

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ

Сборник научных работ терапевтической клиники
под редакцией проф. А. Л. Мясникова

АЛЕЙКИЯ
ОТЕК
ПЕЧЕНЬ И ЛИПОИДН. ОБМЕН
АВИТАМИНОЗ „С“ И УГЛЕ-
ВОДНЫЙ ОБМЕН



Отв. ред.—проф. *А. Л. Мясников*
Техред.—*А. Л. Темиряев*

Сдано в произв. 28 июня 1936 г.
Подписано к печати 1 авг. 1936 г.

Формат 62×94 Тираж 1000.
Бум. л. 6,75 Печ. л. 13,5. Уч.-автор.
л. 19,4, зн. в бум. л. 126 336.
Инд. М—г (сер. научно-исслед.)
Изд. № 1735.

Новосибирск, типография 1 ЗСКИК.
Зак. № 3026.

Уполкрайлита № А-10697 от 30/IX-36 г.

Цена 5 р. 25 к. Перепл. 1 р.

АГРАНУЛОЦИТОЗ, АЛЕЙКИЯ И АГЕМОБЛАСТОЗ

1

Термином «алейкия» Франк в 1915 г. обозначил заболевания, при которых парализуется кроветворная функция костного мозга — как в отношении эритропоэза, так и в отношении лейкопоэза и тромбопоэза. Вследствие полного упадка способности вырабатывать красные кровяные тельца развивается картина тяжелой анемии. Одновременно резчайшим образом нарушается и выработка полиморфноядерных лейкоцитов и устанавливается лейкопения — вплоть до полного исчезновения гранулоцитов. Вместе с тем в крови снижаются или исчезают и пластинки; тромбопения приводит к кровоточивости. Отсюда понятен и термин Франка «геморрагическая алейкия». В наиболее тяжелых случаях создается полное разрушение костно-мозговой ткани кроветворение почти прекращается и почти перестают вырабатываться как эритроциты, так и лейкоциты и тромбоциты. Такое состояние еще обозначают как «панмиелофтиз» (т. е. общая «чахотка» костного мозга).

В 1922 г. Шульц описал новую гематологическую формулу, которая очень близко примыкает к алейкии, — так называемый агранулоцитоз. Вскоре же Фридман подчеркнул при агранулоцитозе склонность к некрозам в горле и предложил говорить об агранулоцитарной ангине. Этим именем предложено было обозначать такие заболевания, при которых исчезают из крови полиморфноядерные лейкоциты (гранулоциты), — в то время как красные кровяные тельца и тромбоциты в крови существенно не уменьшаются. Шульц настаивал на принципиальном разграничении выделенного им агранулоцитоза от алейкии, как заболевания самостоятельного, суть которого состоит в избирательном повреждении только одной ткани костного мозга, — а именно той, в которой происходит выработка зернистых лейкоцитов, между тем как эритропоэтическая, тромбопоэтическая и др. кроветворные ткани организма при этом не страдают.

Прибавим к этому, что, как известно, существуют несомненные формы анемий, при которых страдает именно эритропоэтическая ткань костного мозга, а функция остальных кроветворных систем нарушается сравнительно незначительно, — а также, что существует заболевание, сущность которого состоит в исчезновении из крови одних только пластинок, в то время как остальные кровяные элементы почти не уменьшаются, — так называемая эссенциальная тромбопения.

Таким образом, возникают некоторые затруднения в вопросе о том, что же понимать под словом «алейкия»? Затруднения начинаются уже с терминологической точки зрения. В слове «алейкия» отображено понижение или даже отсутствие функции не всего костного мозга в целом, а той его ткани, которая продуцирует лейкоциты, т. е. те формы, при которых нарушен или разрушен лейкопоэз. Так как из лейкоцитарных элементов костный мозг вырабатывает преимущественно гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы), а выработка лимфоцитов и моноцитов для костного мозга не специфична, и во всяком случае костным мозгом не ограничена, а в широких размерах происходит в лимфатических узлах и ретикуло-эндотелиальных элементах различных других органов, — то, очевидно, в таком переводе слово «алейкия» оказывается синонимом «агранулоцитоза» Шульца.

Можно было бы термин «алейкия» употреблять для общего (группового) наименования тех процессов со стороны костного мозга, которые состоят в повреждении и тяжелом нарушении функции костного мозга и приводят а) при нарушении преимущественно эритропоэза — к апластической анемии, б) при нарушении преимущественно гранулопоэза — к агранулоцитозу, в) при нарушении преимущественно тромбопоэза — к тромбопении или же г) к одновременному истощению или поражению как эритро-, так и лейко- и тромбопоэтической ткани костного мозга (для последнего рода случаев более всего подходит слово панмиелофтиз). Но такое толкование было бы слишком широким, не говоря уже о том, что оно бы не отвечало укоренившейся практике.

Поэтому словом «алейкия» лучше всего пользоваться для обозначения только тех поражений костного мозга, в которых на фоне общего понижения кроветворной функции костного мозга на первый план выступает прекращение выработки лейкоцитов. С этой точки зрения анемия подходит к алейкии с того момента, когда одновременно с недостаточностью эритропоэза парализуется и лейкопоэз, а тромбопения становится алейкией лишь тогда, когда прекращается выработка не только тромбоцитов, но и лейкоцитов. Агранулоцитоз формально есть, конечно, алейкия; но условно можно понимать так, что агранулоцитоз становится алейкией тогда, когда наряду с резким нарушением выработки гранулоцитов появляются признаки тяжелого повреждения эритропоэза или тромбопоэза или того и другого одновременно.

Нужно сказать, что в последнем случае с терминологической точки зрения правильнее было бы говорить не об алейкии, а о панмиелофтизе.

Заболевания «агранулоцитозом» или «алейкией» в последние годы резко участились. Литература по этому вопросу чрезвычайно разрослась. Если подсчитать случаи, опубликованные в мировой литературе, то их наберется уже более 500. Конечно, в действительности частота болезни не измеряется этой цифрой, она гораздо выше. Можно совершенно определенно утверждать, что время от времени встречаются вспышки этой болезни, охватывающие значительное число людей.

Особенно привлек к себе внимание тот тип алейкии, который Шульц называл агранулоцитозом. Американские, немецкие, английские журналы прямо пестрят статьями об агранулоцитозе, в меньшей степени, но все же живо интересуются этой формой и французы. У нас в Союзе случаи агранулоцитоза описаны начиная с 1927 г. А. П. Чистовичем, Гешелиным, Журавлевым, Е. В. Филиппенко, И. С. Пентман, Альпиным, Петровым, Бабыкиной, Кочан, Хранковской-Черняк, Ципкиным, Путенбург, Шендеровичем и мн. др.

Чрезвычайно интересен вопрос о том, почему история агранулоцитоза так молода? Представляет ли он собою новую болезнь? С каждым годом число больных агранулоцитозом становится больше. Между тем, раньше о такой болезни почти не знали. Ни в одном из специальных гематологических руководств прежнего времени, как бы они не были обемисты и на каком бы языке не были написаны, мы не найдем ни намека на эту болезнь. Не встречаем мы указаний на нее и в лекциях выдающихся клиницистов: Дьелафуа, Боткина, Остроумова и т. д. Повидимому существует только три казуистических сообщения, относящиеся к началу 20 столетия, в которых авторы описывают заболевания, несомненно, очень похожие на агранулоцитоз. Это случай Броуна 1902 г., случай Шварца 1904 г. и случаи, описанные Тюрком в 1907 г. Между тем, счет форменных элементов крови, в частности — лейкоцитов, и лейкоцитарной формулы давным-давно вошел в обиход врачебного исследования. Нам известно, что тяжелые формы поражений костного мозга с анемией (апластическая анемия), с одновременным понижением лейкоцитов и тромбоцитов, описаны впервые еще Эрлихом в 1888 г., а также подробно изучались Папенгеймом, Герцем, Энгелем, Гиршфельдом, Обертоном и др. Если бы тогда существовала та болезнь, которую мы именуем теперь агранулоцитозом, — непонятно, каким образом она могла бы ускользнуть из поля зрения прежних врачей при их замечательной наблюдательности. Наконец, есть способ проверить по больничному материалу, обследованному гематологически, вопрос о частоте этой болезни раньше и теперь. В этом отношении интересны данные Лихтенштейна, который просмотрел случаи ангин, дифтерии и острой лейкемии, лежавшие в Стокгольмском эпидемическом госпитале за годы 1916—1926, и нашел всего лишь 1-2 случая, которые можно было *post factum* признать за случаи агранулоцитоза; между тем, за годы 1926—1932 он наблюдал в этом же госпитале 26 случаев агранулоцитоза! Кюшпер проделал ту же работу на материале клиники Кюльбса: среди случаев ангин, дифтерии и болезней крови за 1909—1926 г. (т. е. за 17 лет) он нашел только одного больного, — притом относящегося к 1924 году, — с картиной типичного агранулоцитоза, тогда как за 1928—1934 гг. через ту же клинику прошло 15 больных с агранулоцитозом!

Чем вызвано подобное учащение случаев данной болезни — неизвестно. Теоретически или тем, что вступили какие-то новые этиологические агенты, которые раньше не фигурировали, — или же тем, что изменилось в отрицательном смысле состояние наших органов кроветворения, которые стали менее устойчивыми.

Не подлежит сомнению тот факт, что время от времени появляются новые болезненные формы, а некоторые, фигурировавшие раньше, сходят со сцены, а также и то, что старые болезни с течением времени приобретают те или иные новые черты как в отношении этиологии, так и течения и симптомов. Обычное мнение, что болезни не меняются, а меняются только наши представления о них, — мне кажется односторонним. Конечно, многие болезни меняют только названия в связи с изменением нашей трактовки их (такова, например, «катаральная желтуха»), другие выделяются благодаря прогрессу диагностики (таковы язва 12-перстной кишки, инфаркты миокарда), третьи трансформируются в нашем понимании и раз'единяются из сборной группы (болезни Ходжкина,

Верльгофа, Брайта). Но хорошо известно, что грипп, например, часто меняет свою физиономию (испанка), или что учащаются болезненные формы, которые и раньше, если, может быть, и существовали, то настолько скромно, что не привлекали врачебного внимания (напр., болезнь Банга). Если взять гематологические заболевания, то, как известно, по свидетельству почти всех клиницистов, в настоящее время совершенно исчез хлороз — болезнь, столь банальная еще 50 лет тому назад. Зато мы являемся свидетелями выделения других форм, к числу которых относится и агранулоцитоз.

2

Причины, приводящие к заболеванию типа алейкии, разнообразны. Авторы, стремящиеся противопоставить алейкию Франка и агранулоцитоз Шульца, приводят в качестве этиологических факторов обоих заболеваний, в сущности, по большей части одни и те же моменты. Правда, одни из них все же, действительно, сильнее отражаются на гранулопоэзе и слабо повреждают другие кроветворные ткани, приводя, таким образом, к картине «агранулоцитоза», — другие же сильно повреждают, наряду с лейкобластическим аппаратом, также и другие отделы костного мозга, давая в итоге картину «алейкии» или «панмиелофтиза». Но большинство этиологических факторов повторяется как в описаниях того, так и другого заболевания («сепсис», сальварсан, рентген и т. д.).

Различают алейкию первичную и вторичную. Первичной обозначают алейкию, когда она получается в результате непосредственного воздействия тех или иных вредоносных агентов на ткань костного мозга. Вторичной, — когда костный мозг вначале охвачен каким-либо другим заболеванием, а потом, в результате истощения, приходит в состояние алейкии. Хотя границы между этими формами условны, все же до известной степени подобное деление допустимо. Менее оправдано стремление делить заболевание на форму самостоятельную и на форму симптоматическую. Первою обозначают случаи, когда болезнь с самого начала дает соответствующую клинико-анатомическую картину, а другие органы поражаются только вторично. Вторую — случаи, когда болезнь расцветает, как одно из проявлений общего заболевания (например, на фоне общего отравления или инфекционной болезни). И прав Штокс, который считает натынутым такое подразделение.

К алейкии могут привести тяжелые анемии: пернициозная анемия, гемолитическая желтуха, а особенно анемия от постоянных и длительных кровопотерь. В подобных условиях костный мозг, долгое время работавший усиленно, в конце концов истощается, регенераторные силы его исчерпываются, оставшаяся ткань его подвергается атрофии; вместо костно-мозговых элементов костные полости заполняются жиром. В клинической картине при этом сходят со сцены обычные симптомы, изобличающие реактивное состояние костного мозга (исчезают ретикулоциты, полихроматофилы, ядерные красные кровяные тельца, цветовой показатель падает, в крови преобладают эритроциты малых размеров). При этом говорят о переходе анемии в апластическую форму. Красная кровь со дня на день уменьшается. Обычные лечебные воздействия, рассчитанные на подъем кроветворной функции костного мозга, эффекта не дают. Падает также число белых кровяных телец, а также кровяных пластинок. В связи с исчезновением этих элементов больные, с одной стороны,

начинают давать кровоизлияния и кровотечения; с другой стороны, оказываются чрезвычайно чувствительными к инфекциям и погибают обычно в результате присоединения тяжелой ангины и других проявлений инфекционно-септического процесса (см. дальше).

К алейкии, далее, могут привести лейкозы. Так, наблюдается не только при неумеренном лечении лейкоемий рентгеном или бензолом (т. е. агентами, которые и сами по себе — вне лейкоемий — могут вызвать развитие алейкии), но иногда и при естественном ходе прогрессирования лейкоемии, когда костный мозг, бывший долгое время в состоянии крайнего перенапряжения и колоссальной гиперплазии, — в конце концов (если не последует гибели от других причин) истощивает свои регенераторные свойства и обращается в апластическое бездеятельное состояние.

Вообще нужно подчеркнуть титимную связь между агранулоцитозом (алейкией), с одной стороны, и лейкоемиями, в частности, острыми — с другой. Франк, как известно, объединял алейкию и острую лейкоемию, как две разновидности одной и той же болезни. Мюллер пишет, что в тех редких случаях, когда заболевание типа «агранулоцитоза» уже переходит как-будто в выздоровление, число лейкоцитов может подняться выше нормы, достичь высоких лейкоемических цифр, при чем исключительно за счет незернистых белых кровяных телец; смерть следует уже от острого лимфаденоза (на вскрытии — картина изменений в органах, соответствующих лимфатической лейкоемии). Бронгистер и Кресс также приводят случай перехода агранулоцитоза через 2 месяца от начала заболевания в острую лейкоемию. Таковы же случаи Бюркенса, Рох, Мозера и др. В случае Шеффера вначале наблюдался агранулоцитоз, а потом развилась острейшая миэлобластическая лейкоемиа. В случае Борхардта также вначале был агранулоцитоз, леченный в течение 1½ месяцев сальварсаном; состав крови уже приблизился к норме, как вдруг резко поднялся до 69 тысяч, главным образом за счет миэлобластов; большой погиб от кровотечений. Эрмани и Прейс описывают случай ангины, сопровождавшейся исчезновением гранулоцитов и лейкоемией; течение оказалось доброкачественным: через 2 недели ангина дала рецидив, при этом число лейкоцитов не только не упало, а значительно повысилось — за счет нейтрофилов. Точно так же Лейтер приводит случай агранулоцитоза у молодой женщины, закончившийся было выздоровлением, но потом больная перенесла другую инфекцию и развилась картина острой лейкоемии, от которой больная погибла. Мы также наблюдали в одном случае в период выздоровления от агранулоцитоза резкий подъем в крови лимфоцитов (до 18 000), в дальнейшем последовало полное выздоровление.

Таким образом, не только лейкоемиа может приводить к алейкии, но и алейкия (агранулоцитоз) может заканчиваться лейкоемией. При этом приходится подчеркнуть здесь связь не с хронической, а с острой лейкоемией, притом — самого разнообразного типа: типа лимфоцитарного, миэлоидного, моноцитарного и, наконец, типа наиболее примитивных молодых форм — Stammzellen. Судя по литературным сообщениям, обычно увеличиваются элементы, не имеющие вообще или еще не получившие зернистости (лимфоциты, миэлобласты, Stammzellen, моноциты), и только изредка наблюдается и подъем зернистых форм. Очевидно, так получается потому, что транулопоэтический аппарат после острой стадии агранулоцитоза продолжает находиться в состоянии слабости и истощения. В таких случаях новый раздражитель или продолжающий действо-

вать прежний этиологический агент, оказывает действие на те кровотворные клеточные элементы, которые еще сохранили свою биологическую активность и способность размножения.

Но все же приходится сознаться, что сущность связи форм типа алейкии-агранулоцитоза с острыми лейкомиями остается пока еще темной. Происходят ли при этом нарушение каких-то гипотетических гормональных взаимоотношений между отдельными тканями, продуцирующими разные виды белой крови? Или играют роль образующиеся в организме под влиянием того или иного этиологического начала химические продукты, одни из которых тормозят лейкопоэз одного рода, другие стимулируют лейкопоэз другого рода? Чтобы не подменять науку рассуждениями, лучше дальше в этом духе не распространяться.

Укажем еще на связь агранулоцитоза (или агранулоцитарной ангины) с так называемой моноцитарной ангиной. В последнего рода случаях дело идет об ангине, протекающей более доброкачественно, нежели агранулоцитарная, которая сопровождается значительным моноцитозом (до 80%). При этом гранулоциты не только относительно, но и абсолютно резко падают. Таким образом, здесь мы наблюдаем также, если не агранулоцитоз, то во всяком случае гранулоцитопению. Моноцитоз при этом есть выражение активной реакции на болезнь со стороны ретикуло-эндотелиального аппарата. Если угодно, это, так сказать, острый моноцитарный лейкоз в миниатюре (острый ретикуло-эндотелиоз), при этом доброкачественного характера. Формально его можно обозначить скорее как лейкомоидную реакцию, а не лейкоз в собственном смысле слова. Но по отношению к острым лейкозам очень трудно поставить границу между ними и резкими лейкомоидными реакциями.

Из сказанного можно вывести заключение, что лейкомический, *resp.* лейкомоидный криз в связи с агранулоцитозом наблюдается преимущественно при определенном условии: если патологический процесс, разрушающий кровотообразование, не зашел слишком далеко (период выздоровления от агранулоцитоза, или гранулоцитопения, не дошедшая еще до степени полного агранулоцитоза). На высоте же алейкии (агранулоцитоза) никаких лейкомических реакций не наблюдается; напротив, как мы увидим ниже, в этот период все кровотворные системы находятся в подавленном состоянии.

Алейкия в результате других гематологических заболеваний (анемии, лейкоза) может быть названа вторичной.

3

Из этиологических факторов, приводящих к алейкии или агранулоцитозу в их первичной, самостоятельной форме, следует прежде всего остановиться на роли *и н ф е к ц и и*.

На первом месте среди инфекционных заболеваний, в связи с которыми развивается алейкия, надо поставить *с е п с и с* (Циковский и др.). Сепсис может привести к алейкии либо быстро, либо постепенно. В одних случаях уже в первые недели болезни, наряду с симптомами того или иного септического заболевания (послеродового, после аборта, после отита, флегмоны, рожи, флегмонозной ангины, аппендицита, при септическом эндокардите, тромбофлебите, гнойном холецистите и т. д.) обнаруживаются и симптомы тяжелого поражения костного мозга: резкая анемия, а также низкие цифры белых кровяных телец

(тогда как обычно сепсис характеризуется повышенным лейкоцитозом) и тромбопении, приводящая к кровоточивости. Острейшие алейкические заболевания развиваются иногда после или во время ангины. Но нужно сказать, что, с другой стороны, ангины вспыхивают и вторично уже на алейкической почве. Точно так же и сепсис часто присоединяется уже к имевшей место алейкии. Так что только часть (и нужно думать, сравнительно небольшая часть) случаев алейкии или агранулоцитоза, развившихся под знаком сепсиса, в действительности связана с ним этиологически. Здесь надо считаться еще и с тем обстоятельством, что алейкии, resp. агранулоцитоз, первое время протекают совершенно незаметно. И если больным и врачам часто кажется, что болезнь началась внезапно: с ангины, с жара, с сепсиса, то это, конечно, вовсе еще не означает, что так и было в действительности.

Но отрицать этиологическую роль септических заболеваний в этиологии разбираемой нами болезни всецело — мы права не имеем. Только не следует упрощать дело и принимать следствие за причину.

Случаи сепсиса с резкой лейкопенией, с особенно значительным падением гранулоцитов, как сказано, описаны еще в 1907 г. Тюрком. В 1909 г. таковые отметил Герц, а в 1913 г. — Маршанд. Но с другой стороны, Шоттмюллер наблюдал в своей клинике 160 случаев сепсиса и ни разу не мог констатировать при этом низких цифр белых кровяных телец.

В других случаях септическое заболевание, протекающее более доброкачественно и длительно, приводит к постепенному опустошению костного мозга, и больные, уже выздоровевшие, казалось бы, от сепсиса, впадают в состояние алейкии.

В нашей клинике мы наблюдали больную профессора Г., заболевшую тяжелым тромбофлебитом и сепсисом. Больная находилась в клинике четыре месяца, сепсис закончился выздоровлением, но выписалась домой с низким составом красной крови (около $2\frac{1}{2}$ миллионов красных кровяных телец и 50% гемоглобина при ретикулоцитозе в 1,5 проц.) и малым числом белых кровяных телец (общая цифра лейкоцитов — 2 300, из них гранулоциты составляли всего 10 проц., эозинофилы — 0, остальные были лимфоциты и моноциты; последних, между прочим, было до 30 проц., в числе их попадались и тироциты). В течение пяти следующих месяцев я наблюдаю ее на дому. Никаких инфекционно-септических проявлений давно уже нет, между тем состав красной крови до сих пор остается столь же низким, несмотря на всевозможные лечебные меры: длительный прием печени, повторные переливания крови, впрыскивания мышьяка, дачу железа в больших дозах и т. д. Белая кровь скорее даже ухудшилась: число лейкоцитов 2400, нейтрофилы составляют только 7 проц., никаких признаков омоложения белой крови, эозинофилов нет, моноцитов 15 проц., остальные лимфоциты, в числе их много крупных. Селезенка и лимфатические железы не прощупываются, желтухи нет, билирубинемия нормальная. Этот случай приходится трактовать, как случай затяжной алейкии, или — точнее говоря — тип о лейкии постсептического происхождения.

Из других инфекционных моментов, приводящих к алейкии или агранулоцитозу, мы должны отметить крупозное воспаление легких. Так. Динольт описал случай пневмонии нижней доли правого легкого, сопровождавшейся в разгар болезни резким падением лейкоцитов — до 800 в 1 куб. мм (из них 42 проц. нейтрофилов и 53 — лимфоцитов). Если учесть, что крупоз-

ная пневмония обычно сопровождается высоким нейтрофильным лейкоцитозом, то случаи агранулоцитоза при этом лишний раз заставляют задуматься над вопросом о связи между ним и лейкомоцитарной реакцией, как бы противоположны эти состояния не представлялись внешне. Между прочим, уже в 1890 г. Кикодзе указал на факт уменьшения числа лейкоцитов в тяжелых случаях крупозной пневмонии. Н. Я. Чистович в 1891 г. в специальных опытах подтвердил, что сильно вирулентный пневмококк вызывает лейкопению.

Некоторые авторы указывают в числе этиологических моментов агранулоцитоза на грипп. В связи с этим следует указать, что сам по себе тяжелый грипп протекает, как известно, с лейкопенией и нейтропенией. Очевидно, в отдельных случаях это же влияние гриппозной инфекции на костный мозг достигает особенно сильной степени и тогда развивается картина агранулоцитоза. Бенатт и Пфейфер указывают, что при тяжелом гриппе с низким числом гранулоцитов наблюдается и столь свойственная изучаемой нами болезни склонность к некрозам в горле. Может быть, эти случаи «гриппозного агранулоцитоза» будут истолкованы большинством авторов, как случаи «симптоматического», а не «самостоятельного» агранулоцитоза, — но грань между этими подвидами нам представляется весьма расплывчатой. Отенгеймер, Мейер, Шассель и др. описывают случаи острой алейкии, развившейся непосредственно после гриппа.

Интересны указания на связь агранулоцитоза с ревматической инфекцией. Так, Галлерман в одном случае нашел в костном мозгу узелки, состоявшие из лимфоидных элементов, близкие по строению к ревматической гранулеме; у больной за год до заболевания агранулоцитозом был острый ревматизм.

Наконец, некоторые авторы устанавливают этиологическую зависимость агранулоцитоза, или алейкии, от сифилиса, а также — малярии. Агранулоцитоз неоднократно наблюдался у сифилитиков, но при этом нельзя было исключить роли салварсановой и висмутовой терапии. Майер описал два случая с сифилисом, леченным прививкой малярии, в которых после прививок развились явления агранулоцитоза. Мы наблюдали в одном случае тропической малярии резчайшую лейкопению (1 100 л. в 1 куб. мм), при этом нейтрофилы были снижены до 12 проц. (всего, таким образом, их было 132 вместо 3 500 в абсолютном выражении), а белая кровь состояла из лимфоцитов и моноцитов. Правда, в этом случае явлений со стороны горла не наблюдалось. Предпринятое специфическое лечение улучшило состояние гранулопоэтической системы, и к концу пребывания в клинике больной имел 3 200 лейкоцитов, из них 35 проц. нейтрофилов.

Резюмируя данные о значении инфекций в этиологии агранулоцитоза, resp. алейкии, мы должны сказать, что известное значение они имеют, но получается впечатление, что при этом требуется участие каких-то других — предبارительных или дополнительных — факторов, без соучастия которых сама по себе инфекция алейкию не дает. За это же говорит и редкость алейкии при всех известных нам инфекционных заболеваниях. Инфекция или только толчок, который сталкивает неполноценный до того костный мозг в бездну алейкии, или же развязывает в организме какие-то химические процессы, результатом действия которых служит паралич лейкопоэза.

Поскольку в последние годы всеобщее внимание привлекает аллергический механизм развития различных болезней, этот момент, конечно, был привлечен

и для объяснения связи между агранулоцитозом и теми или иными инфекциями. Однако нельзя сказать, чтобы это далеко продвинуло понимание природы разбираемой здесь болезни.

Что касается первоначальной идеи Шульца о том, что агранулоцитоз — болезнь, имеющая особого возбудителя, то она имеет лишь исторический интерес. Шульц сам вскоре же отказался от мысли о специфическом вирусе и думал вначале о том, что болезнь вызывается какой-то разновидностью обычных возбудителей с особым избирательным действием на миелоидную ткань. Попытки высеять из крови и тканей каких-либо особых возбудителей таковых не дали. При посевах очень часто получались культуры микробов, но самых разнообразных, притом обычных, преимущественно кокковой группы (стрептококки, стафилококки, диплострептококки, диплококки). Опыты Ловетт, которая выделила у умершей от агранулоцитоза больной из очагов в зеве анаэроба — *abc. pyocyaneus* и, вырыскивая бульонную культуру этого микроба морским свинкам, получала у этих свинок значительное падение нейтрофилов, — не подтвердились (Шульц и Яколович). В некоторых случаях агранулоцитоза из крови высевалась кишечная палочка, энтерококк, *bac. welchi*, *bac. enteritidis*, т. е. микробы, внедряющиеся в кровь из кишечной трубки. Прививка животных всеми этими микробами, выделенными из крови алейкических больных, ни разу не дала воспроизведения характерной картины болезни, — хотя отдельные патологические проявления в некоторых опытах и намечались, в том числе и падение белых кровяных телец, правда, нерезкое.

Высевы кокковой флоры, так часто получающиеся из крови больных с агранулоцитозом, очевидно, могут быть объяснены вторичным попаданием в кровь микробов извне — из горла, легких, кишечника, кожи, — либо вследствие резкого снижения лейкоцитов фагоцитоз у таких больных значительно ослаблен, и из образующихся некрозов и язв наружных поверхностей, соприкасающихся с микробами, последние легко попадают в кровь. Разнообразные, главным образом, кокковые формы встречаются повсюду в органах и тканях, в частности, и в костном мозгу погибших от агранулоцитоза или острой алейки больных.

Инфекционная теория некоторых форм острой алейки у нас в Союзе имела энергичных сторонников в лице научных работников Уральской области (Здравомыслов и др.), обследовавших имевшие место в 1933-34 гг. случаи так называемой «септической ангины» или «алиментарной геморрагической алейки» и находивших регулярно возбудителей болезни при исследовании крови и органов подобных больных. Но как показали исследования Б. П. Первушина, работавшего над аналогичным материалом в Сибири, при этом высеваются микробы, которые не носят специфического характера (главным образом, диплострептококки и стрептококки) и проникают в организм значительно позже развития основного симптома болезни, каким является лейкопения; они проникают с того момента, когда начинается вспыхивать некротическая ангина. Исследования Б. П. Первушина настолько убедительны, что сторонникам инфекционной теории не остается ничего другого, как отказаться от этиологической роли видимых микробов, обратиться к невидимым — к фильтрующемуся вирусу (Л. А. Зильбер). Но фильтраты, полученные из крови и органов больных с «алиментарной алейкией», не дали экспериментального подтверждения и этой версии. В связи со сказанным интересны опыты американских авторов Гарриса и Шат-

тенберга. Они впрыскивали морским свинкам культуры бактерий, выделенных из крови и кала больных с агранулоцитарной ангиной, а также токсины, полученные из этих бактерий, — и никаких симптомов агранулоцитарной ангины при этом не развилось. Зато получилась резкая лейкопения с исчезновением гранулоцитов у свинок, коим вводился экссудат из брюшины других свинок, зараженных микробами, выделенными от больных с агранулоцитозом.

Таким образом, при агранулоцитозе или алейкии, если и имеет значение инфекция, то либо как явление вторичное, либо как фактор, вносящий в организм какие-то биохимические пертурбации, в течение которых освобождаются вещества, парализующие лейкопоэз.

4

Более определена этиологическая роль в развитии агранулоцитоза (алейкии) различного рода токсических веществ.

Среди них издавна хорошо известен бензол, применяющийся столь широко в некоторых производствах (резиновая промышленность, изготовление красок и химикатов, шляп, обуви, употребление в качестве горючего и т. д.). Если не говорить об острейшем отравлении бензолом, когда на первый план выступают явления со стороны нервной системы, дыхания и кровообращения, то при подострых и хронических отравлениях обычно развиваются кровоточивость, тромбопения, лейкопения, анемия; финалом этой «бензольной алейкии» может служить некротическая ангина. Надо заметить, что при воздействии на организм малых доз бензола в эксперименте удавалось получить не угнетение, а, напротив, оживление лейкопоэза. Линьяк описывает даже лейкоэмическую картину у животных, длительно отравляемых малыми дозами бензола.

Бензол действует на кровь не только через костный мозг, но и непосредственно на лейкоциты. Одним из ранних симптомов бензольной интоксикации является находка в периферической крови дегенеративных форм нейтрофилов.

В костном мозгу бензол производил обширное опустошение всех основных кроветворных тканей. (Сантесон, Зеллинг, Нейман, Вальбах, Мюллер, Мегров, Воронцов, Фрейфельд и др.). Вопрос о поражении органов кроветворения бензолом хорошо изучен и мы на нем дальше не останавливаемся.

Другим фармакологическим веществом, могущим дать алейкию, является сальварсан. В одном из случаев алейкии, описанной самим Франком, как раз имело место лечение лугтика сальварсаном; алейкия развилась во время специфического курса лечения. Подобные же случаи приводят Эстрайх, Ресслер, Домарус, Гирш, Колярици и др. Бок и Виде среди описываемых ими 19 случаев алейкии и агранулоцитоза в 2 случаях устанавливают связь болезни с сальварсановым курсом, а в 2 — с висмутовой терапией сифилиса. В одном случае Бока первый курс сальв.-висмутовой терапии дал агранулоцитоз, излеченный; через 9 месяцев повторный курс специфического лечения теми же средствами — никакого вредного влияния на гранулопоэз не оказал. В интересной работе Обертин и Леви сообщают о различных степенях падения лейкоцитов у сифилитиков во время антилугтического курса (включающего и сальварсан), — от небольшой лейкопении, скрытой гранулоцитопении при внешнем благополучном состоянии *formes frustes* и до остро и ярко протекающего агранулоцитоза и алейкии с поражением всех кроветворных тканей кост-

ного мозга. Очень демонстративные случаи развития агранулоцитоза и алейкии после вливаний неосальварсана приводит Штрассер. Нетяжелые формы агранулоцитоза в связи с лечением салварсаном встречали Ито и Матумото, Мейэр, Кастлин и др. (при этом наблюдалась значительная эозинофилия). Несколько случаев агранулоцитоза, отличавшихся при отсутствии анемии наличием тромбоцитопении, описывает Эссенфельд. Нужно заметить, что почти во всех опубликованных случаях салварсановое лечение предпринималось по поводу сифилиса. Таким образом, нельзя исключить при этом известной роли в этиологии этих гематологических форм и инфекционного фактора. Но все же непосредственная связь во времени с моментом салварсановых вливаний говорит за преимущественное значение именно их. Интересно, что салварсановые алейкии, гораздо более редкие, нежели салварсановые желтухи, судя по описанным случаям, желтухую, не сопровождают.

Чрезвычайно поучительным является факт развития агранулоцитоза в связи с приемом пирамидона (амидопирина, точнее диметиламинофенилдиметилпиразолона). По этому вопросу теперь уже накопилась обширная литература.

Одним из первых описали такие случаи в 1931 г. Мэдисон и Сквайр. В одном из этих случаев больная обследовалась гематологически по поводу острого холецистита, было найдено 12 тысяч лейкоцитов, из них 10 тысяч полинуклеаров. Получала больная пирамидон. Через 40 дней приема этого лекарства цифра лейкоцитов упала до 1 200 с полным исчезновением полинуклеаров. Авторы наблюдали 13 случаев пирамидонового агранулоцитоза. Мужчине 40 лет, перенесшему благополучно агранулоцитоз после пирамидона, и имевшему в течение 10 месяцев совершенно нормальный состав крови, они попробовали дать немного пирамидона снова — 0,3. Через 3 часа поднялся озноб, а через 12 часов из периферической крови гранулоциты совершенно исчезли. Авторы поставили по этому вопросу и эксперименты на животных: 11 кроликам они в течение некоторого периода вводили пирамидон; у одного из кроликов к 25 дню опыта гранулоциты исчезли — как из крови, так и из костного мозга; остальные кролики остались здоровыми.

Пирамидон, как этиологический фактор агранулоцитоза, отмечен с тех пор многочисленными авторами. Так, Уаткинс установил его у 24 больных среди 32 случаев наблюдавшейся им (в клинике Майо, в Америке) гранулоцитопении. 12 случаев пирамидонового агранулоцитоза собрали Гоффманн, Буст и Гиккей. 5 случаев приводят Голтен, Нильсен и Тренбольт, единичные случаи сообщают Раулс, Цинберг, Берфильд, Готлиб, Штейнбек и др. Одна часть случаев закончилась смертью, другая — выздоровлением. В одном случае Боксдорфа, больной был болен острым суставным ревматизмом и получал пирамидон; на 21 день поднялась T° , бывшая до того уже давно нормальной, появились некрозы в горле, и лейкоциты пали до 600, через день — смерть. В другом случае этого же автора язвенный стоматит, жар и падение лейкоцитов наступили уже после 3 г пирамидона; также летальный исход. Очень демонстративны и случаи Плума. В одном его случае падение лейкоцитов в крови наблюдалось уже через $1\frac{1}{2}$ часа после приема пирамидона, — и всего только 0,2 грамма. Лейкоциты упали с 9 000 до 1 900! Через 3 часа у этого же больного появился резкий озноб и поднялась T° , лейкоциты возросли до 11 500. вскоре после чего стали медленно снижаться. В другом случае больной принял всего лишь 2 раза пирамидон по 0,5; после чего наблюдался сильный лейко-

цитоз, сменившийся быстро резким падением — до 900, и вслед за этим появились симптомы стоматита. Плум к январю 1935 г. считал общее число описанных в литературе случаев агранулоцитоза в связи с пирамидоном равным 128, из них 70 кончились летально.

Этот же автор приводит случаи, в которых больные очень долгое время, повторно в течение жизни, принимали без всякого вреда пирамидон, — и тем не менее заболевали в дальнейшем от приема небольшой дозы. Точно так же и Рудберг описывает случаи, в которых пирамидон долгое время переносился хорошо, а потом, после длительного перерыва, уже после малых доз развивался тяжелый агранулоцитоз. Чаще, впрочем, особая чувствительность к пирамидону выявляется сравнительно быстро; больные, раз перенесшие агранулоцитоз после пирамидона, в дальнейшем легко заболевают даже от одного порошка этого средства.

Но было бы ошибкой утверждать, под впечатлением всех этих фактов, что дело тут в простом и прямом токсическом воздействии пирамидона на костный мозг. Создается, напротив, определенное убеждение, что связь между приемом пирамидона и развитием агранулоцитоза имеет значительно более сложный характер. Это вытекает хотя бы из того, что развитие агранулоцитоза от пирамидона не подчинено количественному значению вносимого в организм химического вещества. К тому же, сколько людей принимают в течение всей своей жизни этот превосходный препарат, и никаких изменений со стороны крови не имеют! Зончев подобрал из клинического материала 100 случаев больных, леченных пирамидоном по поводу различных заболеваний. В среднем на каждый случай приходится 43-дневный срок приема пирамидона по 2-3 грамма ежедневно, — с колебаниями на каждого больного от 4 до 550 дней приема пирамидона, в сумме от 12 г до 1 200 г. Ни в одном случае не было найдено отрицательного влияния пирамидона на белую кровь. Шиллинг также сообщает о 60 больных, проведенных в его клинике на больших дозах пирамидона длительное время — и без всякого вреда в отношении лейкопоза. Против чрезмерного страха перед пирамидоном восстают и другие авторы. Так, Гастон имел больную с затяжным гриппом с очень низкой лейкопенией; она получала по 2½ грамма пирамидона ежедневно в течение 3 недель и выписалась в хорошем состоянии, с нормальным лейкоцитозом.

Таким образом агранулоцитоз от пирамидона зависит от каких-то индивидуальных изменений в организме, от извращенной реакции организма на это вещество. Вопрос о том, насколько уместно подобную извращенную реакцию организма на пирамидон обозначить термином «аллергия», или же здесь более подходяще слово «идиосинкразия», мы обсуждать здесь не будем.

Из других веществ, могущих вызвать развитие агранулоцитоза и алейкии, следует назвать динитрофенол. Гоффманн, Бост и Гиккей описали случай этой болезни, развившейся после 2-недельного приема динитрофенола по 0,4 г в день. Давидсон и Шаширо наблюдали на 20 день приема динитрофенола по 0,3 развитие желтухи, изъязвление одной из миндалин и падение лейкоцитов до 1 100, из которых полинуклеары составляли лишь 5 проц. Подобный же случай приводит Бохер и др.

Последнее время описаны случаи развития агранулоцитоза, или геморрагической алейкии, при применении золота в качестве лечебного средства у туберкулезных (Брашллон). Но возникают сомнения, не играл ли роль в этих

случаях оставшийся неизвестным врачу прием пирамидона, который так часто принимается подобными больными.

Одним из этиологических агентов алейкии является облучение лучами Рентгена и радием. Что рентгенизация может вызвать тяжелое поражение костного мозга, стало известно с тех пор, как начали применять рентгенотерапию при лейкомиях. Миелоидная ткань очень чувствительна к рентгеновым лучам и вслед за облучением число лейкоцитов в крови обычно падает. Другой вопрос, как себе представить механизм подобного действия. Интересно, что *in vitro* сами по себе белые кровяные тельца мало чувствительны к рентгеновым лучам. Следовательно, лучи рентгена дают лейкопенический эффект посредством воздействия на костный мозг, и притом, вероятно, через какие-то вторые механизмы (образование особых химических продуктов распада, парализующих лейкопоэз, аналогично, например, пирамидону). Практически алейкии в связи с облучением лучами Рентгена встречается все же крайне редко, если не считать случаев лейкомий, которые переходят в алейкию иногда и без связи с рентгенотерапией. Нужно думать, что рентгеновая алейкии развивается только у особо-предрасположенных лиц или с уже поврежденным, ослабленным костным мозгом.

Вообще при алейкии следует почаще иметь в виду предшествовавшее состояние кровотоечения. Так, например, алейкии от сепсиса обычно развивается у таких лиц, которые долгое время страдали кровотечениями, малокровием и т. п.

Но, несомненно, встречаются и случаи алейкии, остро-развивающейся у человека до того совершенно здорового.

Особую этиологическую форму острой алейкии представляют случаи, которые вызываются приемом в пищу недоброкачественных злаков.

Мне лично пришлось познакомиться с этою формою алейкии; изучалась она и некоторыми другими новосибирскими (Шулькис, Пентман, Константинов, Карпова), московскими (Давыдовский, Кост, Лясс, Громашевский, Бравая), пермскими (Куза) и др. авторами. При приеме продуктов из токсических злаков, в частности — испорченного проса, люди первое время жалуются на жжение во рту, потом это проходит, и начинает падать белая кровь — первое время исключительно за счет гранулоцитов. Когда лейкопения спизится до тысячи, вспыхивает гангренозная ангина и повышается температура, из крови исчезают пластинки, появляются массивные кровотечения, на теле выступает пурпура; смерть в половине случаев.

В чем состоит недоброкачественность тех зерен, прием которых с пищей оказывает столь резкое отравляющее действие, — неясно. Повидимому эти зерна каким-то образом «разлагаются», в них образуются при известных условиях ядовитые вещества, может быть близкие к бензолу. Замечательно, что отравление происходит иногда от очень небольшой дозы токсического начала, принятого однократно. В других случаях оно наступает только после повторного и обильного введения в организм этих веществ с пищей. В третьего же рода случаях заболевание не развивается, несмотря на прием продукта из тех же самых злаков. Тут уместно провести параллель с изложенными выше данными о пирамидоновом агранулоцитозе.

При фитопатологическом исследовании недоброкачественного зерна была констатирована сильная пораженность его грибами типа фузариум (Мурашкинский). Может быть, как раз в результате прорастания грибами в зерне и вырабатываются токсические вещества. В опытах Пентмана и Толмачева с про-

сом, от которого наблюдались заболевания алейкией, удалось воспроизвести некоторые признаки болезни у лошади. Была отмечена также существенная разница в реакции кожи кроликов на определенным образом приготовленные экстракты из обычного и «больного» проса и наносимые на неповрежденную кожу: экстракты из нормального проса вызывали лишь небольшое раздражение, а экстракты «больного» — глубокие язвы.

Нужно сказать, что болезнь в результате отравления недоброкачественными злаками наблюдалась только в отдельных районах в ранние летние месяцы в 1932—34 гг.

Резюмируя данные по вопросу об этиологии алейкии или агранулоцитоза, мы должны подчеркнуть внешнее разнообразие играющих здесь роль агентов. Но вместе с тем мы должны высказать свое убеждение в том, что все они гораздо более близки между собой, нежели это кажется с первого взгляда. Так, пиридон и сальварсан принадлежат к соединениям, имеющим бензольные ядра; точно так же и динитрофенол; вероятнее всего, такова же природа и ядовитых веществ в недоброкачественных злаках.

5

Клиническая картина агранулоцитоза и алейкии достаточно характерна. Правда, синдром агранулоцитоза и синдром алейкии типа Франка не совпадают друг с другом вполне. Несомненной заслугой Шульца является выделение с клинической точки зрения агранулоцитоза от Франковского «панмиелофтиза». Для агранулоцитоза характерно падение или исчезновение полиморфно-ядерных лейкоцитов; красная кровь не уменьшается, тромбоциты не понижены, симптомов геморрагического диатеза нет. Для алейкии наряду с падением выработки лейкоцитов свойственны геморрагические проявления, тромбопения и анемия. Случаи «чистого» агранулоцитоза, несомненно, встречаются. Большая часть случаев пиридиноновой этиологии, например, соответствует синдрому агранулоцитоза, а не алейкии. Правда, в заключительный период «агранулоцитоза» почти всегда развивается картина «алейкии». В случаях же, например, бензольной этиологии чаще всего уже с самого начала появляются симптомы общего поражения кровотворных тканей (и одним из ранних симптомов бензольного отравления служит, как известно, кровоточивость); другими словами, бензолу свойственно давать больше картину алейкии, а не агранулоцитоза. Если взять формы, вызванные сальварсаном, рентгеном, различными инфекциями, то картина получается пестрая — одни случаи ближе стоят к агранулоцитозу, другие — к панмиелофтизу типа Франка. Цадек, Штернберг, Гирш, Кост, Филиппенко и многие другие указывают на частоту переходных случаев от агранулоцитоза к алейкии (панмиелофтизу). Они полагают, что агранулоцитоз есть первая фаза алейкии; если больные погибают или выздоравливают, до алейкии дело не доходит, — в более же тяжелых случаях проявляются и другие расстройства кровотообразования. Мы также стоим на точке зрения, что агранулоцитоз есть лишь вариант алейкии. Не столько фаза (потому что несомненно наблюдаются случаи, когда до самого конца больные страдают агранулоцитозом, так и не дают ни геморрагий, ни резкого малокровия), сколько именно вариант. По определению Франка, «агранулоцитоз Шульца есть форма алейкии, при которой отравляющий момент предпочитает лейкопоэтическую ткань».

Описываемые болезненные формы могут протекать как остро, так и длительно. Описаны случаи продолжительностью в несколько месяцев и даже лет. Конечно, в этих последних случаях столь резких отклонений со стороны крови, как при острых, может не быть. Наблюдались случаи повторных возвратов болезни — 2, даже 3 раза, притом обычно в течение того же или следующего года. Таков, например, случай, описываемый Франке: у 49-летней женщины было 2 рецидива агранулоцитоза, с удовлетворительным состоянием между приступами на протяжении двух лет, 2-й приступок кончился летально. Трехкратный рецидив наблюдался и в случае Бранденбургского. Рецидив болезни наблюдался, судя по литературе, в 17 случаях, в этих же случаях болезнь тянулась иногда месяцами и приобретала циклическое течение (Штокконгер, Лейхтенбергер и др.). Фридман описывает случай даже с пятикратными рецидивами.

Затяжные случаи протекают иногда без всяких внешних болезненных проявлений. Например, Рейе описывает 45-летнюю женщину, у которой наблюдалась в течение нескольких месяцев резкая лейкопения — от 700 до 1 800 в 1 куб. мм, из них гранулоцитов было только 7—15 проц. При этом температура была нормальна, самочувствие вполне хорошее. Я недавно имел возможность наблюдать фельдшерицу с числом лейкоцитов в 2 100, из них нейтрофилов было всего 9 проц., эозинофилов 0, моноцитов 7 проц., остальные лимфоциты, при этом небольшая гипохромная анемия (3,9 м. кр. кр. т. и 65 проц. гемоглобина). Чувствует себя она совершенно здоровой. Низкие цифры лейкоцитов у данной больной нашли еще 7 месяцев тому назад (судя по имевшейся у нее на руках справке из лаборатории). Вообще необходимо все время иметь в виду возможность натолкнуться на подобные незаметно протекающие, «скрытые» (до счета крови) формы агранулоцитоза или вернее г р а н у л о ц и т о п е н и и. Я убежден, что в дальнейшем мы будем вынуждены заинтересоваться этими формами — особенно же с точки зрения вопроса о том, как протекают у них физиологические и патологические процессы, в том числе инфекции.

Обратимся теперь к вопросу о значении пола и возраста при данной болезни.

Шулц в свое время утверждал, что агранулоцитоз встречается лишь у женщин. В настоящее время выяснилось, что это не так. Агранулоцитоз встречается и у мужчин. Клоппер (1935) на собранных им из литературы 327 случаев получил мужчин 22,3 проц., женщин — 77,9 проц., т. е. у женщин агранулоцитоз встречался втрое чаще, чем у мужчин. Рутенбург (1935), собрав все опубликованные в литературе данные — 420 случаев, находит, что женщины болели в двух третях случаев, мужчины — в одной трети. По данным Плюма, собравшем случаи агранулоцитоза в связи с приемом пирамидона, на женщин падает 75 проц., на мужчин 25 проц. Очевидно сущность такого предрасположения женщин к этой болезни состоит в эндокринных влияниях на костный мозг со стороны половой сферы. Хотя прямой связи с менструальным циклом и менопаузой и агранулоцитозом пока не установлено. Однако неоднократно отмечалось, что число гранулоцитов в периферической крови может резко падать в первые дни каждого менструального периода. Если обратиться к случаям острой алейкии алиментарного происхождения, то большой разницы в половом отношении не получается. Правда, у Давыдовского оказался значительно большим процент мужчин, чем женщин (3 : 1). Однако в нашем материале оба пола представлены одинаково.

Болезнь встречается в любом возрасте. Описана она у грудных младенцев (Христоф) и у глубоких стариков (Бальцер). Кюшнер считает, что у детей агранулоцитоз встречается только как исключение; на возрастной кривой, составленной им по собранному из литературы материалу, видно, что болезнь встречается чаще начиная с 30-летнего возраста. Периоды полового созревания и климакса влияния повидимому не оказывают. Плум, изучавший главным образом пирамидонозный агранулоцитоз, также встречал его чаще в пожилом возрасте (между 40 и 70 лет). Лясс, изучавший алиментарную алейкию, отмечает, напротив, частоту больных молодого возраста (от 2 до 18 лет). Я на основании своего материала (30 случаев «алиментарной алейкии»), могу сказать, что этот этиологический вариант болезни не обнаруживает особой связи с возрастом: мы наблюдали больных и детей, и подростков, и взрослых, и стариков.

Клиническая картина болезни складывается из двух стадий. Первая или начальная стадия протекает обычно скрыто. В это время больные не испытывают никаких или почти никаких субъективных нарушений и продолжают выполнять свою обычную работу. В этот период болезнь может быть выявлена только помощью исследования крови. А именно, счет крови при этом показывает прогрессирующую со дня на день лейкопению. Вторая стадия характеризуется развитием тяжелых явлений — лихорадки, некротической ангины, геморрагического диатеза. Первую стадию можно обозначить лейкопенической, вторую — некротически-геморрагической.

В более легких и доброкачественных случаях болезнь не переходит во вторую стадию, и дело ограничивается лейкопенией, которая потом сменяется нормальным составом крови. Мы имели возможность наблюдать людей, которые употребляли тот же токсический продукт, что и больные с алиментарной алейкией. У них мы обнаружили резкую лейкопению. Эти лица были, очевидно, еще в первой стадии болезни. Одни из них выздоравливали еще до развития симптомов второй стадии, другие на наших глазах давали переход во вторую — некротически-геморрагическую стадию болезни. Подобные же отношения описаны и в случаях другой этиологии, в частности, пирамидонозной или бензолной. Длительность первого периода может сильно варьировать. В одних случаях он может продолжаться несколько недель (в отдельных наших случаях до 5 недель). В других он очень краток и измеряется только днями; нам известны даже случаи развития некрозов в горле уже спустя всего лишь один день после приема ядовитых знаков, пирамидона или динитрофенола. Все же чаще он определяется 2-3 неделями, как это показывают наши наблюдения над алиментарной алейкией. Это соответствует и промежутку, который обычно бывает между некоторыми этиологическими воздействиями (вливание салварсана, рентгенизация) и появлением тяжелых симптомов алейкии.

В первую стадию больные или ни на что не жалуются, или жалуются только на слабость. Иногда отмечается кожный зуд. При обычном осмотре отмечается лишь некоторая бледность покровов. Иногда на слизистой рта замечаются единичные петехии, а также необычная бледность и синюшность миндалин и дужек. Лейкоцитов в эту стадию насчитывается три, две, даже одна тысяча в 1 кв. мм. При подсчете формулы оказывается, что лейкопения идет прежде всего за счет гранулоцитов — их остается 30-20 процентов, иногда даже меньше, а остальное падает на лимфоциты и моноциты. Со дня на день гранулоцитов становится все меньше и меньше. Уцелевшие лейкоциты имеют

явно старый вид: в их ядрах много сегментов, хроматин грубый. В некоторых формах попадаются и дегенеративные лейкоциты (напр., при бензольной интоксикации — см. работу моих сотрудников Шубиной и Мидцева). Любопытно, что, несмотря на резкий общий гранулоцитоз, иногда сохраняются долгое время эозинофилы. Красные кровяные тельца первое время держатся нормальных цифр. В дальнейшем и они начинают падать. При этом в одних этиологических формах (напр., пирамидон) красная кровь падает только в финальный период, в других (напр., недоброкачественные злоаки) — она начинает падать сравнительно рано, еще до появления симптомов второй — некротической — стадии. То же можно сказать и о пластинках.

В самые последние дни перед переломом, с которого можно считать болезнь вступившей во вторую стадию, могут появиться такие симптомы, как геморрагические пятнышки на теле, легкие подъемы температуры, упадок сил и головокружение, — но эти симптомы можно с одинаковым правом отнести и уже к второй стадии. Хотя переход первой стадии во вторую обычно происходит по внешности как будто чрезвычайно круто, в действительности, с точки зрения гематологических данных, вторая стадия есть лишь усугубление первой. Резкая грань между обеими стадиями создается лишь бурно развивающейся некротической ангиной.

6

Вторая стадия начинается с появления болей в горле и жара. Боль в горле мешает говорить и глотать. Развивается упадок сил, головная боль, жар, озноб. Иногда еще раньше ангины и жара появляются геморрагические симптомы.

При осмотре таких больных (я имею в виду в этом разделе собственный материал 30 сл. так называемой «алиментарной ангины» или «септической ангины») тяжесть болезни сразу бросается в глаза. Даже при очень высокой T° сохраняется серая бледность, мертвенность лица, и лишь у некоторых едва просупает слабый лихорадочный румянец щек. Судя по виду, не ожидаешь у таких больных большой лихорадки, а между тем термометр показывает у них $39-40^{\circ}$. Температурная кривая неправильная. Развитие лихорадки по времени совпадает с вспыхиванием процесса в горле. Подъемы T° иногда сопровождаются ознобом. Несмотря на высокую лихорадку и наступающие по временам ее ремиссии, больные почти совершенно не потеют.

Цвет кожи иногда на первый взгляд кажется чуть иктеричным, но по склерам ни малейших следов желтухи незаметно.

Отеков на теле нигде нет. Суставы не изменены. Подкожный жировой слой иногда уменьшен, но могут встречаться среди больных и люди достаточно упитанные.

Наиболее характерной чертой в эту стадию болезни является некротическая ангина¹. Главной ареной, на которой разыгрывается процесс в горле, служат передние и задние дужки и небные миндалины. Вначале они лишь гиперемированы, но вскоре появляются на них, обычно на миндалинах,

¹) Исследования горла у наших больных сделаны ассистентом клиники ЛОР ИУВ, д-ром И. А. Истоминым.

сероватые точки, которые быстро сливаются и образуют грязно-серый налет, по пышности своей иногда напоминающий изменения в горле при ангине Плаут-Винцента. Далее, процесс приобретает некротический характер. Некротические бляшки окружены красным валиком обычной ткани. В поздних стадиях и тяжелых формах некрозом захватываются обширные участки и получается сплошная гангренизация миндалин и дужек. Часто некрозами охватываются также язычок, мягкое небо, реже — десны, твердое небо, слизистые внутренней поверхности щек (в одном из наших случаев глубокое некротическое изъязвление щеки давало картину номы). Наблюдались также случаи гангрены губ, а также языка (в этих случаях вздутый язык с язвами не позволял двигать челюстями и прекращал всякую возможность глотать и говорить). Некротический процесс склонен спускаться на боковую или заднюю стенку зева и в **hypopharynx**. Характерна толщина некротических очагов. Процесс, таким образом, обладает склонностью идти в толщу тканей. При этом часто повреждаются сосуды, залегающие в глубоких слоях пораженной ткани, и возникают внезапные и обильные кровотечения.

При бактериоскопическом и бактериологическом исследовании мазков из пораженных участков горла в подавляющем большинстве обнаружены были фузиспириллярные элементы, стрептококки и диплострептококки (В. А. Первущин).

Обычно наблюдается стоматит, хотя и не столь резко выраженный, как это бывает, например, при цынге.

Подчелюстные и регионарные шейные лимфатические железы обычно увеличены. Голос хриплый, иногда беззвучный.

Некротические очаги, распадаясь, образуют обширные язвы, или они начинают отграничиваться от окружающей ткани и постепенно отторгаются. Если некрозом были охвачены большие участки, то отпадают таким образом значительные куски ткани (так, нами наблюдались случаи отторжения мертвого язычка, одной из миндалин, части небных дужек и т. д.). В результате в горле остаются рубцы.

Весь цикл развития ангины занимает 2-3 недели.

Кроме горла, некротические явления развиваются и во многих других участках тела. Так, например, встречаются случаи болезни с быстро вспыхивающей гангреней легких. Среди нашего материала алиментарной алейкии был один такой больной, который на наших глазах на 8-й день заболевания (второй стадии) дал картину легочной гангрены: у него появилась гнилостная трехслойная мокрота и было найдено ослабленное дыхание с притуплением над правым легким в области лопатки. Кроме того, еще раньше в клинике я наблюдал случай агранулоцитоза, при котором появился гангренозный очаг в легких, давший вонючую мокроту, и проверенный и на рентгене. В этом случае дело шло о неясной (септической?) этиологии; число лейкоцитов было равно 2 200. Случай окончился выздоровлением (после нескольких вливаний сальварсана). Хорват также описывает случай легочной гангрены с агранулоцитозом.

Другим органом, в котором, помимо горла, могут развиваться гангренозные явления, служит кишечник. Некрозы кишечной стенки могут приводить к резким болям в животе, поносам или, напротив, к картине непроходимости, а также к симптомам перитонита или перфорации. Мне лично подобные случаи не встречались. Я наблюдал лишь случай некроза вокруг заднепро-

ходного отверстия. У этого больного была в остальном типичная картина алиментарной алейки на 2-й неделе болезни; случай кончился смертью. Несколько другой случай специально описывает Рейе: у 45-летней женщины после ангины, спустя 2 месяца, было найдено резкое уменьшение в крови гранулоцитов. Гранулоцитопения длилась три месяца. Внезапно около заднепроходного отверстия появился некроз, через 2—3 дня — высокая T° ; при полном исчезновении гранулоцитов наступила смерть. Из язвлений в горле не было.

Кожа также может охватываться в некоторых участках некрозом. Дудель описывает один такой случай с некрозами, ограничившимися только кожей. Мы наблюдали некрозы кожи при алиментарной ангине в области мошонки и на пальцах рук. Иногда на коже появляются своеобразные крупные пустулы, точно при ожоге; потом эти участки кожи подвергаются омертвению. Такие пузыри мы наблюдали в двух случаях: в одном на животе, в другом на лбу над бровью.

Некрозы во вторую стадию болезни встречаются у подавляющего большинства больных и только в единичных случаях отсутствуют. Но и в этих последних случаях, если дело доходит до вскрытия, патологическое исследование устанавливает некрозы в тех или иных тканях.

Изменения в морфологическом составе крови в некротическую стадию более резки, чем в первую лейкопеническую.

Белая кровь изменяется в каждом случае без исключения. Степень падения белой крови иллюстрирует таблица 1. Чем тяжелее случай, тем быстрее и ниже падают лейкоциты. Они идут на убыль со дня на день, почти исчезая из крови к моменту смерти.

В случаях, окончившихся летально, лейкопения была в общем более резкая, нежели в случаях, давших выздоровление. При этом, в случаях со смертельным исходом крайне низкие цифры лейкоцитов встречались уже в первые дни болезни, между тем как у больных, в дальнейшем выздоровевших, числа белых кровяных телец вначале падали менее круто.

Сказанное не нужно, однако, понимать так, что в каждом случае с крайне низкой лейкопенией должна обязательно последовать смерть. Среди нашего материала имеются больные, у которых в разгар болезни было найдено лейкоцитов всего лишь по несколько сот, между тем, потом наступало выздоровление. Так, у больной К-ой с обширными некрозами в горле лейкоциты одно время упали до 250 в 1 куб. мм, и все-таки наступило выздоровление. Относительная устойчивость лейкоцитов в крови может служить все же относительно благоприятным признаком для прогноза. Так, у больного Х-ва 32 л. был очень тяжелый гангренозный процесс в горле, охвативший передние дужки, миндалики, твердое и мягкое небо, язычок, губы и десны. Между тем, лейкоцитов в этом случае было вначале 1 600, далее 2 100—2 600. Число лейкоцитов у больного явно не соответствовало злокачественности и обширности изменений со стороны горла и общему дурному состоянию. И больной выздоровел.

При счете лейкоцитарной формулы бросается в глаза резкое уменьшение нейтрофильных полинуклеаров. Сплошь и рядом их в мазке единицы или нет вовсе. Чем тяжелее случай, или чем ближе к смерти, тем реже попадают нейтрофилы (см. табл. 2). Полное исчезновение нейтрофилов представляет собой в смысле прогноза дурной знак. Уцелевшие полинуклеары имеют дегенеративный вид: протоплазма их голубоватая, бледная,

Ангина	Т°	Миним. число лей- коцитов	Лейкоцитарная формула								Красная кровь			Тромбо- циты	Кровоте- чен.	Кожн. пятна	Эндот. симп.
			Миело- цит.	Юн.	Палочк.	Сегмент.	Базофил.	Эозиноф.	Лимфоц.	Моно- цит.	Кл. Тюрк.	Гб.	Эр.	Ретикул.			
С-ва	+++	40	380	—	—	—	—	6	90	4	—	57	2,8	0,1	0	+	+
К-в	+++	39	1200	—	—	—	—	8	90	1	1	51	3,2	0,7	0	+	+
М-х	+++	39,6	570	—	—	—	—	1	76	18	3	40	2,0	0,2	0,5	+	+
М-н	+++	40	1000	—	—	2	—	1	93	2	2	46	1,7	0,2	—	—	—
Г-на	++++	40,2	650	—	—	1	—	1	96	2	—	46	1,9	0,2	6	+	+
О-на	++++	40	300	—	—	2	2	—	90	6	2	60	2,9	0,1	3	+	+
Е-на	++++	40,1	750	—	—	—	1	1	94	3	1	38	2,0	0	4	+	+
З-а	++	40	2000	—	—	2	3	—	87	8	—	40	1,7	0,2	—	+	+
Л-па	++++	40,2	600	—	—	—	1	2	90	6	1	42	2,3	0,3	—	+	+
К-н	++++	40	510	—	—	—	1	—	82	12	1	48	3,2	0,2	3	+	+
С-на	+++	39,5	400	—	—	—	—	—	97	1	2	37	1,9	—	—	+	+
Т-ко	+++	38,9	240	—	—	—	—	—	92	8	—	60	2,5	0,4	2	+	+
Д-в	+++	40	1100	—	—	1	3	—	92	2	2	50	4,6	0,3	—	—	—
С-на	+++	39,5	220	—	—	—	4	2	88	6	—	26	1,9	0,7	8	+	+
С-см	+	37,6	2800	—	3	3	40	0	40	14	—	45	2,4	0,8	—	—	—
Е-са	++++	37,8	1900	—	—	—	24	0	65	10	1	56	3,3	0,3	120	+	+
К-ва	++++	40	250	—	—	—	—	—	80	18	—	60	3,8	0,8	—	+	+
Х-н	++++	40	2110	—	—	—	—	—	—	—	—	57	3,1	0,9	80	—	—
К-в	+	40	2700	—	1	5	12	5	58	17	2	56	2,3	0,7	10	—	—
Ч-ва	++	37,9	2400	1	2	8	32	2	43	11	1	55	3,3	0,5	15	—	+
О-в	+	36,5	2600	1	2	9	35	2	41	10	—	65	3,6	0,2	58	—	—
Г-в	+	37,3	2700	—	—	2	38	5	41	14	—	67	3,8	0,2	—	—	—
Ч-на	—	37,9	2500	—	1	6	40	2	45	12	3	65	3,3	0,4	60	—	—
Е-на	++	39,6	450	—	—	4	10	—	82	4	—	62	2,9	1,0	—	—	—
Ж-а	++	37,2	1000	—	—	2	34	—	62	2	—	62	2,9	0,9	40	—	+
Лоб	+	38,5	900	—	—	—	8	1	90	3	1	55	2,1	0	—	—	—
В-на	—	39	640	—	—	4	10	—	82	4	—	42	2,1	0	32	—	—

зернистость в ней становится более крупной, красновато-фиолетового оттенка (при окраске по Лимза); в протоплазме попадают вакуолы, ядра компактны.

Базофилы отсутствуют. Что касается эозинофилов, то в одних случаях они исчезают также, но в других не исчезают даже при очень тяжелом состоянии. Иногда процент их оказывается даже повышенным, но при пересчете на абсолютные числа в действительности повышения нет. Пока остается неясным, чем отличаются случаи, в которых эозинофилы сохраняются, от случаев, в которых они исчезают? Очевидно одно: эозинофилия не имеет отношения к прогнозу, так как она встречалась как в группе больных быстро погибших, так и в группе выздоровевших. Мы привыкли обычно толковать исчезновение эозинофилов из крови как признак угнетения костного мозга; между тем трудно себе представить большую степень расстройства работы костного мозга, нежели при данном заболевании, а эозинофилы сохраняются.

Белая кровь в типичных случаях состоит почти сплошь из агранулоцитов — лимфоцитов и моноцитов.

Лимфоциты составляют до 90 и более процентов всех элементов белой крови. Колебания их обратны колебаниям нейтрофилов: чем хуже больному, тем полнее лимфоциты захватывают поле лейкоцитарной формулы. Но во вторую стадию абсолютное их число понижено также и притом во многих случаях чрезвычайно резко. Среди лимфоцитов попадают часто формы, которые трудно отграничить от моноцитов. Это большие клетки с довольно значительным количеством протоплазмы и хотя и компактным, но менее правильным и более бледным ядром. Одни из этих клеток хочется присчитывать к лимфоцитам («большие лимфоциты»), другие — к моноцитам («моноцитоподобные» формы). Некоторые из них по своему ядру и протоплазме могут быть приняты за примитивные мезенхимальные клетки.

Что касается типичных моноцитов, то процент их изменчив, иногда несколько повышен; абсолютные величины их также понижены. В некоторых случаях, особенно тяжелых, в моноцитах встречаются своеобразные изменения. А именно, в протоплазме их появляются крупные зерна. Зерна эти, или глубоки, окрашиваются как ядра, имеют то вытянутую, то округлую форму. В одних клетках их много, в других мало. Они гуще расположены около ядра и беднее по периферии. Иногда кажется, будто они отщепляются, отшнуровываются от ядра. Нет сомнения в том, что эти зерна указывают на глубокое повреждение моноцитов (вероятнее всего — их ядер).

Нередко попадают в крови и тканевые гистоциты, а также клетки Тюрка.

При повороте болезни к выздоровлению белые кровяные тельца начинают нарастать в крови — главным образом за счет нейтрофилов (кр. № 1). Появляются их молодые формы — метамиелоциты, миелоциты.

Подобные изменения со стороны белой крови характеризуют собою как случаи агранулоцитоза типа Шульца, так и случаи алейкии или панмиелоцитоза. В некоторых формах ими гематологические изменения и ограничиваются. Но в большинстве случаев в той или иной степени меняются также и красная кровь и пластинки. В частности, при алиментарной алейкии довольно рано, еще до вспышки некрозов, начинает падать число красных кровяных телец и тромбоцитов. Во вторую стадию падение выражено сильнее и быстрее.

Гемоглобин и эритроциты уменьшены более или менее равномерно. В более тяжелых или длительно протекающих случаях состав красной

Примеры повторного счета лейкоцитарной формулы

Имя	Дата	Лейкоцитов 1 кб. мм	Лейкоцитарная формула								
			Миелоцит.	Ю.Н.	Палочк.	Сегментир.	Базофил.	Эозиноф.	Лимфод.	Моноцит.	Кл. Тюрк.
Т—ка	8/III	660	—	—	—	1	—	1	95	3	—
	3/VI	440	—	—	—	2	—	1	94	2	1
	11/VI	300	—	—	—	2	—	—	94	3	1
	12/VI	260	—	—	—	1	—	—	92	3	4
	13/VI	240	—	—	—	—	—	—	91	4	5
	14/VI	240	—	—	—	—	—	—	92	8	—
—ва	7/VI	5100	—	—	3	53	—	5	35	4	—
	9/VI	3900	—	2	7	41	—	2	43	5	—
	11/VI	3200	—	1	6	40	—	2	45	2	3
	14/VI	2500	—	—	1	17	—	6	71	5	3
	15/VI	2600	—	—	2	36	—	9	51	2	2
	18/VI	3700	—	1	6	47	—	1	35	8	1
	19/VI	4000	—	—	3	65	—	4	22	6	—
Ж—ва	14/VI	1200	—	—	2	34	—	—	62	2	—
	15/VI	2200	—	—	5	50	—	4	39	2	—
	17/VI	2175	—	—	2	50	—	1	36	11	1
	19/VI	2900	—	2	4	47	—	1	38	7	1
Е—на	6/VI	450	—	—	4	10	—	—	82	4	—
	10/VI	400	—	—	2	6	—	—	84	6	2
	13/VI	550	—	—	1	10	—	—	79	10	3
	15/VI	1800	3	6	6	18	—	—	55	12	3
	18/VI	2700	—	2	7	29	—	—	47	14	1
В—ва	14/VI	1400	—	—	1	6	—	14	70	8	1
	15/VI	640	—	—	—	2	—	10	86	2	2
	16/VI	500	—	—	—	2	—	7	89	2	2
	18/VI	450	—	—	—	—	—	4	92	4	—

крови падает значительнее, особенно же в случаях с большими кровотечениями (анемия тогда принимает пипохромный тип). Признаков омоложения красной крови при этом не наблюдается. Ядерные формы попадают только как исключение. Ретикулоциты встречаются, но число их обычно низкое (0,1—0,5 проц.), а в некоторых случаях ретикулоциты из крови исчезают вовсе.

Из тех трех факторов, которые могут, вообще говоря, повести к анемии, — потеря крови, усиленный кровяной распад, недостаточность регенерации, — основную роль в генезе анемии при данной болезни, очевидно, играет последний.

Конечно, могут способствовать анемизации кровотечения, которые наблюдаются у подобных больных, но анемия встречается и до кровотечений и в случаях без таковых. Повышенным темоллизом также нельзя объяснить анемию при данном заболевании. Мы специально исследовали в наших случаях этот вопрос и нашли, что темоллиз при этом не повышен (ни в одном из исследованных нами случаев не было найдено высокого содержания в крови билирубина, цвет сыноротки был обычно весьма бледный, никаких следов гемоглобина в сыворотке не было замечено); к тому же, для темолитических анемий характерно то, что они сопровождаются ретикулоцитозом, а мы получили в общем низкие цифры ретикулоцитов. Очевидно, таким образом, что анемию при изучаемой болезни порождает ослабление эритробластической функции костного мозга, что анемия носит апластический (арегенераторный) характер.

Во всех исследованных нами случаях данной болезни число кровяных пластинок оказывалось резко уменьшенным. В разгар болезни пластинки могут исчезать из крови совершенно. Чем тяжелее случай, тем меньше тромбоцитов в крови. Оставшиеся в крови тромбоциты — очень крупных размеров.

Такие же данные на аналогичном материале получила и Е. А. Кост.

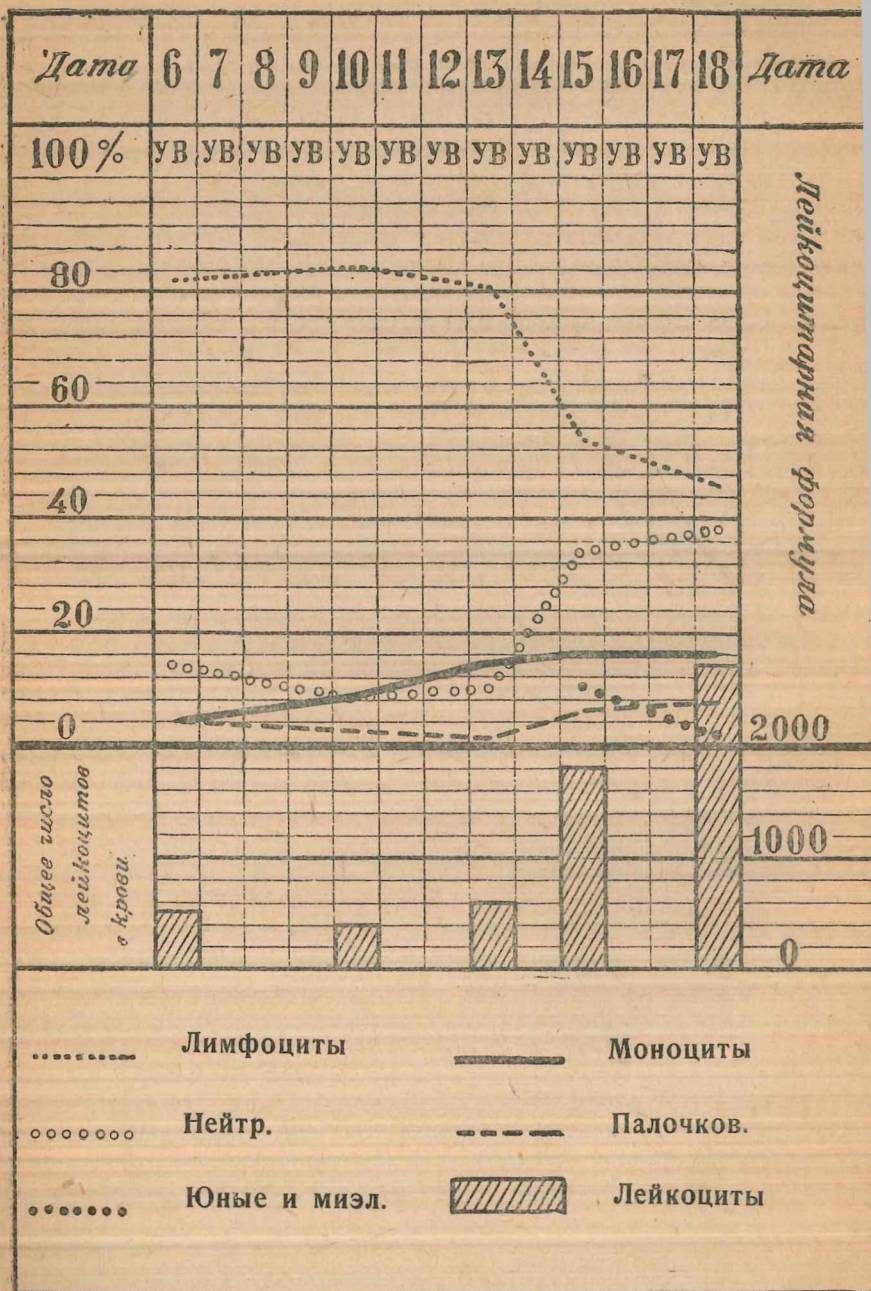
Таким образом, наши случаи (своеобразной этиологии) не отвечают типу Шульца (чистому «агранулоцитозу»), при котором число пластинок в крови нормально.

В связи с резким падением тромбоцитов, а также с развитием язв в горле, стоит, конечно, и сильнейшая склонность наших больных к кровотечениям. Кровотечения обычно идут из горла, но встречаются и носовые, желудочные и кишечные кровотечения (кروавая рвота, черный стул). Нами отмечен случай маточного кровотечения.

Наиболее же частым проявлением геморрагического диатеза при данном заболевании служат пятна на теле.

В одних случаях это мелкая петехиальная сыпь, проглядывающая то тут, то там на конечностях, груди, спине; обильнее она на участках тела, подвергающихся большому трению (напр., в области плеч, лопаток, по линиям шнуровок и т. д.). В других случаях это пурпурные пятнышки величиной до чечевичного зерна, разбросанные по коже значительно менее густо. Кроме того, иногда появляются крупные подкожные кровоподтеки. Все эти элементы, разукрашивая больных, придают им вид, похожий на тот, который получается при Верльгофовой болезни.

При исследовании отдельных проявлений геморрагического диатеза выясняется следующее: «Время кровотечения (укол в мочку уха) в легких случаях и в первые дни нормально, в более тяжелых случаях и позднем периоде удлинено, но в общем незначительно, «эндотелиальный симптом» (Стефана-Румпель-Леде) на нашем материале дал показания довольно неожиданные. Судя



по петехиям, осыпающим кожу больных, мы думали найти этот симптом резко-положительным. Между тем, даже у больных с сыпью он сказывался обычно лишь слабо-положительным, а в дни, когда сыпи еще нет, он получался отрицательным. Что касается свертываемости крови, то выделение сыворотки наступает у изучаемых больных в нормальный срок, но зато значительно затягивается ретракция кровяного сгустка. Количество фибриногена в плазме не уменьшено. Таким образом, геморрагический диатез при данном заболевании не зависит от расстройств, которые могут быть исследованы только что перечисленными способами. Он не связан, конечно, с изменением свертываемости крови. Он не вызван также теми изменениями капилляров, которые могут быть выявлены при помощи «эндотелиального симптома»; не вызван также утратой способности мелких сосудов сокращаться в месте укола. Он вызван тромбопенией.

Принято, впрочем, считать, что пятна на теле, встречающиеся при тромбопении, не могут быть объяснены одним только недостатком пластинок, что необходимо при этом и соучастие сосудистого фактора — повышенной проницаемости сосудистой стенки, зависящей от параллельного повреждения сосудов. Под впечатлением полученных нами данных (слабо-выраженного эндотелиального симптома) мы вновь должны поставить вопрос, недостаточно ли одной тромбопении для того, чтобы вызвать пурпуру? Я лично присоединяюсь к взгляду тех авторов, которые считают, что те мелкие экстрavasаты, которые образуются в коже и в тканях при тромбопении, могут порождаться одним недостатком пластинок.

В нормальных условиях, благодаря краевому стоянию пластинок в потоке крови в капилляре, пластинки как бы выстилают собой внутреннюю поверхность сосуда и загораживают поры и щели между капиллярным эндотелием, а при надобности и, так сказать, затыкают их. В условиях, когда пластинок мало или нет вовсе, стенка капилляра может, с этой точки зрения, становиться порозной для эритроцитов даже без того, чтобы она была сама по себе больна. Влияния, механически действующие на стенку, должны при наличии тромбопении сильно способствовать кровоизлияниям. Вот почему геморрагические пятна на коже при тромбопении, — в том числе и при изучаемой нами болезни — встречаются на местах, подвергающихся действию различных механических моментов. А, очевидно, тот под'ем внутри капиллярного давления, который мы вызываем при определении эндотелиального симптома, не является достаточным условием для выявления пурпуры, если сама по себе сосудистая стенка при этом не поражена (как известно, при пораженности сосудистой стенки эндотелиальный симптом обычно дает ярко-положительный результат при совершенно нормальном числе пластинок).

Суммируя сказанное о состоянии крови при изучаемой болезни, мы должны прийти к такому выводу. Все кровяные элементы в периферической крови резко уменьшаются. Следовательно, при этом ослаблена функция всех тех тканей, в которых эти элементы вырабатываются; другими словами, повреждается гемopoэтический аппарат в целом.

Правда, различные фракции кровяных телец уменьшаются не в одинаковой степени. Можно себе представить, что причиной этого служит избирательность в повреждении различных кровотворных тканей. Очевидно, при данной болезни особенно резко страдает мeлoбластическая ткань

костного мозга. Значительно повреждаются и те элементы в костном мозгу, которые образуют пластинки. Остальные же ткани, образующие кровяные элементы (эритробластическая ткань костного мозга и образующая лимфоциты лимфатическая система), вовлекаются в болезненный процесс менее значительно.

Надо сказать, что степень уменьшения в периферической крови отдельных ее элементов может зависеть не только от избирательного, преимущественного поражения того или иного отдела кроветворной системы, но и от различия сроков естественного «расхода» или естественной убыли тех или иных элементов. Так, можно допустить, что нейтрофильные лейкоциты быстрее других исчезают из крови при общем параличе кроветворения, потому что они вообще быстрее разрушаются, так как цикл их существования в периферической крови сравнительно краток. Напротив, эритроциты убывают из крови медленнее, потому, что они «живут» дольше; действительно, как это известно из опытов Баркрофта и др., длительность существования отдельного эритроцита (т. е. срок между выходом из костного мозга и гемолизом) равняется 100-120 дням!

7

Со стороны различных внутренних органов изменения, кроме отмеченных выше, сравнительно невелики и нехарактерны.

Сердце обычно не расширено, тоны становятся глуховаты только под конец. Иногда выслушиваются слабые систолические шумки на верхушке, связанные вероятно с лихорадкой и анемией. Ритм правилен. Пульс учащен, в тяжелых случаях мал и мягок. Артериальное давление в общем несколько понижено. Понижено также и венозное кровяное давление. Очевидно, последнего рода уклонение зависит от понижения тонуса сосудистых стенок (аналогично тому, как это бывает при любых остро-инфекционных или высоко-лихорадочных заболеваниях). Все-таки больших нарушений в кровообращении это, повидимому, не вносит. Так, скорость крутооборота крови, этот один из наиболее важных показателей эффективности кровообращения, остается по нашим исследованиям, нормальной. В соответствии с этим, признаков сердечной недостаточности обычно нет: нет цианоза, отеков, больные лежат на низком изголовьи, не испытывая одышки. Скорее можно ожидать при данном заболевании сосудистой слабости типа коляпса, но на нашем материале и этого расстройства не наблюдалось, даже в агональном периоде.

В финальный период болезни больные задыхаются, выскивают положение, как бы лучше дышать, лежат с широко раскрытым ртом. Получается впечатление, что дыхание в этот период затрудняется механически.

Со стороны желудочно-кишечного тракта обычно ничего особенного не отмечается.

Печень часто увеличена, особенно в более тяжелых случаях. При функциональном исследовании печени в наших случаях существенных расстройств со стороны этого органа не оказалось. Так, уробилин в моче найден был в незначительном количестве; несмотря на общую тяжесть болезни и высокую лихорадку, содержание аминокислот в моче также оказалось нормальным. Попутно сообщим, что Кост наблюдала также у подобных больных увеличение в крови сахара и падение в крови холестерина.

Селезенка не увеличена.

Со стороны почек изменения непостоянны. В моче определяется в небольшом количестве белок, иногда редкие гиалиновые или зернистые цилиндры. Дизурия достаточна; иногда, в связи с кровоточивостью — гематурия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта — ничего особенного, за исключением отдельных случаев с некрозами кишок (см. выше).

Со стороны нервной системы отмечаются только головные боли и апатия. Сознание обычно ясное, бреда не отмечено ни в одном случае. Сон у большинства больных удовлетворительный. Только в агональный период нередко больные на короткий срок приходят в состояние возбуждения: соскакивают с кровати, бегут из палаты в коридор, к выходу, с силой хватаются за ручку двери и кричат, порываясь домой. При объективном исследовании со стороны нервной системы (проф. А. В. Триумфов) не обнаруживается ни патологических рефлексов, ни оболочечных симптомов, ни расстройств чувствительности. Резко повышена мышечная возбудимость.

Длительность второй стадии, по нашему материалу, колеблется от одной до трех недель.

Самым постоянным признаком болезни надо считать лейкопению и другие изменения со стороны крови. Без лейкопении случаев данной болезни не существует. Вторым симптомом по степени постоянства служит ангина. Она может отсутствовать. Правда, по нашему материалу, она отсутствует только в наиболее легких формах. Геморрагии составляют симптом, стоящий по степени постоянства уже на третьем месте; по нашему материалу их не было, примерно, в трети случаев. Смертность значительна и в наших случаях равнялась 50 проц. По сводным данным Кюпфера, общая смертность от агранулоцитоза, если взять все описанные в литературе случаи, равна 75 проц. Правда, в связи с новыми способами лечения, введенными в последнее время, — смертность значительно снизилась (до 25 проц.).

Смерть наступает в части случаев при картине асфиксии, вызванной механическими причинами (частичное закрытие просвета гортани некротизированными тканевыми массами и отеком у входа в гортань, тромбы в дыхательной трубке в результате кровотечений); в других случаях смерть вызвана сепсисом, анемией и возможно также кровоизлияниями в соответствующие жизненно-важные участки центральной нервной системы и сердечной мышцы.

Что касается хода выздоровления, то болезнь, раз обернувшись в сторону улучшения, идет на убыль в общем чрезвычайно быстро. Прямо поразительна эта перемена в кроветворении! Самые тяжелые расстройства со стороны гемопоэтического аппарата оказываются обратимыми. Некрозы подвергаются обратному развитию, конечно, медленнее, но, наблюдая эти обширные гангренезации в горле, невольно испытываешь чувство удивления при крутом переломе в их распространении и благополучном исходе. Восстановление трудоспособности после выздоровления также не заставляет себя долго ждать.

Мы имели возможность выяснить и более отдаленную судьбу выздоровевших. Несколько человек выздоровевших от «ангины» через полгода были найдены в хорошем состоянии, без каких-либо отклонений от нормы, за исключением тех дефектов и рубцов в горле, которые там оставили после себя некрозы. Лейкоцитоз у всех у них был найден нормальным.

Патологическая анатомия последованных нами случаев изучена проф. И. С. Пентман и М. Ф. Карповой, а также проф. В. М. Константиновым. Прекрасное описание аналогичных случаев дает проф. И. В. Давыдовский. Морфологические изменения состоят так же, как и клинические, в опустошении кроветворных органов, а также в некрозах и в геморрагиях, повсюду в органах и тканях. Больше всего повреждается, как и следовало ждать по картине крови, костный мозг. В тяжелых случаях от миелоидной ткани остаются лишь отдельные мелкие клочки там и сям. В других случаях удается все-таки обнаружить кроветворные очаги в одних костях — при полном их исчезновении в других. Эритробластическая ткань костного мозга страдает также. Уменьшены или исчезают мегакариоциты. Что касается лимфатической ткани, то в костном мозгу, а также в селезенке она значительно редуцирована; в лимфатических же узлах лимфоидные элементы обычно сохраняются. Ретикулоэндотелиальный аппарат (Кушеровские клетки, макрофаги селезенки и т. д.), судя по гистологической картине, находится в состоянии раздражения, иногда — гиперплазии; в иных случаях отдельные его клеточные элементы некротизируются. Некрозы в виде обширных очагов с последующими изъязвлениями встречаются преимущественно по ходу пищеварительного канала. Они свивают себе гнездо прежде всего, в верхнем его отделе, охватывая ротовую полость, зев, глотку, спускаясь в гортань, в пищевод. В желудке гастренозные участки встречаются редко, так же как и в тонком кишечнике; стенки же толстых кишок и особенно прямой кишки поражаются некрозами более часто. Помимо пищеварительного тракта, некрозы встречаются иногда в легких, в печени. Крупные участки некрозов сосредоточены в местах, физиологически соприкасающихся с микробной флорой. В этих участках наблюдается огромное скопление микробов. Укажем, что микробы попадают повсюду и в органах и тканях, вокруг себя образуя небольшие экссудативно-воспалительные и некротические очажки (но иногда эти некротические очажки возникают и в отсутствие микробов). Отмечается еще поражение стенок мелких сосудов. Красной нитью в патолого-анатомической картине данной болезненной формы проходят кровоизлияния. Кровоизлияния наблюдаются особенно со стороны некротизированных участков, но и в других местах, свободных от этих изменений, они встречаются часто как в форме крупных, так и мелких геморрагий (пищеварительный тракт, кожа, подкожная клетчатка, почки, нервная система и т. д.).

Замечательной особенностью трупов является чрезвычайно слабый и замедленный ход трупного разложения, а также отсутствие где бы то ни было гноя и массовых скоплений лейкоцитов.

Патогенез болезни из всего сказанного в общих чертах выясняется. Тот или иной токсический* агент (см. этиологию) парализует выработку новых кровяных элементов. Остается пока неясным, действует ли он на кроветворные ткани непосредственно или же посредством каких-то дополнительных факторов, создающихся в организме от его присутствия. Может быть, при этом «блокируется» или разрушается ядовитыми углеводородами (типа бензола) какой-нибудь гормон или фермент, в норме вырабатывающийся в организме и необходимый для кроветворения, в частности, лейко- и тромбопоэза, или в извращенном обмене веществ при этом образуются какие-то токсические начала, парализующие в свою очередь кроветворение? Так или иначе кроветворные органы, в частности, костный мозг, при этом испытывает не столько воспалительно-дече-

неративные изменения, сколько своеобразный функциональный ступор: готовые клетки уходят в кровь, но новые не нарождаются. Остающиеся в крови клетки, в частности, нейтрофилы оказываются старыми, а потому, и дегенеративными. Картина меняется, как только яд в организме ослабеваает или исчезает: костный мозг и другие кроветворные ткани начинают энергично работать, как будто бы снят тормоз, приводивший их в оцепенение.

Здесь мы хотим еще обратить внимание на то, что в отдельных случаях в крови на высоте болезни попадают наиболее молодые недифференцированные кровяные клетки типа гемацитобласта Феррата или Stammzellen. При гистологическом исследовании при алейкии парадоксальным образом также иногда находили в костном мозгу очаги поспешного кроветворения (скопления миелобластов — гемацитобластов — или Stammzellen - Давид, Цадек, Чистович, Маршанд и др.).

Но едва ли этот факт достаточен, чтобы подумать о том, что при данной болезни кроветворение не страдает, а нарушается только выбрасывание кровяных элементов из кроветворных органов (как это предполагают Рейхенбах, Кацнельсон и др.).

Резкое уменьшение белых кровяных телец, несущих функцию фагоцитоза, очевидно, сильнеешим образом снижает иммуно-биологические свойства организма. В результате быстрое присоединение тяжелого инфекционно-септического процесса с образованием некрозов.

Здесь небезынтересно указать на опыты Клеберта. Этот автор вводил кроликам внутривенно торий и разрушал лейкоциты в крови, затем брал сыворотку, делал из нее различные разведения и помещал в них отмытых стрептококков. Параллельно стрептококки в тех же дозах вводились в нормальную кроличью сыворотку тех же разведений. В сыворотке нормальной уже через сутки роста микробов не было, тогда как в сыворотке из крови, лишенной лейкоцитов, наблюдался пышный рост долгое время. Правда, в опытах Первушина выяснилось, что кровь больного с алейкией не лишена все же некоторых иммуно-биологических свойств (агглютинации, комплементарной способности).

Главным и наиболее ранним полем действия инфекции служит горло. Это и понятно. В полости рта уже в норме, как известно, живет огромное количество всевозможных микробов; в частности, среди них имеются как раз те элементы, которые обсеменяют организм при изучаемой болезни. В норме слизистая этих участков тела создает для них естественный барьер. В условиях же изучаемой нами болезни, фагоцитирующие кровяные клетки отсутствуют. Возможно, что имеется и еще какое-то специальное влияние яда на слизистую полости рта (стоматит, как сказано выше, может возникать еще в первой стадии, а также при пирамидоновых формах быстро — вслед за нитроксикацией). В некоторых других местах естественно ожидать также некротических изменений — там, где ткани и в норме соприкасаются с микробами. И действительно, некрозы, как сказано, встречаются в стенке толстых и прямых кишек, в легких и т. д. Из-за отсутствия лейкоцитов, а отчасти из-за повреждения лимфатического и ретикуло-эндотелиального аппарата этот инфекционный процесс не только принимает злостную форму местно, но микробы проникают и в кровь и создают общее бактериэмическое — септическое состояние.

Название болезни до сих пор не совсем удовлетворяет врачей: ни агранулоцитоз, ни алейкия. Недаром предложено так много различных других терминов.

Формы типа агранулоцитоза предлагалось именовать: „Angina agranulocytotica“ (Friedmann), „Agranulocytosis Septicaemia“ (Jedlica), „Septicaemia agranulocytotica“ (Huber), „Sepsis agranylocytotica“ (Feer), „Neutropenia maligna“ (Schilling); в американской литературе распространены названия «гранулопения» (Харкинс) или «гранулоцитопения», «злокачественная нейтропения», «пернициозная лейкопения» (Даан, Фигу-Юз). Формы типа алейкии предлагалось именовать: „panmyelophthisis“ (Frank), „Stomatitis gangrenosa myelophthisic“ (Jagic u Spengler), „Amyelia“ (Klemperer), „Amyelhaemia“ (Kaznelson), „Aplastikaemia“ (Parkes Weber), „Panmyeloparese“ (Strässer) и т. д.

В одних предложениях авторы исходили из желания подчеркнуть роль сепсиса, другие — ангины или некрозов, третьи — особенности гематологической картины.

Мы должны, однако, отметить, что ни одно из столь многочисленных названий не передает всей сущности того процесса, который лежит в основе изучавшейся нами болезни, а также аналогичных других этиологических форм так называемой алейкии.

Совершенно ясно, прежде всего, что наши случаи не могут быть названы случаями «агранулоцитоза», т. к. при этом были найдены изменения и со стороны всех других кровяных элементов. Но можно ли удовлетвориться при этом диагнозом «алейкии»? Мне кажется, не вполне; ведь формально это слово означает прекращение лейкопоэза, а в наших случаях, равно как и во многих других, страдает также и эритропоэз и тромбопоэз. Стало быть, правильно было бы именовать изучаемую нами форму, как «панмиелофтиз» или «амиелия», или лучше всего «панмиелопарез» (так как упадок кровотообразования оказывается процессом нестойким, обратимым). Но как ни широко значение всех этих слов, они все же применимы только к наименованию поражения костного мозга. Между тем, при данной патологической форме, а равно и близких к ней других, нарушается не только деятельность костного мозга, но также и выработка лимфоцитов, а вероятно также и выработка моноцитов со стороны ретикуло-эндотелия. Едва ли в самом деле мы можем игнорировать тот факт, что, например, лимфоциты вовсе не держатся своих обычных цифр в абсолютном их выражении, а что и эта фракция почти сходит в крови на-нет (легко сосчитать, что при лейкоцитозе, положим, в 200 телец в 1 куб. мм фракция лимфоцитов против нормы уменьшена в 10 раз!). Поэтому было бы желательно найти такое слово, которое характеризовало бы общий упадок кровотообразования. Я склонен поэтому предложить для обозначения подобных состояний, при которых дело идет об общем упадке гемопоэза, два новых термина — пангемопарез и агемобластоз. При чем первым я бы считал целесообразным именовать те случаи, при которых упадок кровотообразования носит характер функционального ослабления, вторым же, — когда он является результатом уже органического, воспалительного или дегенеративного разрушения кровотообразных тканей.

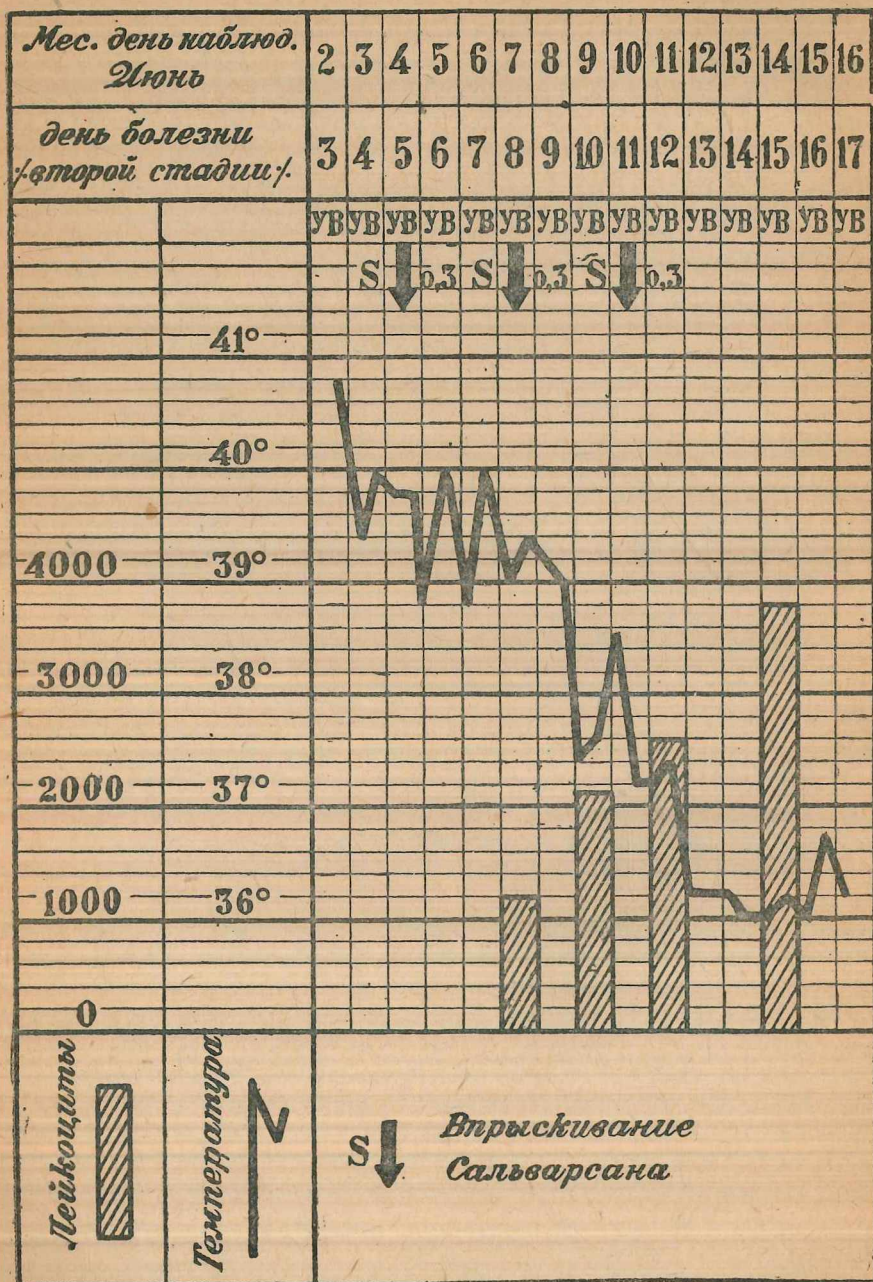
Лечение данной болезни начинает становиться все более и более эффективным. Вначале болезнь казалась совершенно безнадежной. Потом стали регистрироваться случаи самоизлечения. Эти случаи придали энергию для отыскания

способов лечения. В самом деле: если болезнь может проходить сама, медицина тем более обязана отыскать механизм преодоления болезни и активно его усилить.

Поскольку первое время болезнь рассматривалась как сепсис или во всяком случае связывалась с инфекционным моментом, лечение началось с применения различных бактерицидных или антисептических препаратов. Вводились разнообразные лекарства, в том числе триафлавин, риванол, уротропин, а также антистрептококковые поливалентные сыворотки. Сывороточная терапия как будто даже в отдельных случаях приводила к выздоровлению (или способствовала ему). Таковы, например, 2 случая, излеченных Циковским. Но надо сказать, что иногда впрыскивание любой, т. е. неспецифической сыворотки создает некий толчок в смысле поворота к выздоровлению. Действует ли эта серотерапия на костный мозг, возбуждая его угасшую функцию, или же только способствуя ослаблению и остановке кровотечений, трудно решить. В отдельных случаях и мы видели благоприятный результат от введения под кожу сыворотки (антидифтеритной) в дозах от 5 до 20 куб. см. Однако все-таки этот способ крайне ненадежен. Бактерицидные же препараты оказались несостоятельными и вскоре были оставлены.

Лучшие результаты были получены от применения сальварсана. Успех от лечения своих случаев вливаниями сальварсана отмечают многие авторы, в том числе, например, Домарус. Нам также приходилось применить сальварсан в наших случаях «алиментарной алейкии». В ряде случаев мы также получили положительный эффект: вслед за вливаниями падала T^o и общее состояние, а также состояние горла становилось лучше (один такой случай изображен на кр. № 2). Хотя сальварсан принадлежит к числу этиологических факторов, способных вызвать алейкию, парадоксальным образом он все же помогает в отдельных случаях уже развившейся алейкии (при этом исключительно в малых дозах). Действует ли он как мышьяк, стимулируя костный мозг? Нет, так как после вливаний состав крови в наших случаях скорее снижался, несмотря на то, что мы употребляли дозы всего по 0,2 г. Очевидно, он действует на какой-то иной объект. До последнего времени думали, что он действует положительным образом на гангренозный процесс в горле, вызванный фузиспириллярным симбиозом (аналогично тому, как это установлено при легочной гангрене). Действительно, улучшение сальварсан дает в случаях, в которых на первый план выступает некротически-инфекционный процесс, а функция костного мозга нарушена менее глубоко. В случаях, в которых костный мозг подавлен более сильно, — сальварсано-терапия дает ухудшение.

Многими врачами при алейкии и агранулоцитозе применялось переливание крови, — в расчете на то, чтобы: 1) заместить чужой кровью недостающую кровь больного, 2) оказать стимулирующий кровотворные ткани эффект, 3) приостановить склонность к кровотечениям, 4) наконец, ввести в организм какие-то ценные вещества, которые могут быть использованы костным мозгом для кровотообразования. Правда, все эти качества переливания крови больше подходят к случаям гипорегенераторного типа анемий, а не к формам, основной сущностью которых является все же нарушение лейкопоэза. Но так или иначе, переливание крови применялось при алейкиях и агранулоцитозе часто, и давало в некоторых случаях лечебный эффект, несколько улучшив в общем прогноз этих форм. Что касается изучавшейся нами этиологической формы, то результа-



ты терапии ее переливанием не были особенно благоприятными, излечение наблюдалось только в легких формах, которые могли дать выздоровление и без связи с переливанием.

Применялись и применяются также для лечения этих форм препараты печени. Один из авторов метода печеночной терапии злокачественного малокровия, Мэрфи, в сотрудничестве с Коннери и Гольдватером показал, что препараты печени действуют не только на эритропоэз, но и на лейкопоэз. В последнее время скандинавские авторы приходят к выводу, что в печеночных препаратах имеется по крайней мере две активных субстанции: одна из них влияет стимулирующим образом на эритропоэз, другая на лейкопоэз. Блоран, Шифер и Триммер применили печеночные препараты для лечения пяти случаев агранулоцитоза. В тяжелых случаях назначались печеночные экстракты внутривенно, в более легких — они давались внутрь. Доза — соответствующая 200-300 г сырого органа. Во всех 5 случаях наступило улучшение; умер только один из больных (рецидив болезни во время крупозной пневмонии). В одном нашем случае затяжной гранулоцитопении удавалось вызвать дачею сырой печени ремиссию.

Одним из лечебных способов болезни, так же как и сальварсанотерапия, внушающих с теоретической стороны некоторое удивление, служит рентгенотерапия. Фридман первый применил рентгенизацию длинных костей при агранулоцитарной ангине и в ближайшие же часы после облучения констатировал появление юных костномозговых элементов белой крови. Шталлингер получил выздоровление в одном случае всего после однократного сеанса. Быстрое выздоровление после облучения видел в одном очень тяжелом случае Нейдгардт (лейкоциты повысились с 500 до 9200 в течение 3 дней). Тауссиот и Швелебек из четырех случаев, леченных рентгеном, имели выздоровление в двух. Кааз получил улучшение в одном случае во время первой вспышки болезни, — во время же рецидива последовала вскоре же после облучения смерть. Фридмани и Элькелес в работе 1930 г. сопоставляют результаты рентгенотерапии в 43 случаях агранулоцитоза. Из них в 23 случаях последовала смерть — при картине сепсиса или пневмонии, в пяти также наступила смерть, притом в течение 36 часов после облучения, остальные — выздоровели. Применяются малые дозы — $\frac{1}{20}$ НED на обе плечевые кости и предплечье. Но имеются и неутешительные заключения о данном методе. Что касается вопроса о том, почему все же в отдельных случаях малые дозы рентгеновых лучей улучшают процесс, который иногда может быть вызван X-лучами (при условии их сильного и повторного воздействия), — то ответ на него будет вытекать из дальнейшего.

Рекомендовано еще вливание в вену виноградного сахара (см. напр. Фонкеннелъ).

В последние годы, начиная с 1930 г., терапия агранулоцитоза обогатилась новыми средствами, которые значительно меняют прогноз болезни. Речь идет о вливаниях в вену различных дериватов нуклеиновой кислоты.

Уже давно было известно, что нуклеиновая кислота, экстрагированная из белых кровяных телец гноя, особенно же в виде натриевой соли (нуклеинокислый натр), введенная внутривенно, вызывает после небольшого падения подъем в периферической крови лейкоцитов. В 1924 г. Джексон показал, что в нормальной крови циркулируют соединения нуклеиновой кислоты, в виде

ли пентозенуклеотида, в виде ли пуриновых оснований, как аденин или гуанин. В 1930 г. в Америке Резников впрыснул в вену четырем больным, страдавшим агранулоцитозом, гуанин и аденин и получил излечение в трех случаях. В дальнейшем был приготовлен специальный хорошо растворимый препарат пентозо-нуклеотида. Были поставлены эксперименты для проверки его действия. Так, Доан впрыскивал этот препарат в вену кроликам и получил при этом не только увеличение в крови нейтрофилов и появление юных миелоидных клеток, но и гиперплазию миелоидной ткани костного мозга, а также увеличение селезенки и почек за счет развития в них миелоидных очагов. Рейх получил быстрый лечебный эффект при впрыскивании нуклеотида лейкопеническим крысам, отравленным бензолом.

Автор способа Джексон еще в 1932 г. излечил нуклеотидом из 20 больных агранулоцитозом—14. Вводился пентозонуклеотид 0,7 г в 100 куб. см физиологического раствора в вену в течение 4-5 дней, а потом 0,35 г. в 10 куб. см ф-р. 2 раза в день внутримышечно до прочного улучшения. Улучшение намечается обычно между 4 и 7 днем от начала лечения, в среднем через 5 дней. При этом не только увеличиваются в периферической крови гранулоциты, но и исчезает лихорадка и быстро подвергаются обратному развитию изменения в горле. Нормальные числа лейкоцитов обычно достигаются на 10 день лечения. Только при бензолной алейкии выздоровление значительно затягивается. В этих случаях 10-12-дневное лечение по 0,35 пентозонуклеотида дает временный эффект, и с отменой лечения лейкоциты падают снова. Лишь при многодневной терапии удастся получить более определенный успех. Джексон, Паркер и Тейлор собрали потом еще больший материал — 69 сл., излечение наступило в 41 сл.

Отметим, что Давидзон и Шапиро вместо нуклеотида применяли особый концентрат, полученный из лейкоцитов (нечто вроде крема), и вводили его внутримышечно — также с хорошим результатом.

В связи с применением этого нового замечательного препарата, смертность от агранулоцитоза резко сократилась и с 90 проц. при отсутствии лечения спустилась при лечении нуклеотидом до 25 проц. (см. таб. 3 Доана).

С м е р т н о с т ь (п о Д о а н)

Таблица 3

	Случаев	Процент смертности
Не леченные	—	90
Леченные различ. средствами	178	74
„ неосальварсаном	33	72
„ переливанием крови	53	64
„ рентгенизацией	64	53
„ нуклеотидом	44	25

Возможно, как это высказывает в своем обзоре Плише, что и другие методы лечения, помогавшие частично при агранулоцитозе (переливание, рентген, салварсан) влияют при агранулоцитозе только тем, что, разрушающиеся при этом в крови лейкоциты освобождают вышеуказанные вещества, обладающие столь могущественным действием на лейкопоэз. Вместе с тем и патогенез болезни рисуется нам в том смысле, что он может, повидимому, быть связанным с утратою организмом выработки этих веществ или с их «б л о к а д о й» (связыванием или разрушением).

ЛИТЕРАТУРА

- Aubertin et Levy — Arch. des mal. du coeur 1928. № 6
 Альпин Я. И. — Ж. уш., нос. и горл. 6. 1931
 Askanazy — Henke-zularsch. Handbuch. Bd. I
 Baltzer — Virch. A. 1927. 262
 Bantz — M. m. w. 1925. 29
 „ — M. kl. 1923. 51-52
 Bauer — w. kl. w. 1930. 565
 Benatt u. Pfeiffer — M. m. w. 1929. 31
 Bix — w. kl. w. 1928. 1185
 Бабыкина — Рус. ото-ляр. 1930. № 2
 Bock — Med. welt 1935. 1629
 „ — Verh. d-tch. Ges. inn. M. 1935
 Bock u. Weide — Fol. haem. 1930. 42
 Bonsdortl — Kl. w. 1935. № 13
 Borchard — Med. Kl. 1930. № 10
 Бранденбургский Г. Л. — Кл. мед. 1930. 17-18
 Brailion — реф. в Pr. med. 1935
 Brogister u. Kress — Virch. A. 1930. 276
 Bromberg a. Murphy — J. Am. med. Ass. 92
 Brown — цит. по Кюпперу
 Burhyte a. Gates — J. An. med. Ass. 1933
 Canner — Arch. inter med. 1932. 49
 Chaliier, Martin, Noussac — Sang. 1932 № 10 и 1933 № 1
 Chassel — Kl. w. 1929. 1962
 Chewallier — Gang 1929 № 3
 Chiari u. Redeich — M m. w. 1927 № 3
 „ — w. kl. w. 1926. 1510
 Christoph — w. kl. w. 1929. 355
 Clear — An. J. med. Ass. 1935. 5
 Colarizi — Haematologica 1936. (реф. Ц. М. Ж. 1935. 7.)
 Conner — Sang 1933. № 9
 Damcsheka-Jngall — Am. J. med. Ass. Sci. 1931. 181. (реф. Ц. М. Ж.)
 David — Med. kl. 1925. № 33
 Davidson a. Schapiro — J. Am. med. Ass. 1934. № 62
 Давыдовский И. В. и Кестнер А. Г. — Архив пат. а. и пат. ф. 1935.
 Движнов П. П. — Кл. мед. 1928. № 14
 Dimmel u. Preis — W. kl. w. 1934. 459
 Dinolt — W. kl. w. 1933. 1175
 Domarus — Kl. w. 1929. № 47
 Gaston — Kl. w. 1935 № 17
 Гешелин А. И. — Вр. Д. 1927 № 20
 Gordon — An. int. med. 1930. 3
 Guethlein — Fol. haem. 1930. 39. 196
 Гуревич Г. З. — Каз. мед. ж. 1934. № 5
 Hallermann — Fol. haem. 1930. 42
 Hansen. Buns. Holten — Lancet 1935. 1342
 Harkins — J. Am. m. Ass. 1932. 14
 Harris a. Schaffenberg — J. labor, a. clin. med. 1935. 20

- Hewlett — Lancet 1935. 134 и 748
 Hirsch — M. m. w. 1927. 18
 Hirschfeld — Fol. haem. 1911. 12
 " — D. An f. kl. M. 1908. 152
 Holten, Nielsen. Transbol — реф. Kl. w. 1935
 Holler — Z. f. kl. M. 1926. 103
 Horvath — Fol. haem. 1928. 36
 Храковская-Черняк В. П. — Сов. вр. г. 1934. № 17
 Huber — M. m. w. 1929. № 21
 Eisenstadt — D. m. w. 1935. 1556-1557
 Elkeles — Med. Kl. 1924. 1614
 Ehrlich — Charité-Annalen 1888. 13
 Ehrmann n. Preuss — Kl. w. 1925. № 6
 Essenfeld — M. m. w. 1931. № 48
 Fahr — M. m. w. 1931. № 36
 Филиппенко Е. М. — Zeitschr. f. kl. M. 1929. 110
 Foran, Schiff a. Trimmer — J. Am. m. Ass. 1933. № 24
 Frank — B. kl. w. 1915 № 37
 " — Hdb. d. Blutkran. (Schittenhelm) 1925
 Franke — Fol. Haem 1930. 40
 Friedemann — D. m. w. 1927. № 52
 " — Med. Kl. 1923. 1354
 " — Z. f. Kl. M. 1928. 108
 Friedemann u. Elkeles — D. m. w. 1930. № 23
 Fuld — D. A. f. kl. M. 1931. 170
 Imre, Barta u. Erös Gedeon — Vir. Ar, 1931. 280
 Ito u. Matumoto — M. welt 1935
 Jackson, Parker, Rinechart — Am. J. Sci. 1931. 97
 Jackson, Parker, Taylor — Am. J. Sci. 1932. 184
 Jagic a. Spengler — Kl. u. Ther. d. Blutkr. 1928
 Jaffe — M. m. w. 1926. 48
 Jedlicka — Sang 1923. № 1
 Jehn — D. m. w. 1935. 1555
 Журавлев — Мед. мысль Узб. 1927. 5
 Kaznelson — Med. kl. 1928 № 17 1
 Кацнельсон и Губергриц — Вр. Д. 925. № 6
 Kathah — M. m. w. 1931. 25
 Кикодзе — Дисс. 1890 (цит. по Чистовичу)
 Kissing — Med. w. 1935. 1535
 Kleeberg — Verh. d. D-sch. Ges. f. inn. M. 1927
 Коган Л. Г. — Сов. вр. г. 1934. № 4
 Koch — Zbl. f. Path. 1930. 11
 Koenigsberger — Arch. f. Kinderh. 1927. 80
 Koehler — D. Ar. f. kl. M. 1927. 155
 Kommerel — Med. w. 1929. № 47
 Кост Е. А. —
 Kracke — Am. J. of cl. Path. 1932. II-I
 Kriech u. Heni — Kl. w. 1935. № 22
 Kunde, Herwick, Learner, Sternlack — Prog. Soc. exp. Biol. a. Med 1935. 32
 Kûpper — Kl. w. 1935. № 47
 Кураев Е. Л. — Днепр. М. ж. 1927. 7-12
 Куцигин Д. П. — Кл. мед. 1930 № 17-18
 Kwasniewsky u. Henning — D. m. w. 1926. № 7
 Landsberg — Kl. w 1929. 507
 " — Kl. w. 1930. 891
 Lahuc — J. Am. med. Ass. 1931, 97
 Lauter — Med. Kl 1924. 1324
 Leichtenberger — Fol. haem. 1930. 39
 Lemierre, Laporte, Brocard, Frumuzar — Bull. des hop. 1935. 51
 Lenhartz — D. A. f. kl. M. 1928. 158

- Leon — D. A. f. kl. M. 1923. 143
 Licht u. Hartmann — D. m. w. 1925. 1518
 Lowet — J. of. Am. med. Ass. 1924. 19
 Lecc M. A. — Сов. впр. р. 1925 № 7
 Madison a. Squier — J. Amer. med. Ass. 1934. 102
 Mager — Fol. haem. 1931. 44
 Marchal, Mellet, Soulie, Grupper — Sang 1935. 766
 Marchand — D. A. f. kl. M. 1913. 110
 Marriot — Lancet 1934. 448
 Meyer — D. m. w. 1931. № 6
 — Med Kl. 1930. № 21
 Miller a. Rhoads — J. of exp. M. 1935. 61
 Morawitz a. Leuchtenberger — Fol. haem. 1930. 39
 Neidhardt — M. m. w. 1931. 711
 Niekau — Verh. Dsch. Ges. inn. M. 1935
 Ottenheimer — Med. Kl. 1928. 1192
 Paroulek — Arch. mal. du coeur 1927. 10
 Петров Д. П. — Ж. уш. н. и гор. б. 1931
 Plichet — Pr. M. 1935. № 51
 Plum — Verh. d. D. Ges. f. inn. M. 1935
 — Lancet 1935 № 1
 Randall — J. Amer. med. Ass. 1934. 102
 Reichenlach — Fol. haem. 1931. 45
 Reid — Lancet 1928. 5475
 Reye — Med. Kl 1929 № 7
 Reznikoff — J. clin. Investig 1930
 Roberts a. Kracke — J. Am. med. Ass 1930. 95
 Rösler — Fol. haem. 1931. 44
 Rotter — Virch Ar. 1925. 248
 Рутенбург Д. М. — Юб. сбор. Г. и-та усов. врачей в Ленинграде 1935
 Sabrazès et Renè Saric. — Angines lymphomonocytaires, agranulocytoses,
 leucemies leucopeniques, Paris, 1935
 Schilling — Med. w. 1935
 Schottmüller — Kl w. 1926. 42
 Schultz w. — D. m. w. 1922. 44
 — Kl. w. 1927. 51
 — Kl w. 1929 1530
 — M. m. w. 1928. 39
 — Die acuten Erkrank. der Gaumenmandeln 1925
 Schultz u. Versè — D. m. w. 1922. 1495
 Schultz u. Jacolowitz — Med. kl. 1925. 44
 Schwarz — w. kl. w. 1904. 190
 Stephens u. Lawrence — An. int Med. 1935. 9
 Stern u. Hartmann — Kl. w. 1928. 26
 Stocke — Fol. haem. 1930. 40
 Strasser — w. kl. w. 1932. № 18
 Strumia — Am. J. med. Scian. 1934. IV (цит. по реф.)
 Stockinger — Z. f. d. exp. Med. 1929. 65
 Taussing u. Schnoebelen — J. Amer. med. Ass. 1931. 97
 Toselli — Pathologica 1935. 27 (цит. по реф.)
 Tschöttchel — M. n. W. 1934. № 9
 Türk — Vorlesungen uber klin. Hämatol. 1912
 — w. kl. w. 1907. № 6
 Uffenarde — Vir. Arch. 1932. 287
 Vonkennel — Med. Kl. 1934. 123
 Waellach — Fol. haem. 1931. 43
 Wilkinson a. Israels — Lancet 1934. 18-VIII
 Weiss — w. Arch. f. m. M. 1927. 14
 Winternitz — M. m. w. 1931. 1769
 Zadek — M. kl. 1925. 688

Langemeister — Inaug.-Dissert 1933
Zikowsky — w. kl. w. 1931 6. 7. 8
Zinninger — J. Am. m. Ass. 1934. 102
Ципкин С. М. — Кл. мед. 1933. 7-8
Lontscheff — Verh. D. Ges. f. inn. M. 1935
— D. m. w. 1935. 1552
Чистович А. Н. — Вр. Д. 1927. № 20
Шендерович — Вр. Д. 1930. 12-13
Яран — Вр. Г. 1929. № 15