

6. Хинолин № 31 в комбинации с акрихином может быть рекомендован для лечения малярии у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тареев, Терапевт. архив, т. XV, вып. 4, 1937. — 2. Тареев, Медич. паразитология, т. IV, вып. 6, 1937. — 3. Эпштейн, Медич. паразитология, т. IV, вып. 1—2, 1935 — 4. Эпштейн, Медич. паразитология, т. V, вып. 6, 1936. — 5. Гервушин, Клин. медицина, № 6, т. XV, 1937. — 6. Мамиш, Казан. мед. журн., № 2—3, 1939. — 7. Рифман, Казан. мед. журн., № 5, 1937. — 8. Чекалин, Казан. мед. журн., № 7, 1939 — 9. Елигулашвили, Медич. паразитология, т. VII, вып. 6, 1938. — 10. Сарикян, Медич. паразитология, т. VII, вып. 1, 1938. — 11. Сарикян, Медич. паразитология, т. VII, вып. 4, 1938.

Поступила 11.III.1940.

В. Я. ЦАРЕВА

Лейкоцитарная картина при малярии

Из кафедры инфекционных болезней (директор проф. А. Ф. Агафонов) Казанского гос. института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина

Для клинических целей в исследовании лейкоцитарной картины (л. к.) важно учитывать, что „картина крови не является специфическим симптомом определенных заболеваний, а представляет собой проходящее патологическое изменение состояния равновесия системы крови“ (Шиллинг). Приступив к изучению л. к. при малярии (м.), мы имели в виду отметить в ней, помимо количественных колебаний, те морфологические изменения, которые дает м. в периоде острых приступов и которые с большой осторожностью могли быть перенесены на наиболее трудные в диагностическом отношении латентные формы м. С этой целью, мною по предложению проф. Н. К. Горяева было проведено гематологическое наблюдение над маляриками 11 инфекционной б-цы (1934—35 г.), и позднее (1938—39 г.) эти наблюдения были продолжены в клинике проф. А. Ф. Агафопова.

Общее содержание лейкоцитов по литературным данным существенно колеблется при различных стадиях малярии. Если при хронической (затяжной) м. в основном наблюдается лейкопения (Шиллинг, Мясников), то данные о содержании лейкоцитов в периоде приступов не всегда совпадают, а порой даже и противоречивы. Так, в первой фазе приступа — ознобе — ряд авторов отмечает лейкоцитоз (Шиллинг, Любомирский, Бинди.)

Кельш отмечал повышенное содержание лейкоцитов лишь в 10% случаев; Рагоза также нашел нарастание количества лейкоцитов в периоде озноба. В апирекции лейкоцитоз еще выражен (Кельш), напротив Шиллинг, Рагоза — лейкоцитоза не отмечают. По Фрейфельд, в свежих случаях количество лейкоцитов нормально или выше нормы; затем наступает лейкопения; наблюдается нефтрофилез со сдвигом влево до миелоцитов, лимфопения, моноцитоз, эозинофилия, наличие клеток Тюрка.

Исследованиями Клинебергера установлено два типа л. к. во время приступа: в одних случаях (тип А) наблюдается лейкоцитоз, который сменяется в периоде апирекции лейкопенией; в других случаях (тип В) наблюдается обратная картина: на высоте приступа — лейкопения, в периоде апирекции — нарастание лейкоцитов. Позднее, Маль (1930) подтвердил это положение. Нет единства мнений и в отношении л. к. „Изменчивость лейкоцитарной формулы представляет наиболее характерную гематологическую особенность активной малярии“ (Гольдман). В то время как Шиллинг, Нэгели, Рагоза утверждают, что в периоде озноба и жара имеет место нейтрофилия

другие считают более характерным в этой стадии лимфоцитоз. Так, Бинди при возвратах болотной лихорадки отмечает увеличение процентного содержания как больших, так и малых мононуклеаров; Венсан также утверждает, что при м. речь идет о мононуклеарном лейкоцитозе. Вишневецкий (сл. четырехдневной мал.) отмечает абсолютную нейтропению за счет снижения сегментоядерных нейтрофилов, тогда как Бинди указывает на процентное снижение содержания нейтрофилов. Моноцитоз при м. в стадии жара отмечается Тюрком, Шиллингом и др. Венсан же считает более характерным пониженное содержание моноцитов с последующим нарастанием в апирексии. Маркус, Вайнрах и Шиллинг считают анемозинофилию характерным признаком м. Бобров относит м. к „протозойному“ типу, характеризующемуся гиполейкоцитозом или лейкопенией, нейтрофилией со сдвигом влево. Очевидно, описываемая многими авторами различная картина крови при м. зависит от различного времени взятия крови у маляриков. Мнение авторов о том, что вид м. в изменении л. к. не играет роли — едино. Шиллинг, правда, подчеркивает, что острые случаи тропической м. могут сопровождаться сильным сдвигом ядра до миелоцитов.

Наши исследования касались л. к. крови при м. С этой целью нами обследовано 35 больных. Из них со свежей м. — 14 и с хронической (фаза приступов) — 21 человек. По виду паразитов они разделяются следующим образом: трехдневная м. — 12, четырехдневная м. — 10, тропическая м. — 13. Кровь бралась из пальца во время озноба, жара, начала апирексии и в первые дни ремиссии. При исследовании крови общее количество лейкоцитов сосчитывалось в камере Горяева или Горяева — Паппенгейма. Для исследования л. к. пользовались препаратами, окрашенными по способу Май-Грюнвальд-Гимза. По ним выводилась формула (согласно методике Шиллинга) на 200 клетках. Эти же препараты служили нам для тонкой морфологической характеристики форменных элементов. Вид паразита и его форма определялись как по мазку, так и по толстой капле.

Количество лейкоцитов и процентного содержания отдельных форм лейкоцитов в случаях свежих и хронических форм малярии.

Наименование (в %/о)	Свежие формы малярии:								Хронич. формы малярии:			
	I				II				Зноб	Жар	Апирек.	Ремис.
	Зноб	Жар	Апирек.	Ремис.	Зноб	Жар	Апирек.	Ремис.				
лейк.	10900	11200	3900	4900	4100	2800	4800	4600	4800	3700	5500	5000
сегм.	36	34	30	34,5	34	17	25	33,5	34,5	20	33,5	32
пал.	31	40	23	14	26,5	27	44	15,0	21	27	28,5	17,5
юн.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
лимф.	22	15,5	30	35	30	45	20	37,0	28,5	36	—	37,5
мон.	10	9,5	16,5	10,5	9,5	9	6	8,5	14	14,5	25,5	8,0
эоз.	—	0,5	—	4,0	—	—	1	5	—	—	12,0	3,0
баз.	—	—	—	0,5	—	—	1	—	0,5	—	—	0,5
кл. раздр. .	1	0,5	0,5	1,5	—	2	3	1	1,5	1,0	0,5	1,5

Перехожу к рассмотрению полученных данных. Мы видим, что в группе I, соответственно фазе озноба содержание лейкоцитов повышено (10900), на высоте приступа содержание их еще больше повышено (11200). В апирексии наступает резкое снижение их (3900), оно остается на низких цифрах (4900) и в последующей ремиссии вслед за прекращением приступов. Что касается отдельных видов лейкоцитов, соответственно тем же периодам, то наибольшее процентное содержание нейтрофилов падает на период зноба (67%) и жара (74%); в апирексии они понижены (53%) и еще больше в ремиссии (48,5%). Уже в первой фазе приступа в л. к. имеется значительно выраженный сдвиг в нейтрофильной картине (на — 31%); сдвиг еще более усиливается на высоте приступа (40%), в единичных случаях

мы отметили юные формы 0,5%. В апирексии сдвиг еще значительный (23%); и здесь в единичных случаях отмечены юные — 0,5%. С наступлением ремиссии сдвиг уменьшается (14%). Эозинофилы на протяжении всего приступа понижены. В ремиссии составляют 4%. Содержание моноцитов повышено (10 — 9,5 — 16,5 — 10,5%) и больше в периоде зноба и апирексии. В отдельных случаях трехдневной тропической формы м. они составляют 18,5 — 25%. Клетки Тюрка, не превышая 1,5% — на протяжении приступа и в ремиссии. В одном случае трехдневной малярии они составляли 9% в периоде апирексии.

В этой же группе свежих случаев м. мы имели 8 больных, гемограмма которых резко отличалась от рассмотренной группы. Здесь (II группа) содержание лейкоцитов наиболее понижено на высоте приступа (2800), тогда как в апирексии содержание их относительно повышается (4800), не превышая, однако, 4600 в первые дни ремиссии. Что касается содержания нейтрофилов, то наибольшее содержание их соответствует фазе апирексии и зноба. Одновременно в нейтрофильной картине обнаружен выраженный сдвиг влево (26,5 — 27,44%). Юные в 50% случаев от 0,5 до 2%: и в приводимом ниже случае апирексии имелись миелоциты 2%. Моноциты повышены в начале и на высоте приступа (9%); в ремиссии составляют 8,5%; и здесь в отдельных случаях (апирексия) они составляли 19,34 и 24%. Эозинофилы в единичных экземплярах на протяжении всего приступа; нарастают в ремиссии. Клетки Тюрка в периоде жара 2% и апирексии — 3%.

Что касается лейкоцитарной картины больных с хронической формой малярии, то здесь мы имеем следующее (см. таб.). Содержание лейкоцитов в фазе зноба равно 4800, оно еще более понижено в периоде жара — 3700, в апирексии оно составляет 5500 и в реконвалесценции 5000. В нейтрофильной группе, соответственно тем же фазам: 55,5 — 47 — 63 — 49,5%; наибольшее содержание падает на фазу апирексии. Выраженный сдвиг в нейтрофильной картине на протяжении всего приступа (21 — 27 — 28). Юные нейтрофилы, как единичные экземпляры в периоде зноба и в периоде жара, не больше 0,5%. Моноциты колеблются в пределах — 12 — 14,5%. Но в отдельных случаях они достигают 25 — 28 — 52%. Клетки Тюрка на протяжении всего приступа и в ремиссии от 0,5 до 1,5%. Эозинофилы отсутствуют в периоде зноба и жара, нарастая в ремиссии до 3%.

Анализируя полученные данные в отношении содержания лейкоцитов, мы должны констатировать, что они соответствуют тому, на что указал Клинебергер. Очевидно одна и та же причина (м.) в зависимости от почвы, на которую воздействует, может привести к противоположным результатам. В группе I (свежая малярия) в результате взаимодействия инфекции и организма, при достаточной функциональной способности кроветворных органов, имеется повышенное содержание лейкоцитов со сдвигом влево в нейтрофильной картине; очевидно здесь в ранней стадии м., работоспособный костный мозг в состоянии выбрасывать на периферию повышенное количество клеток. Обратное мы видим во II группе больных, где имеется налицо картина истощения костного мозга. Маль установил, что тип А и В — только этапы одного и того же процесса реакции организма на малярийную инфекцию. С этой точки зрения нам кажутся понятными и те данные, которые мы получили в случаях, касающихся хронической м. Как видно из сопоставления полученных данных, они приближаются к типу В: более резкая лейкопения в периоде жара и

относительное увеличение содержания лейкоцитов в периоде апирексии. Маль считает, что в зависимости от количества приступов и силы инфекции реактивная способность организма постепенно слабеет и доходит до едва уловимых колебаний.

Содержание моноцитов в отдельных случаях достигает высоких цифр (28—34—52%), в среднем они составляют 12—16,5% и в период ремиссии 8—10,5%. Моноцитоз, с точки зрения физиологии и клиники, рассматривается или как местная, или как общая реакция мезенхимального аппарата против инфекции и интоксикации, и при хронической инфекции моноцитоз может держаться продолжительное время „хроническая моноцитарная фаза защиты“ (Бобров). Повышенное содержание моноцитов в крови при м. Галлиаферро объясняет тем, что макрофаги необходимы в борьбе с кровепаразитами. Активность же моноцитов и клеток соединительной ткани вероятно определяется их широким распространением и потенцией к дальнейшему развитию. Нам известно, однако, что моноцитоз — явление, свойственное не только малярийной инфекции и с этой точки зрения его нельзя считать патогномичным для м. Так, Тушинский, Карташова, Твердынский, Знаменский и мы в своем материале, отмечали его при сыпном тифе. Крылов, Удинцев и Воробейчик описали его при *endocard. lenta*; на повышенное содержание моноцитов при туберкулезе указал Н. К. Горяев. Эозинофилы в приступе понижены; заметно нарастают в ремиссии. Постоянно наличие клеток Тюрка, несколько большее для II группы.

Возникает вопрос о дифференциально-диагностическом значении лейкоцитарной картины при м. И здесь, не предвещая вопроса о том, имеет ли место аналогичная картина крови при таких заболеваниях, как тбк, сепсис, брюшной тиф, цереброспинальный менингит (с которыми чаще всего приходится дифференцировать м.) необходимо отметить, что при дифференциальной диагностике должна быть учтена изменчивость лейкоцитарной картины при м.

Наше исследование л. к. было бы неполным без характеристики более тонких морфологических изменений лейкоцитов. „Мы не можем согласно нашим взглядам вполне согласиться со старой схемой, мы встречаем многие клетки пораженные самым тяжелым образом и этим пренебречь нельзя“ (Нэгели). Тюрк подчеркивает, что клетки оказываются поврежденными различным образом: ядро типично полиморфное, иногда вздутое, приплюснутое, окрашено в более светлый тон, перекладки ядра отчасти расширены или становятся неясными вследствие прикрытия с противоположной стороны сплюснутыми частями. Тюрк сравнивает их „с ранеными воинами“, которые несут в себе следы борьбы с ядами возбудителя болезни. Следовательно для суждения о болезненном процессе имеет значение не только количество лейкоцитов и соотношение форменных элементов, — необходим учет качественной ценности каждого лейкоцита в отдельности.

Клиницистами и гематологами вопросу о тонких морфологических изменениях в лейкоцитах уделяется большое внимание. Особое значение авторы придают наличию патологической или токсической, или реактивной зернистости. Появление зернистости указывает на имеющееся раздражение и на реактивную способность организма, на его большую или меньшую способность к защите (Богданов). (Интересующиеся найдут специальное сообщение „Об атипических формах белых телец“ в Трудах Казанского мед. ин-та за 1940 г. Н. К. Го-

ряева и В. Я. Царевой). В ряду прочих изменений в лейкоцитах должны быть учтены: 1) изменение размера клетки в целом (анизоцитоз лейкоцитов); 2) изменение ядра (усложнение формы, изменение структуры), 3) патологические картины в протоплазме (диффузная базофилия окраски; различной величины формы базофильные включения; вакуолизация протоплазмы; разорванность (бахромчатость) краев; включения в виде фагоцитированных паразитов и т. п.; 4) изменение зернистости (регенеративная, нормальная, патологическая).

Для выявления наступающих изменений в лейкоцитах был предложен ряд специальных методов окраски: Фрейфель — карболфуксин и метиленовая синька и Момзен — краска Гимза, где дистиллированная вода заменена буферным раствором определенной реакции ($pH = 5,4$). На наш взгляд и обычно принятые способы окраски по Гимза или Паппенгейму дают возможность с успехом выявить интересующие нас изменения в лейкоцитах.

Часть авторов выражает в процентах содержание патологических нейтрофилов; другие пользуются дегенеративным индексом Розенталя (отношение числа патологических нейтрофилов к общему числу нейтрофилов в процентах). Для нас, как и для большинства авторов, патологическая зернистость нейтрофилов не имеет самодовлеющего значения, а является лишь более или менее — смотря по случаю, — важной деталью лейкоцитарной картины. Поэтому, мы обычно параллельно с гемограммой Шиллинга даем характеристику морфологической картины. Указания на тонкие морфологические изменения лейкоцитов при м. мы находим у Бинди (1902).

Автор отмечает перерождение в протоплазме больших и малых лимфоцитов, выражающееся в меньшей окраске ядра и вакуолизации, большие лимфоциты принимают форму эндотелиальной клетки; вакуолярное перерождение наблюдается в ядре и протоплазме нейтрофильных лейкоцитов. Кук описал особый вид лейкоцитов — макрополициты, которые он нашел при инфекциях, в том числе и при м. Габиб отмечает, что при м. во время приступов 45% нейтрофилов содержат патологическую зернистость.

Обращаясь к полученным нами данным, мы должны констатировать, что в остром периоде м. у 75% наших больных, всюду, где мы могли отметить ту или иную степень сдвига в нейтрофильной картине мы видели типическое строение ядра, хорошо прокрашивающуюся протоплазму и зернистость. И лишь в 25% случаев обнаружены те или иные изменения со стороны лейкоцитов. Так в 2 случаях трехдневной м. обнаружен незначительной степени анизоцитоз лейкоцитов. Часть нейтрофильных лейкоцитов имеет более бледно окрашенную протоплазму, в которой отмечается то в виде единичных гранул, то более выраженная грубая азурофильная зернистость. Вакуолизация протоплазмы в данной группе лейкоцитов крайне редка.

В 2 сл. трехдневной и в 2 сл. четырехдневной м. был отмечен малярийный пигмент в протоплазме нейтрофильных лейкоцитов. Более бледная окраска хроматина ядер нейтрофилов наблюдалась в случаях, отличавшихся высокой степенью тяжести болезни. Сравнительно частая находка — гигантские полиморфноядерные нейтрофильные лейкоциты с типической структурой ядра и протоплазмы — отмечены как в периоде приступов, так и в ремиссии. В период ремиссии картина нейтрофильных лейкоцитов характеризуется полисегментацией ядра; структура ядра становится более гомогенной, при этом отдельные части ядра (сегменты) связаны между собой тонкими, длинными нитями.

Мононуклеары, клетки самой разнообразной величины и формы; среди них атипические формы. Часть клеток с юным, круглым или овальным, нежно-сетчатым ядром и ядрышками, с более базофильной, чем в норме, протоплазмой; другая часть клеток имеет как бы взрытую, глыбчатую протоплазму.

В этой группе мы нашли двуядерные клетки, в одном препарате отмечена фигура митоза. В группе мононуклеаров то в большем, то в меньшем количестве могли быть выделены макрофаги (Шиллинг, Биторф) или гистиоциты (Тушинский). Среди гистиоцитов встречаются клетки малого размера, соответствующие размеру обычного лимфоцита, и клетки, в несколько раз превышающие размер обычного моноцита. Эти последние самых причудливых очертаний: протоплазма их бахромчата или в виде удлинённых псевдоподий, бледно окрашена, вакуолизирована, содержит, помимо нежной, пылевидной, напоминающей азурофильную зернистость, то в большей, то в меньшей степени, малярийный пигмент, кровяные пластинки, заглоченные эритроциты или ядра лейкоцитов. Ядро этих клеток бледное, овальное или лопастное, иногда совершенно неправильно причудливой формы, с вакуолями. Клетки эти часто содержат два ядра; в некоторых ядрах имеется два — три ядрышка. В одной из клеток гистиоцитарного ряда нам удалось найти заглоченный эритроцит с паразитом (кольцо). Сравнительно частая находка — гистиоцит, готовящийся захватить эритроцит.

В нашем материале мононуклеары (гистиоциты и моноциты), содержащие пигмент, были обнаружены во всех случаях в большем или меньшем количестве; нередко можно их вполне ясно различать при счете лейкоцитов непосредственно в камере. Особенно высокий процент и интересные формы гистиоцитов представили случаи тропической формы м., сопровождающиеся высоким процентом содержания мононуклеаров.

Мечников впервые указал на то, что макрофаги селезенки и костного мозга производят сильное фагоцитарное действие на малярийных паразитов. Позднее Биньями, Гольджи, Биньями и Маришава описали фагоцитированные эритроциты, инфицированные паразитами, в лейкоцитах.

До сих пор считался твердо установленным факт, что из белых элементов крови лишь одни моноциты в состоянии фагоцитировать малярийные плазмодии. Фагоцитоз плазмодиев нейтрофильными элементами всегда отрицался. Однако, де-Ланген (1932) описал и дал иллюстрации полинуклеаров, в которых ясно виден фагоцитоз *pl. falciparum*. Аналогичные данные приводят Томсон и Робертсон. Очевидно, такого рода фагоцитоз все же должен рассматриваться, как исключительное явление.

Выводы

1. Изменения в л. к. при хронической м., чаще соответствуют типу Б Клинебергера.
2. В дифференциально-диагностическом отношении необходимо учитывать лабильность л. к. при м. — на протяжении нескольких часов происходит смена лейкоцитоза лейкопенией (I гр.) и лейкопении — относительным нарастанием лейкоцитов (II гр.)
3. Присутствие лейкоцитов (мононуклеаров и полинуклеаров), содержащих малярийный пигмент, несомненно имеет распознавательное значение.
4. При малярии в 25% случаев имеются выраженные дегенеративные изменения в лейкоцитах.

Поступила 26. IV. 1940.