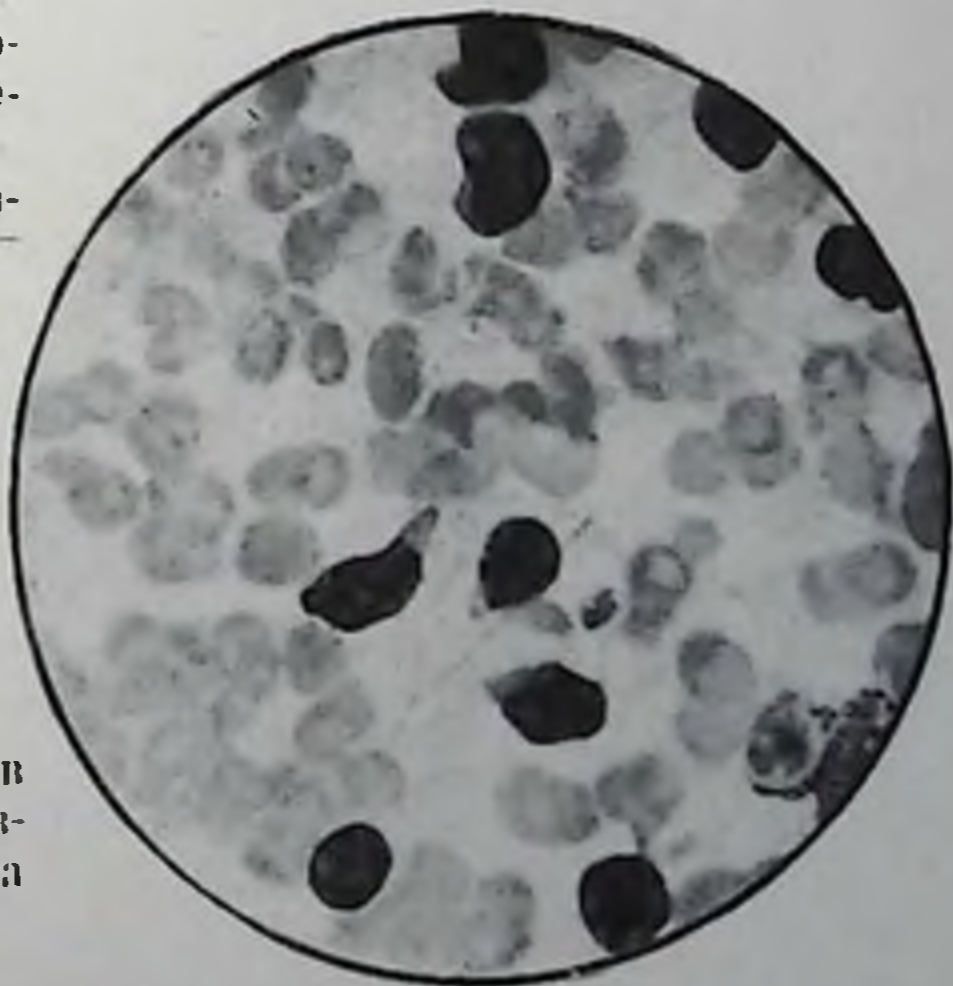


Рис. 35. Ретикулиновая сеть печени при псевдопластической форме ретикулеза (окраска по Футу).

Рис. 36. Ретикулярные клетки в пунктате костного мозга при псевдопластической форме ретикулеза (иммерсия).





рые инфаркты селезенки, выраженный периспленит и мозговые геморрагии.

При инфекционно-септических осложнениях применяют в течение трех недель различные антибиотики: внутримышечно пенициллин по 200 000 ед. или стрептомицин — 250 000—500 000 ед. два раза в сутки; внутрь биомицин или тетрациклин три раза в сутки по 0,2, а при кишечных поражениях — левомицетин или синтомицин четыре раза в сутки по 0,5.

С целью купирования кровоточивости используются 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 три раза в день) или рутин (по 0,03 три раза в день) в течение пяти-шести недель, аскорбиновая кислота в больших дозах — до 1 г в сутки, переливание плазмы по 150—200 мл.

При развитии некрозов в полости рта и зева проводится орошение пенициллином и полоскание раствором грамицидина (1 : 50) или фурацилина (1 : 5000).

В последнее время для лечения острого лейкоза предложена трансплантация костного мозга, лечебный эффект которой 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. Чаще всего костный мозг получают от донора и вводят в костномозговую полость грудины в количестве 20—30 мл. При этом длительность ремиссии не превышает сроков, достигаемых при обычном лечении острого лейкоза кортикостероидами и пуринетолом. 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 шести месяцев до полутора, а в редких случаях даже до двух-трех лет. Однако прогноз при остром лейкозе еще и в настоящее время 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 септицемией приводит к развитию необратимых дистрофических изменений в различных органах и тканях. Другими причинами смерти являются пневмония, нередко возникающие при наличии специфического лейкозного поражения легких, а также кровоизлияния в мозг, прогрессирующая сердечно-сосудистая недостаточность и обострение туберкулеза.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

Хронический миелоидный лейкоз (миелолейкоз, миелоз). Хронический миелоз является самой частой формой лейкоза. 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 нем 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 со стороны ряда органов дистрофические изменения, кровоизлияния и различные воспалительные процессы (плевриты, пневмонии и пр.).

К л и н и к а. Хронический миелоз встречается преимущественно в среднем возрасте (25—40 лет). В клинической картине различают три периода: I—начальный; II—период выраженных клинических 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 один-два года. В дальнейшем (во II периоде) нарастают жалобы больного в связи с прогрессированием лейкемического процесса. Отмечается резкое увеличение селезенки, печени, а в некоторых случаях заметно увеличиваются и лимфатические узлы. Селезенка иногда занимает всю левую половину брюшной полости, причи-

няя больному постоянные тупые боли, обусловленные растяжением капсулы. Боли в левом подреберье более острого характера появляются 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 (стерналия), учащаются различные невралгии, появляются кровоизлияния и тромбозы сосудов с возникновением инфарктов в различных органах. На коже иногда развиваются лейкоэмические инфильтраты в виде папулезных высыпаний. Нередко присоединяется вторичная инфекция в виде экссудативного плеврита, в особенности левостороннего, обусловленного распространением воспалительного процесса с капсулы селезенки на плевру, а также очаговой пневмонии, связанной с развитием ателектазов в нижних отделах легких вследствие сдавления последних увеличенной печенью и селезенкой. В легких возникают иногда специфические лейкоэмические инфильтраты, которые нередко симулируют банальную пневмонию. Со стороны сердечно-сосудистой системы, главным образом у пожилых лиц, появляются симптомы недостаточности кровообращения за счет развития глубоких дистрофических изменений или лейкоэмической 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 приапизм, то есть длительная болезненная эрекция полового члена, связанная с лейкоэмической инфильтрацией кавернозных тел. Весьма показательны изменения со стороны глазного дна, где иногда удается обнаружить кровоизлияния и лейкоэмические околосоудистые инфильтраты в сетчатке (*retinitis leucæmica*).

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°), которая часто принимает септический характер, 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—15 тыс.) с ядерным сдвигом влево, чаще до миелоцитов. Обращает на себя внимание увеличение содержания базофилов (до 3% и выше), часто сочетающееся с гиперэозинофилией. Нередко наблюдается гипертромбоцитоз. Красная кровь в начальной стадии и в легких случаях заболевания не дает особых отклонений от нормы. По мере генера-

лизации лейкоэмического 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 в особенности базофилов, процент которых иногда достигает 20—30. Число зрелых гранулоцитов значительно уменьшается (до 10—15%). Обыкновенно прогрессирует анемия, которая является показателем тяжести течения лейкоэмического процесса и в конечном периоде заболевания принимает гипопластический характер. Количество тромбоцитов постепенно снижается, падая в конечной стадии заболевания до очень низких цифр. В костномозговом пунктате наблюдается увеличение общего количества миелокариоцитов (до 400 000—800 000 в 1 мм³), главным образом за счет незрелых форм гранулоцитарного ряда (миелоцитов и промиелоцитов), повышается процент базофильных и эозинофильных элементов, а также мегакариоцитов. При прогрессировании или обострении лейкоэмического процесса нарастает ядерный сдвиг до промиелоцитов и миелобластов, снижается количество мегакариоцитов и постепенно развивается гипоплазия эритроидного ростка.

Кроме обычной, описанной нами, формы в настоящее время выделяют следующие гематологические варианты хронического миелолейкоза:

1. *Эозинофильный миелоз*, протекающий с резкой гиперэозинофилией (40—90%), сдвигом эозинофильной формулы влево и гиперплазией эозинофильного ростка костного мозга. Этот вариант характеризуется выраженной тяжестью и кратковременностью течения, часто не превышающей одного-двух лет.

2. *Базофильный вариант лейкоза* характеризуется значительным увеличением количества базофилов в крови (до 50—60%) и обычно подострым течением.

3. *Сегментоядерный вариант* протекает 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*. От обычного хронического миелолейкоза отличается гипертромбоцитозом, достигающим нескольких миллионов. Методом лейкоконцентрации у подобных больных в периферической крови можно обнаружить также мегакариоциты. Многие из описываемых мегакариоцитарных лейкозов, так же как и другие варианты миелозов (эозинофильный и базофильный), в терминальных стадиях заболевания приобретают черты обычного хронического миелолейкоза. Вместе с тем, большинство описываемых мегакариоцитарных лейкозов, протекающих с геморрагическим диатезом, относится к «геморрагической

тромбоцитемии», которую ряд авторов отождествляет с остеомиелосклерозом.

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, а с другой, — наличие острого лейкоза с затяжным течением, при котором увеличение селезенки и печени иногда достигает значительных размеров. В подобных случаях опорными пунктами дифференциальной диагностики являются некоторые особенности картины 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.

Т е ч е н и е хронического миелолейкоза волнообразное, со сменой обострений и ремиссий. При обострении все симптомы болезни резко нарастают, выражаясь 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 характерным для обострения миелоэоза являются изменения со стороны крови, которые выражаются в резком «омоложении» (появлении большого количества «бластных» форм) и прогрессировании анемии и приближают ее к картине 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 патологический 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 три-четыре года. Однако наблюдаются случаи с более длительным течением (до 10 лет и более), а с другой стороны, — тяжелые формы с продолжительностью не более года. Прогноз во всех случаях неблагоприятный. Больные погибают или от основного заболевания при явлениях резкой анемии и кахексии, или же от ряда тяжелых осложнений (кровоизлияние в мозг, пневмонии, разрыв селезенки, развитие туберкулезной инфекции и т. п.).

Хронический лимфатический лейкоз (лимфолейкоз, лимфаденоз). В основе хронического лимфолейкоза лежит лимфоидная гиперплазия и 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 миелоэоза с развитием прогрессирующей анемии, гранулоцитопении и тромбоцитопении, а также глубокие нарушения обмена веществ.

Этиология хронического лимфолейкоза, как и других форм лейкоза, до сего времени еще не установлена (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, в силу чего утрачивается нормальная структура органа. В печени развивается лимфоидная инфильтрация в перипортальных прослойках со-

единительной 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 встречается преимущественно в пожилом возрасте (после 50 лет) и в два раза чаще у мужчин. Клиническая картина его чрезвычайно разнообразна, что объясняется стадийностью течения и наличием различных клинико-гематологических вариантов болезни.

Классическая форма хронического лимфолейкоза 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.

Через некоторый промежуток времени (от нескольких месяцев до двух-трех лет) 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.

Причиной малокровия является лимфоидная метаплазия костного мозга с подавлением эритропоэза. В некоторых случаях при хронических лимфолейкозах развивается гемолитическая анемия аутоиммунного происхождения, обусловленная появлением в крови антиэритроцитарных аутоантител, продуцируемых лимфатической тканью.

При осмотре больного отмечается бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Иногда на коже появляются неспецифические высыпания в виде крапивницы, эритемы, herpes Zoster, буллезных образований, напоминающих пузырьчатку (рис. 37). Эти изменения следует отличать от специфических инфильтратов — лимфом, которые наблюдаются при каждом варианте хронического лимфолейкоза.

Обращают на себя 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 не болезненны. Лишь в далеко зашедших случаях узлы становятся

более плотными и несколько болезненными. Печень и селезенка увеличены и плотны на ощупь, однако не достигают столь больших размеров, как при хроническом миелозе. Со стороны сердечно-сосудистой системы обнаруживаются те же изменения, что и при миелолейкозе, обусловленные обычно дистрофическими изменениями миокарда. Со стороны органов дыхания отмечаются пневмонии, которые нередко присоединяются к специфическим лимфогенным инфильтратам в легочной ткани. Развитие последних при хроническом лимфолейкозе наблюдается значительно чаще, чем при миелозе, что связано с обилем лимфатической ткани в легких. Дифференциальная диагностика между специфическими и неспецифическими инфильтратами иногда чрезвычайно затруднительна. Весьма часты 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. Поражения желудочно-кишечного тракта проявляются диспептическими расстройствами, поносами или запорами.



Рис. 37. Пемфигоидный лейкоид при хроническом алейкемическом лимфолейкозе.

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 гранулопоэза (ангины, плевриты, пневмонии, 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 основ-

ном за счет зрелых лимфоцитов, среди которых встречаются молодые формы — пролимфоциты и лимфобласты.

Содержание последних нарастает при обострении процесса, достигая 50—70%. Особенно характерно в этих случаях большое количество клеток лейколиза, описанных впервые С. С. Боткиным (тельца Боткина—Гумпрехта), что объясняется малой устойчивостью лимфобластов. При оценке лейкограммы особое значение имеет содержание гранулоцитов, резкое падение которых 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: лейкоэмическую, сублейкемическую и алейкемическую. При первой — количество лейкоцитов свыше 50 тыс. в 1 мм³ крови, а иногда доходит до 200—300 тыс. и более. При сублейкемической форме количество лейкоцитов колеблется в пределах 20—40 тыс., а при алейкемической — содержание лейкоцитов в норме и даже понижено.

В пунктате костного мозга обнаруживается гиперплазия лимфоидных элементов, количество которых резко нарастает по мере прогрессирования заболевания. В этих случаях отмечается резкое 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 клинко-гематологические варианты хронического лимфолейкоза:

1. *Классический*, характеризующийся генерализованным увеличением лимфоузлов, селезенки, печени и лейкоэмическими изменениями крови.

2. *Вариант*, характеризующийся *изолированным увеличением* отдельной какой-либо группы лимфатических узлов на протяжении всего заболевания: шейных, подмышечных, паховых, околоушных (синдром Микулича), медиастинальных, забрюшинных и пр.

3. *Спленомегалический* вариант, протекающий с преимущественным увеличением селезенки.

4. *Костномозговой* вариант (*lymphadenia ossium*), характеризующийся отсутствием спленомегалии и увеличенных лимфатических узлов.

5. *Кожный* вариант, проявляющийся в виде лимфом или реже — 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. 38). Специфический характер кожных образований устанавливается путем биопсии, а также сравнительным подсчетом лейкоцитов в крови из пальца.

и инфильтрата. Значительное преобладание лимфоцитов в последнем случае подтверждает специфичность кожного поражения.

6. Варпант, характеризующийся *диффузными разрастаниями лимфоидной ткани* в слизистой оболочке носоглотки.

Д и а г н о з хронического лимфолейкоза в классических случаях не представляет особых затруднений в силу 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 сочетании 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, склонны к 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 гистологии пораженных лимфоузлов.

Хронический лимфолейкоз отличается от лимфо(ретикуло)-саркомы тем, что при последней 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, симулирующего нередко агранулоцитоз. Диагнозу лимфолейкоза способствует увеличение абсолютной фракции лимфоцитов и данные миелограммы.



Рис. 38. Хронический лимфолейкоз. Специфические инфильтраты на лице (наблюдение Арндта).

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 костного мозга. 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, при присоединении воспалительных 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 значительный подъем красной крови и снижение количества лейкоцитов, лейкоцитарная формула во время ремиссии остается без изменений.

Продолжительность жизни больных в среднем равна трем-шести годам, хотя иногда больные 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, рожа, обострение туберкулеза легких).

Лечение хронических лейкозов. Лечение больных хроническим лейкозом должно проводиться с учетом индивидуальных особенностей течения лейкоемического процесса (общего состояния больных, клинико-гематологических показателей и степени компенсации процесса).

При обострениях хронического лейкоза терапевтическая тактика аналогична той, которая проводится при остром лейкозе: переливания эритроцитарной массы, кортикостероидные гормоны, антибиотики и даже пуринетол (например, при бластном обострении миелолейкоза).

В периоде ремиссии применяются различные цитостатические средства (миелосан, допан и пр.). Однако, принимая во внимание оказываемое ими влияние не только на лейкоемическую инфильтрацию, но и на физиологически полноценные клетки, применение их следует считать оправданным лишь в фазе генерализации лейкоемического 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, нет заметного увеличения селезенки, лимфоузлов и печени, сохраняется более или менее удовлетворительное самочувствие и трудоспособность больного, следует ограничиваться только общеукрепляющей терапией: аскорбиновая кислота (по 0,3 три раза в день), фитин (по 0,25 три раза в день),

препараты железа (восстановленное железо по 0,5 три раза в день или гемостимулин по 0,6 три раза в день), полноценное питание, богатое витаминами, правильный режим труда и отдыха. Витамин В₁₂ обычно не рекомендуется, поскольку он способствует усилению пролиферативных процессов.

В некоторых случаях, особенно при хроническом лимфолейкозе, рекомендуются кортикостероидные гормоны (кортизон по 100 мг или преднизон по 15—20 мг в течение примерно одного месяца). Если при миелолейкозе эффект их сводится к снятию

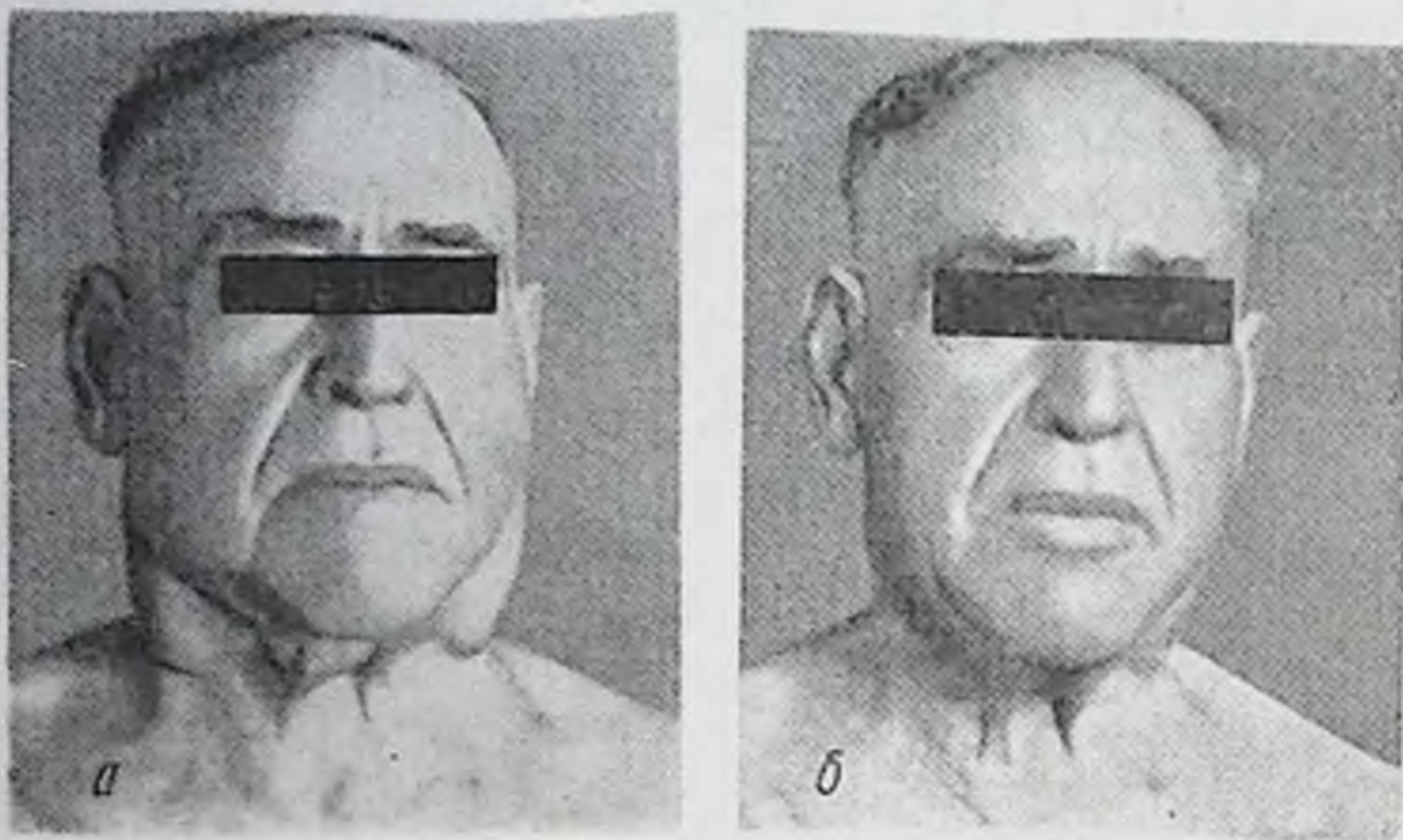


Рис. 39. Хронический лимфолейкоз. Б-ной К.

а — до лечения; б — после лечения преднизолом.

аллергических явлений (температура, аутоиммунный гемолиз и др.), то при лимфолейкозе они приводят иногда к резкому уменьшению лимфатических узлов и снижению числа лейкоцитов (рис. 39).

Среди цитостатических средств наиболее эффективным при лечении хронического миелолейкоза считается миелосан (миелеран). Препарат дают при лейкоемических формах вначале по 6—8 мг в сутки (по 1 таблетке — 0,002 три-четыре раза в день), затем при уменьшении числа лейкоцитов наполовину суточную дозу его снижают до 4 мг, а при падении количества лейкоцитов до 20—30 тысяч — до 2 мг. С нормализацией картины крови прекращают лечение или же переходят на поддерживающие дозы (по 2 мг один раз в 10 дней), если число лейкоцитов имеет тенденцию подниматься до 12—15 тыс. в 1 мм³ крови. Число лейкоцитов не должно превышать 20 тыс. и падать ниже 9 тыс. Поэтому лечение миелосаном необходимо проводить при систематическом контроле картины крови, не реже одного раза в неделю, а при снижении лейкоцитов до 40—25 тыс. — каждые два-три дня.

Положительный терапевтический эффект при лечении миелосаном обычно наступает не ранее трех-пяти недель после достижения общей дозы 350—500 мг.

При длительном приеме мелосана может развиваться выраженная лейкопения и тромбоцитопения с геморрагическими признаками; это должно служить основанием для отмены препарата. Могут появиться также усиленная пигментация кожи, временная аменорея у женщин и понижение половой потенции у мужчин. В последнем случае рекомендуется внутримышечно вводить тестостерон-пропионат (2,5—5% раствор по 1 мл каждый третий день).

При выраженной спленомегалии лечение мелосаном целесообразно сочетать с облучением селезенки. Рентгенотерапия показана также при развитии устойчивости к препарату.

При алейкемической форме миелолейкоза с резко выраженной спленомегалией, когда применение мелосана и рентгенотерапии противопоказано, может быть рекомендован допан (в таблетках по 0,002). Последний назначается по 6 мг в сутки с промежутками в четыре-шесть дней при систематическом контроле за составом крови.

В развернутую фазу хронического лимфолейкоза (во II период болезни) или при тяжелых уже по началу формах, когда заболевание характеризуется генерализованным увеличением лимфатических узлов, спленомегалией, анемией и пр., применяется рентгено- и химиотерапия.

Рентгенотерапия при хронических лимфолейкозах по-прежнему считается одним из основных методов лечения. Она проводится поочередным облучением различных групп лимфатических узлов и селезенки и реже — методом телерентгенотерапии.

Химиотерапия рекомендуется лишь при развитии устойчивости к лучевой терапии (обычно после одного-двух курсов), а также при генерализованных формах лимфолейкоза, затрудняющих применение рентгенотерапии.

К эффективным средствам химиотерапии лимфолейкоза относятся лейкеран, дипин, допан, новэмбихин, Тфо-Тэф (тиофосфамид) и др.

Лейкеран назначают внутрь из расчета 0,2 мг на 1 кг веса больного, то есть 4—10 мг в день (в зависимости от количества лейкоцитов). При снижении лейкоцитов вдвое дозу препарата уменьшают в два-три раза. С наступлением ремиссии проводится лечение поддерживающими дозами — по 1—2 мг в день. Суммарная доза на курс лечения составляет от 70 до 400—700 мг.

Дипин вводится внутримышечно или внутривенно ежедневно или через день по 5—10 мг. 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 весь курс 15—20 инъекций).

Допан применяется в двух вариантах (И. А. Кассирский): по 8 мг один раз в шесть дней или по 4 мг через два дня на третий. Суммарная доза на курс лечения от 40 до 140 мг препарата. Химиопрепараты типа дипина и допана, подобно рентгенотерапии, эффективны при опухолевой форме лимфолейкоза, протекающего

нередко с компрессией различных органов, но в отличие от рентгенотерапии они успешно применяются также и при алейкемическом лимфолейкозе.

Новэмбихин вводится внутривенно с интервалами в один-два дня, начиная с 3—4 мг при постепенном увеличении дозы по 5—6 мг. Всего на курс требуется 10—15 инъекций.

Тпо-Тэф выпускается 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 состоит из 15—20 инъекций.

В случае необходимости курс химиотерапии можно повторить через два-три месяца или же проводить лечение поддерживающими дозами (например, допан в дозе 4 мг один раз в месяц, 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 переливаниями эритроцитарной массы, кортикостероидными гормонами и общеукрепляющей терапией: глюкоза, витамин С до 1 г в сутки, витамин В₆ внутрь или внутримышечно по 0,025—0,05—0,1 в сутки, белковое питание.

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 инфильтрацией 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 аборт 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 рентгенотерапию, во время беременности плохо переносят ее или у них совершенно отсутствует эффект от применяемого лечения.

Наиболее неблагоприятен прогноз при остром лейкозе. Двух из четырех наблюдавшихся нами больных острым лейкозом, развившимся в течение беременности, удалось довести до нормального родоразрешения, а у двух наступили самопроизвольный аборт и резкое обострение основного заболевания. У подобных

больных обычно имеет место развитие острого лейкоза в период беременности.

Аборт при остром лейкозе при небольших сроках беременности не показан из-за неизбежного ухудшения болезненного процесса в связи с оперативным вмешательством. При развитии острого лейкоза в более поздние сроки беременности необходимо использовать все средства (преднизон и пуринетол) для продления жизни матери и сохранения плода.

Из наших собственных наблюдений, о которых мы писали ранее, вытекает, что можно в случаях хронических лейкозов доводить беременность до конца, применяя при необходимости цитостатическую терапию. 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 оценивать как общее состояние беременной, так и течение лейкоза под влиянием специфического лечения. При доброкачественном течении процесса следует избрать выжидательный метод, прибегая к прерыванию беременности только при значительном ухудшении состояния больных.

С целью предупреждения беременности у больных лейкозом, по предложению некоторых авторов, уместно рентгенооблучение яичников (рентгенокастрация).

МИЕЛОФИБРОЗ И ОСТЕОМИЕЛОСКЛЕРОЗ

Миелофиброз является системным заболеванием, характеризующимся, 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 именуют 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 (остеомиелопоэтическая дисплазия по А. В. Русакову), трактуя при этом метапластическое кроветворение в селезенке и печени как विकарное, развивающееся вследствие редукции костномозгового гемопоэза.

Какие доводы приводятся для доказательства системно-пролиферативной сущности остеомиелосклероза?

1. Характерные изменения в цитограмме селезенки и костного мозга, выражающиеся в усугубленной пролиферации клеточ-

ных элементов, подобно лейкозу, с той лишь разницей, что при этом заболевании в пролиферативный процесс вовлекаются не одни, а все три ростка кроветворения.

II. Возможность перехода остеомелосклероза в хронический и даже острый миелолейкоз. Это обычно наблюдается в терминальном периоде заболевания или после ошибочно произведенной спленэктомии, поскольку в клинике остеомелосклероз нередко принимают за гепато-лиенальный синдром Банти.

III. Несоответствие между степенью остеомелосклероза и выраженностью миелоидной метаплазии по органам. В одних случаях наблюдается резкая гепато-спленомегалия при незначительной степени остеосклероза, тогда как в других, несмотря на выраженный остеосклероз и лейкоэмические изменения в крови, не обнаруживается увеличения печени и селезенки.

В каждом отдельном случае остеомелосклероза 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, лейкоэмизация остеомелосклероза и др.

К л и н и к а. Остеомелосклероз 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 остеомелосклероза с изолированной гепатомегалией или же протекающие вовсе без увеличения селезенки и печени. Из других симптомов следует отметить лихорадку и боли в костях, обусловленные сдавлением нервных окончаний в сосудах развивающейся фиброзной тканью. Температура большей частью субфебрильная и только при обострении процесса достигает фебрильных цифр.

Частым симптомом остеомелосклероза 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 остеомелосклероза 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 кли-

пическими 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, более целесообразным является выделение следующих клинико-гематологических вариантов:

I. Вариант, соответствующий алейкемическому миелозу, характеризуется длительным благоприятным течением, доминирующей спленомегалией или гепато-спленомегалией и алейкемическими изменениями крови. Количество лейкоцитов большей частью нормально или даже понижено. 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 вариант, сопровождающийся гиперлейкоцитозом (12—20 тыс.) со сдвигом лейкоцитарной формулы до промиелоцитов и единичных миелобластов, а также гипертромбоцитозом и базофилией.

III. Эритремический вариант, протекающий по типу болезни Вакса и периодически сопровождающийся сублейкемической картиной крови, особенно на поздних этапах болезни.

IV. Лейкоэритробластический вариант, характерный сочетанием лейкемических изменений крови с увеличением количества эритробластов и даже мегалобластоидных клеток. Клинически симулирует острый эритромиелоз, отличаясь от него длительным течением и наличием миелофиброза и остеомиелосклероза.

V. Анемический вариант, протекающий по типу геморрагической алейкии, но с большой селезенкой. В костном мозгу, наряду с ретикулярно-миелоидной гиперплазией, отмечается то эритробластоз, то мегакариоцитоз. Рор обозначает эту форму как острый (или подострый) миелоретикулез.

VI. Мегакариоцитарный вариант, протекающий со значительным гипертромбоцитозом (до 1—3 и более млн.). 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 пр. подтверждают диагноз остеомиелосклероза. При пункции грудины характерна необычайная плотность

кости, затрудняющая прохождение иглы и аспирацию пунктата, чрезвычайно бедного клеточными элементами. Однако стерильная пункция имеет меньшее диагностическое значение, чем цитограмма селезенки, где часто выявляется миелоидная метаплазия.

В ряде случаев диагностическую услугу 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 одной трети случаев и большей частью 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 в этих случаях характеризуется новообразованием остеонной ткани, лишенной известки, 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.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н у ю д и а г н о с т и к у остеомиелосклероза следует проводить с хроническим миелолейкозом, эритремией, гипопластической анемией, гепато-лиенальным синдромом Банти и метастазами рака в костный мозг. Чаще всего приходится дифференцировать остеомиелосклероз с хроническим миелолейкозом, синдромом Банти и карциномой костного мозга.

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.

Дифференциальная диагностика остеомиелосклероза с синдромом Банти проводится на основании тщательного динамического исследования крови. В случаях остеомиелосклероза, несмотря на нормальное количество лейкоцитов или даже лейкопению, обычно имеется 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 нормобластова и высокого ретикулоцитоза.

Очень затруднительна дифференциация остеомиелосклероза с метастазами рака в костный мозг. Мы наблюдали больную, когда 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.

Б-ная Р., 47 лет, в 1950 г. оперирована по поводу рака молочной железы с последующей рентгенотерапией (в 1950 и в 1952 гг.). В течение пяти 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: Нв—15 ед., эр.,— 830 000, цветной показатель— 0,9, л.— 5800, п.— 4%, с.— 63%, лимф.— 28%, мон.— 2%, эоз.— 3%, тромбоциты— 180 000, нормобласты — 12 : 100.

При рентгенологическом исследовании легких справа отмечается неравномерное затемнение с участками просветления, на основании чего заподозрены метастазы рака в легкое.

При двухкратной 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, был поставлен диагноз рецидива рака молочной железы с метастазами в правое легкое и костный мозг (в последнем—остеопластического типа).

Патологоанатомический диагноз: остеосклеротическая анемия, остеосклероз грудины. Очаги миелоидного 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 миелоидная инфильтрация в печени, селезенке и лимфоузлах. Однако при повторном гистологическом исследовании срезов грудины и позвонков обнаружена (консультации 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: остеопластическая карцинома костного мозга была вначале ошибочно принята 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 макроскопической величины. В этих случаях дифференциальный диагноз решается на основании стеральнойной

пункции и нахождения раковых клеток в костномозговом пункте.

Остеомиелосклероз характеризуется, как уже упоминалось, 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.

Л е ч е н и е общеукрепляющее. Рекомендуется щадящий режим труда, диета, обогащенная белками и витаминами, препараты железа, поливитамины (С, Р, В₁₂). Рентгено- и химиотерапия не показаны. При прогрессировании процесса терапевтический эффект достигается применением кортикостероидных гормонов, особенно при анемических кризах. Обычно назначают преднизон по 20—30 мг в сутки, на курс лечения в среднем 2—3 г. В период клинко-гематологического обострения болезни, особенно при «лейкемизации» процесса, резком увеличении селезенки, кровотечениях и оссалгиях, показано лечение миелосаном. Последний назначают по 2—4 мг в сутки в течение двух-четырех недель (на курс от 30 до 100 мг). Лечение проводится в стационаре при систематическом контроле картины крови. После курса миелосановой терапии больные по показаниям переводятся или на кортикостероидную терапию, или на терапию общеукрепляющими средствами, главным образом витаминами.

ЭРИТРЕМИЯ

(ПОЛИЦИТЕМИЯ, БОЛЕЗНЬ ВАКЕЗА)

Эритремия — заболевание кроветворного аппарата, характеризующееся увеличением количества эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови наряду с повышенным содержанием всей массы крови (гиперволемией).

Э т и о л о г и я и **п а т о г е н е з** 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 (гастромукопротеина, 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 эритремия в настоящее время причисля-

ется большинством гематологов 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 наименовании этой болезни — полицитемия. В пользу системного характера эритремии свидетельствует также наблюдаемое, особенно при длительном течении заболевания, развитие миелоидной метаплазии в различных органах с трансформацией эритремии в конечном итоге 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 эритропоэза.

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 — очаги миелоидного кроветворения. В конечном периоде заболевания обнаруживается развитие фибротических и остеосклеротических процессов в костном мозгу, а иногда — характерные изменения для обычного миелолейкоза. На секции находят резкое полнокровие всех внутренних органов и частое наличие сосудистых тромбов и инфарктов в различных областях тела (головной мозг, селезенка, почки и др.). При сочетании эритремии с повышенным артериальным давлением обнаруживают 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 головные боли, шум в ушах, боли в сердце стенокардитического характера, чувство жара, иногда — расстройство зрения и слуха, а также боли в костях, особенно в нижних конечностях.

Указанные субъективные ощущения связаны с повышенным кровенаполнением сосудов, возникающим в результате увеличения массы крови. У ряда больных заболевание протекает бессимптомно, выявляясь лишь при случайном исследовании крови, проводимым по какому-либо другому поводу. Наиболее важным объективным симптомом болезни являются вишнево-красная окраска кожных покровов и гиперемия конъюнктив, сосудистая сеть которых резко расширена и переполнена кровью («глаза кролика»). Цианотический оттенок окраски кожи и слизистых оболочек обусловлен повышенным содержанием восстановленного гемоглобина в капиллярах. Следующий по частоте симптом

эритреми — 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. 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, функциональные и органические изменения сосудов (акропарестезии, эндартерииты, тромбангииты). Заболеванию часто сопутствуют тромбозы сосудов в различных органах, причиной которых являются замедление кровотока, увеличение вязкости крови и 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), в основе которых лежат следующие причины: переполнение сосудов кровью, нарушение ретракции кровяного сгустка, дистрофические изменения стенки сосудов, качественная неполноценность тромбоцитов.

Характерны при эритремии изменения со стороны крови. Количество эритроцитов значительно увеличено и колеблется от 6 до 8 и иногда даже — до 12—20 млн., а содержание гемоглобина от 16 до 24 г%. Число ретикулоцитов остается обычно в пределах нормы. Наряду с указанными изменениями отмечается нейтрофильный лейкоцитоз (до 12—16 тыс.) 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 стернального пунктата обращает на себя внимание гиперплазия всех трех ростков костномозгового кроветворения. Однако резкого увеличения эритробластических элементов не отмечается. Это объясняется, с одной стороны, повышенным кровенаполнением костного мозга, а 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 т е ч е н и и з а б о л е в а н и я выделяют три стадии: I—начальную, II—эритремическую и III—терминальную. Начальная стадия характеризуется почти бессимптомным течением, не-

значительным 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 размягчения в головном мозгу на почве тромбозов и кровоизлияний, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, цирроз печени и т. д.). Среди исходов заболевания обращает на себя внимание трансформация эритремии в остеомиелосклероз или миелолейкоз как естественное завершение миелопролиферативного процесса, лежащего в основе заболевания.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н у ю д и а г н о с т и к у эритремии следует проводить со вторичными эритроцитозами, причинами которых являются:

- 1) врожденные пороки сердца;
- 2) различные заболевания органов дыхания, 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 опухоли и кисты гипофиза, надпочечников (синдром Иценко—Кушинга);
- 5) злокачественные новообразования почек (гипернефродный рак мозга), в частности гемангиобластома мозжечка;
- 6) язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Отличием эритремии от вторичных эритроцитозов являются такие признаки, как спленомегалия, гиперлейкоцитоз с ядерным сдвигом влево и особенно гипертромбоцитоз, совершенно не свойственные симптоматическим эритроцитозам. Диагноз эритремии подтверждается наличием повышенной вязкости крови, резкого увеличения показателей гематокрита (свыше 70/30), данными миелограммы и особенно трепанобиопсии, где в случаях эритремии обнаруживается значительная клеточная гиперплазия (и особенно мегакариоцитоз).

Т е ч е н и е з а б о л е в а н и я хроническое со средней продолжительностью от шести до восьми 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 и лечение радиоактивным фосфором. Кровопускания проводятся по 300—500 мл с промежутками в четыре-восемь 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, в силу малой и нестойкой эффективности, кровопускания приходится периодически повторять, что является отрицательной стороной этого метода терапии, так как он приводит к вторичной стимуляции костного мозга,

особенно его тромбоцитопластической функции, способствующей склонности к тромбозам. Поэтому кровопускания показаны или как средство неотложной терапии при наличии угрожающих жизни больного динамических нарушений кровообращения, или — больным, рефрактерным к P^{32} . Наиболее эффективным средством считается 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. Он назначается внутрь по 2 *mC* три-четыре раза с интервалами в пять-семь дней. Общая курсовая доза составляет 6—8 *mC*. Критерием эффективности лечения является наступление клинической и гематологической ремиссии, которая длится обычно от одного до трех и более лет. При этом результаты лечения должны оцениваться не ранее, чем через три-четыре 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 три-четыре месяца. При выборе повторной курсовой дозы P^{32} надо учитывать прежнюю реакцию на лечение, степень выраженности побочного действия и т. д. В тяжелых случаях эритремии лечение P^{32} рекомендуется комбинировать с повторными кровопусканиями. 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 в случаях 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. Из дополнительных методов лечения рекомендуется антикоагулянтная терапия (для профилактики и лечения тромбозов), которая проводится под контролем протромбинового индекса (не ниже 60%).

Диета при эритремии должна быть преимущественно молочно-растительная 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 назначается диета 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 сплнцтия 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 обмена веществ. В эту группу входят кератиновый ретикуло-гистиоцитоз (болезнь Гоше), болезни накопления Нимана-Пика, Христиан-Шюллера и другие ксантоматозы.

II. Ретикулезы инфекционно-реактивные или воспалительно-пролиферативные. Сюда входят инфекционный мононуклеоз, а также ретикулярная реакция при сепсисе, брюшном тифе, туберкулезе, гриппе, туляремии, бруцеллезе и прочих инфекциях.

III. Ретикулезы опухолевые, характеризующиеся системной опухолевой пролиферацией ретикулярной ткани. Они в свою очередь подразделяются, по И. А. Кассирскому, на лейкемические (лейкозы-ретикулезы) и нелейкемические. Примерами последних являются лимфо(ретикуло)-саркоматоз, лимфогранулематоз, миеломная болезнь, различного рода гемодермии (грибовидный микоз, первичные эритродермии и пр.). 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. Отсюда появился термин «злокачественный лимфоретикулез», объединяющий различные варианты нелейкемического ретикулеза. Обоснованием для 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 клиннки 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, ретикулосаркомы, 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 лимфоретикулезозов у одного и того же больного, причем эти изменения могут быть обнаружены в одном и том же лимфоузле.

Таким образом, выделение ретикулезозов, развивающихся из одной 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. Существует три ведущих взгляда на этиологию и патогенез заболевания:

- 1) теория инфекционного происхождения;
- 2) вирусная и
- 3) опухолевая теория.

В пользу инфекционно-воспалительной природы лимфогранулематоза свидетельствуют четко очерченная клиническая картина (волнообразность температурной реакции, профузные поты, нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренная РОЭ), системный характер поражения ретикуло-эндотелия и, наконец, образование типичных гранул по аналогии с туберкулезом, сифилисом и другими заболеваниями. Вместе с тем против инфекционной теории выдвигаются 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, укрепился взгляд о туберкулезной этиологии заболевания. Этому способствовали также частые сочетания лимфогранулематоза и туберкулеза (примерно у 20% больных). Однако причастность лимфогранулематоза к туберкулезной

инфекции была отвергнута экспериментальными исследованиями З. В. Манкина.

Возбудителями лимфогранулематоза считались также и многие другие микроорганизмы: псевдодифтерийная палочка, стрептококки, стафилококки, пневмококки, грибки, дизонтерийная инфекция и другие представители 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 выдвигается взгляд на лимфогранулематоз как на заболевание вирусной этиологии. Однако попытки найти специфический вирус методом тканевых культур, так же как и другими вирусологическими исследованиями, были безрезультатны.

Большинство авторов в настоящее время придерживается опухолевой теории лимфогранулематоза, в пользу которой выдвигаются 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 кислой 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 метастазии. Это, в свою очередь, сближает лимфогранулематоз с другими гемобластомами и, в частности, с ретикулезами. Противоречия во взглядах на этиологию лимфогранулематоза не меняют общего представления о гистопатогенезе этого заболевания, в основе которого лежит гиперпластически-продуктивный процесс ретикуло-эндотелиальной системы.

Клинические проявления лимфогранулематоза. По существующему мнению, в последние годы отмечается значительное учащение 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, подвижны и не спаяны с окружающими тканями. 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 клинике появляются симптомы постепенно нарастающей интоксикации. К ним относятся лихорадка, обильная потливость, кожный зуд, слабость и исхудание. Одновременно отмечается прогрессирующее увеличение лимфатических узлов различных областей тела и примерно у $\frac{2}{3}$ больных — увеличение селезенки и печени.

Ф. В. Курдыбайло выделяет четыре варианта заболевания: 1) локализованное увеличение лимфатических узлов с последующим повышением температуры и появлением других общих признаков; 2) одновременно повышение температуры и увеличение лимфатических узлов; 3) лихорадка предшествует появлению увеличенных лимфоузлов (свойственно в большей степени висцеральным формам); 4) генерализованное увеличение лимфатических узлов с самого начала заболевания.

Наиболее постоянный признак лимфогранулематоза — лихорадка. Температура чаще всего является волнообразной, 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 против 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). Считается, что общий зуд и универсальное потоотделение являются большими симптомами лимфогранулематоза, обусловленными общей интоксикацией организма, а зональный 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 пораженных лимфатических узлов и органов.

Второе место по локализации лимфогранулематоза после лимфатических узлов занимает селезенка, которая получила специальное название «порфирной селезенки». На разрезе последняя

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 связано обычно с распространением лимфогранулематозного процесса с лимфатических узлов средостения и корней легких. Характер поражения легочной ткани может быть: 1) гнездым — в виде мелко- и крупнофокусных очагов, напоминающих диссеминированный туберкулез или карциноматоз легких, 2) массивным — за счет распространения с медиастинальных лимфоузлов; 3) в виде распространенного лимфангоита.

Возможны поражения желудка и кишечника, которые объясняются обилием лимфатической ткани по ходу пищеварительного тракта. Характер этого поражения может быть различным: увеличение мезентериальных лимфоузлов, инфильтрация стенки различных отделов желудочно-кишечного тракта, эрозия и перфорация слизистой, развитие кишечной непроходимости и т. п.

Поражение печени наблюдается преимущественно в конечных стадиях заболевания. В одних случаях оно, так же как в селезенке, носит «порфиновый» характер, в других — в виде токсического гепатита, и наконец, может быть обусловлено сдавлением мелких желчных ходов склерозированной грануляционной тканью с последующим развитием механической желтухи. Последнее нередко возникает также при сдавлении общего желчного протока лимфатическими узлами в воротах печени.

Кости в преобладающем большинстве случаев вовлекаются в патологический процесс 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 имеется склонность к различного рода высыпаниям (крапивница, эритема) и дерматитам. Наряду с этим наблюдаются специфические изменения кожи в виде одичающих опухолей. Особой разновидностью лимфогранулематоза является грибвидный микоз, при котором отмечается морфологически своеобразное поражение внутренних органов и кожи.

При лимфогранулематозе возможны также изменения со стороны нервной системы и почек (амилоидоз).

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 лимфатической ткани гранулематозным процессом) и примерно у 25% больных — эозинофилия и моноцитоз. При абдоминальных формах, сопровождающихся поражением селезенки, имеется тенденция к уменьшению количества лейкоцитов вплоть до развития резко выраженной лейкопении. Анемия развивается обычно в поздних стадиях заболевания. На протяжении всей болезни, и в особенности в период обострения может иметь место 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 очень 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: а) шейная форма; б) подмышечная; в) паховая; г) медиастинальная; д) мезентериальная; е) селезеночная; ж) желудочно-кишечная; з) легочно-плевральная; и) костная и к) нервная форма. Вторая стадия — стадия генерализации. Третья стадия — кахектическая.

П а т о м о р ф о л о г и я л и м ф о г р а н у л е м а т о з а. Различают три стадии заболевания: гиперпластическую, гранулематозную и стадию рубцевания — склеротическую.

В первой стадии имеется 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.

Сюда входят: 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, которые характерны для лимфогранулематоза. Наконец, для третьей стадии имеют место рубцевание и сморщивание грануляционной ткани с обильным развитием фибробластов.

Наиболее убедительные данные представляет 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.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а лимфогранулематоза проводится в первую очередь с заболеваниями, сопровождающимися увеличением лимфатических узлов. К ним относятся: хронический лимфолейкоз, туберкулез лимфатических узлов, лимфо (ретикуло)-саркома, болезнь Бенъе—Бека—Шаумана, метастазы рака в лимфатические узлы, паховый лимфогранулематоз Николья—Фавра и, наконец, макрофолликулярная форма ретикулеза (болезнь Брилля—Симмерса).

При проведении дифференциальной диагностики следует руководствоваться клинико-гематологическими особенностями, а также данными цитологических и гистологических исследований лимфатических узлов. В ряде случаев диагноз может быть поставлен только на основании цитологического исследования пунктата, который имеет ряд преимуществ перед гистологическим исследованием, поскольку дает возможность лучше изучить морфологию клеток и отличается простотой выполнения. Если же результаты пункции вызывают сомнения, рекомендуется биопсия лимфоузла. В этом случае, наряду с гистологическим исследованием, следует 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: диспептические явления, боли в подложечной области, кровотечения и т. д. При поражении тонкого кишечника развиваются 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 конеч-

ностей, застойная венозная сеть на коже груди, синдром Горнера и т. п.). При абдоминальной форме клиническая картина может напоминать брюшной тиф, сепсис или бруцеллез.

Значительные затруднения возникают 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 в таких случаях являются характер тени, ее

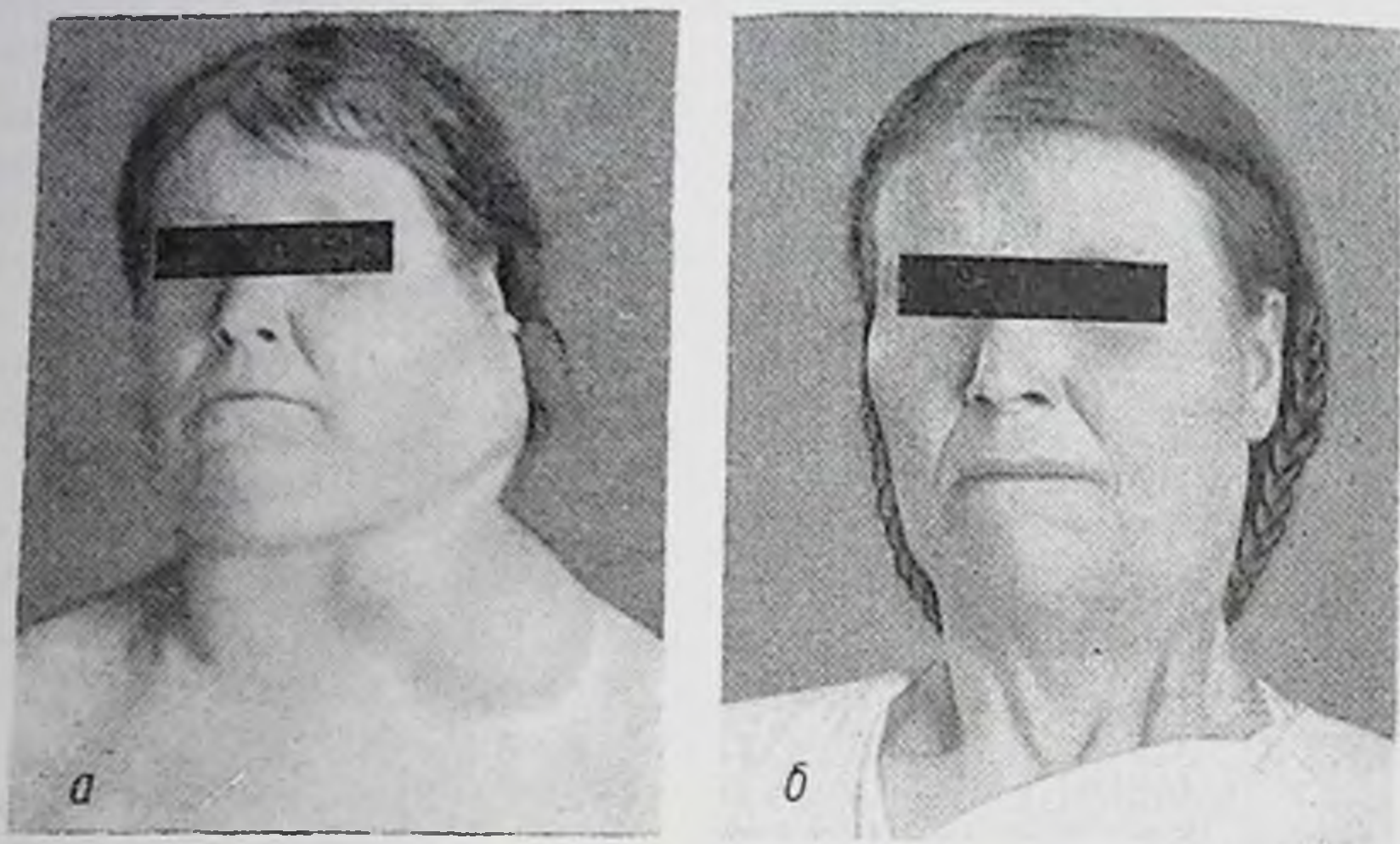


Рис. 40. Больная лимфогранулематозом:
а — до рентгенотерапии; б — после рентгенотерапии.

локализация, отношение опухоли к соседним органам и чувствительность ее к рентгеновым лучам. Своевременному распознаванию различных локализаций лимфогранулематоза способствует рентгенологическое исследование.

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.

Существует 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 (рис. 40). Действие рентгеновых лучей сводится к подавлению специфических разрастаний в пораженных органах с развитием соединительной ткани и исходом в фиброзный узел. Однако успех рентгенотерапии зависит от стадии процесса, давности заболевания и общего состояния больного. Наилучший эффект достигается при хронически протекающих формах лимфо-

гранулематоза, 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); эффективность рентгенотерапии снижается обычно при повторных курсах вплоть до развития полной рентгенорезистентности. Ремиссии после рентгенотерапии длятся от шести месяцев до двух лет. Противопоказанием к рентгенотерапии являются острые формы лимфогранулематоза, которые характеризуются значительной интоксикацией организма, одновременное наличие у больного туберкулезной инфекции, поражение почек и угнетение кроветворной функции (в частности, лейкопения ниже 3000).

В настоящее время при лечении лимфогранулематоза довольно широко применяются препараты из группы хлорэтиламинов — новэмбихин и, особенно, допан. Указанные препараты, кроме лечебного эффекта, обладают свойством повышать чувствительность лимфогранулематозных образований к рентгеновым лучам. К сожалению, хлорэтиламины вызывают побочные явления (цитопенический эффект, склероз вен, часто тошноту и рвоту), ограничивающие их применение в должной терапевтической дозе.

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 мм^3) она снижается до 3 мг. Препарат вводят внутривенно с промежутками в два-три дня, число инъекций на курс лечения от 10 до 20. Если после первого курса не отмечается полный эффект 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 декаду).

Допан применяется внутрь из расчета 0,1 мг на 1 кг веса, но не более 10 мг на прием; разовую дозу его для взрослых (6—10 мг) дают один раз в четыре-восемь дней (на курс 40—60 мг), прекращая лечение при снижении содержания лейкоцитов до 3000 в 1 мм^3 и тромбоцитов до 100 000. Ремиссия после курса лечения допаном продолжается всего несколько месяцев. По силе действия и стойкости получаемых результатов допан уступает новэмбихину и тем более — рентгенотерапии.

В последнее время с успехом применяют венгерский препарат дегранол, который иногда дает хорошие результаты после 3—4-недельного применения. Обычно содержимое одной ампулы (50 мг) вводят внутривенно на физиологическом растворе ежедневно или через день. Курс лечения состоит из 20—25 вливаний. Однако

лейкопенический эффект его менее выражен, чем при назначении новэмбихина или допана.

В процессе медикаментозной и лучевой терапии лимфогранулематоза следует систематически следить за числом лейкоцитов и тромбоцитов (перед каждым очередным приемом допана и еженедельно при лечении эмбихином и при рентгенотерапии). В случае угнетения кроветворной функции лечение прерывают и назначают гемостимулирующие средства (переливание крови или лейкоцитной массы, лейкоген, пентоксил, нуклеиновокислый натрий, витамин В₁₂ 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).

В последнее время лечение химиопрепаратами и рентгенооблучением проводят в сочетании с кортикостероидной терапией. Прямым показанием к последней является выраженная общая интоксикация организма, развитие цитопенического синдрома вследствие иммуногематологических сдвигов или цитостатической терапии, а также появление признаков функциональной неполноценности надпочечников.

Хирургический метод лечения может быть рекомендован при изолированных формах лимфогранулематоза, доступных оперативному вмешательству. 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.

В настоящее время термин «лимфосаркома» утратил гистогенетический смысл, поскольку 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 наи-

менее 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, тем самым вызывают явления компрессии. Так, при локализации процесса в средостении развиваются одышка, цианоз, отек лица в шею; 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 на себя 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 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 вовлекаются в процесс 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 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 форму — при распространении процесса на легкие и плевру с лимфоузлов средостения.

Патогистологически лимфо(ретикуло)-саркома характеризуется стертой формой 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

(в особенности при ретикулосаркоме), оплетающая отдельные клетки и группы их. Однако этот признак не является решающим.

Д и а г н о з лимфо(ретикуло)-саркоматоза возможен при комплексном учете клинической картины его, данных биопсии и цитограммы лимфатического узла, которая описана нами в отдельной главе. В отличие от лейкемического ретикулеза ретикулосаркоматоз характеризуется регионарным характером поражения и агрессивным ростом, однако между ними существуют переходные формы. Важным дифференциально-диагностическим признакам является цитограмма костного мозга.

Л е ч е н и е 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 (нов-эмбихин, допан, дегранол).

Длительность жизни больных в среднем составляет один-два 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 одной трети случаев — селезенки.

Лимфатические узлы на ощупь плотные, подвижные и безболезненные. Поражение их длительное время носит ограниченный характер. Чаще всего преобладает шейная локализация. Медиастинальные лимфатические узлы поражаются редко. В исключительных случаях единственным симптомом болезни может быть спленомегалия.

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 на основании биопсии лимфатических узлов.

Прогноз неблагоприятный в связи с генерализацией процесса и возможным переходом в лимфогранулематоз, ретикулосаркоматоз или лимфолейкоз.

Продолжительность жизни больного в среднем шесть лет.

Лечение аналогично терапии лимфогранулематоза. Временный эффект оказывают рентгенотерапия и кортикостероидные гормоны.

МИЕЛОМНАЯ БОЛЕЗНЬ (БОЛЕЗНЬ РУСТИЦКОГО—КАЛЕРА)

Миеломная болезнь представляет собой 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 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 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), наблюдается чаще у мужчин. 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 сдавлением места выхода нервов. При поражении эпифизов трубчатых костей заболевание сопровождается болезненностью суставов, симулируя полартрит. 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 часты переломы ребер и бедренных костей.

При объективном исследовании больного обращает на себя внимание бледность кожных покровов с землистым оттенком, иногда повышенное потоотделение. Часто отмечается лихорадка,

которая носит разнообразный характер — от субфебрильной до гектической. 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, ретробульбарную клетчатку глаза и т. д. (рис. 41, 42). Особенно



Рис. 41. Миеломная болезнь. Миеломатозные разрастания в ретроорбитальной клетчатке.

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 за счет ряда причин: специфической метаплазии миеломными элементами, развития викарного миелоидного кроветворения, присоединения амилоидоза.

Изменения со стороны почек проявляются в форме своеобразного нефроза («миеломная нефропатия»), протекающего с выраженной парапротеинурией, но без гематурии и экстраренальных симптомов (отеки, гипертония, изменения глазного дна). Примерно в одной пятой случаев в моче удается обнаружить белковое тело

Бенс-Джонса, выпадающее в осадок при нагревании подкисленной мочи до 50—60° и снова растворяющееся при дальнейшем ее кипячении. В поздних стадиях миеломной нефропатии понижается концентрационная способность почек с развитием 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.



Рис. 42. Миеломная болезнь. Специфическая миеломная опухоль в области рукоятки грудной.

В редких случаях в периферической крови появляется значительное количество плазматических клеток. Количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно в пределах нормы, за исключением тяжелых случаев, сопровождающихся лейкопенией и даже тромбоцитопенией. 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 (гиперпротеинемия), достигающего 15 г% и более. При этом резко нарушается белковый коэффициент $\frac{\text{альбумины}}{\text{глобулины}}$ за счет увеличения глобулинов. Если в норме этот коэффициент равен 1,5—2, то при миеломной болезни он колеблется в пределах 0,6—0,2. Методом электрофореза установлено, что увеличение глобулиновых фракций наблюдается главным образом в области γ (рис. 43, см. вклейку) и реже — α - и β -глобулинов. Наряду с этим наблюдаются случаи миеломной болезни с появлением добавочной дзета-глобулиновой фракции, располагающейся между α - и γ -глобулинами.

Отсюда, по признаку преобладания белковых фракций в крови,

различают альфа-бета-гамма- и дзета-парапротеинемии. Необходимо при этом подчеркнуть, что парапротеины не обладают свойствами иммунных антител. Не случайно больные миеломной болезнью весьма подвержены инфекциям.

Большое диагностическое значение при миеломной болезни имеют рентгенологическое исследование костного скелета и особенно стеральная пункция. На рентгенограммах костей соответственно местоположению миеломатозных узлов обнаруживаются округлые дефекты различных размеров (от нескольких миллиметров до 2—3 см), обусловленные гибелью костной ткани. Создается впечатление, что кости «выбиты пробойником» (рис. 44, см. вклейку). Особенно характерно наличие дефектов в черепе, ребрах и тазовых костях. При рентгенографии позвоночника наряду с этим отмечается уплощение тел позвонков, приобретающих форму «рыбьих позвонков».

Стеральная пункция при миеломной болезни дает положительный результат почти в 100% случаев и лишь в исключительных случаях она может оказаться несостоятельной, когда игла попадает в участок опустошенного костного мозга. Уже самый момент прокола кости при миеломной болезни сопровождается характерным ощущением «провала». Костномозговой пунктат представляет собою крошковатую массу, в которой при исследовании обнаруживаются своеобразные миеломные клетки, ретикуло-плазматической природы (рис. 45, см. вклейку). Количество их в костном мозгу иногда достигает 50% и более всех ядродержащих элементов. Частой морфологической особенностью костномозгового пунктата при миеломной болезни является наличие синцитиальных скоплений, состоящих из атипичных клеток (нежная структура ядра, ядрышки), которые дают возможность дифференцировать миеломную болезнь от реактивных плазматических элементов, наблюдаемых при различных заболеваниях (инфекциях, злокачественных новообразованиях, в частности при гипернефроне, лимфогранулематозе, гипопластических состояниях кроветворения и др.). Клинические проявления миеломной болезни в значительной степени зависят от патологоанатомической картины заболевания. В настоящее время выделяют следующие патологоанатомические формы миеломатоза: 1) солитарная; 2) диффузно-узловатая (или множественно-опухолевидная); 3) диффузная.

При солитарной миеломе наблюдается образование одиночного узла в какой-либо одной кости. Она не сопровождается характерными для миеломной болезни симптомами (в частности, нарушением кроветворения и белкового обмена) и обычно полностью излечивается оперативным путем. Существует мнение, что солитарная миелома является начальной стадией диффузно-узловатой формы.

При диффузно-узловатой форме, как показывает само название, наблюдается развитие множественных опухолевидных разрастаний, в соответствии с чем здесь ярко проявляются как мест-

ные (боли в костях, патологические переломы), так и общие симптомы болезни, связанные с нарушением гематопоза и белкового обмена.

Диффузная форма не сопровождается развитием остеолитических очаговых изменений в костях, почему 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 — гепато-спленомегалия, обусловленная специфической метаплазией печени и селезенки.

Б-ной 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 больной подвергся клиническому исследованию, выявившему диспротеинемии с повышением гамма-глобулиновой фракции крови (37%). С целью уточнения причины обнаруженных изменений со стороны крови больной был госпитализирован в 1961 г. в терапевтическую клинику Военно-медицинской академии, где на основании произведенной стерильной пункции была установлена впервые миеломная болезнь. В течение последующих двух лет больной принял пять курсов лечения сарколизином в сочетании с гемотрансфузиями и кортикостероидной терапией. Состояние больного оставалось удовлетворительным, несмотря на постепенное прогрессирование анемии и периодическое повышение температуры. В феврале — марте 1964 г. больному назначен шестой курс лечения сарколизином, но после приема 20 мг последнего и однократного переливания эритроцитной массы у него стала наблюдаться тяжелая аллергическая реакция. С этого времени состояние больного стало неуклонно ухудшаться. Больного беспокоила общая слабость, понижение аппетита, по временам 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. Болезненности при поколачивании по костям 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 Нг. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 3—4 см из-под реберной дуги, плотная и безболезненная. Селезенка не пальпируется.

На рентгенограммах грудины, ребер и позвоночника изменений в костях не обнаружено, лишь незначительно выражен остеопороз костей свода черепа.

Анализ крови: Нв—9—7 г%. эр.— 3 000 000—1 920 000, цветной показатель — 0,9, лейкоц.— 3800—7600, лейкограмма без особенностей. Тромбоциты — 105 000. РОЭ — 76 мм/час.

Анализ мочи: уд. вес — 1014—1020, белок — 0,33—0,9‰, в осадке — единичные гиалиновые и зернистые цилиндры в препарате, эритроциты — 20—25 и лейкоциты — 15—20 в поле зрения.

Миелограмма: промиелоциты — 0,5%, миелоциты нейтр.— 2,5%, метамиелоциты — 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%, миеломные клетки — 29,5%. Мегакарициты единичные в препарате.

Лейк. $\frac{7}{1}$
эритр. = $\frac{1}{1}$

Общий белок крови — 10,94 г%, альбумины — 14,8%, α_1 -глобулины — 3,9%, α_2 -глобулины — 4,0%, β -глобулины — 5,2%, γ -глобулины — 72,1%.

В мае 1964 г. состояние больного резко ухудшилось, появилась рвота, сухость в горле и резко усилилась общая слабость. Остаточный азот крови при прежних исследованиях нормальный, повысился до 138,8 мг%. 10/VI 1964 г. при явлениях нарастающего истощения и сердечно-сосудистой недостаточности больной скончался.

Клинический диагноз: миеломная болезнь (диффузная форма) без остеолитических очагов, вторичная анемия, диффузный неспецифический пневмо-склероз.

На секции клинический диагноз подтвержден.

Данное наблюдение представляет собой редкую форму миеломной болезни, протекающую с выраженной анемией и поражением почек без остеолитических очагов. Особенностью данного случая является также сравнительно длительное течение (5 лет), что, по-видимому, связано со своевременным применением сарколизина. Важную роль в диагностике заболевания сыграла стерильная пункция и исследование белковых фракций крови.

Чаще всего встречаются диффузно-узловатая и реже — диффузная форма миеломной болезни, а солитарная миелома представляет исключительную редкость.

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 обмена веществ. 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 ускоренной РОЭ, быстрых темпах прогрессирования и рефрактерности к обычной антианемической терапии требует тщательного исследования больного прежде всего в отношении злокачественного новообразования и миеломной болезни.

3. И, наконец, наличие в пожилом возрасте нефротических изменений без экстраренальных симптомов требует исключения миеломной болезни.

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 паратиреоидина, приводящего к деминерализации костей и лакунарному рассасыванию костной ткани. Однако, в отличие от миеломатоза, кости поражаются здесь диффузно, на всем протяжении костного

скелета, тогда как в первом случае имеется поражение лишь отдельных костей скелета; при фиброзной остеодистрофии нет 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.

Течение болезни медленное, неуклонно прогрессирующее. Средняя продолжительность жизни с момента появления первых симптомов болезни составляет от двух до четырех и реже — до шести-семи 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 (за рубежом мерфолан). Его дают через день по 5—10 мг внутрь, на курс 150—200 мг. Прежняя методика лечения большими дозами по 30—40 мг один раз в неделю не оправдала себя, так как в этом случае возникают тягостные диспептические явления (рвота).

С помощью сарколизина достигается временная клиническая ремиссия и, возможно, — некоторая стабилизация процесса, но обычно длится непродолжительное время (максимум — полгода). Поэтому через 1½—3 месяца необходимо проводить повторные курсы лечения. Обычно проводят от четырех до шести курсов. Лечение сарколизином необходимо сочетать с кортикостероидными гормонами: кортизон (75—100 мг в сутки) или преднизон (15—20 мг в сутки) в течение 1—1½ месяцев.

Из других методов лечения рекомендуется радиоактивный фосфор (P^{32}), который назначается в дозе 2 мС один раз в неделю (на курс 4—6 мС), уретан по 2—3 г в день (в виде 25% раствора внутримышечно по 4 мл два-три раза в день) в течение четырех-пяти недель, а также новэмбихин, допан, дегранол (в той же дозировке, какая рекомендуется при лимфогранулематозе).

При наличии анемии рекомендуются переливания эритроцитарной массы (но не крови, ввиду наличия гиперпротенемии), препараты железа, витамин B_{12} . При переломах костей назначаются препараты кальция и витамин D_2 в масляном растворе в виде кальциферола. Последний назначают по 1 мл, то есть по 5 капель (что соответствует 50 000 МЕ витамина D_2) два-три раза

в день в течение полутора-двух недель. Противопоказанием к применению витамина Д₂ являются заболевания печени, почек и выраженный атеросклероз. Показаны также при миеломной болезни гормоны анаболического действия (днанабол).

Диета при миеломной болезни должна быть полноценной, обогащенной витаминами группы В и С.

МАКРОГЛОБУЛИНОВЫЙ ЛИМФОРЕТИКУЛЕЗ (БОЛЕЗНЬ ВАЛЬДЕНСТРЕМА)

Сущность данного заболевания заключается в системной гиперплазии лимфоидно-ретикулярных клеток кроветворных органов, проявляющейся повышенной продукцией макроглобулинов с молекулярным весом свыше 1 000 000. С этой точки зрения болезнь Вальденстрема является своего рода парапротеинемическим ретикулезом (М. С. Дульцин и Ю. И. Лорце).

Этиология болезни еще не установлена. Существует мнение (Зундерман и Шрейбер — A. Sundermann и D. Schreiber), что макроглобулинемия наблюдается, как симптом при таких заболеваниях, как хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь, ретикулез, лимфогранулематоз и др.

Заболевание встречается чаще у мужчин пожилого возраста и характеризуется длительным течением — до 10—20 лет. Основными клиническими симптомами являются: геморрагический диатез, гепатоспленомегалия и реже — увеличение лимфатических узлов. В части случаев наблюдаются характерные изменения глазного дна (расширение вен, кровоизлияния и отложение на сетчатке белковых масс в виде беловато-желтых пятнышек). 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.

Картина крови характеризуется анемией нормохромного типа и часто лейкопенией. РОЭ резко ускорена. 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 γ - α_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, содержащую 5 мл дистиллированной воды, вводят несколько капель сы-

воротки больного. При наличии 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 сывороточных белков.

Диагноз болезни Вальденстрема ставится на основании цитологического исследования костного мозга и характера протеинограммы.

Течение болезни чаще хроническое, с продолжительностью 10—20 лет; наряду с этим встречаются формы злокачественного течения с летальным исходом в один-три года. Прогноз неблагоприятный.

Лечение симптоматическое. Временный эффект наблюдается при применении кортикостероидных гормонов (кортизон, преднизон), а также при обменных переливаниях крови или вливаниях больному собственных эритроцитов, отмытых от плазмы, содержащей макроглобулины.

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Инфекционный мононуклеоз является острым инфекционным заболеванием, 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. Длительное время возбудителем заболевания считалась бактерия листерелла (*Listerella monocytogenes hominis*), выделенная в 1929 г. Нейфельдом. Однако попытки вызвать инфекционный мононуклеоз в эксперименте у животных введением им живой культуры листерелл не увенчались успехом, точно также не удалось и выделить листереллу из крови и отделяемого зева у больных людей и животных. И. А. Кассирский считает, что листереллез и инфекционный мононуклеоз — два совершенно различных заболевания.

Большинство авторов в настоящее время считает возбудителем заболевания фильтрующийся вирус. В пользу вирусной теории приводятся различные доказательства: воспроизведение инфекционного мононуклеоза у обезьян путем введения им крови или вытяжки из лимфатических узлов больных, передача вируса методом пассажа через обезьян, рост вируса на хорьон-аллантоисной среде и т. п.

Инфекционный мононуклеоз передается, по-видимому, от больного человека к 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 целого коллектива (детсады, школы, военные госпитали и т. д.). 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 дела, имеется картина своеобразного инфекционного ретикулеза.

К л и н и к а. Инфекционный мононуклеоз встречается преимущественно у детей и подростков, чаще в весенние месяцы.

Болезнь начинается обычно остро — с высокой температуры ($39-40^{\circ}$), увеличения заднешейных лимфатических узлов и незначительной болью при глотании. В других случаях заболевание развивается постепенно — общим недомоганием, мышечными болями и субфебрильной температурой. Последняя держится в течение одной-четырех недель (чаще 2—3 недели), сопровождаясь иногда потрясающими ознобами с последующим изнуряющим 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 является очень важным дифференциально-диагностическим признаком, который дает возможность 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 четвертого-шестого дня, а иногда и позже появляются налеты на миндалинах в связи с вторичной инфекцией. Ангина при этой болезни, по наблюдениям А. Д. Сидоровой, характеризуется большим полиморфизмом (катаральная, лакунарная, фолликулярная, дифтероидная, 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, ложнодифтерийную палочку и диплококки.

Довольно постоянным симптомом заболевания является уве-

личная плотная селезенка, болезненная при пальпации, а также диффузный гепатит, варьирующий от легких функциональных нарушений до явной желтухи.

Наряду с этим наблюдаются изменения со стороны других органов и систем: кожные высыпания (симулирующие тифозную розеолу, коревидную сыпь или опоясывающий лишай), конъюнктивит, геморрагические проявления, пневмонии, поражение нервной системы (невриты, менингеальные явления) и т. д. 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 ценными являются изменения со стороны крови, характеризующиеся значительно выраженным лейкоцитозом (10—30 тыс.) за счет абсолютного увеличения одноядерных клеток (отсюда и название — «мононуклеоз»). Наряду с обычными лимфоцитами и моноцитами появляются плазматические клетки, но атипичные мононуклеары (рис. 46, см. вклейку), количество которых доходит до 50% и более. Последние по гистогенезу являются лимфоидно-ретикулярными клетками, которые обычно бывают двух родов (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) протоплазмой, в которой часто наблюдаются вакуоли.

В период разгара болезни отмечаются нейтропения, которая в половине случаев носит абсолютный характер, и ядерный сдвиг влево за счет палочкоядерных форм. Красная кровь и количество тромбоцитов обычно остаются в пределах нормы, за исключением тяжелых случаев болезни, где может иметь место умеренная гипохромная анемия и снижение кровяных пластинок до 100—60 тыс. К концу лихорадочного периода или в первые дни нормальной температуры общее количество лейкоцитов у большинства больных падает до нормы за счет резкого снижения атипичных мононуклеаров и плазматических клеток. Однако гранулоцитопения, ядерный сдвиг и в особенности лимфоцитоз сохраняются более или менее длительное время (от 3 мес. до года).

В пунктате костного мозга отмечается ретикулярная и плазматическая реакция при относительно нормальном миелоидном и эритробластическом кроветворении.

Важным диагностическим тестом является серологическая реакция Пауль—Буннеля, основанная на нарастании гемагглютининов по отношению к эритроцитам барана в крови больных. Положительной считается реакция с титром сыворотки не ниже

1 : 64. Наиболее высокий титр агглютинации отмечается на шестой-седьмой 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 (лептоспирозе, лейкозах, скарлатине и пр.), 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 учитывать весь комплекс клинико-гематологических проявлений заболевания.

В дифференциальной диагностике инфекционного мононуклеоза следует иметь в виду дифтерию, особенно при наличии некротических явлений в зеве, заболевания кроветворного аппарата (агранулоцитоз, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз) и ряд инфекционных заболеваний, протекающих с лимфаденитом (туберкулез, туляремия). Фебрильные формы заболевания ошибочно принимаются 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. Иначе говоря, правильный диагноз инфекционного мононуклеоза возможен лишь при учете совокупности клинических, гематологических и серологических данных.

Течение болезни. Инфекционный мононуклеоз, 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 мес.) остаточных клинических и гематологических проявлений болезни (астении, болей в костях, увеличения лимфоузлов и селезенки, склонности к гранулоцитопении с относительным лимфоцитозом и т. д.). 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 терапии нет. При наличии высокой температуры

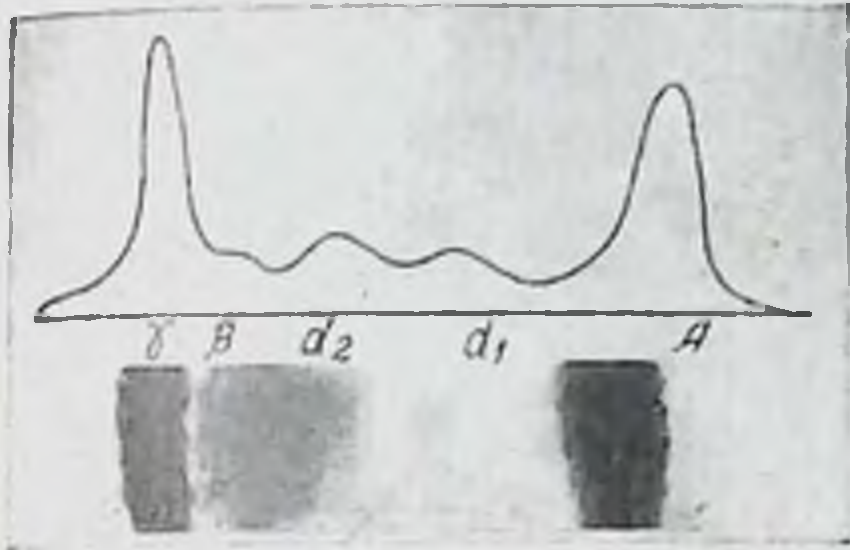


Рис. 43. Электрофореграмма крови при миеломе.



Рис. 44. Множество мелких миеломных узлов в костях черепа.

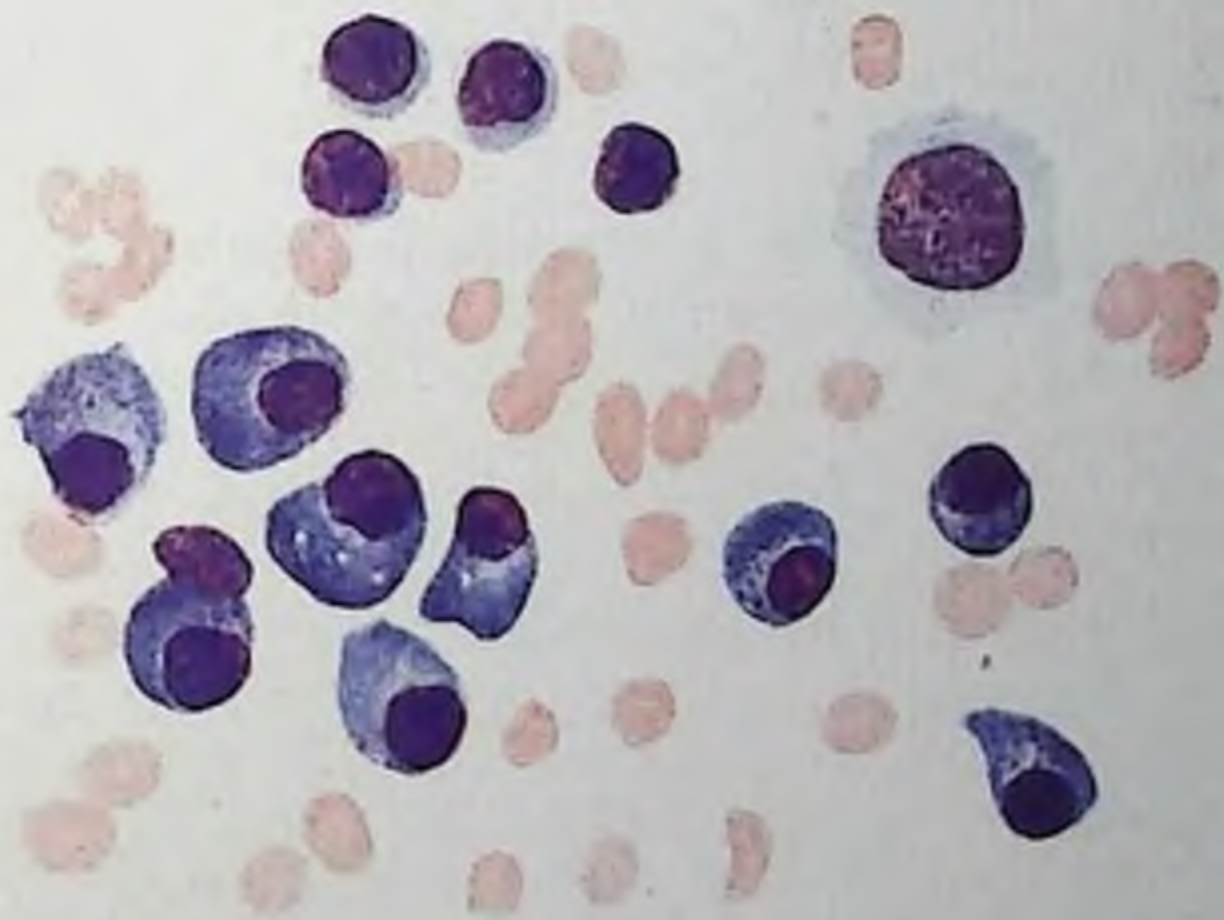


Рис. 45. Скопления плазматических клеток при миеломной болезни.

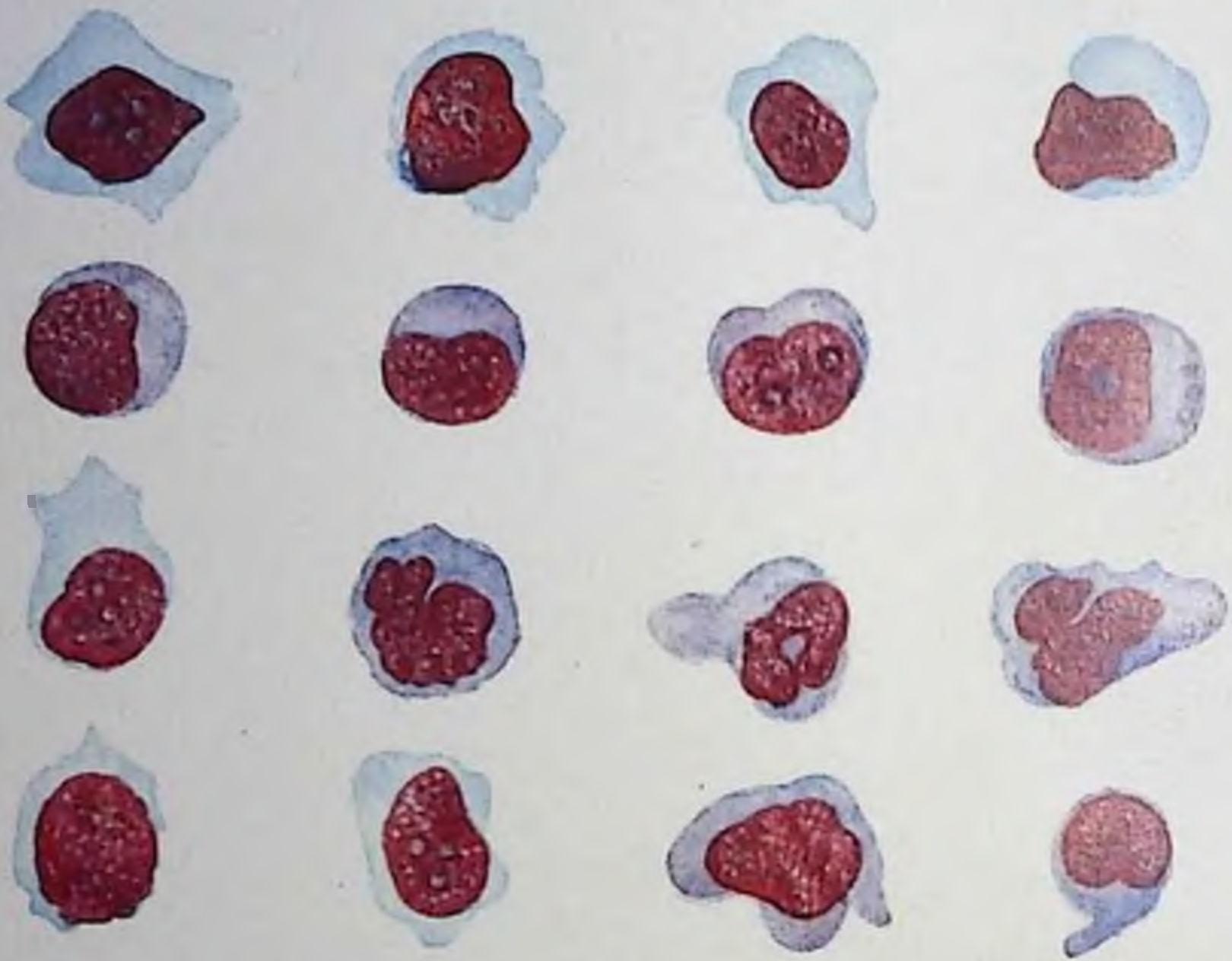


Рис. 46. Различные формы мононуклеаров при инфекционном мононуклеозе (Н. Б. Яхин).

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 пенициллины 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.

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 «пластинчатых 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 подразделяются 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. Геморрагический диатез, обусловленный поражением сосудистой стенки (вазопатии).

1. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейн—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 принимается лишь один патогенетический фактор. На самом же 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. Кассирского 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 нарушение свертываемости крови, обусловленное дефицитом плазменного тромбопластина.

Заболевание передается по наследству внукам через здоровых дочерей, являющихся передатчиками (кондукторами) болезни. Поэтому гемофилией болеют исключительно мужчины.

Чаще всего наблюдается гемофилия А, связанная с недостатком VIII фактора — антигемофильного глобулина (80—90% всех случаев заболевания). На долю гемофилии В (недостаток IX фактора — плазменного компонента тромбопластина) приходится 10—15% и гемофилии С (недостаток плазменного предшественника тромбопластина) — около 5%.

Клиническая картина различных видов гемофилий идентична. Наиболее полно изучена гемофилия А, которая встречается относительно часто (1 на 50 000 населения). У большинства больных первые признаки ее появляются уже на первом году 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, которые очень болезненны, сопровождаются высокой температурой, в связи с чем могут быть ошибочно приняты за ревматические артриты. Повторные кровоизлияния в суставы приводят к деформации их и контрактурам (рис. 47).

Наблюдаются носовые кровотечения и реже из желудочно-кишечного тракта, почек, мочевого пузыря, легких, 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. При легкой форме спонтанные кровоизлияния редки 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, 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 смертельно. 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 замедлении времени свертывания крови и уменьшении потребления протромбина. Однако диагностически наиболее важ-



Рис. 47. Гемофилический гемартроз.

ным является тест генерации тромбопластина, который дает возможность отчетливо выявить нарушения в первой фазе свертывания крови.

Разграничение различных видов гемофилий возможно на основании прямого определения дефицита соответствующего фактора (АГГ или ПКГ) или путем коррекции предполагаемого дефицитного фактора плазмой больного, болеющего другой разновидностью гемофилии. 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.

Л е ч е н и е гемофилии симптоматическое. Наиболее эффективными являются повторные переливания крови или плазмы (по 250—500 мл) струйным методом через каждые шесть часов до полной остановки кровотечения.

Рекомендуется прямое переливание от донора реципиенту, так как антигемофильный глобулин А нестоек и при хранении крови исчезает. В крайнем случае применяется переливание консервированной крови или плазмы со сроком хранения не более суток.

При гемофилии В можно пользоваться переливаниями консервированной крови, так как IX фактор достаточно устойчив при хранении.

Остановка тяжелого кровотечения у больного гемофилией может потребовать массивных переливаний (иногда до 20 л крови). Однако при частых и обильных гемотрансфузиях в крови появляются антикоагулянты, действие которых направлено против кровяного тромбопластина (антитромбопластины). Поэтому гемотрансфузии рекомендуются только при кровотечениях.

Целесообразно сочетать гемотерапию с гипофизарно-надпочечниковыми гормонами: АКТГ (60 ед. в сутки, на курс лечения 1000—1500 ед.), кортизон (по 100 мг в сутки) и преднизон (по 25 мг в сутки) в течение месяца.

В последние годы выделен в чистом виде антигемофильный глобулин, обладающий в 20 раз большей активностью, чем плазма. Однако он пока еще широко не распространен. Местно на слизистые оболочки применяют тампоны из гемостатической губки и марлевые салфетки, смоченные тромбином, женским молоком.

При кровоизлиянии в сустав необходима иммобилизация конечности, применение холода (льда) и давящей повязки, а в дальнейшем местная рентгенотерапия сустава.

П р о ф и л а к т и к и гемофилии как таковой не существует. Предупреждение гемофилических кровотечений и гемартрозов (особенно среди детского контингента) сводится к соблюдению щадящего режима, исключая какие-либо повреждения или физические напряжения. Профилактические переливания крови (или плазмы) не оправданы, ввиду быстрого разрушения антигемофильного глобулина. У больных гемофилией всякое оператив-

ное вмешательство (даже экстракция зуба) сопряжено со значительным риском для жизни, а потому должно применяться в исключительных случаях и только после тщательной предварительной подготовки больного. С этой целью рекомендуются переливания не менее 500 мл свежей крови или плазмы (а при гемофилии В и С консервированной крови, плазмы и даже сыворотки) непосредственно перед операцией, во время нее, а затем в течение нескольких дней после операции 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, при медикаментозной непереносимости, передозировке антикоагулянтов.

Диагноз ставится на основании определения дефицита VII фактора.

Терапия аналогична той, какая 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 К-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 как вследствие отсутствия в кишечной флоре микроорганизмов, синтезирующих витамин К, так и недостаточного поступления в кишечник желчных кислот, способствующих нормальному всасыванию витамина К;

2) геморрагический диатез при механических желтухах и поражениях печени, вызванный либо недостаточным всасыванием витамина К, в результате отсутствия желчных кислот в кишечнике, либо нарушением синтеза протромбина митохондриями печеночных клеток;

3) медикаментозный геморрагический диатез, вызванный 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 (внутрь 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 быть 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 отслойке плаценты, кесаревом сечении).

Основным методом лечения является переливание плазмы, количество которой зависит от степени недостатка фибриногена.

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ 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, при воздействии ионизирующей радиации и многих других патологических состояниях.

Патогенез этих синдромов неясен. Иногда они могут возникать

на почве иммунологических реакций, ведущих к образованию изо- и аутоантител, направленных против готового тромбопластина. Подобные геморрагические диатезы носят название иммунокоагулопатий.

Б-ная Г., 42 лет, в 1955 г. перенесла суставную атаку ревматизма с развитием в последующем периоде митрального порока сердца. В течение последних лет больную беспокоили периодически появляющиеся кровоподтеки на коже, кровохарканье и легочные кровотечения. В клинике диагностирован вялотекущий 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, лейкоцитов — 5000—8100, лейкограмма без изменений, тромбоцитов — 143—180 тыс. 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.

Поскольку характер геморрагического диатеза оставался неясным, решено тщательно исследовать свертывающую систему крови.

Коагулограмма б-ной Г. от 3/VII 1963 г.

Время свертывания крови в силкопированной 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 свободного гепарина (14—17" вместо нормы 7"). Назначены внутривенные вливания 1% раствора протамин-сульфата (ежедневно по 1—1,5 мл). Уже на третий день его применения кровохарканье прекратилось, уменьшилась гематурия, а содержание гепарина в крови снизилось до 10", в связи с чем дальнейшее введение протамин-сульфата прекращено.

Через две недели после отмены препарата геморрагические проявления вновь возобновились и увеличилось количество свободного гепарина до 15".

Приведенную историю болезни мы расцениваем 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 последнего в крови у данной больной и повлекло за собой развитие своеобразной формы коагулопатии.

Лечение этой формы геморрагического диатеза зависит от характера основного заболевания. Рекомендуются стероидные гормоны. При гипергепаринемии вводится внутривенно 1% раствор протамина-сульфата в дозе 5—10 мл (из расчета 1 мг препарата на 1 кг веса).

Под термином «*фибринолитическая пурпура*» обозначают геморрагический синдром, связанный с усилением фибринолиза за счет 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.

Диагноз фибринолитической пурпуры возможен в тех случаях, где 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.

Лечение. Массивные переливания крови (до 2—3 л) или плазмы (1—2 л) и назначение гипофизарно-надпочечниковых гормонов (в обычных дозах), способствующих продукции антифибринолизина. При упорных маточных кровотечениях рекомендуется удаление матки.

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. Алексеева, 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 нейроэндокринных нарушений). Наследственность играет незначительную роль в происхождении болезни. Известны только отдельные случаи заболевания у нескольких членов семьи.

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 тромбоцитопоэза. 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 распространена 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 пользу этой теории приводятся следующие доказательства:

1) сочетание в ряде случаев тромбоцитопении с гемолитической анемией или васкулитом, иммуно-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 γ -глобулинов в крови, с которыми связывается образование антител. Поскольку основным источником образования аутоантител является селезенка, теория гиперспленизма до некоторой степени сближается с аутоиммунной. Это в свою очередь дало основание ряду авторов (Т. С. Истаманова, Д. Н. Яновский, Стефанини — Stefaniini и др.), в том числе и нам, расценивать болезнь Верльгофа как аутоагрессивное заболевание. Существует и другая точка зрения, согласно которой к иммуно-тромбоцитопениям причисляются лишь симптоматические тромбоцитопении, в отличие от хронической формы болезни Верльгофа, которая расценивается как неиммунное заболевание, поскольку при нем антитромбоцитарные аутоантитела в большинстве случаев не обнаруживаются. Однако эти вопросы нуждаются в дальнейшем подтверждении.

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. 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 и маточные кровотечения. Последние нередко появляются у девочек с наступлением первых менструаций. Реже наблюдается кровоточивость из десен, а также имеют место 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.

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 лишь в $\frac{1}{5}$ случаев.

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 обыкновенно быстро восстанавливаются после остановки кровотечения.

При исследовании стерильного пунктата отмечается чаще всего нормальное или даже повышенное содержание мегакариоцитарных элементов (от 100 до 300 в 1 мм³ пунктата вместо нормы 50—100) за счет молодых форм — мегакариобластов и промегакариоцитов (редко встречающихся в нормальной миелограмме), а также 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 достигает до 40—60.

Из других лабораторных тестов следует отметить прежде всего ослабление или отсутствие ретракции кровяного сгустка. Кровь, взятая из вены у здоровых лиц, уже через два часа свертывается с отделением сыворотки, у больных же тромбоцитопенической пурпурой сгусток остается рыхлым в течение двух-четырёх-шести часов и даже целых суток. Наряду с этим отмечается удлинение времени кровотечения (до 10—20 мин. и более) и положительный симптом жгута (Кончаловского—Румпель—Леде).

Время свертывания крови при болезни Верльгофа не изменено, хотя, по мнению ряда авторов, в периоды обострения болезни, оно может быть замедлено (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 таких заболеваниях, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, диабет, нефриты; 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 данный диагноз, 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 данной болезнью 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. А 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 ремиссии (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.

Очень редко встречаются острые формы заболевания, характеризующиеся внезапным началом, интенсивными геморрагическими проявлениями, часто с наличием геморрагических пузырьков на слизистой рта (М. Г. Масик), но в большинстве случаев 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.

Выделение стертых форм заболевания недостаточно обоснова-

но, 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 оболочки одного какого-либо органа (носа, матки, десен) при отсутствии кожных кровоизлияний.

Прогноз при болезни Верльгофа в общем благоприятный. В отдельных случаях рецидивы болезни могут сопровождаться профузными кровотечениями из слизистых с последующей тяжелой анемией, а иногда — кровоизлиянием в головной мозг, что может привести к летальному исходу.

Д и а г н о з болезни Верльгофа ставится на основании множественного характера геморрагий, рецидивирования болезни и ряда положительных геморагических тестов (тромбоцитопении, замедления ретракции кровяного сгустка, удлинения времени кровотечения) при полной сохранности и даже гиперплазии мегакариоцитарного аппарата костного мозга.

Выделение ее из сложной группы геморагических 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 геморагическим васкулитом, скорбутом, гемофилией.

От геморагического васкулита болезнь Верльгофа отличается: 1) характером геморрагий, которые имеют вид синяков, а не строго ограниченных высыпаний; 2) отсутствием типичных для геморагического васкулита суставных, абдоминальных и почечных проявлений; 3) резко выраженной тромбоцитопенией.

В отличие от скорбута при ней нет указаний в анамнезе на качественно неполноценное (безвитаминное) питание, а также не наблюдается гингивита, кровоизлияний в мышцы (особенно нижних конечностей) и в волосяные фолликулы (рис. 48).

Болезнь Верльгофа отличается от гемофилии следующими признаками: отсутствием анамнестических указаний на наследование, а также отсутствием спонтанных кровотечений и типичных гемартрозов. При исследовании крови при 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.



Рис. 48. Петехиальная сыпь при скорбуге.

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, тромбоз флебитическая спленомегалия, 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 стерильного 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 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.

Б-ная 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 пяти лет больную беспокоили периодические носовые кровотечения и из десен.

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 Фонио): начало — 3, конец — 4 мин. Ретракция сгустка — 1,5 : 5,5.

На основании выраженной тромбоцитопении на фоне лейкопении и анемического синдрома можно было заподозрить гипопластическую анемию (геморрагиче-

ский вариант). В пунктате костного мозга грудины обнаружено резкое снижение мегакариоцитов — до 4 в 1 м.м^3 (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, тромб.— 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 на основании характера анемии и картины костномозгового кроветворения. Если при болезни Верльгофа степень анемии адекватна интенсивности кровопотери, то при гипопластической анемии такой адекватности нет, и анемия развивается иногда только при наличии одних 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.

В настоящее время большинство гематологов не признает существования гипопластической формы болезни Верльгофа и рассценивает 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 стоит 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 карциномой костного мозга ошибочно определялась болезнь Верльгофа, и их подвергали безуспешной спленэктомии.

Б-ная И., 46 лет, поступила в клинику 16/VIII 1951 г. с жалобами на обильное носовое кровотечение и резкую слабость. Больной себя считает с мая, когда после удаления пяти зубов появилось сильное носовое кровотечение, а в последующем периоде — кровоизлияния в кожу рук, ног и живота. В анамнезе «киста» обоих яичников, по поводу чего в 1950 г. удалены оба придатка. При гистологическом исследовании 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: Hb—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 Фоппо — 9 минут.

С целью купирования геморрагических проявлений проводилось периодическое переливание крови (всего перелито 2750 мл), кальциевая терапия. Носовое кровотечение и анемизация продолжались. И только после задней тампонады носа и применения фолликулина кровотечение прекратилось.

17/XI произведена спленэктомия. Селезенка оказалась спаянной с диафрагмой, плотной, весом 1200 г. При гистологическом исследовании — по всей пульпе рассеяны мелкие конгломераты из довольно крупных округлых клеток, по своему строению напоминающих эндотелиальные. Эти клетки заполняют просветы расширенных сосудов, местами же диффузно инфильтрируют ткань органа.

В пунктате грудины обнаружены клеточные скопления из атипичных элементов, в связи с чем заподозрен метастаз рака в костный мозг.

Послеоперационное течение тяжелое. Присоединился левосторонний геморрагический плеврит и острый энтероколит. 6/XII 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 геморрагических проявлений, устранение анемии и предотвращение рецидивов.

Лучшим гемостатическим средством являются внутривенные капельные переливания крови или эритроцитной массы (по 100—200 мл) с интервалами в четыре-пять 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 тромбоцитной массы готовится из 450 мл крови и должна содержать не менее 2 млрд. кровяных пластинок. Вливания производят через один-два дня, а с прекращением кровоточивости — через четыре-пять дней.

Помимо гемотрансфузий, применяются 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 три раза в день), рутин (0,04 три раза в день), аскорбиновая кислота внутрь (400—600 мг в день).

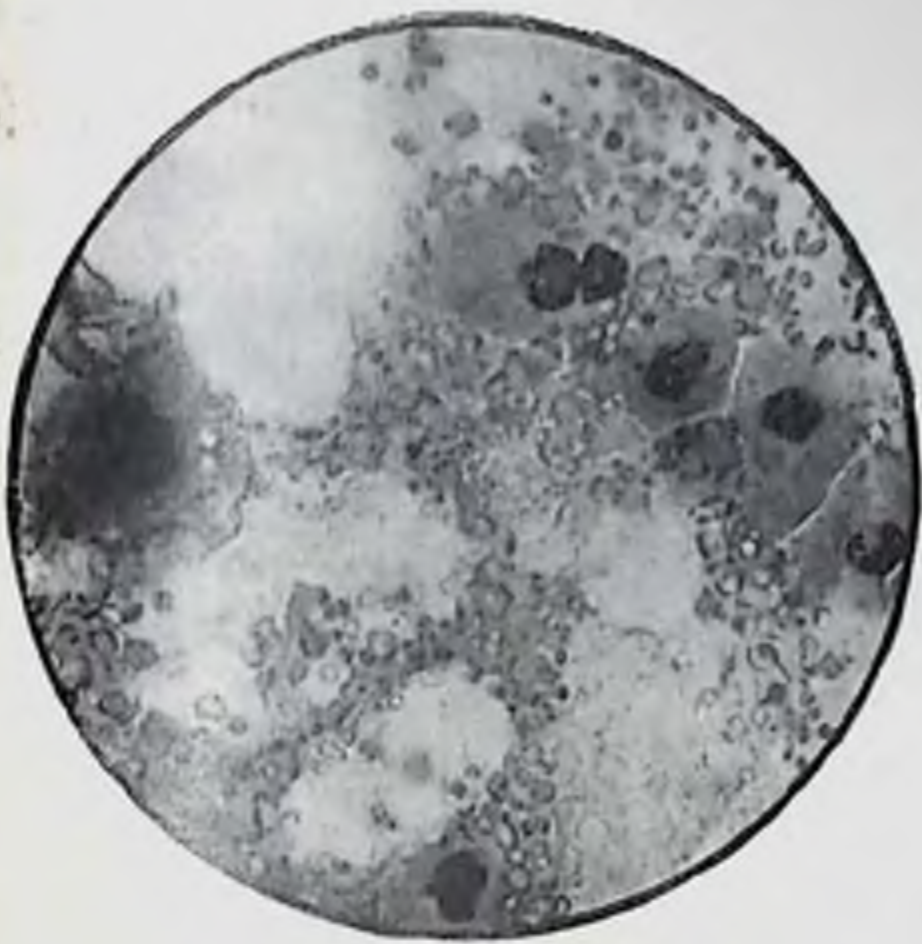


Рис. 50. Увеличение мегакариоцитарных элементов в костномозговом пунктате при селезеночной панцитопении (сухая система).

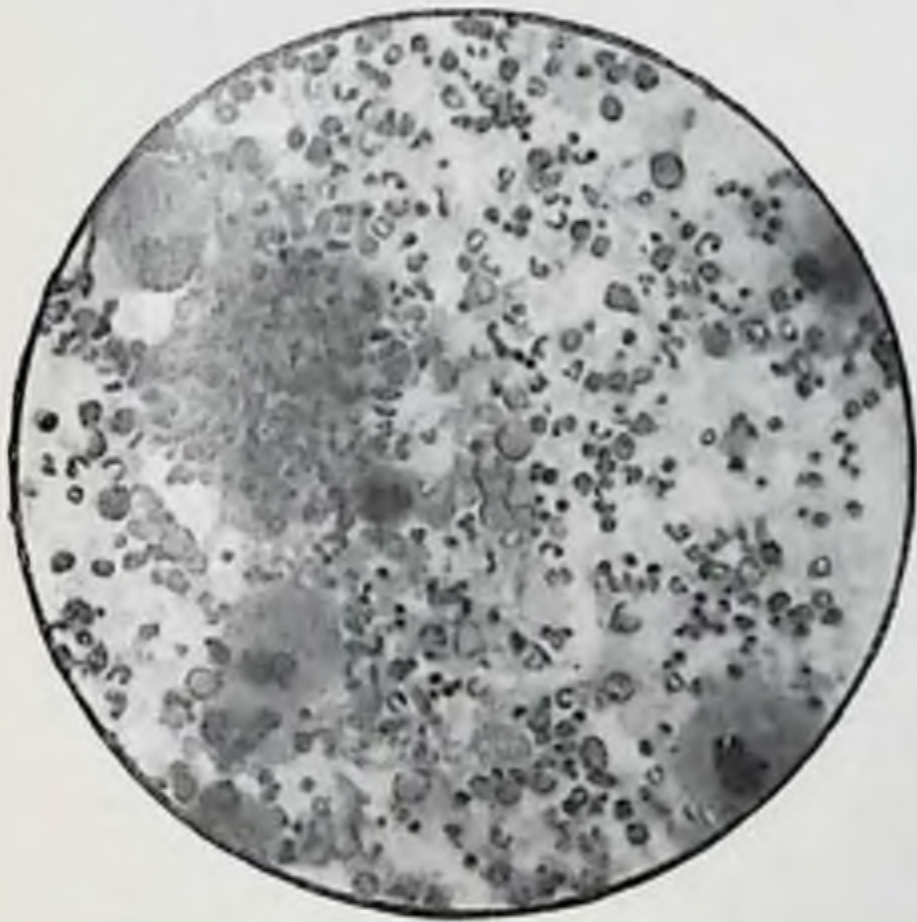


Рис. 51. Мегакарицитоз при селезеночной панцитопении (сухая система).

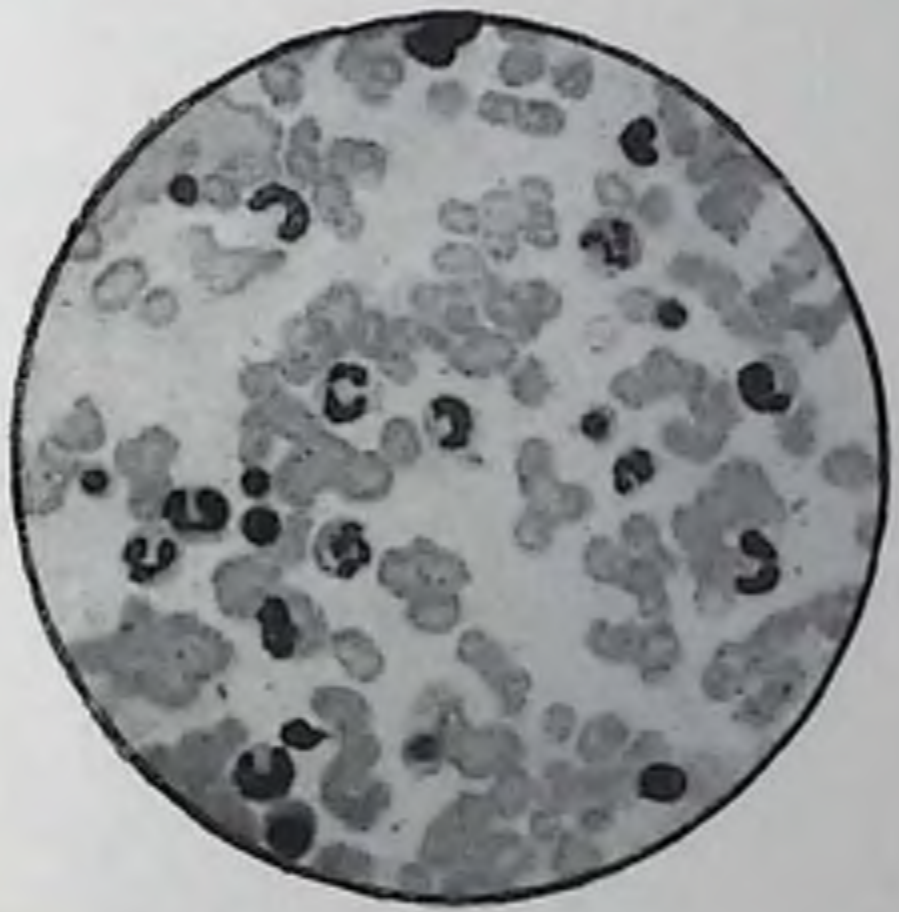


Рис. 52. Зрелый костный мозг при селезеночной лейкопении (иммерсия).

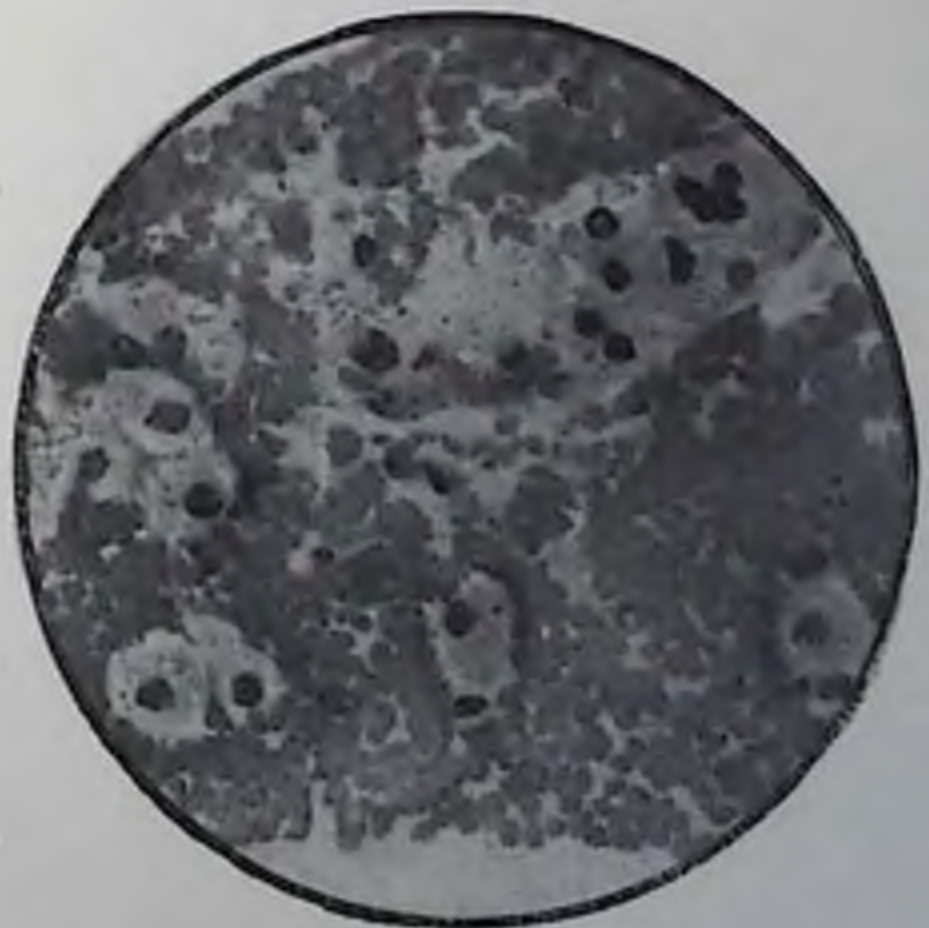


Рис. 54. Синцитиальное расположение клеток Гоше в пунктате селезенки (иммерсия).

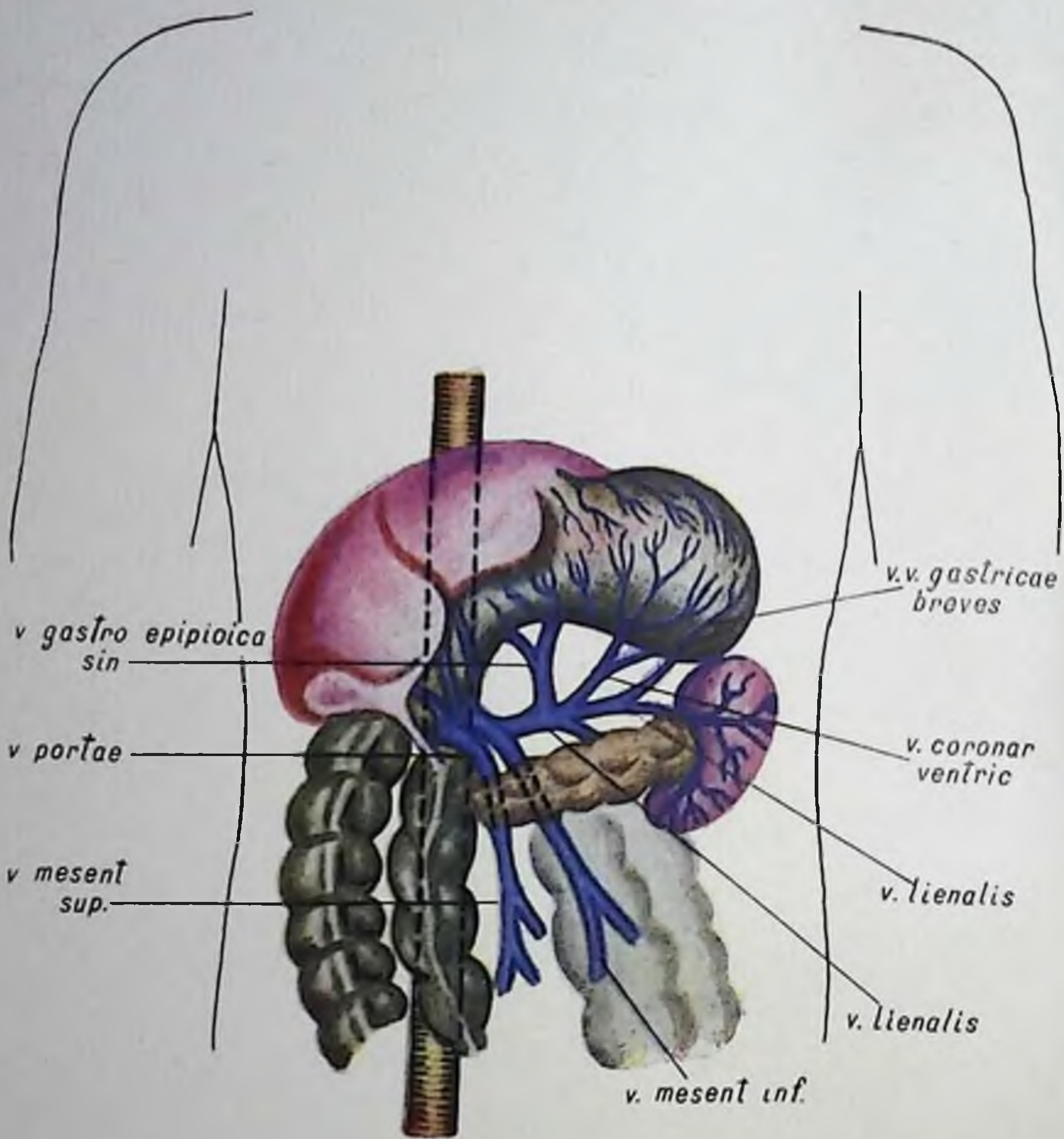


Рис. 53. Спленопортальная венозная система (из руководства Н. А. Кассирского и Г. А. Алексеева, 1955).

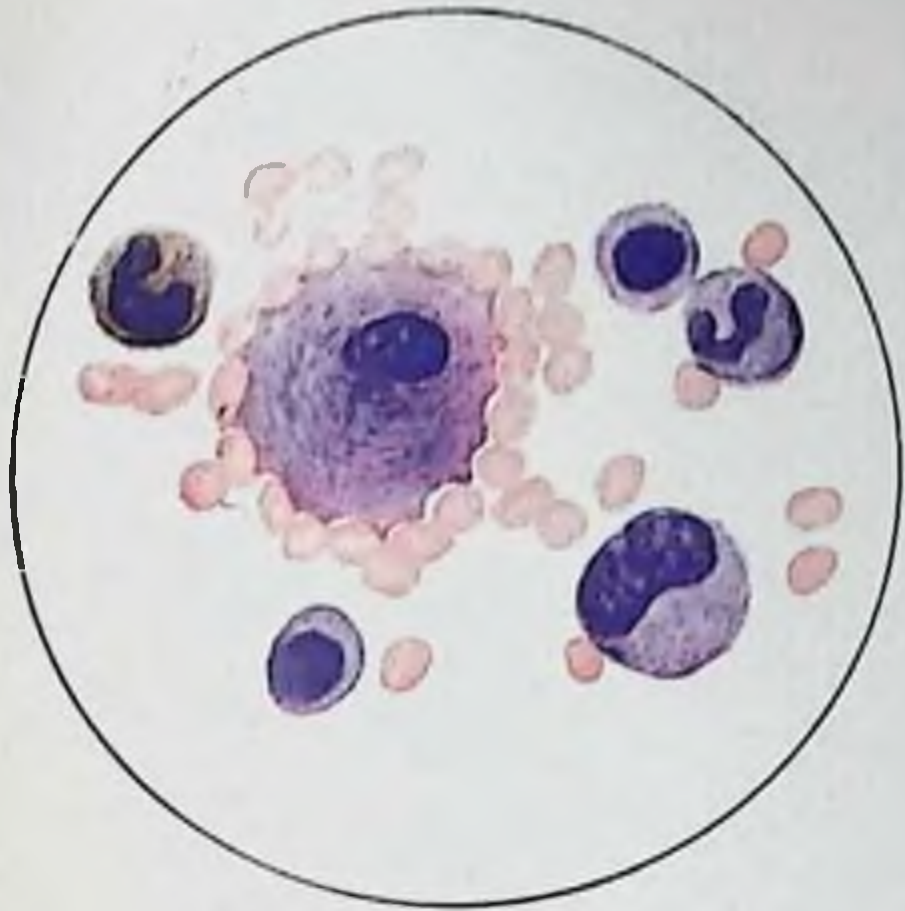


Рис. 55. Клетка Голле (акварельные зарисовки).

Рис. 56. Клетка Голле в пункте костного мозга (иммерсия).

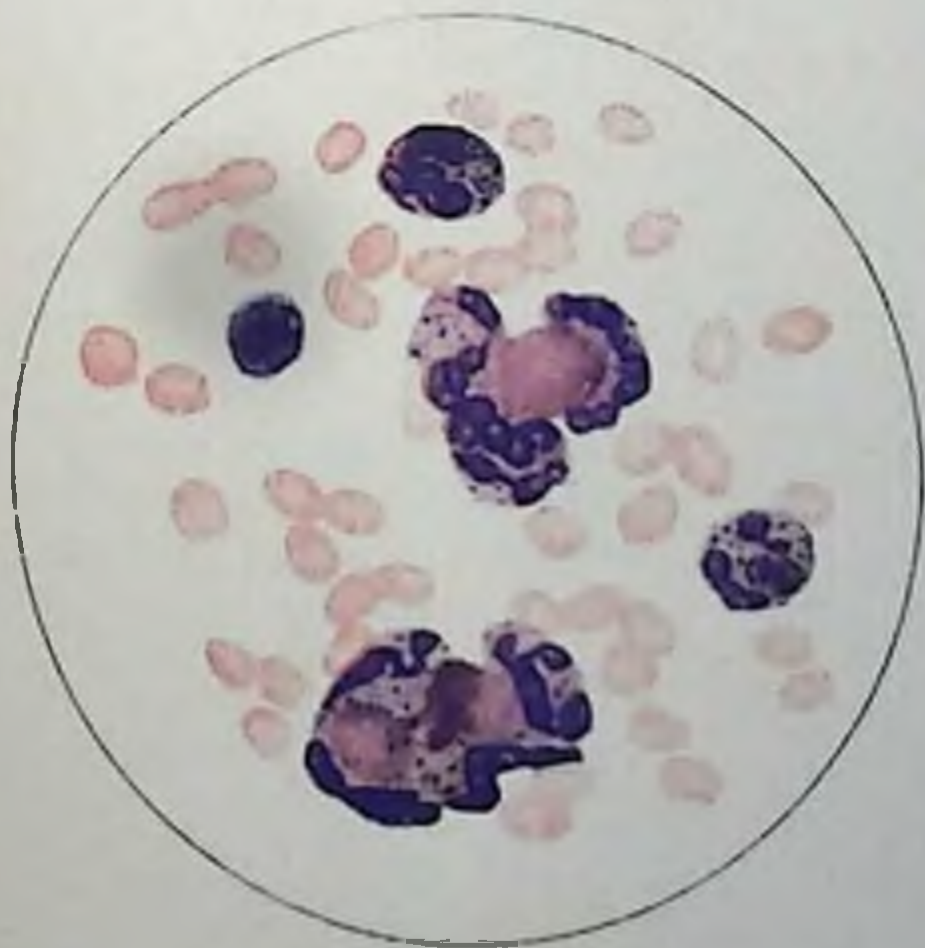
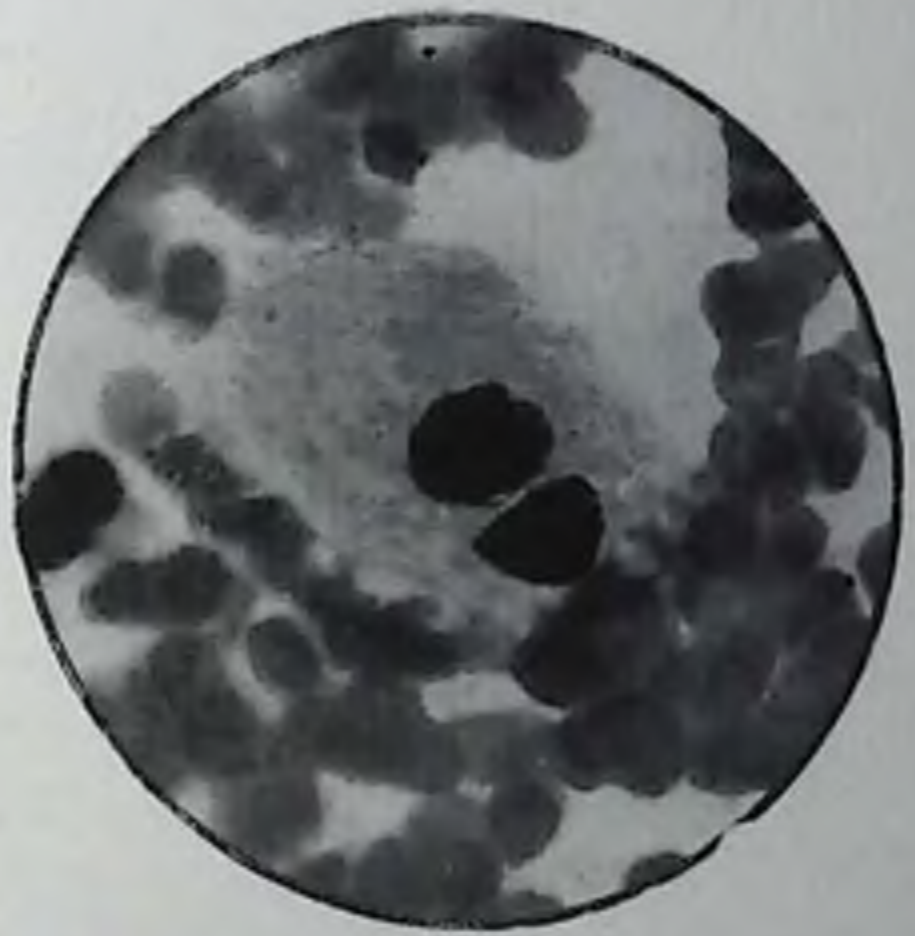


Рис. 57. Клетки красной волчанки (С. Л. Лузкова).

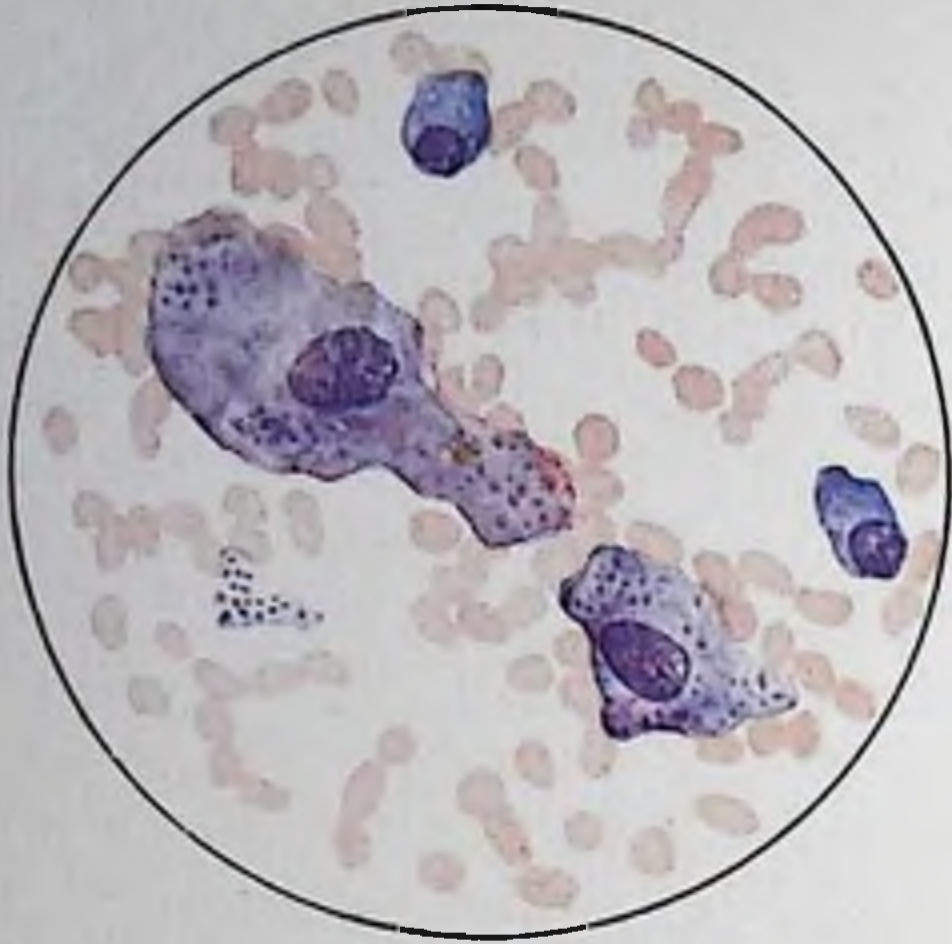


Рис. 58. Пунктат костного мозга при гемохроматозе (акварельные зарисовки).

Ретикулярные клетки, содержащие глыбки пигмента, и свободное внеклеточное расположение гемосидерина.

Рис. 59. Пунктат костного мозга при гемохроматозе (пшмерспя).

Свободное внеклеточное расположение гемосидерина.

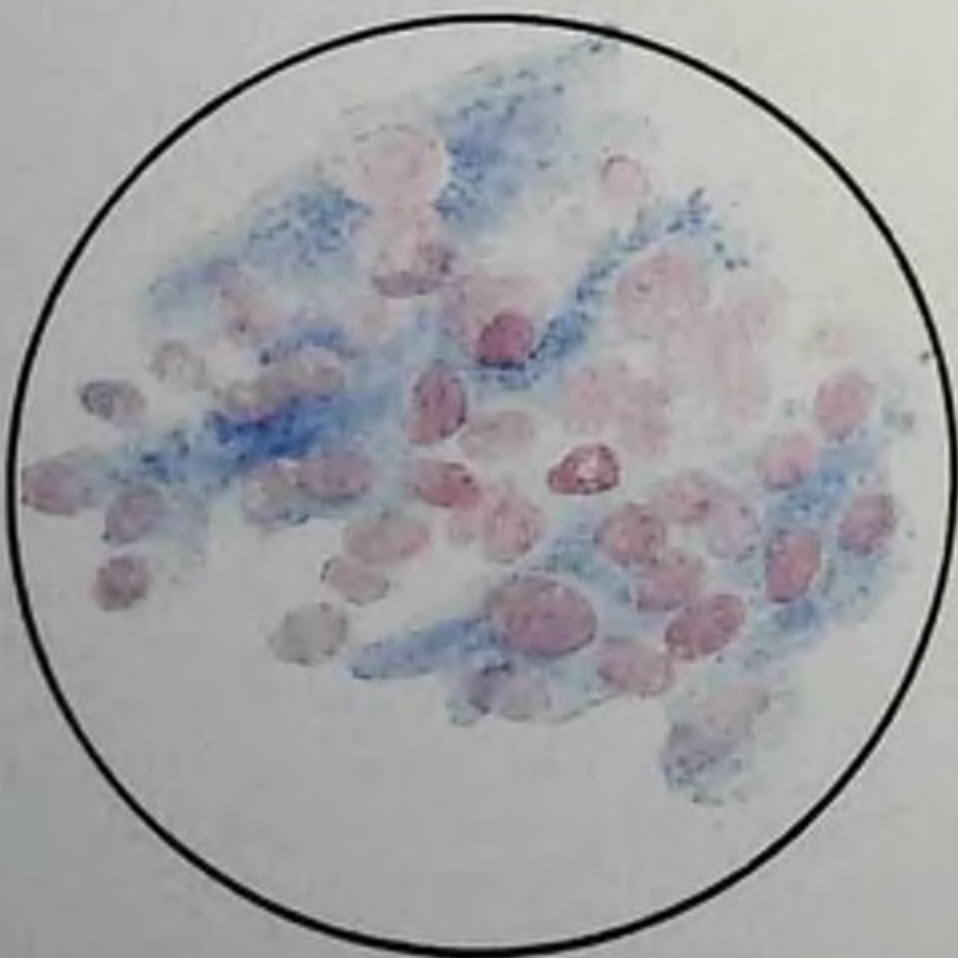
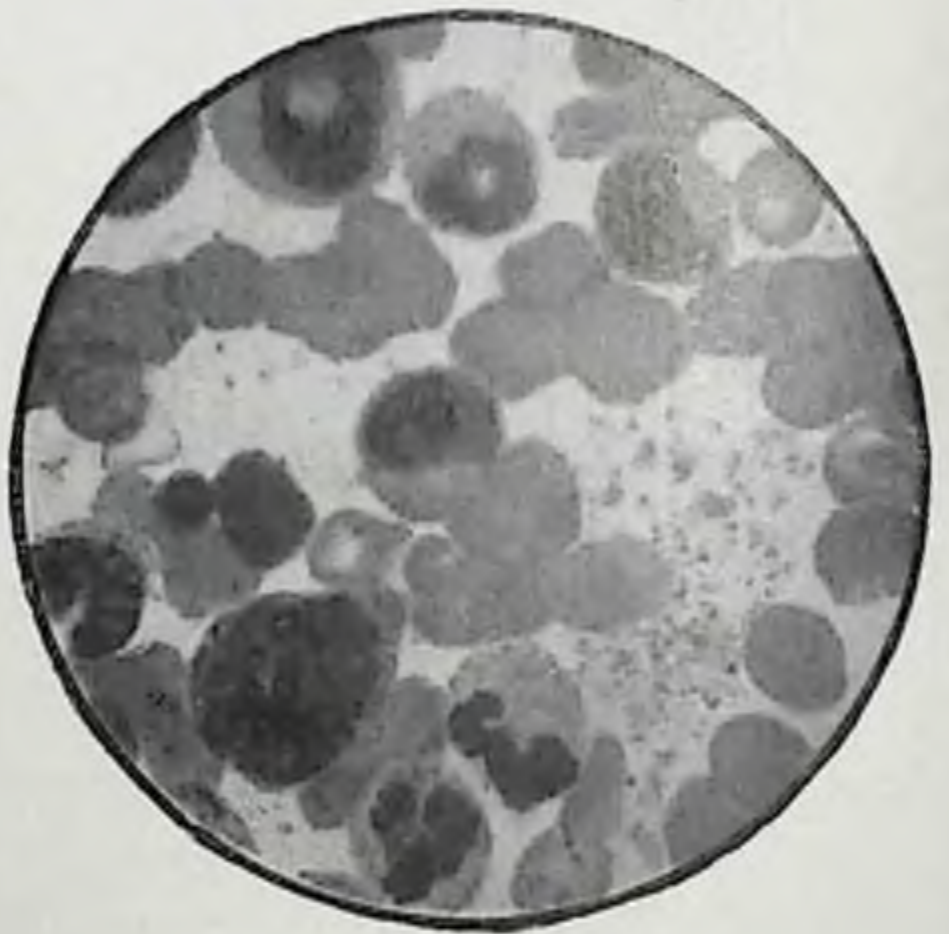


Рис. 60. Выпадение берлинской лазури в костном мозгу при окраске стерильного пунктата желтой кровяной солью.

В качестве местных кровоостанавливающих средств рекомендуются тромбин в виде примочек, гемостатическая губка и др.

В случае выраженной анемии показаны геотрансфузии в больших дозах (цельная кровь по 250—500 мл или эритроцитная масса по 100—250 мл с промежутками в два-пять дней, в зависимости от степени анемии), препараты неорганического железа (3 г в день), витамин В₁₂ (100 γ через 1—2 дня).

За последнее время в терапии болезни Верльгофа широко распространены стероидные гормоны. Механизм их действия сводится главным образом к уменьшению сосудистой проницаемости. Это подтверждается хотя бы тем фактом, что в результате стероидной терапии прекращается кровоточивость без заметного повышения числа тромбоцитов. Наряду с этим стероидные гормоны подавляют иммуноаллергические реакции, чем объясняется наибольшая их эффективность при аутоиммунных тромбоцитопениях. Стероидные гормоны назначают в больших дозах: АКТГ — 40—60 ед., постепенно снижая до 20 ед. в сутки (на курс 1000—2000 ед.), кортизон — 100—150 мг с постепенным снижением до 50 мг (на курс 2—3 г) и преднизон — 30—50 мг, снижая дозу до 10—15 мг в сутки (на курс 1000 мг). 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 в 70—80% случаев. Показанием к ней являются частые рецидивы кровотечений, сопровождающиеся анемией, и неэффективность консервативной терапии (включая стероидные гормоны). Спленэктомия не показана при легких формах заболевания, протекающих только с кожными геморрагиями (без кровотечений из слизистых), при аутоиммунных тромбоцитопениях, а также у детей, где 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 повысились.

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. У них беременность протекала 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. Если же и эта терапия неэффективна, может возникнуть необходимость в хирургическом вмешательстве. В выборе между прерыванием беременности и спленэктомией предпочтение должно быть дано 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, состоящими 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 лимфатиче-

ских узлов, кожи или слизистой десен, которая дает возможность обнаружить характерные тромбы в пораженных сосудах.

Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный.

Лечение симптоматическое. Стероидные гормоны и спленэктомия малоэффективны.

Как видно из вышесказанного, разница между болезнью Верльгофа и указанными формами геморрагического диатеза заключается лишь в том, что в первом случае поражается преимущественно тромбоцитопоз, во втором — тромбоцитопоз и эритроцитопоз, а в третьем — еще и эндотелий сосудов. Это дало основание Стефанини объединить болезнь Верльгофа, синдром Фишер — Ивенса и болезнь Мошковица в единую группу — иммунотромбоцитопений.

Геморрагическая тромбоцитопения. Данное 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.

Клиническая картина аналогична болезни Верльгофа. Как и при той, здесь характерно нарушение ретракции кровяного сгустка и удлинение времени кровотечения, но отсутствует главный симптом болезни Верльгофа — тромбоцитопения. Однако и при наличии нормального количества кровяных пластинок имеют место структурные и функциональные нарушения — отсутствие азурофильной зернистости, гигантские формы тромбоцитов, так называемые голубые пластинки, изменение способности к агглютинации и склеиванию и т. д.

Г. А. Алексеев, Д. Н. Яновский справедливо отмечают, что со времени описания данной формы Глянцманом (1918) никто не наблюдал еще ни одного достоверного случая «тромбоцитопении». Поэтому существование ее как самостоятельной нозологической формы в настоящее время оспаривается (Стефанини, Дамешек и др.). По-видимому, она является одним из вариантов болезни Верльгофа.

Эффективного лечения не существует. В период кровотечений показаны трансфузии тромбоцитной массы или цельной крови в малых дозах (100 мл). Спленэктомия неэффективна.

Ангиогемофилия (болезнь Вилленбранда). 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 Р. Юргенс 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 др. ведущую роль в патогенезе заболевания придают сосудистому фак-

тору. Для подтверждения этой концепции приводятся следующие данные: 1) отсутствие в большинстве случаев нарушений морфологических и функциональных свойств тромбоцитов; 2) нормальная ретракция кровяного сгустка; 3) результаты капиллярскопического исследования (Макфарлан), свидетельствующие о нарушении архитектоники и реактивности капилляров.

На этом основании были предложены другие наименования болезни: «геморрагическая капилляропатия» (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, тромбоцитопоэза 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).

ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ

Геморрагическая тромбоцитемия представляет собой своеобразную форму геморрагического диатеза, характеризующуюся высоким содержанием в крови тромбоцитов (до 1—2 млн. и больше в 1 мм³).

Клинически заболевание протекает по типу болезни Верльгофа с той лишь разницей, что здесь 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. Истаманова, Дамешек и др.) рассматривает 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.

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Геморрагический васкулит представляет собой 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 Шейнлейн—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, Гляндман). Шейнлейн, С. П. Боткин и другие

отождествляли его с ревматизмом. В настоящее время большинство авторов рассматривает геморрагический васкулит как неспецифический синдром, возникающий в результате гиперергической сосудистой реакции организма на различные инфекционно-токсические факторы.

Большую роль в его возникновении играют инфекции, в особенности ангина, грипп, катар верхних дыхательных путей, туберкулез и др. Реже заболевание развивается вследствие пищевой и лекарственной непереносимости. Описаны случаи заболевания после приемов хинина, барбитуратов, меркузала, сульфаниламидов, пенициллина, стрептомицина и т. п. В исключительных случаях геморрагический васкулит возникает при ожоговой болезни, а также после травм, прививок и укусов насекомых.

Множественность этиологических факторов и некоторые особенности клинического течения геморрагического васкулита (сезонность, 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 этого заболевания. Согласно этой теории, различные патогенные агенты, в том числе инфекционной и лекарственной природы, обладают свойствами гаптенев. Последние, соединяясь с белковым компонентом тканевых элементов, образуют аутоантигены, обладающие капилляротоксическими свойствами.

Подтверждением иммуноаллергической теории патогенеза геморрагического васкулита является экспериментальное воспроизведение геморрагической пурпуры у морских свинок путем введения 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 al., 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 расстройству кровоснабжения и развитию инфарктов в различных органах.

По характеру патогистологических изменений геморрагиче-

ский васкулит близок к узелковому периаартерииту с той лишь разницей, что при последнем поражаются преимущественно более крупные сосуды. Е. М. Тареев, Дамешек и другие относят геморрагический васкулит к группе 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, с симптомами недомогания, слабости, болями в суставах и повышения температуры. Последняя не имеет характерной кривой, степень повышения ее зависит от остроты и тяжести течения процесса.

Наиболее постоянным и диагностически важным симптомом болезни является кожная сыпь в виде узелков или эритематозных пятен величиной в 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 отеки типа Квинке на лице, кистях рук, половых органах и пр. Недели через две сыпь исчезает бесследно, хотя у преобладающего числа больных на протяжении заболевания наблюдается повторное появление сыпи, в особенности при нарушении больным постельного режима и раннем вставании (*purpura 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 полартриту, за счет преходящего периаартикулярного 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 варьи-

руют 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 нередко переходит в хронический нефрит с развитием почечной недостаточности.

Следует иметь в виду возможность при геморрагическом васкулите 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 клинических формы геморрагического васкулита: 1) простую (*purpura simplex*), проявляющуюся только кожными геморрагиями; 2) суставную (*purpura rheumatica*), которая характеризуется сочетанием кожных высыпаний с поражением суставов; 3) абдоминальную (*purpura abdominalis*); 4) молниеносную (*purpura fulminans*), которая отличается 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 обычно комбинируются в различных сочетаниях в отдельных случаях, 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 шипка в большинстве случаев не выражены.

Диагноз геморрагического васкулита ставится на основании следующих признаков: 1) наличия кожных геморрагических высыпаний; 2) полиморфизма клинической картины, характеризую-

щейся 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 расценивалось 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 ставился диагноз геморрагического менинго-энцефалита. В литературе описано немало случаев, когда больных с абдоминальной пурпурой необоснованно подвергали хирургическому вмешательству по поводу «острого живота». Поэтому надо иметь в виду круг заболеваний, с которыми приходится обычно дифференцировать геморрагический васкулит. К ним относятся различные формы геморрагического диатеза, дизентерия, обычный гломерулонефрит, ревматизм, сепсис, менинго-энцефалит, 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, почечная недостаточность), и в особенности при молниеносных формах (*purpura fulminans*), характеризующихся бурным злокачественным течением и быстрым летальным исходом от кровоизлияния 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 и пирамидон — 1,5—2 г в сутки; 3) аскорбиновая кислота (по 500—1000 мг в день) в сочетании с витамином Р (0,04 три раза в день) или рутином (0,02 три

раза в день); 4) димедрол, назначаемый внутрь по 0,03—0,05 два-три раза в день или внутримышечно в виде 1—2% раствора, в дозе 0,02—0,04 на инъекцию (курс лечения составляет 2—3 недели); 5) гипофизарно-надпочечниковые гормоны, которые по своей эффективности превосходят другие средства, применявшиеся при лечении геморрагического васкулита. Они назначаются в течение четырех-восьми недель в следующих дозах: АКТГ по 40—80 ед., кортизон по 100 мг и преднизон по 25—50 мг в день. Стероидные гормоны наиболее эффективны при острых формах заболевания, особенно при наличии абдоминальных и суставных явлений, в почти неэффективны при почечной форме, в ряде случаев даже ухудшая 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.

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 при присоединении 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 (преднизон по 10—15 мг в день).

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ АНГИОМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ РАНДИО—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. 49), языке, на коже лица (особенно на крыльях носа и ушных мочках), пальцах рук — под ногтевыми 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 капилляро-сосудистой сети, поскольку патогистологически установлено резкое истончение сосудистой стенки за счет исчезновения мышечных и эластических волокон. Местами

сосуды имеют синусообразные расширения, вследствие чего создаются 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.

Картина крови обычно не изменена, если нет выраженной анемии. Геморрагический синдром, как таковой, отсутствует. Свертываемость крови, время кровотечения и ретракция кровяного сгустка нормальны. Симптомы щипка и жгута отрицательны.

Диагноз заболевания не труден при наличии характерной триады: кровотечения из носа и рта, множественных телеангиэктазий на видимых слизистых и коже и указания на наследование (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.



Рис. 49. Телеангиэктазии на слизистой губ и языка при болезни Ослера.

СПЛЕНОПАТИИ

Селезенка — орган с многообразными функциями. Помимо влияния на кроветворение и кроворазрушение, она играет защитную роль в организме, благодаря богатству 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, разыгрывающийся в организме.

В результате возникающих в селезенке разнообразных патоморфологических изменений резко извращаются ее нормальные 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 «гиперспленизм», который характеризуется следующими критериями: 1) цитопеническим синдромом

мом, возникающим или 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. 50, 51, 52, см. вклейку); 3) увеличенной селезенкой; 4) благоприятным эффектом спленэктомии, выражающимся в быстром нарастании непосредственно после операции 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.

Мы считаем возможным предложить следующую группировку спленопатий.

I. Изолированные спленопатии: опухоли и абсцессы селезенки, инфаркты, травмы селезенки, блуждающая селезенка и др.

II. Спленопатии при инфекционных и паразитарных заболеваниях (брюшной и возвратный тиф, бруцеллез, сепсис, 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, подчас единственный, клинический признак болезни (например, туберкулез или эхинококк селезенки, сифилитическая и малярийная спленомегалия и т. д.). Эта подгруппа, по сути дела, тесно смыкается с I группой.

III. Спленопатии при заболеваниях кроветворного аппарата: лейкозы, эритремия, злокачественные лимфоретикулезы, 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 различ-

ного рода 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 клинику основного заболевания. Это в равной мере касается также изолированных заболеваний селезенки (I группа), ввиду их исключительной редкости.

Поэтому мы считаем целесообразным остановиться лишь на клинической картине наиболее распространенных спленопатий.

БОЛЕЗНЬ БАНТИ

Болезнь Банти впервые описана автором в 1894 г. под названием «спленоmegалии 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 спленоmegалический синдром, описанный Банти, встречается при самых различных патологических состояниях. Сюда относятся: туберкулез селезенки, нарушение спленопортального кровообращения, сифилитическая и малярийная спленоmegалии.

На этом основании большинство авторов отрицает нозологический характер заболевания, расценивая так называемую «болезнь Банти» как своеобразный гепато-лиенальный синдром. Последний чаще всего встречается при спленоmegалическом циррозе печени. Об этом писал еще А. И. Абрикосов, указывая, что при всякой значительной спленоmegалии 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, скрыто протекающих в клинике и выявляемых 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. 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, обыкновенно 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 периоде у брата развился гипертрофический цирроз печени типа Гано, а у сестры — спленомегалический цирроз с проявлениями гиперспленизма, по поводу чего больной была произведена спленэктомия.

Б-ная 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. При поступлении питание удовлетворительное, кожные покровы и склеры желтушны. Со стороны сердца и легких — без отклонений от нормы. 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: Нь — 50%, эр. — 2 900 000, л. — 2600, э. — 3%, п. — 6%, с. — 64%, лимф. — 26%, мон. — 1%, тромбоциты — 48 600, ретикулоциты — 17%.

Количество билирубина в сыворотке крови по Бакальчуку — 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 в сегментированных нейтрофилов (рис. 52).

На основании гепато-лиенального синдрома и панцитопении при сохраненной 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, Нь — 54%, лейкоцитов — 11 600 и тромбоцитов 336 000.

26/XII больная выписалась 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 тромбофлебитической спленомегалии).

Таким образом, болезнь Банти в настоящее время стала понятием собирательным, объединяющим некоторые разновидности цирроза печени и реже — так называемую тромбофлебитическую спленомегалию.

Патологоанатомическая картина болезни Банти характеризуется развитием фиброзной ткани вокруг центральных артерий фолликулов и вторичным эндофлебитом селезеночных вен. В печени отмечаются цирротические изменения различных степеней, которые в конечной стадии болезни аналогичны таковым при лаэннековском циррозе.

К л и н и к а. В клинической картине заболевания различают три периода.

I. 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 и здесь признаки функциональных нарушений печени. Характерным для этого периода являются изменения со стороны крови в виде парциального или развернутого цитопенического синдрома — анемий, лейко-гранулопении и тромбоцитопении с геморрагическими проявлениями. Количество эритроцитов обычно снижается до 3—1 млн., а 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 — характеризуется прогрессированием 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 — протекает с атрофией печени; он короткий, длится не более года. Это терминальный период болезни, в течение его нарастают кахексия, анемия и явления печеночной недостаточности, которые обычно и приводят больных к смерти.

Л е ч е н и е 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.

Об эффективности своевременной спленэктомии при болезни Банти наглядно свидетельствуют наблюдения Дамешека с соавторами, которые мы приводим ниже.

Как видно из изложенного, эффективность спленэктомии при селезеночных цитопениях достаточно высокая (у 21 из 26 больных, что составляет 81%).

Результаты спленэктомии 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

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 болезни проводится симптоматическое лечение (печеночные препараты, витамины, липотропные средства и пр.).

ТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКАЯ СПЛЕНОМЕГАЛИЯ

Тромбофлебитическая спленомегалия, как вытекает из самого названия, развивается в результате тромбоза или флебита селезеночной вены. Фактически же этот термин в большинстве случаев лишен смыслового значения, так как развитие изолированного тромбоза селезеночной вены наблюдается исключительно редко. Характерные для этого заболевания клинические проявления, а также тромбозы в селезеночной вене, выявляемые на вскрытии, встречаются и при других формах портальной гипертонии, в частности при различных нарушениях спленопортального кровообращения. Эти нарушения могут быть обусловлены склерозом вен селезенки, тромбозом воротной вены и ее ветвей, сращениями в области печеночно-дуоденальной связки 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 от самых различных причин.

Этиология болезни многообразна. Застой в селезенке может быть обусловлен вовлечением в патологический процесс

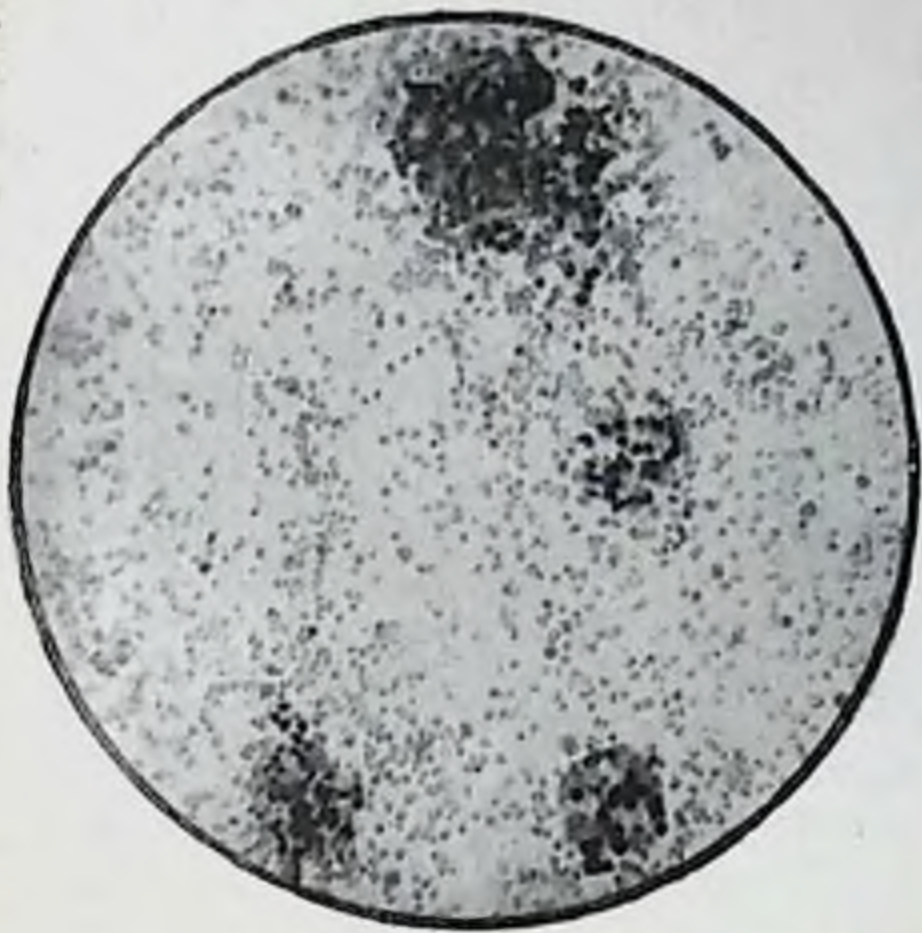


Рис. 61. Множественное метастатическое поражение костного мозга раковой опухолью (сухая система).

Рис. 62. Метастаз мелкоклеточного рака в костном мозгу (акварельные зарисовки).

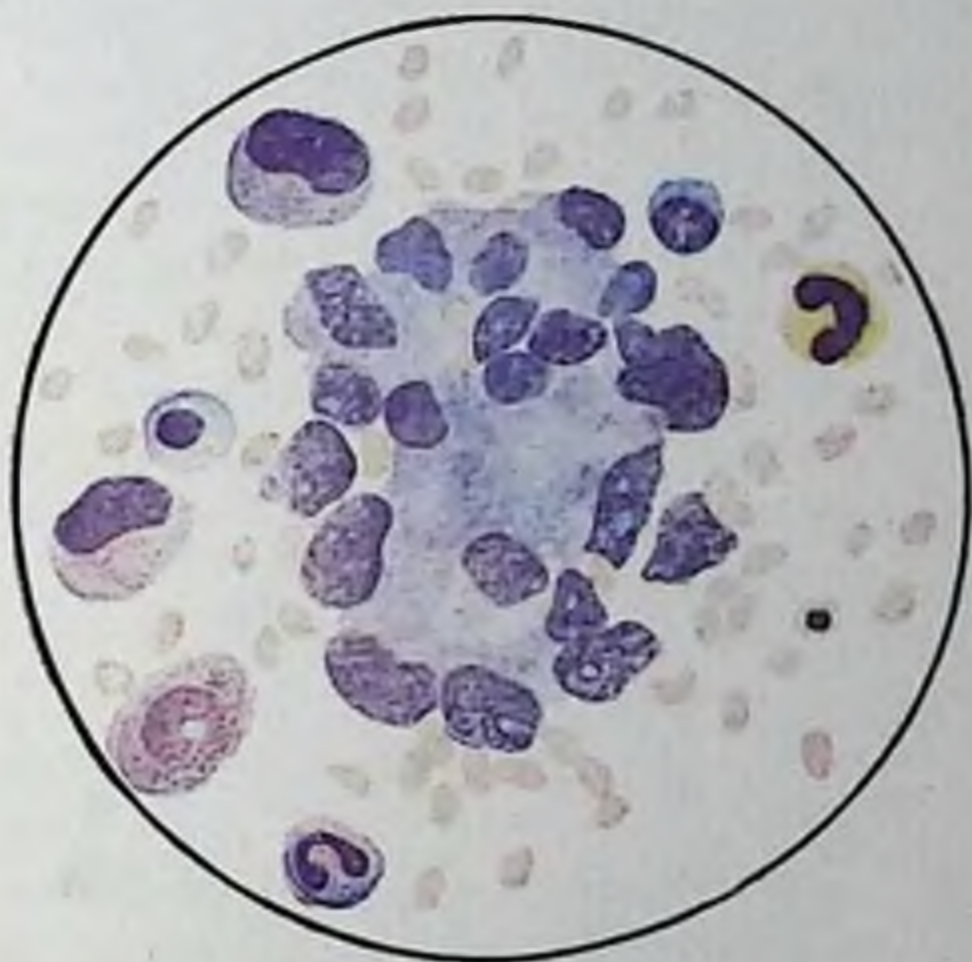


Рис. 63. Остеопластическая карцинома костного мозга.

На сагиттальном разрезе грудина имеет вид сплошной кости.



Рис. 64. Срез грудины при остеопластической форме метастаза рака (микрофото).

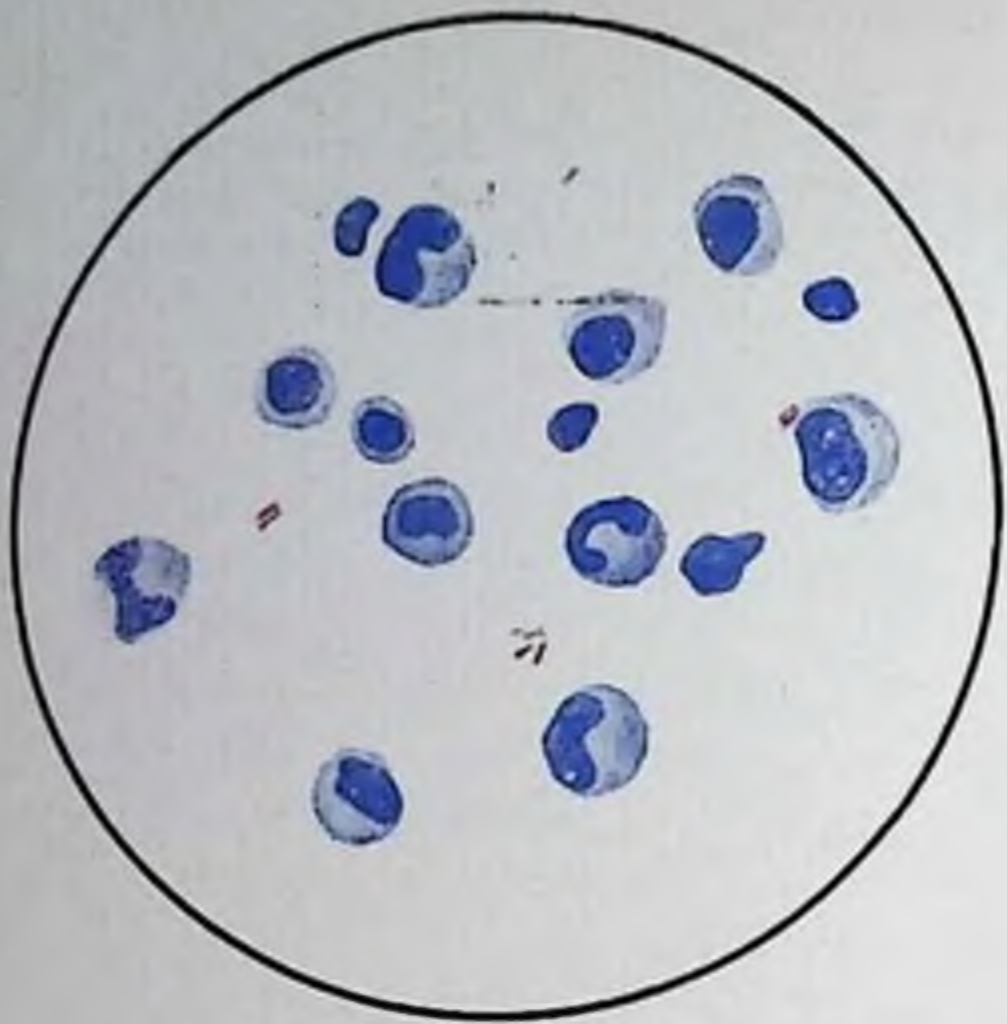


Рис. 65. Туберкулезные нодулы в пунктате костного мозга при остром туберкулезном сепсисе (окраска по Циль—Нильсену).

Рис. 67. Пунктат лимфатического узла при лимфогранулематозе.

Типичная гранулема: в центре—гигантская клетка Березовского—Штернберга, вокруг — полиморфный состав клеток.



Рис. 66. Пунктат лимфатического узла при туберкулезном лимфадените.

Гигантские клетки Лангханса (М. Г. Абрамов).

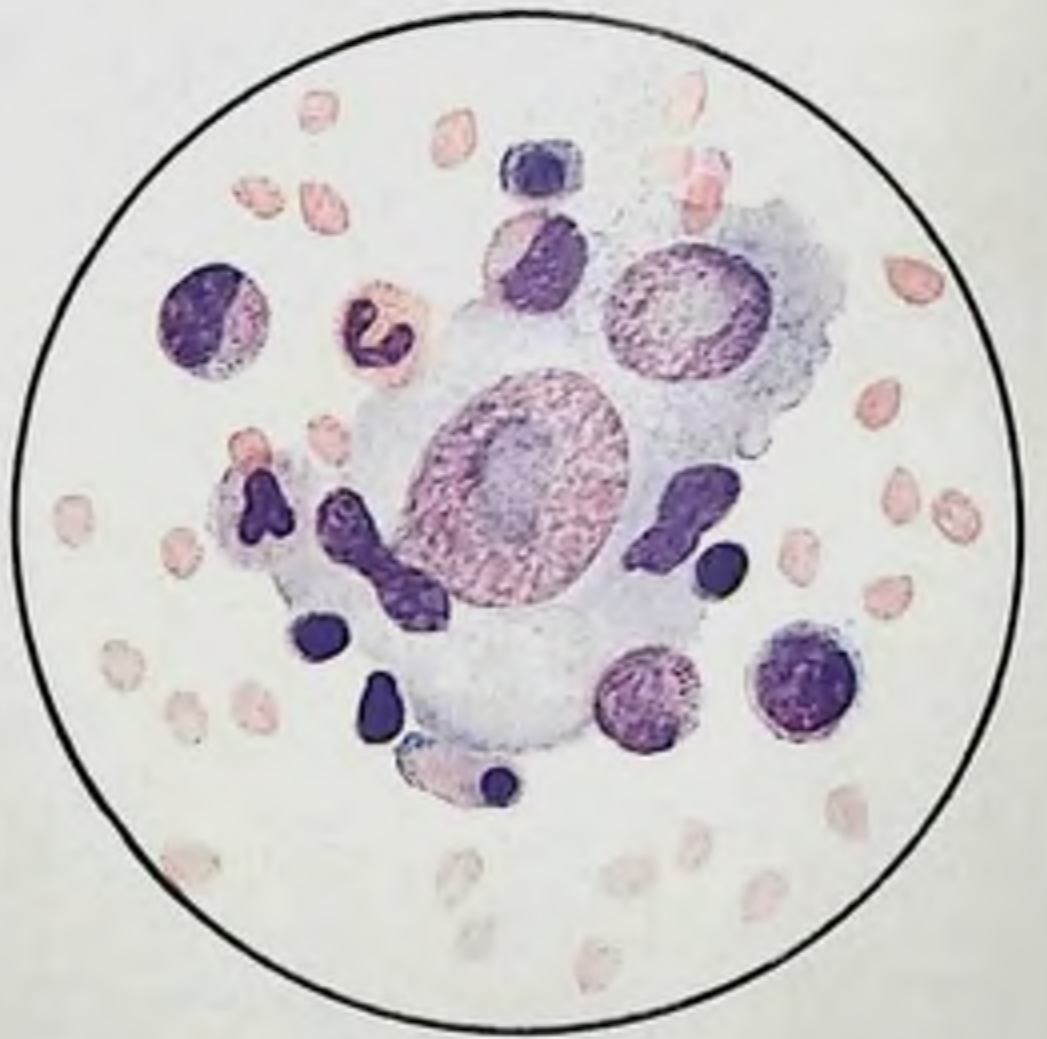
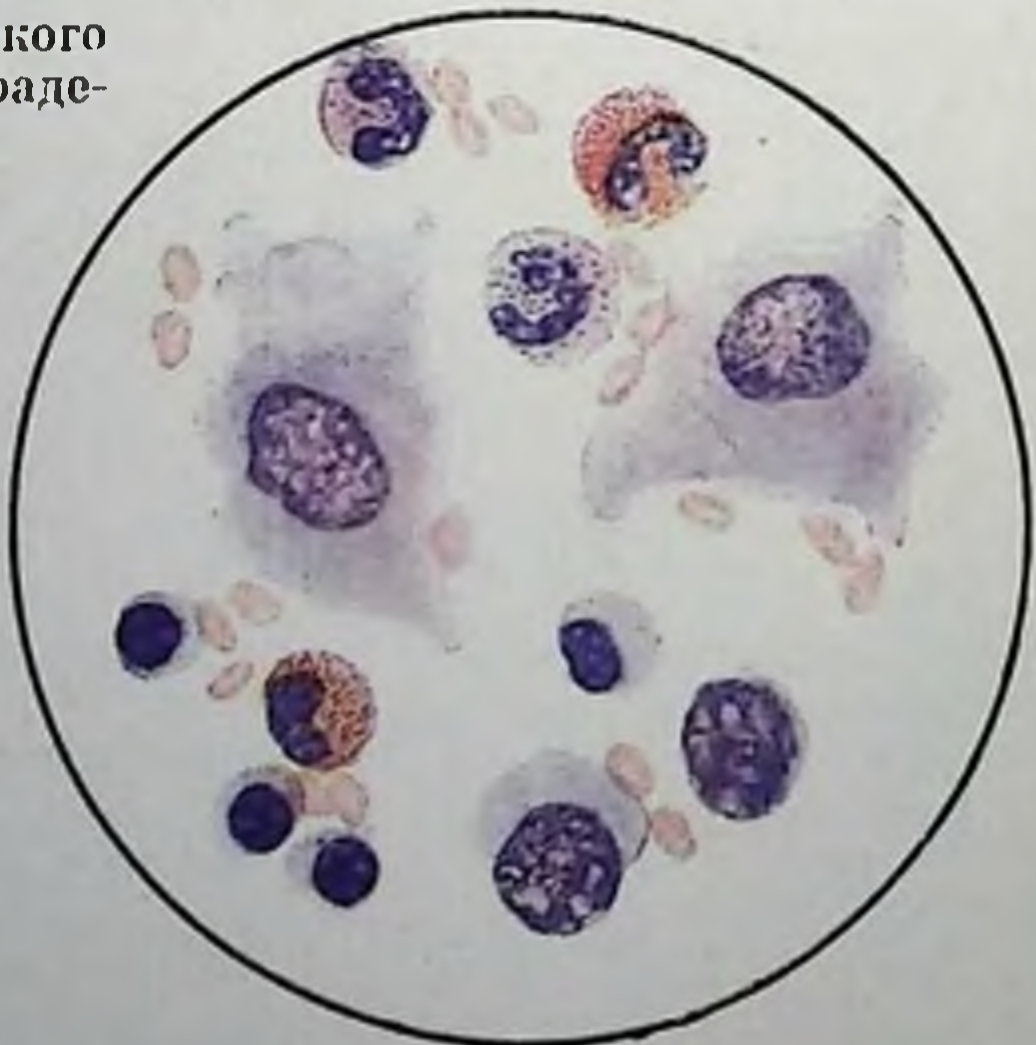


Рис. 68. Пунктат лимфатического узла при туберкулезном лимфогранулематозе.

В поле зрения клетки ретикулоэндотелия при отсутствии типичной гранулемы.



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 селезеночных 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.

К л и н и к а и т е ч е н и е. Клиническое течение заболевания многими авторами подразделяется на три периода: латентный, период кровотечений и период осложнений.

I период — латентный — 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 $38-40^{\circ}$, которая держится от нескольких часов до нескольких дней, а затем температура снижается до нормы или остается 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. Патогномоничным симптомом заболевания является значительное уменьшение размеров селезенки после профузных кровотечений. Последние 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. 53, см. вклейку). 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 вены пищевода часто является ценным рентгенологическим симптомом нарушения спленопортального кровообращения. В связи с склонностью к кровотечениям необходимо оберегать тром-

бофлебитическую 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 тромбофлебитической спленомегалии иногда наблюдаются носовые и маточные кровотечения, кровоточивость десен, что обусловлено повышенной проницаемостью сосудистой стенки.

III — конечный период заболевания характеризуется развитием ряда осложнений. Часто наблюдается асцит, появление которого обуславливается распространением тромбофлебита либо на ствол воротной вены, либо на мезентериальные сосуды с нарушением проницаемости капилляров брюшины в связи с воспалительным процессом. Только в части случаев тромбофлебитической 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. Уринсоном — в 21 из 38 летальных случаев). К другим осложнениям заболевания следует отнести инфаркты кишечника с последующим развитием перитонита и, наконец, присоединение интеркуррентной инфекции, легко возникающей на фоне анемии и истощения.

Постоянным признаком тромбофлебитической 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 и массивные кровопотери, поскольку вне периода кровотечений отмечается лишь легкая степень анемии, несмотря на длительное течение заболевания.

Д и а г н о з тромбофлебитической спленомегалии основывается на наличии спленомегалии, сочетающейся с желудочно-кишечными кровотечениями, после которых селезенка значительно сокращается, варикозного расширения вен пищевода, перитонически повышающейся температуры и цитопенических изменений крови. Методом спленопортографии дополнительно удастся установить место препятствия и определить показания к спленэктомии. 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, спленомегалический или атрофический цирроз печени.

Отличительным признаком тромбофлебитической спленомегалии от язвенной болезни является увеличенная селезенка, а также

наличие лейкопении и тромбоцитопении, в то время как у язвенного больного на высоте кровотечения обычно отмечается лейкоцитоз и тромбоцитоз. Иногда помогают диагностике данные анамнеза и рентгенологического исследования.

На основании отсутствия увеличения печени и нарушений 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 при отрицательных геморрагических тестах, в частности ре-тракции кровяного сгустка.

Прогноз при этом заболевании в большинстве случаев неблагоприятный.

Л е ч е н и е 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. Спленэктомия противопоказана при распространении патологического процесса на воротную вену. В этих случаях рекомендуется наложение спленоренального или портокавального анастомозов. Симптоматическое лечение обычно сводится к борьбе с анемией (трансфузии крови или кровезаменителей, препараты железа) и воспалительным процессом в спленопортальной системе (антибиотики).

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

В основе болезни Гоше лежит системное поражение ретикуло-эндотелиальной ткани, протекающее с нарушением фосфатидного обмена.

К л и н и к а. Заболевание встречается очень редко, преимущественно у женщин, и носит в одной трети случаев семейно-наследственный характер. У большинства больных первые признаки заболевания появляются в раннем детском возрасте.

Ведущими клиническими симптомами являются: увеличение селезенки, достигающей подчас огромных размеров (до 8 кг), охряно-желтая окраска кожных покровов, зависящая от отложений в коже меланина, иногда различные геморрагические проявления (носовые кровотечения, геморрагии на коже и пр.). При рентгенологическом исследовании костного скелета в отдельных случаях обнаруживают остеопороз, особенно в нижней трети бедер. Со стороны крови отмечаются гипохромная анемия, лейкопения и тромбоцитопения, а также повышение содержания холестерина.

Болезнь Гоше протекает обычно под приоритетом спленомегалического цирроза печени (синдрома Банти) и реже — тромбофле-

бритической спленомегалии или болезни Верльгофа. Окончательный диагноз может быть поставлен только на основании пункции грудной или селезенки. Изучение клеточного состава пунктатов костного мозга или селезенки выявляет клетки Гоше — основной морфологический субстрат болезни (рис. 54). Последние сравнительно больших размеров (в среднем 20—45 μ), имеют одно, реже два, небольших, округлых, эксцентрически расположенных ядра, грубой структуры. Цитоплазма широкая, светло-голубая, ячеистослоистого рисунка, в ячейках содержится особый липоид — керанин (рис. 55, см. вклейку).

Клетки Гоше обнаруживаются в костномозговом пунктате в единичном числе и реже — небольшими скоплениями. В пунктате селезенки количество их большое.

В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Б-ной М., 23 лет, поступил в терапевтическую клинику 1/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 нет. 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 6 ребра, а нижний край выступает из подреберья на 8 см. Температура все время нормальная.

Анализ крови: Нв — 63%, эр. — 3 840 000, цв. показ. — 0,8, лейкоц. — 2800, э. — 2%, п. — 7%, с. — 55%, лимф. — 32%, мон. — 4%, тромб. — 46 080.

Билпробин крови (по Бакальчуку) — 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. 56, см. вклейку).

9/I 1954 г. произведена спленэктомия.

При гистологическом исследовании удаленной селезенки обнаружено в пульпе ее 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 выписан в удовлетворительном состоянии.

По течению выделяют два периода болезни Гоше — острый и хронический. Первый наблюдается в раннем детском возрасте. Хроническая форма более поздняя, развивается постепенно в течение 20—30 лет.

Прогноз заболевания в обоих случаях неблагоприятный.

Лечение консервативное (мышьяк, железо, печеночные препараты, рентгенооблучение селезенки и костей). В случаях выраженной спленомегалии, гиперспленизма и костных поражений показана спленэктомия.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТОЛКОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА КРОВИ

Общеклиническое исследование крови включает значительное число самых разнообразных показателей, которые объединяются в так называемой гемограмме. Сюда 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 (его формой, окраской хроматина), упростив сложное учение Арнета, связывающее возраст нейтрофилов со степенью сегментации ядра. Однако в учении Шиллинга имеются серьезные методические недостатки. Он придавал решающее значение ядерным сдвигам нейтрофилов, не считаясь с дегенеративными изменениями 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 соотношение между собой основных групп лейкоцитов, но и абсолютное содержание каждой из них в отдельности в 1 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. Позволим себе подтвердить это несколькими примерами.

Шиллинг считал, что лимфоцитоз является благоприятным симптомом заболевания, указывающим 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 с эозинопенией, то отношение к нему должно быть более осторожным, так как он может быть в самом разгаре тяжелой инфекции, в частности, при брюшном тифе или во время приступа малярии (Н. Н. Бобров). Точно также 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 рассматривался Шиллингом как показатель защитной реакции ретикулогистоцитарной системы, однако появление его при таких заболеваниях, как затяжной септический эндокардит и сыпной тиф, является неблагоприятным признаком. Следовательно, единственным правильным методом оценки картины крови является комплексный метод, 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 гранул; 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 говорить только о приближенном отражении гемограммой специфического 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 вплоть до исчезновения из периферической крови эозинофилов. 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 имеется 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 мiliary туберкулезе и др., 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 лейконейтропенией, и лимфопения, а вне приступов — относительный лимфоцитоз и моноцитоз.

Л.	Б.	Э.	Ю.	П.	С.	Лимф.	Мон.
<i>Во время приступа</i>							
3 200	0	1	0	17	40	40	2
<i>Вне приступа</i>							
4 400	0	2	0	2	42	42	12

5. *Моноцитарно-лимфоцитарный тип* встречается при инфекционном мононуклеозе, малосимптомном инфекционном лимфоцитозе и ряде капельных инфекций (коклюш, краснуха и др.). Характеризуется гиперлейкоцитозом 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 мм³ 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. Отсюда 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, в особенности, при лейкозах и лейкемоидных 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 и синдроме Фелти.

При воспалительных и гнойно-септических заболеваниях смена лейкоцитоза служит показателем угнетения кроветворения, что в свою очередь является критерием пониженной реактивности организма. Подобное течение воспалительно-гнойного заболевания без лейкоцитоза мы видим у стариков и истощенных лиц.

Лейкопенией сопровождаются также различные заболевания системы крови: острые лейкопенические лейкозы, пернициозная анемия, некоторые спленопатии, протекающие с гиперспленизмом, и, наконец, гипопластические состояния кроветворения, наблюдаемые при хронической интоксикации бензолом, алиментарно-токсической алейкии, лучевой болезни, лекарственных воздействиях (иммунолейкопении) 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, холецисто-ангиохолят, 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 подразделяются 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.

3. Лейкопении перераспределительные, не сопровождающиеся изменением лейкограммы и нарушением лейкопоэза 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. Лейкемоидный сдвиг характеризуется появлением еще более молодых незрелых форм (миелоцитов, промиелоцитов, а иногда и миелобластов), 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 флагом нейтропенической фазы угнетения. Исключением являются различного рода интоксикации (при сальмонеллезах, токсической дизентерии, остром перитоните, уремии 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 $\frac{M+Ю+П}{C}$ 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, 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 перипартериите, дерматомиозите.)

4. При лекарственных гиперэозинофилиях (антибиотики, сульфаниламидные и печеночные препараты, АКТГ и др.).

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 является предвестником выздоровления. Сочетание гиперэозинофилии с лимфопенией и значительным ядерным сдвигом 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 симптомом. Относительный лимфоцитоз при нейтропенических инфекциях

(брюшном тифе, вирусном гриппе, кори и др.) является симптомом нормального течения инфекции и указывает на отсутствие в данный момент осложнений (менингита, пневмонии, перитонита и др.), при появлении которых лимфоцитоз сменяется лимфопенией. Лимфоцитоз при агранулоцитозе или при 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, в особенности при отклонениях от нормы общего количества лейкоцитов. Так, например, 60% лимфоцитов при общем количестве лейкоцитов — 2000 составляет 1200 в 1 мм³, а те же 60% при 12 000 лейкоцитов равны 7 200. Если в первом случае картина крови характерна для агранулоцитоза, то во втором — абсолютный лимфоцитоз свидетельствует о раздражении лимфаденоидной ткани, что наблюдается, например, при лимфатической лейкомоидной реакции или хроническом лимфолейкозе.

Лимфоцитоз встречается также при некоторых эндокринопатиях (тиреотоксикозе, микседеме, аддисоновой болезни, гипофункции 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, при 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, 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.

Количество моноцитов может быть увеличено при злокачественных опухолях, лимфогранулематозе, при гепато-ленальном синдроме Банти, эндокардитах, в особенности при затяжном септическом эндокардите. В последнем случае моноциты двойного

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. Особенно важное диагностическое значение приобретает базофилия при хроническом миелолейкозе (эозинофильно-базофильная ассоциация), где 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 кариопикноз), повышенный лейколиз и т. п.

Каково клиническое значение дегенеративных изменений в клетках?

Во-первых, эти изменения (особенно токсическая зернистость) являются более 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, от туберкулеза легких, обычно не дающего выраженной токсической зернистости, и 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 связывает 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 нет. 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 к моменту кризиса, а не в первые дни болезни, когда интоксикация наиболее выражена. При брюшном тифе высокое число нейтрофилов с патологической зернистостью наблюдается лишь на третьей неделе и т. д. 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 последующего высвобождения 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. 57, см. вклейку).

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 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 общию с лейкозом гематологические признаки, а вторая часть («оидные») говорит лишь о внешнем сходстве с лейкозами.

Лейкемоидные реакции являются отражением своеобразной реакции организма при самых различных заболеваниях. Лишь в исключительных случаях развитие их связано со спецификой возбудителя (инфекционный мононуклеоз, малосимптомный инфекционный лимфоцитоз).

Существует 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, уремиическая и печеночная комы); 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 хронического миелолейкоза; как правило, незначительная степень анемии, столь типичная для острого лейкоза; 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), при туберкулезе, инфекционном мононуклеозе и малосимптомном инфекционном лимфоцитозе. В клинике нередко возникают затруднения при дифференциации лимфатических реакций, с одной стороны, от хронического лимфолейкоза, а с другой — от острого микрогемобластоза. Эти вопросы нами освещены 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 про-

цессах (хроническом миелолейкозе, полицитемии, остеомиелосклерозе), геморрагической тромбоцитемии, при 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) заболевания 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: гепато-лиенальный 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 проявлениях 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 считалось, 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 оседать. Исследованиями последующего периода времени установлено, что соединение белковых частиц с эритроцитами объясняется не силами электростатического взаимодействия, 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 γ -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, наконец, при обильной белковой пище и резкой перемене пищевого режима.

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 (что наблюдается 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 дистрофия, истощающие болезни в терминальном периоде).

2. Увеличение содержания в крови 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. Бурчпский. Он рассматривает кровь как

сложную дисперсную среду, в которой различные вещества (белки плазмы, соли и некоторые органические соединения) находятся в сложном взаимодействии как между собою, так и с эритроцитами. Отсюда 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 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 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 гипопротемия с преобладанием низкомолекулярных альбуминов, вследствие чего РОЭ замедлена. В связи с этим присоединение воспалительного процесса (пневмония, туберкулез, перитонит и др.) обычно не отражаются 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 услугу 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, но и 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 (в 6000—8000) далеко не охватывает возможных пределов их физиологических колебаний, которые должны быть приняты за 5000—9000.

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 рекомен-

дуются пользоваться количественным подсчетом эозинофилов в счетной камере (метод Дунгера). Равным 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 отмечается в начале и в конце мазка. Во избежание ошибки при подсчете лейкоцитов, связанной с указанной неравномерностью, принято подсчитывать четыре краевых квадрата по способу меандра¹ в четырех различных местах мазка (в начале и 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 насасыванием 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 уско-

¹ По названию исторической реки Меандр в Малой Азии, текущей змеегообразно.

ренцию, 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°.

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.

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПУНКТАТОВ КОСТНОГО МОЗГА И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Объем полученных фактических данных 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 в иммунологических процессах организма, дало повод использовать его не только для цитологических исследований, но и для изучения сложных обменных функций. В настоящее время широко применяются в диагностике методы паразитологических и бактериологических исследований пунктатов костного мозга при ряде паразитарных и инфекционных заболеваний. Роль костного мозга в метаболизме железа дала основание для применения стеральной пункции с целью цитохимической диагностики гемохроматоза (рис. 58, 59, 60, см. вклейку).

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, в силу стертости клинических признаков, в большинстве случаев прижизненно не диагностировались. Это касается микрорегенеративного варианта острого лейкопенического лейкоза, симулирующего агранулоцитоз, а также эритромиелоза, при дифференциации его с метастазами рака в костный мозг, и, в особенности, — с острой гемолитической анемией, обусловленной преимущественно внутрисосудистым гемолизом. В отличие от последней 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 резко и нет той степени «омоложения» костного мозга, как при острых лейкозах.

Особую диагностическую ценность приобретает исследование стерильного пунктата при алейкемическом лимфолейкозе, когда одно только наличие увеличенных лимфатических узлов, без соответствующих изменений периферической крови, не дает возможности дифференцировать данное заболевание от лимфогранулематоза, лимфо(ретикуло)-саркоматоза, туберкулезного лимфаденита и др.

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 внутригрудной 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 в этих случаях отмечается более стертая эмбрионализация костного мозга с наличием в нем метастазов злокачественной опухоли (см. рис. 10) или в сочетании с гемоцитобластной 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 стерильного пунктата устанавли-

вает определенную закономерность в развитии гипопластического состояния кроветворения, что дало возможность говорить 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 в силу короткого течения и быстрой 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 здесь возможна начальная эритробластическая гиперплазия (последняя форма до недавнего времени неправильно трактовалась как «ахрестическая» пернициозная анемия);

IV — парциальная мегакарипоцитопения (или мегакарипоцитоз), 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-слоистую структуру — клетки Гоше (см. рис. 55, 56).

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 протоплазмой (см. рис. 45). 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. 61, 62). Наряду с этим в литературе описан симптом ракового остеосклероза грудной, наблюдаемый при остеопластической форме метастазов рака (Г. А. Даштаянц). В этих случаях при пункции костного мозга отмечается затруднение проникновения иглы в костную ткань (рис. 63, 64, см. вклейку), а пунктат отличается скудным содержанием атипических клеток.

При эозинофильной гранулеме костей (болезнь Таратынова) в пунктате костного мозга (очаге поражения) обнаруживают ретикуло-эндотелиальные клетки и эозинофилы.

Цитологическое исследование костного мозга дает возможность различать 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 дало возможность вскрыть закономерности его функциональной деятельности.

При применении новейших методик (парциальные миелограммы, 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 совершенно определено установлено, что картина периферической крови не является зеркальным отображением функционального состояния кроветворного аппарата. Она зависит: 1) непосредственно от процессов деления и созревания клеточных элементов; 2) деятельности костномозгового барьера и аппарата, регулирующего поступление костномозговых элементов в кровяное русло (фазы вымывания); 3) от потребности периферии; 4) развития экстрамедуллярного гематопоэза.

При симптоматических изменениях крови (например, при различных инфекционных заболеваниях) миелограмма выявляет определенную закономерность реакций костного мозга соответственно фазам течения инфекционного процесса. Изучение стерильного пунктата дало возможность 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 действительно 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 ИССЛЕДОВАНИЯ ПУНКТАТОВ КОСТНОГО МОЗГА

Особенности сосудистой сети костного мозга, способствующие замедленному току крови и благодаря этому задержке различных микроорганизмов, циркулирующих в крови, богатство ретикуло-эндотелиальными элементами, фагоцитирующими 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 стерильной пункции стала возможным ранняя паразитологическая диагностика висцерального лейшманиоза, впервые предложенная И. А. Кассирским в 1931 г. Этим методом удается диагностировать лейшманиоз в 95—100% случаев (5% случаев, остающихся иногда недиагностированными, по-видимому, следует относить за счет избирательного поражения лейшманиями других звеньев ретикуло-эндотелиального аппарата). Быстроту и легкость поисков лейшманий в стерильном пунктате И. А. Кассирский сравнивает с таковой при исследовании малярийных плазмодий в толстой капле. Лейшмании обычно находятся 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 относится отрицательно к диагностическим преимуществам стернального пунктата при малярии по следующим соображениям: 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 их морфологических особенностей; в-третьих, в большей части опубликованных сообщений за малярийные плазмодии, как оказалось, ошибочно принимались 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 в костном мозгу, то из этих двух методов следует предпочесть как более простой и безобидный анализ толстой капли.

Костномозговая пункция в настоящее время используется в целях бактериологической диагностики различных заболеваний, сопровождающихся бактериемией. Полученный пунктат костного мозга подвергается бактериоскопическому исследованию и посеву на питательные среды. На основании этого метода зачастую 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. 65, см. вклейку).

Проведенные Ш. Х. Ходжаевым одновременные посевы периферической крови и пунктата костного мозга у больных бруцеллезом показали преимущество миелокультуры перед посевами крови, причем автором были получены положительные миелокультуры не только в остром периоде бруцеллеза, но и при затяжных и латентных формах его, где посевы крови обычно дают отрицательный результат.

Наиболее широко в диагностике применяется бактериологическое исследование костномозгового пунктата при брюшном тифе.

Поводом для исследования миелокультуры 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. 4 сравнительная частота выделения возбудителя брюшного тифа при одновременных посевах крови

п 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 4

Авторы	Число исследуемых больных	% положительных посевов	
		гемокультура	миелокультура
Ицкович И. Д.	47	49	90
Русалимчик И. Я.	135	37	59
Юрлова А. П.	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

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 имеет место 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 эпителиоидных и гигантских клеток Лангханса. Первые — обыч-

но вытянутой формы с овальным ядром, в котором неясно контурируется ядрышко. Клетки Лангханса больших размеров (иногда 120—150 μ в диаметре), с неясными контурами и серо-голубой цитоплазмой, по периферии которой кольцеобразно расположено большое число ядер (рис. 66, см. вклейку).

В стадии казеозного 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 ранее, 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 надо проводить сначала под малым увеличением.

В настоящее время установлены различные цитологические варианты лимфогранулематоза:

I вариант — классический — с наличием гигантских клеток, эозинофилов и клеточного полиморфизма (рис. 67, см. вклейку).

II вариант — диффузная гиперплазия лимфаденоидной ткани с пролиферацией ретикулярных клеток (напоминает первую гиперпластическую стадию лимфогранулематоза, рис. 68, см. вклейку).

III вариант — отличается от предыдущего более значительной пролиферацией ретикулярных клеток.

При IV варианте 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.

И, наконец, VI вариант — 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 по своему строению. Ядро их имеет мелкопетлистую структуру, окаймлено узким ободком голубой цитоплазмы и содержит большое количество нуклеол. При мелкоклеточной саркоме клеточные элементы соответствуют размерам обычных лимфоцитов, что крайне затрудняет дифференциальную диагностику между лимфосаркомой и лимфолейкозом.

Клеточный состав при ретикулосаркоме представлен ретикулярными элементами различной величины, форм и морфологии, напоминающими лимфоидно-ретикулярные клетки или моноциты. 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 лимфоузле 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 неизмененной 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 отпечатков (Н. И. Никитина), последний имеет явное преимущество в смысле более точного отражения патологического процесса в цитограмме.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТЕРНАЛЬНОЙ 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. Так, например, пункция селезенки, представляя ценный и подчас единственный метод диагностики туберкулезной спленомегалии, раннего амилоидоза внутренних органов, злокачественных опухолей различных органов левого подреберья, селезеночной формы лимфогранулематоза, алейкемической формы лейкоза и болезни Гоше; в то же время имеет лишь вспомогательное значение при спленомегалическом циррозе печени, тромбозе селезеночной вены, гемолитической желтухе, полицитемии и др. (Н. А. Шмелев, О. С. Сергель).

Широкие диагностические возможности стеральной пункции при заболеваниях собственно кроветворного аппарата значительно суживаются при спленопатиях, лимфогранулематозе и пр.

Пункция лимфатических узлов является решающим методом цитологической диагностики большинства заболеваний лимфатического аппарата (особенно в сочетании с биопсией).

Поэтому 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, пиофекционный мононуклеоз и др.) возникающие цитологические сомнения разрешаются при дополнительном исследовании костного мозга. При наличии показаний к пункции селезенки последней следует предпослать стеральную пункцию, так как нередко диагноз решается уже на основании миелограммы, предотвращая необходимость последующей, более сложной, пункции.

ции селезенки. Только в отдельных случаях оправдано применение последней, как дополнение к внутригрудной пункции. Обоснованием этому служат следующие доводы. Во-первых, костный мозг является главным органом кроветворения, в силу 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 в межклеточном обмене организма, имеют одинаковые особенности сосудистой сети), в силу 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 выполняема и менее опасна.

Наряду с широкими перспективами диагностического применения стеральной пункции, в настоящее время существенное значение придают 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 в особенности касается элементов мегакариоцитарного аппарата и ретикуло-эндотелиальной стромы, показатели которых в миелограмме обычно занижены (Л. М. Мачульский и др.). Отсюда возможны диагностические затруднения, например, дифференция начальных форм хронического миелолейкоза и лейкомоидной 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 мм³), то сложнее обстоит вопрос с учетом влияний, связанных с гидромеханическими особенностями аспирации и неоднородностью исследуемой ткани. Поэтому правильная оценка цитоморфологического состояния костного мозга возможна при соблюдении следующих условий: 1) подсчета в пунктате общего количества миелокариоцитов; 2) изучения 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 клиникой в целом.

В последнее время в гематологической практике применяется трепанобиопсия подвздошной кости, разработанная М. Г. Абрамовым и явившаяся существенным дополнением к стерильной пункции. Методика ее заключается в извлечении кусочков костномозговой ткани с помощью специальной иглы-троакара. Из полученного трепаната готовятся гистологические препараты, позволяющие изучить гистоморфологию костного мозга. Благодаря трепанобиопсии стала возможной прижизненная диагностика таких заболеваний, при которых пункционный метод оказался несостоятельным. Это касается, главным образом, псевдоапластической формы острого лейкоза, остеомиелосклероза, алейкемической формы ретикулеза, эритремии и других заболеваний.

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. acidi nicotiniци 1%—1 ml
D. t. d. N 10 in amp.
S. По 1 мл подкожно.
- Rp.* Acidi folici 0,02
Sacchari 0,2
M. f. p. 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.* Camponi 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.* Dorani 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.* Pentoxyli 0,2
D. t. d. N 20 in capsul. 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.* Sarcocollini 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. thioprophosphamidi 0,01
D. t. d. N 6
S. Содержимое флакона — таблетку растворить в 4 мл дистиллированной воды, вводить внутримышечно 1 раз в день через день.
- Rp.* Vicasoli 0,015
D. t. d. N 12 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—3 мл внутримышечно 1—2 раза в день.
- Rp.* Sol. Vitamini B₁₂ 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.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Абрамов М. Г.* Клиническая цитология. М., Медгиз, 1962.
- Алексеев Г. А.* Анемии (патогенез, клиника и лечение). М., 1953.
- Алмазов В. А. и Рябов С. И.* Методы функционального исследования системы крови. Л., 1963.
- Аринкин М. И.* Ретикуло-эндотелиальная система при заболеваниях крови и кроветворных органов. Л., 1946.
- Атаханов Э. И.* К патогенезу важнейших заболеваний кроветворной системы. Ташкент, 1952.
- Бергольц В. М.* О вирусной этиологии лейкозов человека. М., 1960.
- Булкина И. Г.* Микелокультура как диагностический метод при тифопаратифозных заболеваниях. М., Медгиз, 1947.
- Бурчинский Г. И.* Реакция оседания эритроцитов. Изд. 3. Киев, 1962.
- Владос Х. Х. и Дульцин М. С.* Лечение анемий. М., 1943.
- Вышегородцева В. Д.* Заболевания системы крови. Клинические лекции. Л., 1963.
- Гольдберг Д. И.* Очерки гематологии. Томск, 1952.
- Гольдберг Д. И. и Гольдберг Е. Д.* Справочник по гематологии. Томск, 1961.
- Григорова О. П.* Роль моноцитарной системы в реактивности организма. М., Медгиз, 1958.
- Гриншпун Л. Д.* Больше эозинофилии крови и их клинико-диагностическое значение. М., 1962.
- Гроздов Д. М., Пацора М. Д.* Хирургия заболеваний системы крови. М., 1962.
- Давыдовский И. В.* Патологическая анатомия и патогенез болезней человека, т. 2, М., Медгиз, 1958.
- Довгялло Г. Х.* Злокачественное малокровие. Минск, 1951.
- Доссе Ж.* Иммуногематология. Перев. с франц. М., 1959.
- Дульцин М. С., Чернцева Т. А., Эйдинова М. Б.* Витамин В₁₂ и его клиническое применение. М., 1956.
- Дыгин В. П.* Аутоиммунные заболевания системы крови. Л., 1964.
- 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. Свердловск, 1959.
- Кассирский И. А.* Лейкемоидные реакции. М., 1951.
- Кассирский И. А. и Алексеев Г. А.* Клиническая гематология. Изд. 3. М., 1962.
- Коган Г. И. и Бобров Н. Н.* Клиническое толкование лабораторного анализа крови. М., 1949.
- Коровников А. Ф.* Главнейшие клинико-лабораторные синдромы. М., 1940.
- Крашенинникова Е. И.* Лимфоидные картины крови и лимфатические реакции. М., 1953.
- Кудряшов Б. А.* Проблемы свертывания крови и тромбообразования. М., 1960.

- Курдыбайло Ф. В. Лимфогранулематоз. Л., Медгиз, 1961.
- Лавский Г. К. Эритремия. М., 1959.
- Лазарев Н. В. Лекции по фармакологии системы крови. Л., 1960.
- Лернер И. П., Брусиловский Е. С. Аллергические эозинофильные заболевания. Киев, 1961.
- Лиозина Е. М. Анемии беременности. Киев, 1953.
- Лясс М. А. Агранулоцитозы. Витебск, 1940.
- Маринеску Г. Острый инфекционный лимфоцитоз и инфекционный мононуклеоз. Бухарест, 1961.
- Мачабели М. С. Система свертывания крови. Тбилиси, 1960.
- Менделеев И. М. Очерки клинической гематологии. Петрозаводск, 1961.
- Милевская Ю. Л. Витамины В₁₂ и его значение в патогенезе и лечении пернициозной анемии. М., 1960.
- Насонова В. А. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейн—Геноха). М., Медгиз, 1959.
- Раушенбах М. О. Экспериментальные исследования лейкозов. М., 1956.
- Руководство по внутренним болезням, под ред. Багдасарова А. А., т. 6, М., Медгиз, 1962.
- Тушинский М. Д. и Ярошевский А. Я. Болезни системы крови. М., Медгиз, 1959.
- Фрейфельд Е. И. Гематология. М., 1947.
- Чеботарев Д. Ф. Внутренняя патология в клинике акушерства и гинекологии. Киев, 1960.
- Чепелева М. А. Патология лимфатических узлов (клинико-морфологическое исследование). Киев, 1962.
- Черниговский В. Н. и Ярошевский А. Я. Вопросы нервной регуляции системы крови. М., 1953.
- Шишкин В. П., Мазаев Н. П. Спленопортография. М., 1957.
- Яновский Д. Н. Картина крови и ее клиническое значение. Киев, 1957.
- Яновский Д. Н. Руководство по клинической гематологии. Киев, 1962.
- Яхин Н. Б. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова). Киев, 1957.

СТАТЬИ

- Абрамов М. Г., Хасанова К. А., Гриншпун Л. Д. Клиника, лечение и некоторые вопросы патоморфогенеза и диагностики остеосклеротических миеломыкозов. В сб.: Актуальные вопросы гематологии. М., 1960, 168.
- Алексеев Г. А. Миеломная болезнь (болезнь Рустицкого). Тер. архив, 1949, № 1, 76.
- Алексеев Г. А. Клиника, цитодиагностика и терапия миеломной болезни (болезни Рустицкого). Тер. архив, 1949, № 2, 62.
- Алексеев Г. А. К патогенезу и дифференциальной диагностике гемолитической болезни в связи с показаниями к спленэктомии. Клин. мед., 1949, № 8, 8.
- Алексеев Г. А. К вопросу о патогенезе малокровия при поражении желудочно-кишечного тракта. Клин. мед., 1954, № 11, 15.
- Алексеев Г. А. Вопросы тактики лечения больных острым лейкозом. В сб.: Актуальные вопросы гематологии. М., 1960, 15.
- Алексеев Г. А. и Петров К. Я. Опыт применения сарколизина при миеломной болезни. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 12, 3.
- Алексеев Г. А. и Андреева Н. Е. Современные аспекты диагностики и терапии миеломной болезни. Клин. мед., 1964, № 4, 22.
- Альперин П. М. Клиника гемолитических анемий. Клин. мед., 1951, № 11, 17.
- Андреанова И. Г. Обмен железа в организме. (Обзор литературы). Пробл. гематол. и перелив. крови, 1960, № 12, 3.
- Андреанова И. Г. Железосодержащие препараты для лечения гипохромной анемии различной этиологии. (Обзор литературы). Пробл. гематол. и перелив. крови, 1963, № 7, 3.
- Аринкин М. И. Стерильная пункция и ее функционально-диагностиче-

- ское значение при некоторых заболеваниях крови и кроветворных органов. Клин. мед., 1938, № 8, 941.
- Багдасаров А. А.* и др. Применение трансплантации костного мозга при апластических (гипопластических) анемиях и остром лейкозе. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 2, 3.
- Бейер В. А.* и *Дыгин В. П.* Значение иммуногематологии для современной медицины. Клин. мед., 1962, № 5, 10.
- Бялик В. Л., Баранов В. И., Клейн Э. Г.* и *Шур Б. Ю.* Клинико-анатомические варианты ретикулосаркомы. Врачебное дело, 1954, № 12, 1081.
- Владос Х. Х.* и *Файнштейн Ф. Э.* К вопросу о нормальной миелограмме и гемограмме с позиций унитарной теории кроветворения. Клин. мед., 1952, № 2, 33.
- Гейро С. Б.* Клинико-гематологические варианты и стадии хронического миелоза. Тер. арх., 1955, № 6, 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, 13.
- Горяев Н. К.* Клиника спленопатий. В кн.: Основные достижения современной медицины, т. VI. Харьков, 1939, 110.
- Даштаянц Г. А.* К дифференциальной диагностике агранулоцитоза, алейкии и острого лейкопенического лейкоза. Клин. мед., 1951, № 10, 35.
- Даштаянц Г. А.* К вопросу о взаимоотношении между агранулоцитозом и апластической анемией. Клин. мед., 1953, № 2, 45.
- Даштаянц Г. А.* К патогенезу агранулоцитозов. Тер. арх., 1953, № 3, 58.
- Даштаянц Г. А.* Беременность и изменения картины крови при заболевании кроветворного аппарата. Сов. мед., 1956, № 12, 28.
- Даштаянц Г. А.* К вопросу о механизме действия и сравнительной оценке эффективности пентоксила и нуклеиновокислого натрия. Клин. мед., 1957, № 1 (приложение), 23.
- Даштаянц Г. А.* К диагностике ракового остеосклероза по данным стеральной пункции. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1958, № 2, 35.
- Даштаянц Г. А.* К клинике ретикулезов. В кн.: Научные труды Рязанского медицинского института. Рязань, 1959, 60.
- Даштаянц Г. А.* Некоторые новые данные в клинике внутренних болезней, полученные с помощью стеральной пункции. В сб.: Актуальные вопросы гематологии. М., 1960, 381.
- Демидова А. В.* Некоторые данные об отдаленных результатах лечения эритремии радиоактивным фосфором. В сб.: Актуальные вопросы гематологии. М., 1960, 49.
- Дульцин М. С.* и *Файнштейн Ф. Э.* О своеобразном клиническом варианте гипопластической анемии. Тер. арх., 1958, № 3, 10.
- Дульцин М. С.* Некоторые вопросы лечения лейкозов. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1959, № 11, 3.
- Дульцин М. С.* и *Осеченская Г. В.* «Переходные формы» ретикулозолькозов. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 4, 17.
- Дульцин М. С.* и *Шведский Б. П.* Клиническая классификация геморрагических диатезов. Тер. арх., 1962, № 1, 3.
- Истаманова Т. С.* О геморрагической тромбоцитемии. Клин. мед., 1949, № 7, 78.
- Кампельмазер Я. А.* О тромбофлебитической спленомагалии. Хирургия, 1958, № 1, 79.
- Кассирский И. А.* Клиническое значение стеральной пункции. Клин. мед., 1938, № 2, 163.
- Кассирский И. А.* Актуальные вопросы морфологии и клиники гипопластических состояний кроветворения. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1957, № 5, 11.
- Кассирский И. А.* Актуальные вопросы учения о спленопатиях. Клин. мед., 1959, № 6, 15.
- Кассирский И. А.* Острый эритромиелоз (синдром ди Гульельмо). Пробл. гематол. и перелив. крови, 1959, № 4, 3.

Кассирский И. А. и Демидова А. В. Актуальные вопросы клиники и патоморфологии эритремии. В сб.: Актуальные вопросы гематологии. М., 1960, 32.

Кончаловская Н. М. Некоторые особенности течения гемолитической анемии. Тер. арх., 1953, № 6, 54.

Кост Е. А. Медикаментозно-аллергические агранулоцитозы, геморрагические алейкии и панмиелофтиз. Клин. мед., 1952, № 12, 31.

Крастина Э. М. Лейкемия и беременность. Акуш. и гинекол., 1937, № 7, 29.

Краевский Н. А. и Неменова Н. М. К патологической анатомии хронического миело- и лимфолейкоза. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 8, 3.

Кудряшов Б. А. Современное состояние учения об антисвертывающей системе крови. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1962, № 12, 3.

Лорие Ю. И. Лечение приобретенных гемолитических анемий. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1958, № 1, 3.

Лорие Ю. И., Кукель А. С. и Умнова М. А. Ближайшие и отдаленные результаты лечения хронических гемолитических анемий. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1960, № 1, 40.

Лорие Ю. И. Классификация гемолитических анемий. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1962, № 9, 3.

Лорие Ю. И. и Данилова Л. А. Клинико-анатомические параллели при болезни Маркиафава-Микели. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1964, № 4, 3.

Листенгартен Г. А. Современные взгляды на эритромиелоз — синдром ди Гульельмо. (Обзор литературы). Пробл. гематол. и перелив. крови, 1962, № 2, 28.

Мясников А. Л. Агранулоцитоз, алейкия и агемобластоз. Некоторые проблемы внутренней медицины. Новосибирск, 1936, 3.

Назаретян Е. Л. Клиника гемолитической болезни от охлаждения. Сов. мед., 1951, № 7, 22.

Невяровский С. Современные взгляды на патогенез, лечение и профилактику гемофилии и родственных геморрагических диатезов. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 9, 5.

Осеченская Г. В. Клиническая дифференциация ретикулезов. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1956, № 4, 6.

Осеченская Г. В. и Хохлова М. П. К диагностике алейкемического ретикулеза. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1958, № 2, 19.

Осеченская Г. В. Алейкемический ретикулез. Клин. мед., 1960, № 7, 117.

Подрабинек П. А. Современные представления о механизме РОЭ. Успехи соврем. биологии, т. XVIII, вып. 1 (4), 1949.

Поленко В. К. О природе и клинико-анатомической характеристике лимфогранулематоза. Клин. мед., 1958, № 7, 31.

Рабинович С. И. Отдаленные результаты спленэктомии при болезни Верльгофа. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1957, № 2, 24.

Файнштейн Ф. Э. Некоторые вопросы клиники и терапии апластических и гипопластических анемий. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1956, № 5, 20.

Файнштейн Ф. Э. О лечении апластических и гипопластических анемий. Воен. мед. журнал, 1957, № 11, 31.

Файнштейн Ф. Э. Классификация апластических и гипопластических анемий. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1959, № 7, 3.

Хохлова М. П. Острый лейкоз, его течение и особенности при современных методах лечения. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1961, № 4, 3.

Шерман С. И., Кузьмин Д. С., Розанова Л. М., Киселева А. Н., Поверго Н. С., Вакуленко А. Д. Сравнительная оценка эффективности некоторых методов лечения хронических лейкозов (рентгеновы лучи, радиоактивный фосфор, уретан, амбихин, мышьяк, милеран). Пробл. гематол. и перелив. крови. Сообщение 1—1957, № 1, 28. Сообщение 2 и 3—1958, № 2, 26. Сообщение 4—1959, № 1, 17. Сообщение 5—1959, № 1, 28.

Шмелев Н. А. Цитологическая диагностика спленопатий. Клин. мед., 1949, № 4, 3.

- Штерн Р. Д.* К проблеме ретикулезов. Архив патологии, 1960, № 10, 3.
- Яновский Д. Н.* О сочетании беременности с лейкозами и болезнью Верльгофа. Клип. мед., 1958, № 7, 46.
- 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.
- Dameshek W., Welch G. S.* Hypersplenism and surgery. of the spleen. New-York, 1954.
- Dameshek W. a. Gunz F.* Leukemia. New-York, 1958.
- 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.
- Leitner J.* Die intravitale Knochenmarksuntersuchung. Basel, 1945.
- Moeschlin S.* Die Auto-Immunerkrankungen. Acta Hämatol., 1957, Bd 18, Nr 1, S. 13.
- Perlick E.* Hamorrhagische Diathesen. Leipzig, 1962.
- Revol L., Bel A.* Les anémies hypochromes de l'adulte, problèmes étiologiques et thérapeutiques. Rev. prat., 1959, t. 9, No. 14, p. 1531.
- Rohr K.* Das menschliche Knochenmark. Stuttgart, 1949.
- Whitby a. Britton.* Disorders of the blood. London, 1953.
- Wintrobe M. M.* Clinical hematology. Philadelphia, 1947.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Введение	5

ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Костный мозг как основной орган кроветворения	7
Развитие и морфология клеток крови	9
Морфология кровяных клеток	12
Краткие сведения о морфофизиологии кровяных элементов	15
Ретикуло-эндотелиальная система	19
Учение о свертывающей системе крови	22
Краткие сведения по иммуногематологии	27
Методика исследования больных с заболеваниями системы крови	30
Нормативы основных гематологических показателей	36

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анемии	39
Классификация и общая симптоматология анемических состояний	39
Постгеморрагические анемии	45
Железодефицитные анемии	47
В ₁₂ (фоллево)-дефицитные анемии	53
Пернициозные анемии известной этиологии	59
Гипопластические анемии	66
Гемолитические анемии	70
Гипопластические состояния кроветворения	79
Агранулоцитоз и геморрагическая алейкия	79
Алиментарно-токсическая алейкия (септическая ангина)	91
Лейкозы	92
Этиология и патогенез лейкозов	92
Классификация лейкозов	95
Острый лейкоз	97
Хронические лейкозы	114
Миелофиброз и остеомиелосклероз	127
Эритремия (Полицитемия, болезнь Вакса)	132
Ретикулезы	137
Лимфогранулематоз	138
Лимфо(ретикуло)-саркоматоз	146
Болезнь Брилля-Симмерса, или фолликулярная лимфома	148
Миеломная болезнь (Болезнь Рустидского—Калера)	149
Макроглобулиновый лимфоретикулез (болезнь Вальденстрема)	156
Инфекционный мононуклеоз	157

Геморрагические диатезы	161
Классификация геморрагических диатезов	161
Гемофилия	162
Гемофилозные состояния	165
Гипо- или афибриногенемия	166
Геморрагический диатез, обусловленный избытком факторов, препятствующих свертыванию крови	166
Болезнь Верльгофа	168
Атипичные варианты болезни Верльгофа	178
Геморрагическая тромбоцитемия	181
Геморрагический васкулит	181
Геморрагический ангиоматоз (болезнь Раудю—Ослера)	186
Спленопатии	187
Болезнь Банти	189
Тромбофлебитическая спленомегалия	192
Болезнь Гоше	195
Клиническое толкование лабораторного анализа крови	197
Клиническое толкование отдельных показателей лейкограммы	200
Клиническая оценка количественных изменений кровяных пластинок	208
Реакция оседания эритроцитов (РОЭ)	209
Значение методических условий лабораторного анализа в клинической оценке гемограммы	212
Цитологическое исследование пунктатов костного мозга и лимфатических узлов	214
Клиническое толкование миеелограммы	214
Диагностическое значение паразитологического и бактериологического исследования пунктатов костного мозга	218
Цитологическое исследование пунктатов лимфатических узлов	220
Клиническое значение стерильной пункции в комплексе различных методов цитодиагностики	223
Приложение (рецепты)	226
Рекомендуемая литература	228

Даштаяц Гайк Адетнакович
КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ
краткое руководство для врачей

Редактор *М. Г. Абрамов*
Корректора *Н. К. Сопиженко, В. И. Чиненкова*

Техредактор *Е. Г. Сергеев*
Художник *Ю. Я. Пащенко*

БФ 06855. Заказ. № 260. Тираж 9500. Подписано к печати 25/III 1965 г. Учетно-издательских листов 16.17. Бумага 60×90^{1/16}, бумажных 7.81, физ. печ. лист. 14.75+7 цв. вклеек+1 черн. вклейка—15.625 (условн. печ. лист. 15.625). Цена 1 руб. 13 коп. Т. П. 1965 г., № 43.

Напечатано с матриц Киевской книжной фабрики на Киевской фабрике набора Государственного комитета Совета Министров УССР по печати, Киев, ул. Довженко, 5.