

Къ вопросу о связи мѣстной эозинофиліи съ образованіемъ въ тканяхъ кристалловъ (Charcot-Leyden'a?).

Пом. прозектора Н. И. Таратынова.

Основаніемъ къ опубликованію настоящаго случая послужило неопредѣленное положеніе вопроса о причинахъ мѣстной эозинофиліи и нѣкоторыя, повидимому, никѣмъ еще не описанныя гистологическія наблюденія, которыя легли въ основу предположеній б. м. нѣсколько противорѣчащихъ господствующимъ въ настоящее время взглядамъ на значеніе кристалловъ Charcot-Leyden'a. Дѣло идетъ о своеобразной, клинически распознанной какъ туберкулезная, гранулемѣ, состоящей сплошь изъ эозинофиловъ и содержащей въ большомъ числѣ особенные, въ настоящемъ ихъ видѣ еще не всѣми признаваемые за Ch.-L. кристаллы. Случай же таковъ: студ. медикъ К. получилъ по головѣ ударъ упавшимъ карнизомъ отъ портьеры. Ударъ былъ несильный, небольшая припухлость исчезла черезъ 2 дня и пострадавшій забылъ объ этомъ случаѣ. Однако черезъ 2 съ лишнимъ недѣли на мѣстѣ ушиба появилась и стала увеличиваться опухоль, постепенно достигшая величины половины куриного яйца. Клинически предполагалось кровоизліяніе подъ надкостницу, гумма или туберкулезъ. Гумма была исключена, какъ анамнестически, такъ и на основаніи отрицательной реакціи Wassermann'a. Изъ двухъ оставшихся предположеній было принято второе—туберкулезъ. Съ діагностическою цѣлью была предварительно вырѣзана припухшая затылочная лимф. железа. При микроскопическомъ изслѣдованіи ничего патологическаго въ ней не было найдено. Послѣ этого была произведена операція, при чемъ оказалось, что дѣло идетъ о полости, содержащей гной и костный секвестръ величиною съ лѣсной орѣхъ и выполненной грануля-

ціями, исходившими какъ изъ *diplae*, такъ и изъ твердой мозговой оболочки. Грануляціи были выскоблены и доставлены въ Патолого-Анатомическій кабинетъ для изслѣдованія. Макроскопически діагнозъ туберкулеза при операціи былъ подтвержденъ хирургами съ увѣренностью.

Гистологическое изслѣдованіе дало слѣдующее (формалинъ, хлороформъ, параффинъ): при окраскѣ обычными способами (Н.-Е.) сплошныя красныя массы эозинофиловъ и строма изъ фибробластовъ, пронизанная значительнымъ количествомъ капилляровъ съ расширеннымъ просвѣтомъ и гиперплазіей эндотелія. Изрѣдка (2—3 на препаратъ) большія многоядерныя кѣтки съ центральнымъ расположеніемъ ядеръ, типа мѣлоплаксовъ Robin'a.

Мѣстами, гдѣ скопленія эозинофиловъ гуще, ядра ихъ красятся темнѣе, часто приобретаютъ форму какъ бы пустого мѣшка и лежатъ у периферіи кѣтки. Еще наблюдаются въ такихъ мѣстахъ группы расположенныя просвѣты.

Болѣе подробной оріентировки окраска Н.-Е. не даетъ. Очень отчетливыя, демонстративныя картины получились при обработкѣ срѣзовъ по методу наоптической окраски *Parrenheim'a* для мазковъ крови. Основа гранулемы состоитъ изъ типичной сѣти вытянутыхъ фибробластовъ съ овальнымъ ядромъ и широко развѣтвившимися отростками; сѣть эта выполнена почти сплошь лейкоцитами эозинофилами. Находясь въ громадномъ количествѣ въ каждомъ полѣ зрѣнія, эозинофилы мѣстами являются единственными видимыми элементами, образуя сплошной красный фонъ. Такія мѣста наблюдаются преимущественно въ центральной части гранулемы, обращенной внутрь полости, выполненной секвестромъ и гнойными массами. Почти также многочисленны эозинофилы и около сосудовъ, при чемъ въ просвѣтѣ ихъ, среди эритроцитовъ находится значительное количество такихъ же эозинофиловъ и въ стѣнкахъ можно видѣть всѣ стадіи діapedеза. По формѣ эозинофилы принадлежатъ къ полиморфноядернымъ, б. ч. производящимъ впечатлѣніе двуядерныхъ; однако наблюдается довольно значительное число одноядерныхъ съ круглымъ, хорошо красящимся ядромъ и, сравнительно, незначительнымъ количествомъ протоплазмы. Зернистость преимущественно палочковидной формы, при чемъ длинникъ отдѣльныхъ гранулъ превышаетъ поперечникъ въ $1\frac{1}{2}$ -2 раза (*Zeiss, Apoch. 1.5 mm, Compens. Ocul. 8*). Иногда (очень рѣдко) можно замѣтить, какъ отдѣльныя зерна сливаются въ одну непрерывную нить. Зернистость, очень яркая въ эозинофилахъ лежащихъ въ сосудахъ и около нихъ, становится нѣскольکو темнѣе и мутнѣе тамъ, гдѣ эозинофиловъ очень много и ядра ихъ представляютъ вышеупомянутое измѣненіе (пикнозъ, диффузія хроматина, форма „пустого мѣшка“).

Какъ въ стромѣ вообще, такъ преимущественно около только что упомянутыхъ скопленій, въ довольно значительномъ количествѣ встрѣчаются особенныя образованія: крупныя одноядерныя клѣтки, иногда сплошь набитыя захваченными эозинофилами; число такихъ фагоцитированныхъ эозинофиловъ въ макрофагѣ доходитъ до 30—40, и б. ч. отъ нихъ остаются лишь пикнотическія ядра. Судить же о томъ, что ядра эи принадлежатъ эозинофиламъ, можно наблюдая картины постепеннаго превращенія только что захваченнаго эозинофила. При этомъ на различныхъ, конечно, экземплярахъ, совершенно отчетливо видно, какъ ядро эозинофила изъ свѣтлоголубаго становится постепенно все болѣе и болѣе темнымъ, ссѣживается, рисунокъ хроматина пропадаетъ и наконецъ ядро превращается въ темную, почти черную, кругловатыхъ очертаній глыбу. Параллельно измѣненіямъ ядра происходитъ и видимое исчезаніе эозинофильной зернистости, но только гораздо быстѣе. Еще ядро не деформировалось, какъ зернистость, переходя изъ красной въ фіолетовую и наконецъ въ темно-синюю, стала совершенно неразличимой на общемъ синемъ фонѣ протоплазмы клѣтки и захваченныхъ ею ядеръ эозинофиловъ. Въ дальнѣйшихъ стадіяхъ можно видѣть, какъ протоплазма клѣтки снова свѣтлѣетъ, въ ней можно различить буро-зеленыя иногда нитчатыя массы, и наконецъ, съ разложеніемъ макрофага, эти остатки въ видѣ зеленоватыхъ кучекъ лежатъ свободными въ стромѣ. Изъ другихъ элементовъ при окраскѣ Methylgrün-Pyronin'омъ были обнаружены въ довольно значительномъ количествѣ плазматическія клѣтки съ типичнымъ расположеніемъ группами, преимущественно около сосудовъ. Кромѣ всѣхъ этихъ клѣточныхъ элементовъ въ гранулемѣ находились еще другія своеобразныя образованія—кристаллы, въ такомъ именно видѣ еще многими за Charcot-Leyden'овскіе не признаваемые. Оставляя пока ихъ топографическое распредѣленіе, гсрр. взаимоотношеніе между кристаллами и эозинофилами, опишемъ сначала ихъ морфологическія свойства и отношеніе къ красящ. веществамъ. Однопреломляющіе, величиною отъ 4 до 40 μ , кристаллы эти въ цѣломъ видѣ представляютъ двойныя шести-гранныя пирамиды, съ общимъ основаніемъ. Тамъ, гдѣ поперечный разрѣзъ прошелъ черезъ мѣсто соединенія пирамидъ основаніями или недалеко отъ него, при достаточной величинѣ кристалла можно совершенно отчетливо видѣть правильный шестиугольникъ ихъ сѣченія. Тамъ-же, гдѣ въ срѣзѣ видны кристаллы на всемъ протяженіи какъ большіе, такъ въ особенности малые—они представляются въ видѣ соединенныхъ основаніемъ вытянутыхъ равнобедренныхъ треугольниковъ, т. е. совершенно схожи съ т. ч. Charcot-Neumann'овскими кристаллами. Мѣстами, тамъ гдѣ кристаллы достигаютъ величины 20—30 μ ., можно видѣть и ихъ

половины и болѣе мелкіе обломки. При окраскѣ Н.-Е. кристаллы совершенно безцвѣтны и лишь наиболѣе крупныя могутъ быть заподозрѣны, на основаніи существованія соответственныхъ пустотъ. При окраскѣ May-Grünwald—Giemsa кристаллы окрашиваются въ блѣдный голубой цвѣтъ и, при внимательномъ разсматриваніи препарата, могутъ быть обнаружены (особенно при иммерзійныхъ системахъ) въ значительномъ количествѣ. Еще лучше и отчетливѣе замѣтны кристаллы при окраскѣ безъ нагреванія карболовымъ фуксиномъ (3—4 м.) съ послѣдующимъ обезцвѣчиваніемъ сѣрной кислотой и докраской везувиномъ. На обезцвѣченномъ, слегка желтомъ отъ везувина, фонѣ тогда рельефно и отчетливо выдѣляются рубиново-красныя кристаллы. Шестигранная ихъ форма при этомъ выступаетъ особенно рѣзко. Эозинофильная зернистость при этомъ мѣстами обезцвѣчивается, мѣстами окрашена въ темно-красный цвѣтъ. Но наилучшимъ способомъ окраски, наиболѣе демонстративнымъ, дающимъ полную, не одностороннюю, какъ при окраскѣ фуксиномъ, картину, и картину очень красивую, является нѣсколько измѣненный способъ окраски соединит. ткани по Traina. Именно, если передъ протравой резорциномъ, помѣстить препаратъ на 1 сутки въ смѣсь аа 1% HCl + 2% желтой кровяной соли, то помимо гораздо болѣе отчетливой, элективной окраски соединительной ткани и протоплазмы клѣтокъ—окрасится отчетливо и эозинофильная зернистость, а также въ насыщенный оранжево-красный цвѣтъ всѣ до мельчайшихъ находящіяся въ ткани кристаллы. Прежде чѣмъ перейти къ топографическимъ взаимоотношеніямъ описанныхъ элементовъ, скажу заранее нѣсколько словъ о микрo-химическихъ свойствахъ кристалловъ—они не растворимы ни въ чемъ; растворяются лишь въ концентрированныхъ щелочахъ и то лишь при нагреваніи почти до кипѣнія.... Переходя къ топографическому распредѣленію перечисленныхъ элементовъ, слѣдуетъ прежде всего условиться относительно терминовъ. Т. к. гранулема, окружающая секвестръ, исходитъ изъ костей черепной крышки и изъ твердой мозговой оболочки, то периферическія ея части въ дальнѣйшемъ называются основаніемъ гранулемы, внутренняя-же ея поверхность, образующая стѣнку полости съ секвестромъ—внутренней периферіей гранулемы. Какъ было упомянуто выше, скопленія эозинофиловъ имѣются въ стромѣ и около сосудовъ; теперь слѣдуетъ отмѣтить: 1. большія скопленія имѣются именно у внутренней периферіи гранулемы, меньшія—вокругъ сосудовъ ближе къ основанію, 2. большія скопленія съ пикнотическими ядрами и диффузіей хроматина съ удивительнымъ постоянствомъ и закономерностью наблюдается вокругъ упомянутыхъ кристалловъ. Но при этомъ важно отмѣтить, что ни некроза вообще, ни казеознаго превращенія въ частности въ этихъ мѣстахъ не имѣется: и

хотя ядра эозинофиловъ и пикнотическія, но самая зернистость эозинофиловъ и имѣющіяся здѣсь ядра подлежащей стромы, не смотря на густоту слоя, — различаются вполне отчетливо. Правда, измѣненія формы ядеръ и темно-красный, фіолетовый тонъ зернистости говорятъ за то, что эозинофилы здѣсь пострадали: имѣется постепенный некробѣозъ съ рядомъ переходныхъ формъ отъ описанныхъ полуотмершихъ эозинофиловъ къ свѣжимъ, молодымъ съ яркой зернистостью и блѣдно красящимся ядромъ; все это можно наблюдать по периферіи такихъ скопленій съ совершенной ясностью. Не слѣдуетъ думать, что эозинофиловъ такъ много только около кристалловъ и около сосудовъ; въ каждомъ промежуточномъ полѣ зрѣнія въ стромѣ гораздо болѣе эозинофиловъ, чѣмъ ядеръ фибробластовъ. Въ стромѣ же, но преимущественно въ очагахъ скопленій эозинофиловъ около кристалловъ, и притомъ въ части, граничащей съ полостью, находятся въ значительномъ количествѣ и макрофаги — мононуклеары (эозинофилофаги), которые можно назвать кристаллофагами, т. е. большинство изъ нихъ содержатъ въ протоплазмѣ и кристаллы, числомъ отъ 1—2 до 15—20. Какого либо строгаго соотношенія между появленіемъ кристалловъ съ одной стороны, и фазой измѣненій эозинофиловъ и ихъ количествомъ съ другой — съ достовѣрностью установить не удастся. Правда, всего яснѣе и отчетливѣе и въ большемъ количествѣ кристаллы видны въ макрофагахъ, не содержащихъ эозинофиловъ; но иногда можно видѣть и такія картины: рядомъ въ макрофагѣ множество уже потемнѣвшихъ эозинофиловъ и кристалловъ; или 1—2 только что захваченныхъ эозинофила съ яркой еще зернистостью и тоже множество кристалловъ. Кромѣ этого замѣчается, что макрофаги, лежащіе вдали отъ скопленій эозинофиловъ, — содержатъ почти одни только кристаллы, примыкающіе же къ скопленіямъ эозинофиловъ, — чаще измѣненныхъ эозинофиловъ. Что касается кристалловъ, то наиболѣе крупныя изъ нихъ лежатъ въ центрахъ описываемыхъ эозинофильныхъ узловъ, болѣе мелкіе въ ткани, преимущественно въ макрофагахъ, и, наконецъ, очень длинныя и тонкіе, но въ громадномъ количествѣ — у самаго внутренняго края гранулемы. Необходимо описать одно типичное, нѣсколько удаленное отъ края гранулемы мѣсто. Это какъ бы клубокъ нѣсколькихъ сильно растянутыхъ сосудовъ съ кровоизліяніемъ вокругъ; просвѣты сосудовъ сплошь наполнены красными кровяными шариками, среди которыхъ замѣтны свѣтлыя промежутки, иногда отчетливо шестигранной формы, б. ч. же круглыя; та же картина и въ кровоизліяніи кругомъ. Периферія кровоизліянія окружена эозинофилами и въ большемъ числѣ макрофагами. Эозинофилы всѣ свѣжи, молоды; характерно, однако, слѣдующее: при окраскѣ фуксиномъ зернистость этихъ эозинофиловъ окрасилась чрезвычайно рѣзко и густо, находящіеся

же рядомъ макрофаги оказались сплошь набитыми кристаллами, содержа въ тоже время относительно мало эозинофиловъ, незначительно притомъ измѣненныхъ.

Такимъ образомъ общая картина рисуется такъ. Изъ основанія гранулемы—фиброзныхъ пластовъ *durae matris* и извѣденныхъ грануляціонной тканью *diploe* и *compacta*, грануляціонная ткань простирается къ секвестру. Вблизи этого основанія эозинофилы рѣдки—только *въ* и *около* сосудовъ; чѣмъ дальше къ центру, тѣмъ эозинофиловъ больше, появляются макрофаги и кристаллы. Наконецъ у внутренней периферіи кристаллы въ большемъ числѣ; въ громадныхъ количествахъ кругомъ ихъ эозинофилы и самый внутренній слой—макрофаги. Отдѣльный же чистый, типичный эозинофильный узелъ состоитъ изъ центра—кристалловъ, перваго пояса—эозинофиловъ, втораго пояса—макрофаговъ.

Покончивъ пока со структурой гранулемы, обратимся къ гистогенезу ея, т. е. иными словами попытаемся,—нельзя ли на основаніи имѣющейся картины хотя-бы предположительно рѣшить вопросъ о взаимоотношеніяхъ кристалловъ и эозинофиловъ. Мнѣ кажется, что до нѣкоторой степени можно. Возможно два предположенія. Первое—кристаллы образовались изъ распада эозинофиловъ; второе—кристаллы образовались изъ чего то другого, эозинофилы привлечены кристаллами, *геср.* маточнымъ растворомъ ихъ, т. е. веществомъ, которое при извѣстныхъ условіяхъ кристаллизуется въ настоящемъ видѣ. Не говоря уже о томъ, что принимая первое объясненіе, мы лишь отодвигаемъ, но отнюдь не рѣшаемъ вопросъ, выставляя новый—что за причина мѣстнаго скопленія эозинофиловъ, многія обстоятельства говорятъ прямо противъ такого объясненія. Прежде всего—эозинофилы въ мѣстахъ наибольшаго скопленія кристалловъ отнюдь не мертвы и не распадаются, это лишь *отживающіе*, б. м. лишь въ силу мѣстныхъ условій (чрезмѣрная густота скопленія) или возраста (зрѣлыя формы); затѣмъ—въ стромѣ иногда можно видѣть довольно значительные агрегаты уже зрѣлыхъ, распадающихся до обезцвѣчиванія ядра и зернистости, формъ безъ одновременнаго появленія кристалловъ; далѣе—кристаллы средней величины (до 15—18 μ .) можно иногда видѣть лежащими совершенно одиноко въ ткани, безъ того, чтобы вокругъ ихъ находились скопленія эозинофиловъ. Наконецъ, что особенно важно—въ мѣстѣ вышеописаннаго кровоизліянія при незначительномъ, сравнительно, количествѣ эозинофиловъ, при видоизмѣненной окраскѣ по Traub можно видѣть громадное количество кристалловъ, лежащихъ, какъ хворостъ, другъ на другѣ свободно въ ткани, а также и внутри окружающихъ кровоизліяніе макрофаговъ. Эозинофилы же здѣсь сравнительно немногочисленны и главнымъ образомъ незрѣлыя формы. Въ пользу вто-

рого предположенія, кромѣ только что изложеннаго, говоритъ общее расположеніе элементовъ гранулемы съ наибольшимъ скопленіемъ наиболѣ крупныхъ кристалловъ resp. эозинофиловъ къ центру очага и резервами эозинофиловъ у основанія гранулемы, т. е. у ея наружной периферіи. Нерастворимые ни въ чемъ, слабо или совсѣмъ не фагоцитируемые эозинофилами, кристаллы въ концѣ концовъ отваливались съ обращеннымъ внутрь полости слоемъ грануляцій и переходили въ гноевидный распадъ. Присутствіе ихъ среди гнойныхъ массъ имѣло бы большое значеніе, какъ для подтвержденія нашей гипотезы такъ и для полученія ихъ въ чистомъ видѣ внѣ ткани, но, къ сожалѣнію, распадъ этотъ въ Патолого-Анатомич. кабинетѣ доставленъ не былъ. Единственнымъ слабымъ, вѣрнѣе не сразу понятнымъ, мѣстомъ предполагаемой гистогенетической картины является присутствіе въ значительномъ количествѣ кристалловъ послѣ „перевариванія“ эозинофиловъ въ макрофагахъ. Дѣйствительно — на первый взглядъ появленіе здѣсь кристалловъ идетъ параллельно исчезанію эозинофиловъ; но, кромѣ положенія — *post hoc* еще не значить *propter hoc*, — слѣдуетъ имѣть въ виду, что во первыхъ кристаллы могли стать видимыми внутри макрофаговъ послѣ проясненія до того затемненной, набитой пикнотическими ядрами протоплазмы, во вторыхъ, — кристаллы становятся замѣтными вовсе не послѣ исчезновенія зернистости эозинофиловъ, что наступаетъ значительно раньше растворенія ихъ ядеръ, но именно лишь послѣ того какъ начинаютъ пропадать послѣднія. Впрочемъ, какъ видно изъ первоначальнаго описанія, — взаимныя комбинаціи кристалловъ и эозинофиловъ въ макрофагахъ въ высокой степени разнообразны. Важнѣе опять таки мѣста съ кровоизліяніемъ, гдѣ въ макрофагахъ множество мелкихъ кристалловъ — и часто ни одного эозинофила. Все это заставляетъ думать, что макрофагъ наравнѣ съ отжившими, видимо, эозинофилами можетъ самостоятельно захватывать кристаллы; поэтому, если макрофагъ захватитъ эозинофиловъ вдали отъ очага кристалловъ — при перевариваніи ихъ кристалловъ не образуется; этимъ объясняются вѣроятно тѣ картины, гдѣ макрофагъ содержитъ въ значительномъ количествѣ уже обезцвѣтившіеся остатки эозинофиловъ и ни одного кристалла; такія картины чаще наблюдаются въ стромѣ, чѣмъ около очаговъ кристалловъ. Таковъ, по моему, наиболѣе вѣроятный гистогенезъ гранулемы.

Переходя къ самому интересному вопросу, именно вопросу о патогенезѣ гранулемы resp. причинамъ ее вызвавшимъ, приходится напередъ оговориться, что всѣ относящіеся къ этой статьѣ клиническія изслѣдованія *) пришлось дѣлать уже послѣ операціи,

*) Пользуясь случаемъ выразить глубокую признательность д-ру С. А. Молчанову за понесенный имъ трудъ по производству этихъ изслѣдованій.

т. е. съ клинической точки зрѣнія до операціи случай казался хирургамъ простымъ и яснымъ, и подробнаго изслѣдованія произведено не было. Такъ какъ здѣсь подозрѣвался туберкулезъ, то самымъ подробнымъ образомъ кусочки гранулемы были изслѣдованы на присутствіе туберкулезныхъ палочекъ: для этого, кромѣ гистологическаго изслѣдованія срѣзовъ, о которомъ было уже говорено выше и которое дало по отношенію къ туберкулезу, какъ мы видѣли, вполнѣ отрицательные результаты, было произведено изслѣдованіе съ *antiformin*'омъ: около 3 см³ гранулемы было растворено въ антиформинѣ и изслѣдовано по Козлову. Кромѣ окраски по *Ziehl-Neelsen*'у примѣнялась и комбинированная окраска по *Gram*'у и *Ziehl-Neelsen*'у, но и въ этомъ случаѣ по отношенію къ туберкулезу результаты получились отрицательные. При изслѣдованіи крови—число красныхъ и бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ совершенно нормально, какъ абсолютно, такъ и въ $\%$ отношеніи другъ къ другу; необычно велико лишь $\%$ отношеніе лейкоцитовъ эозинофиловъ къ общему числу лейкоцитовъ—при различныхъ изслѣдованіяхъ оно колебалось отъ 7 $\%$ —11 $\%$. Съ цѣлью выяснитъ возможную причину такой эозинофиліи—были произведены изслѣдованія на эхинококкъ и на яйца глисть. Реакція съ отклоненіемъ комплемента на эхинококкъ, произведенная по *Wassermann*'у и *Weinberg*'у, дала совершенно отрицательный результатъ, равно какъ и изслѣдованія кала на яйца глисть съ *HCl* и эфиромъ. Ни кожныхъ болѣзней, ни трихиноза, ни другихъ болѣзненныхъ состояній, при которыхъ случайно или довольно постоянно наблюдалась эозинофілія въ крови—(см. *Wolff*, Z. B. 1900 г. Н. I. s. 150.) у нашего паціента не было. Кровь тоже имѣла нормальный составъ, за исключеніемъ $\%$ эозинофиловъ. Всѣ эти данныя, въ связи съ появленіемъ и развитіемъ опухоли, наводили на мысль, нельзя ли поставить эозинофилію, какъ общую такъ и мѣстную, въ связь съ выпаденіемъ вышеописанныхъ кристалловъ. Такая связь оказалась тѣмъ болѣе вѣроятной, когда при изслѣдованіи крови паціента черезъ 7 мѣсяцевъ послѣ операціи было обнаружено, что $\%$ эозинофиловъ спустился до 0,4 $\%$ (по отнош. къ общему числу лейкоцитовъ); противорѣчащее-же, на первый взглядъ, такому предположенію обстоятельство,—что 7—11 $\%$ эозинофиловъ наблюдалось и послѣ операціи (черезъ 1 и 3 недѣли), тоже легко объяснимо усиленнымъ всасываніемъ вещества кристалловъ, геср. ихъ „маточнаго“ раствора изъ мѣста выскабливанія, первое время несомнѣнно происходившимъ въ изобиліи. Что же это за кристаллы и почему выпаденіе ихъ можно ставить въ связь съ эозинофиліей? Единственными извѣстными намъ кристаллическими образованіями, стоящими въ связи съ появленіемъ эозинофиловъ, являются кристаллы *Ch.—Leyden*'а, называемые также

иногда Ch.-Robin'овскими, Ch.-Fürbringer'овскими Ch.-Neumann'овскими. Исторія же этого взаимоотношенія вкратцѣ такова: еще самъ Charcot, подробно описывая въ 1860 г. наблюденные имъ впервые въ 1853 г. кристаллы, отмѣтилъ ихъ тѣсную связь съ лейкеміей; Zenker (1876 г.) и Ungar (1882) отмѣтили ту важную особенность, что небольшіе кристаллы иногда заключены внутри лейкоцитовъ, а Gollasch (1889) и Leyden (1891) еще болѣе сузили эти указанія, отмѣтивъ, что кристаллы Ch.—Leyden'a наблюдаются преимущественно съ лейкоцитами эозинофилами, содержащими α —грануляціи Ehrlich'a. Наблюденіе Gollasch'a и Leyden'a было развито и подтверждено Benno Lewi, который, выпустивъ нѣсколько работъ по учению о Ch.—Leyden'овскихъ кристаллахъ, выступилъ въ 1900 г. съ изслѣдованіемъ, въ которомъ старался установить положеніе, что не только въ извѣстныхъ уже случаяхъ—напр., астмы,—совмѣстно съ эозинофилами появляются и кристаллы Ch. Leyden'a, но и въ тканяхъ организма, въ новообразованіяхъ—всюду тамъ, гдѣ много эозинофиловъ, появляются и кристаллы, которые онъ считалъ за Ch.-Leyden'овскіе. Т. е. при обычно примѣняемыхъ фиксажахъ и окраскахъ кристаллы Ch.-L. или совершенно не обнаруживаются или плохо красятся и, вслѣдствіе своей величины и незначительныхъ количествъ, могутъ быть просмотрѣны, Lewi выработалъ свой методъ, имѣвшій еще то большое преимущество, что имъ окрашивались на одномъ и томъ же препаратѣ какъ эозинофильная зернистость, такъ и кристаллы, принимаемые имъ за Ch.-Leyden'овскіе. Примѣняя этотъ методъ, Lewi, дѣйствительно, обнаружилъ во многихъ случаяхъ носоглоточныхъ полиповъ, въ карциномахъ шейки матки и др., одновременно съ наблюдавшимися скопленіями эозинофиловъ и кристаллы, которые онъ описываетъ какъ Ch.-Leyden'овскіе. На приведенныхъ имъ въ работѣ рисункахъ эти кристаллы видны въ громадныхъ количествахъ, вмѣстѣ съ окружающими ихъ и перемѣшанными съ ними эозинофилами; очень часто небольшіе кристаллы заключены въ крупныхъ одноядерныхъ клѣткахъ, весьма схожихъ съ макрофагами нашего случая. Одно, однако, заставляетъ сомнѣваться въ томъ, дѣйствительно ли это кристаллы Ch.-Leyden'a. Если обратить вниманіе на рисунки Lewi, то невольно бросается въ глаза отсутствіе точнаго изображенія кристалловъ на поперечныхъ разрѣзахъ ихъ; въ то время, какъ продольный рисунокъ совершенно отчетливъ, поперечники изображены въ видѣ неправильной формы окружностей и оваловъ, въ общемъ гораздо болѣе близкихъ къ шестиугольнику поперечника кристалловъ нашего случая, чѣмъ къ ромбу кристалловъ Ch.-Leyden'a. Это обстоятельство, вмѣстѣ съ отсутствіемъ какихъ бы то ни было указаній на микро-химическое изслѣдованіе кристалловъ,

заставляютъ отнести съ осторожностью къ наименованію ихъ Lewi—Charcot-Leyden'овскими.

Однако, допуская, что Lewi имѣлъ дѣло съ несомнѣнными кристаллами Ch.-Leyden'a, — невольно приходится задать вопросъ, что же кристаллы настоящаго случая совершенно самостоятельны, не имѣютъ съ кристаллами Ch.-L. ничего общаго, или же между тѣми и другими есть какое либо связующее звено? Для того, чтобы, хотя предположительно, отвѣтить на этотъ вопросъ — необходимо обратиться къ первоисточникамъ и выяснить, какія свойства характеризуютъ настоящіе Ch.-Leyden'овскіе кристаллы. Обращаясь къ описанію Charcot мы находимъ такую характеристику ихъ: кристаллы нерастворимы въ холодной водѣ, алкогольѣ, эфирѣ, хлороформѣ, глицеринѣ, — легко растворяются въ водѣ горячей, въ кислотахъ органическихъ: молочной, виннокаменной, уксусной, неорганическихъ: сѣрной, соляной, а также и въ слабыхъ растворахъ щелочей. Въ кислотахъ азотной и хромовой — нерастворимы, послѣ же обработки ими, равно какъ и кипящимъ алкоголемъ — становятся *нерастворимыми* во всѣхъ предыдущихъ растворителяхъ. „Ils sont octaédriques“.... пишетъ Шарко и изображаетъ ихъ *двенадцати* — гранными. (Oeuvres complètes т. IV). Тоже самое, съ незначительными вариантами (лимонная кислота вмѣсто винно-каменной и др.) пишутъ и Neumann и Leyden, не упоминая, впрочемъ, объ азотной и хромовой кислотахъ. Почти то же самое находимъ и у Salkowski'аго, изслѣдовавшаго ихъ химическія свойства и не пришедшаго къ опредѣленному результату. Октаэдрическая форма послѣдними изслѣдователями подтверждается и рисунки таковой совершенно соотвѣтствуютъ описанію. Только въ 1895 г. Th. Cohn указывалъ на то, что кристаллы Ch.-L. представляютъ собою соединенныя основаніями двойныя шестигранныя пирамиды. Однако утвержденіе его прошло незамѣченнымъ и въ 1899 г. на собраніи нѣмецкаго О-ва патологовъ Heller снова обращаетъ вниманіе на 12-ти гранность, а не 8-ми гранность кристалловъ Ch.-Leyden'a. Въ это же время Th. Cohn опять обращается къ вопросу о смѣшеніи кристалловъ Charcot-Leyden'a, Böttcher'a, Lubarsch'a, и въ тщательной, исчерпывающей тему работѣ разграничиваетъ всѣ эти образованія, еще разъ подчеркивая 6-ти resp. 12-ти гранность и др. особенности кристалловъ Charcot-Leyden'a. Впрочемъ и эта работа видимо прошла незамѣченной широкими кругами клиницистовъ и теоретиковъ, и еще въ 1909 г. въ ходовыхъ атласахъ клинической микроскопіи изображаются все тѣ же восьмигранники Neumann'a, Leyden'a.

Принимая во вниманіе химическія свойства и форму кристалловъ настоящаго случая — можно, стало быть, съ несомнѣнностью

утверждать, что кристаллы эти не тѣ, какіе описали Charcot, Leyden, Neumann и др.—ибо во всѣхъ указанныхъ растворителяхъ эти кристаллы совершенно не растворимы, и вообще растворяются лишь въ концентрированныхъ щелочахъ при нагреваніи, и во вторыхъ имѣютъ форму двѣнадцати-гранника, составленнаго изъ 2хъ сросшихся основаніями 6-ти гранныхъ пирамидъ (очень похожихъ на рисунки Charcot). Оставивъ теперь пока въ сторонѣ типическія формы Ch.—L. кристалловъ, обратимся къ видоизмѣненію ихъ (по крайней мѣрѣ съ точки зрѣнія растворимости) послѣ воздѣйствія азотной и хромовой кислотъ съ одной стороны, и къ условіямъ полученія кристалловъ изъ труповъ лейкомиковъ, крови ихъ, мокроты при астмѣ и др.—съ другой. Кромѣ того предварительно отмѣтимъ, что октаедръ съ ромбомъ въ основаніи и додекаедръ съ шестиугольникомъ—въ кристаллографической классификаціи довольно близки другъ другу: это представители двухъ классовъ одной и той же гексагональной системы. Если, теперь, мы примемъ во вниманіе химическія свойства кислотъ азотной и хромовой, какъ сильныхъ окислителей, то для насъ станетъ вполне возможнымъ допущеніе, что у Charcot послѣ 7 и 14-дневнаго пребыванія найденныхъ имъ кристалловъ въ азотной кислотѣ (съ какихъ, видно, и рисовались изображенія кристалловъ, и о чемъ самъ Ш. упоминаетъ тутъ-же) наиболѣе вѣроятнымъ измѣненіемъ ихъ было именно окисленіе, и если здѣсь не простая ошибка рисовальщика—двѣнадцати-гранные „октаэдры“ (sit venia verbo) нарисованы у Charcot именно съ такихъ окислившихся кристалловъ.... Какъ бы то ни было, съ точки зрѣнія растворимости—такіе кристаллы уже идентичны съ нашими. Съ другой стороны обратимся теперь къ условіямъ, при которыхъ образуются и были найдены настоящіе кристаллы Charcot—Leyden'a. Впервые, какъ было указано, кристаллы были обнаружены въ крови трупа лейкомика, и всѣ подтвержденія этой находки первое время были сдѣланы тоже на трупахъ, какъ въ крови, такъ и въ органахъ (Neumann); затѣмъ эти же кристаллы были найдены въ мокротѣ при астмѣ и сухомъ катаррѣ бронховъ. Считая мокроту дыхательныхъ путей за образованіе не живое, многіе изъ авторовъ первое время считали Ch.—L. кристаллы продуктомъ гніенія. И хотя такіе авторитетные наблюдатели, какъ Kurschmann, Zenker, Lauenstein, Iaksch, Eichhorst, Leyden и друг. отрицали такое происхожденіе кристалловъ на томъ основаніи, что ихъ можно наблюдать въ совершенно свѣжей, не загнившей мокротѣ, все же вопросъ оставался нерѣшеннымъ до тѣхъ поръ, пока въ 1891 г. Prus и Westphal не обнаружили кристаллы въ свѣжей крови и добытомъ пункцией селезеночномъ сокѣ большихъ лейкоміей. Кристаллы появились уже черезъ 1½ минуты послѣ полученія

жидкостей и, какъ въ крови труповъ, съ теченіемъ времени число ихъ быстро возрастало. Такимъ образомъ было доказано, что кристаллы во всякомъ случаѣ не являются продуктами гніенія, но или выпадаютъ изъ находящагося при t^0 тѣла раствореннымъ въ крови маточнаго вещества, или же представляютъ, вообще говоря, продуктъ некробіоза. Последняго мнѣнія придерживается на основаніи своихъ изслѣдованій относительно связыванія красящихъ веществъ кристаллами и Venno Lewi. Суть дѣла по этому взгляду въ слѣдующемъ: при некробіотической диссоціаціи молекулярныхъ структуръ образуется исходное вещество кристалловъ. Смотра по тому, соединяется ли (resp. адсорбируетъ ихъ) это вещество съ солями тканевой жидкости или крови, или же съ другими, искусственно введенными солями ($MgSO_4$ у Lewi),—кристаллы будутъ воспринимать то ту, то другую окраску. Но каковъ бы то ни былъ способъ образованія кристалловъ, для насъ въ цѣляхъ сближенія съ ними тѣхъ, которые встрѣтились намъ, не столько важенъ этотъ способъ, сколько условія образованія ихъ по отношенію къ кислороду. Въ то время какъ во всякомъ трупѣ, а равно въ развѣтвленіяхъ бронховъ у живыхъ, кристаллы образуются безъ участія активнаго кислорода тканей,—въ настоящемъ случаѣ, находясь среди живыхъ тканей, окруженные массами такихъ энергичнѣйшихъ биологическихъ окислителей, какъ эозинофильные полинуклеары (см. Schultze, Oxydasereaktion etc. Z. B. V. 45, 1909) обычные Ch.-L. кристаллы—или, вѣрнѣе, исходное вещество ихъ (маточной растворъ) окислилось и выпало въ видѣ описанныхъ только что кристалловъ.

Сопоставляя съ этимъ постоянно будто бы наблюдавшіеся Neumann'омъ кристаллы Ch.—Leyden'a *въ костномъ мозгу* всѣхъ безъ различія труповъ, мы должны предполагать слѣдующій патогенезъ гранулемы. Ударъ палкой, какъ слабъ онъ ни былъ, вызвалъ раздробленіе кости. При некробіозѣ ея исходное вещество кристалловъ выдѣлилось сразу въ значительномъ количествѣ, частью кристаллизовалось (б.-м. первоначально въ видѣ настоящихъ Ch.—Leyd. кристалловъ), частью диффундировало въ кровь и вызвало обильное появленіе эозинофиловъ. Последніе, скопляясь въ большомъ числѣ около кристалловъ частью поглотили исходное вещество ихъ, частью окислили, переведя въ аллотропическую форму. Поскольку, конечно, отнести такое окисленіе на счетъ оксидазы эозинофиловъ или на счетъ вообще обильнаго притока кислорода (изобиліе капилляровъ)—судить трудно. Избѣгая касаться вопроса о происхожденіи и значеніи эозинфиловъ, что завело бы насъ очень далеко въ сторону, тѣмъ не менѣе приходится остановиться на соотношеніи между эозинофилами и кристаллами Ch.—Leyden'a. Обычно теперь принимаютъ, что кристаллы эти образуются на счетъ зернистости эозинофиловъ. Настоящій случай, мнѣ

кажется, рѣшительно говорить въ пользу обратнаго предположенія: кристаллы, геср. исходное вещество ихъ вызвали скопленіе эозинофиловъ. За это говорить вся гистологическая картина (по скольку, конечно, морфологія вообще можетъ имѣть значеніе) настоящей гранулемы. Къ тому же заключенію приходитъ и В. Lewi, основываясь на данныхъ совершенно другого порядка. Что такіа вещества есть, или могутъ образоваться въ организмѣ—доказываетъ интересный случай Mosni et Harvier. (Arch. d'anatomie patholog. et de médec. expér. 1907 г. № 3) и въ особенности Chauffard et Boidin (Bull. de la Société Médicale des Hôpitaux 1907, p. 1473). Эти авторы при отсутствіи эозинофилии въ крови, обнаружили громадное количество эозинофиловъ въ жидкости пузыря эхинококка. Последняя же, какъ извѣстно, не содержа бѣлковъ, содержитъ незначительное количество янтарной кислоты. т. е. кислоты высшей жирнаго ряда. Найденные нами кристаллы по реакціямъ могутъ также быть жирными кислотами. Въ заключеніе, обращаясь снова къ клинической картинѣ вообще и распознаванію въ частности, слѣдуетъ упомянуть о томъ, что въ смыслѣ діагностики—присутствіе эозинофиловъ въ гранулемахъ, подозрительныхъ на туберкулезъ, не лишено значенія. Указанія клиницистовъ въ этомъ направленіи, правда случайныя и эмпирическія, были отчасти подтверждены тѣмъ же Lewi, который, изслѣдуя кромѣ новообразованій и нѣкоторыя гранулемы, отмѣтилъ между прочимъ, что въ туберкулезной количество эозинофиловъ всегда ничтожно—единичные экземпляры. Это указаніе было систематически провѣрено Rossi (Lo Sperimentale 1910 г. № 3), специально занявшимся изслѣдованіемъ инфекціонныхъ гранулъ съ цѣлю опредѣленія количества эозинофиловъ. При этомъ дѣйствительно подтвердилось, что въ то время, какъ напр. въ сифилитической гранулѣ эозинофиловъ очень много, въ туберкулезной ихъ единичные экземпляры. Настоящій случай, представляя рѣдкую картину совершенно чистой, не туберкулезной эозинофильной гранулемы, лишній разъ подтверждаетъ указаніе Lewi, и тѣмъ усиливаетъ его діагностическое значеніе. Что же касается мѣстной эозинофилии, отмѣчаемой многими авторами при Lympho—granulomatosis s. granuloma Paltauf—Sternberg'a, то не имѣя точекъ соприкосновенія съ настоящимъ случаемъ, вопросъ этотъ, какъ самостоятельный и очень важный, затронуть мелькомъ быть не можетъ, но во всякомъ случаѣ не можетъ быть поставленъ и аргументомъ противъ діагностическаго значенія мѣстной эозинофилии при подозрѣніи на туберкулезъ. Равнымъ образомъ я не касаюсь здѣсь вопроса объ анафилактическомъ значеніи мѣстной эозинофилии въ смыслѣ феномена Arthus (см. D. Arch. f. klin. Med. Bd 108 H. 5 и 6 S. 1. Schlecht und

Schwenker). Въ концѣ концовъ сущность настоящаго изслѣдованія можетъ быть выражена въ слѣдующихъ краткихъ положеніяхъ.

1. Существуютъ гранулемы, клинически и макроскопически совершенно сходныя съ туберкулезной, распознаваемыя лишь гистологически и состоящія почти исключительно изъ эозинофиловъ.

2. Одной изъ причинъ мѣстной эозинофіліи является выпаденіе особыхъ 12-ти гранныхъ (6-ти гранныхъ би-пирамидъ) кислотоупорныхъ (фуксинофильныхъ), ни въ чемъ, кромѣ концентрированныхъ при нагреваніи не растворимыхъ кристалловъ, представляющихъ, возможно, окисленное аллотропическое состояніе т. н. Charcot-Leyden'овскихъ. Ими же вызывается скопленіе эозинофиловъ въ упомянутой въ п. 1. псевдо-туберкулезной гранулѣ.

3. Кристаллы эти по всей вѣроятности относятся къ ряду высшихъ жирныхъ кислотъ и представляютъ продуктъ нормальнаго метаморфоза въ кроветворныхъ органахъ.

4. Наилучшимъ способомъ обнаруженія кристалловъ является фиксація формалиномъ (слабымъ) съ послѣдующей окраской по видоизмѣненному способу Traina.

Л и т е р а т у р а.

Charcot, Oeuvres complètes v. IV.

Leyden, Virch. Arch. Bd. 54, 1871 г.

Westphal, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd 47, 1891 г.

Lewi B. Zeitschr. f. klin. Med. Bd 40. Die Bezieh. der Ch.-L. Krystal. zu d. eosinophil. Zellen.

Cohn Th. Zentralblatt f. pathol. Anat. und allg. Path. Bd 10, 1899 г.

Die krystal. Bildungen d. männl. Genitaltractus.

Chauffard et Boidin, L'eosinophilie hydatique, sa genèse, son évolution et rapport avec la toxicité hydatique. Bull. de la Soc. Médic. des Hôpitaux. 1907 г.

Mosni et Harvier, Sur un cas d'eosinoph. méningée sans eosinophil. sanguine. Arch. d'Anatomie pathologique et de médecine expérim. 1907 г. № 3.

H. Schlecht und G. Schwenker. Über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Deutsches Archiv f. klinische Medic. Bd 108, H. 5 и 6 S. 1.

