

Из Терапевтической клиники Казанского Гос. Института для усов. врачей. (Заведующий проф. Р. А. Лурия).

О лейкоцитарной формуле.

Лаборанта **В. Б. Бланка.**

Кровь является одним из наиболее тонких и чувствительных показателей, указывающих на функциональное состояние организма, отображающих картину борьбы его с внедрившимися вредностями и его реактивную способность. Подробное изучение картин красной и белой крови открывает перед нами возможность не только диагностической оценки состояния кроветворной ткани, реакции ее на вредное начало, но и возможность прогностической оценки состояния и развития защитных сил организма в деле освобождения организма от болезнетворных влияний.

Много внимания уделялось и уделяется изучению морфологии и количественных отношений одной из составных частей крови—белых кровяных телец. Количественное состояние последних варьирует в зависимости от продуктивной деятельности кроветворной ткани с одной стороны и потребления их—с другой. Та или другая степень лейкоцитоза может быть результатом обильного образования их и значительного расходования, что бывает при тяжелых инфекциях, а также слабого образования и слабого расходования—при легких инфекциях. С другой стороны энергичная защитительная реакция организма при благоприятно протекающих инфекциях даст такой же значительный лейкоцитоз, как и резкое токсическое воздействие на кроветворную ткань при неблагоприятно протекающих тяжелых инфекциях. Следовательно, при диагностической оценке степени лейкоцитоза необходимо помнить, как указывал Naegeli, что степень лейкоцитоза обусловливается не только тяжестью заболевания, но и реактивной способностью кроветворной ткани.

Количественное изменение лейкоцитов в сторону увеличения их при гнойных заболеваниях установлено было еще Curschmann'ом и затем подтверждено целым рядом авторов (Sonnenburg, Küttnner, Pankow, Saengerbuch, Kohte, Blumenthal, Zangemeister и др.). По Curschmann'у уже одно насчитывание лейкоцитов в числе 25.000 позволяет заподозрить нагноительный процесс, в особенности в более позднем его течении. В настоящее время не подлежит никакому сомнению важность определения лейкоцитоза, как одного из показателей состояния защитных средств организма против инфекции.

Я считал бы здесь уместным,—в виду существующих нескольких сбивчивых обозначений увеличения или уменьшения количества лейкоцитов,—предложить более определенную классификацию лейкоцитов. Различные авторы различно обозначают состояние лейкоцитов. Нормальное количество последних в крови обозначается обыкновенно словом „лейкоцитоз“ в то время, как этимологически равнозначущее слово „лимфоцитоз“ обозначает увеличение количества лимфоцитов; с другой

стороны для обозначения уменьшения количества лейкоцитов употребляются термины „гиполейкоцитоз“ и „лейкопения“, являющиеся синонимами. Еще более усложнили терминологию Holzer и Schilling, которые предложили называть нормальное количество лейкоцитов (6—8.000) —нормолейкией, количества от 8 до 10.000—гиперлейкией и количества выше 10.000—лейкоцитозом; далее, количество от 4 до 6.000—гиполейкией, а ниже 4.000—лейкопенией. Я опускаю здесь крайне сложную классификацию Arnett'a. Во всех этих обозначениях не принимается в расчет вид лейкоцитов, и нет определенной системы в присвоении названия тому или другому состоянию числа последних.

Предлагаемая классификация в существенном сводится к следующему: под термином „лейкоцитоз“ понимается состояние лейкоцитов, независимо от их вида, увеличения или уменьшения количества; иными словами лейкоцитозом называется количество лейкоцитов в данной крови. Далее, согласно имеющимся пятью классам лейкоцитов, обозначение состояния каждого класса—также независимо от вида, увеличения или уменьшения количества—должно быть: 1) лимфоцитоз, 2) моноцитоз, 3) нейтроцитоз, 4) эозиноцитоз, 5) базоцитоз. Все эти обозначения, повторяю, относятся только к состоянию той или другой формы. Что касается увеличения или уменьшения количества лейкоцитов вообще, или той или иной их формы в частности, то к началу обозначения прибавляется частица „нормо“—при нормальном количестве, „гипер“—при увеличении количества, „гипо“—при уменьшении, и „а“—при полном отсутствии. Таким образом нормальное количество лейкоцитов обозначается термином „нормолейкоцитоз“, увеличение—„гиперлейкоцитоз“, уменьшение—„гиполейкоцитоз“ и т. д. Увеличение против нормы количества нейтрофилов—„гипернейтроцитоз“ (раньше нейтрофилия), моноцитов—„гипермоноцитоз“ и т. д.

Такими обозначениями, этимологически равнозначущими, сразу и определенно создается понятие об увеличении или уменьшении лейкоцитов того или другого вида их. Тот же принцип можно применить при обозначении увеличения или уменьшения количества красных кровяных телец (гиперэритроцитоз и гипэрэритроцитоз).

Что касается качественного изменения состава лейкоцитов, то еще Schindler обратил внимание на то, что при некоторых инфекциях, наряду со зрелыми элементами лейкоцитов, в периферической крови появляются элементы, отсутствующие в норме и представляющие более молодые формы, причем он вывел заключение, что колебание в количестве этих незрелых форм может служить критерием токсического раздражения кроветворной системы, в данном случае костного мозга. Изучая не только количественные отношения, но и морфологический состав лейкоцитов, Schindler пришел к выводу, что при инфекционных заболеваниях изменения картины крови могут проявляться не только в количественных колебаниях лейкоцитов, но и в качественном составе их,—что на основании изучения качественного состава можно вывести более широкие заключения, чем при определении исключительно количественного состава, и что появление молодых форм в периферической крови объясняется истощением запаса зрелых форм и усиленной продуктивной деятельностью кроветворной ткани, причем падение количества лейкоцитов на высоте развития инфекции, наряду с появлением молодых форм, является тяжелым диагностическим признаком.

Арнетх'у принадлежит заслуга более точного изучения изменений нейтрофильной картины крови при патологических условиях, особенно при инфекционных болезнях. В своей тщательно и кропотливо составленной монографии и в других работах этот автор, подробно изучая строение и форму ядер, преимущественно у нейтрофильных лейкоцитов, пришел к заключению о громадном значении в жизни организма появления при инфекционных заболеваниях в периферической крови молодых форм лейкоцитов. Он положил в основу своих выводов утверждение, что более слабый полиморфизм ядра свидетельствует о более молодом возрасте клетки, и что присутствие в периферической крови большого числа клеток с неразвитым ядром указывает на повышенное потребление более зрелых, полиморфно-ядерных форм. На этом основании он разделил нейтрофильные лейкоциты на различные подвиды в зависимости от степени дольчатости и числа фрагментов ядра. При окраске мазков Арнетх употреблял триацид Ехрлих'a, который недостаточно ясно дифференцирует ядерный абрис и тонкие мостики между отдельными фрагментами ядра, в силу чего Арнетх разделил лейкоциты в зависимости от количества отдельных ядер; так, для нейтрофилов он различает пять классов клеток и каждый класс в свою очередь разделяет на несколько подклассов, так что в крови здорового человека определяется до 20 видов лейкоцитов.

Мнение, что далеко зашедшй полиморфизм ядра является признаком полной зрелости клетки, разделяется большинством авторов, но большому сомнению подвержено положение, что двусегментные лейкоциты моложе 3-сегментных, 4-сегментных и т. д. Рарренхейт думает, что полисегментированное ядро возникает в подробностях своего строения так же одновременно, как и ядро с 2—3 сегментами (Крюков).

Появление при патологических условиях более юных форм с менее развитым ядром обозначается Арнетх'ом, как сдвиг влево, и увеличение числа лейкоцитов того или другого класса трактуется им, как определенный диагностический симптом. Теория Арнетх'a, связанная с важными в клиническом отношении предпосылками о функциональном состоянии костного мозга при лейкоцитозах или лейкопениях, вызвала большое количество проверочных исследований, из которых часть (Конте-Сонненбург, Paulisek) подтверждала заключение Арнетх'a, другая отрицала основной ее принцип (Brougisch-Schilling, Politzер и др.) (Крюков). Особенно горячими противниками теории Арнетх'a выступили Michaelis, Gravitz и др.

Каковы,—спрашивается теперь,—особенности зрелых форм?

Признаками зрелости полинуклеарного лейкоцита являются ясно выраженный полиморфизм ядра, уплотнение ядерной субстанции и более грубая хроматиновая сеть, интенсивно красящаяся, а также уменьшение ядро-протоплазменного отношения, т. е. уменьшение об'ема ядра по отношению к об'ему протоплазмы. С другой стороны, чем менее сложна форма ядра, чем более оно приближается к округлой форме, чем нежнее становится его хроматиновая сеть и больше ядро-протоплазменное отношение, тем более молодой экземпляр мы перед собой имеем. Образование более сложных и сегментированных форм из более простых не подлежит сомнению.

По Heidenhain'у дифференцирование округлых ядер в фрагментированные происходит под влиянием т. наз. органических лучей, рас-

пространяющихся от центриоль к поверхности клетки. Крюков предполагает, что усложнение формы ядра в основе имеет физиологическую необходимость увеличения поверхности соприкосновения между веществом ядра и протоплазмы. Усиление обмена между ядром, при его полиморфизации, и протоплазмой, по наблюдениям некоторых авторов, не остается без влияния на усложнение формы ядра. Целый ряд авторов, как Усков, Löwitz и в последнее время Weidenreich, трактует полиморфизацию ядра, как признак дегенерации; но эти воззрения не встречают сочувствия, и в настоящее время большинство придерживается мнения, что полиморфизация ядра является нормальным процессом созревания полинуклеарного лейкоцита.

В связи с возрастными различиями клеток и на основании различных форм ядра V. Schilling установил новые градации полиморфно-ядерных нейтрофилов, значительно более простые, чем у Argentha. Рядом остроумных и подробных исследований он подтвердил принципиальное клиническое значение метода Argentha, но значительно упростили и видоизменили регистрацию. Именно, он разделил нейтрофильные полинуклеары на 4 класса: 1) миэлоциты, 2) юные формы, 3) палочкоядерные и 4) сегментоядерные. К последним относятся все нейтрофилы, части ядра которых где-либо имеют нитевидные соединения, среди которых различают истинные нити, которые действительно разделяют сегменты, от более широких мостиков, которые представляют более случайное сужение ядерного тела. Остальные несегментированные формы распадаются на следующие группы: клетки с вполне зрелым, иногда особенно темным, плохо обрисованным или расплывающимся ядром в виде подковы, буквы S, или клубка с более или менее широкими перетяжками,—палочкоядерные нейтрофилы; широкое колбасовидное ядро без перетяжек характеризует юные формы, и, наконец, миэлоциты обладают круглым или овальным ядром, иногда со вдавлением.

Нормальная кровь содержит 4% палочкоядерных и 63% сегментоядерных форм. Увеличение числа палочкоядерных и появление юных форм и миэлоцитов обозначается, как сдвиг влево.

Способ Argentha является в высшей мере кропотливым и требующим значительной затраты времени. Принцип классификации Schilling'a значительно проще и может быть введен в обиход клинических методов исследования, хотя он встречает некоторые возражения. Дело в том, что безупречная элективная окраска кровяных мазков в повседневной лабораторной практике является невсегда достижимой, форма и строение ядра выявляются невсегда с достаточной определенностью в каждом лейкоците, и, рассматривая недостаточно распластанное ядро, приходится тратить много времени и труда на распутывание ядерного узла и выявление посредством вращения микрометрического винта действительной конфигурации ядра, вследствие чего подсчет отдельных сегментов, как справедливо указывает Крюков, легко становится приближенным и произвольным.

Сущность и значение сдвига влево сводится к установлению помоложения крови, как показателя усиленной работы кроветворных органов. Произведя большое количество подсчетов лейкоцитарной формулы по Schilling'y, я на основании своего материала пришел к выводу, что разделение нейтрофильных полинуклеаров на 4 класса по этому автору,

быть может, является в некоторых случаях методом, не оправдывающим затраченного на него времени. Полинуклеары эти можно разделить на 2 больших, различающихся между собою, группы,— на нейтрофилы с компактным ядром, обладающим более нежной хроматиновой сетью, овальной, круглой, бобовидной формы и формы с более глубокими вдавлениями, образующими более или менее широкие мостики между частями ядра, и нейтрофилы с фрагментированным ядром, где последнее хорошо и сильно красится и состоит из отдельных фрагментов, чаще соединенных тонкими нитевидными мостиками, реже совершенно обособленных. В первую группу входят, по классификации Schilling'a, первые три класса, а именно миэлоциты, юные формы и палочкоядерные, во вторую—сегментоядерные.

Нормальное отношение нейтрофилов (в дальнейшем, как мы предлагали выше, мы будем их называть нейтроцитами) с компактным ядром к нейтроцитам с фрагментированным ядром равно 4:63, т. е. из 67% нейтроцитов $\frac{4}{67}$ в норме приходится на нейтроциты с компактными ядрами и 63%—на нейтроциты с фрагментированными ядрами. Эти числа соответствуют формуле Schilling'a. Следовательно, нормальный нейтроцитарный показатель равен 4/63 или 0,06. В дальнейшем я остановлюсь на том, насколько приемлемо высчитывание лейкоцитарной формулы в процентах.

При инфекционных заболеваниях токсическое раздражение кроветворной ткани вызывает, как было указано, гиперпродукцию и появление в периферической крови более молодых элементов, обладающих компактным ядром, и это помолодение крови выражается в повышении процента содержания их выше нормы, что квалифицируется, как сдвиг влево.

Таким образом в некоторых—и притом, быть может, многих случаях—для определения сдвига влево достаточно определения лейкоцитарной формулы подсчитыванием только двух групп нейтроцитов: с компактным и фрагментированным ядром и выведением нейтроцитарного показателя. Такое упрощение техники, не нарушая ни в чем существенном оценку картины крови, даст возможность значительно ускорить процесс подсчитывания формулы и, главное, даст возможность работникам с малой гематологической подготовкой пользоваться таким крайне важным диагностическим подсобным средством, как установление сдвига нейтроцитарной картины влево.

Для иллюстрации приведу пример трактовки картины по Schilling'u и по упрощенному способу.

По V. Schilling'y.

Заболевание	Количество лейкоцит.	Базофилы.	Эозинофилы.	Нейтрофилы.				Лимфоциты.	Моноциты.	Заключение.
				Миэлоциты.	Юные.	Палочкояд.	Сегментояд.			
Sepsis . . .	15.000	—	1	1	15	25	40	14	4	Гиперлейкоцитоз. Сдвиг до миэлоцитов. Нейтрофилия. Гипэозинофилия.

По предлагаемому способу:

Заболевание	Lейкоцитоз.	Базоцитоз.	Эозиноцитоз.	Нейтроцитоз.		Лимфоцитоз.	Моноцитоз.	З а к л ю ч е н и е .
	С компактн. ядром.	С фрагмент. ядром.						
Sepsis . . .	15.000	—	1	41	40	14	4	Гиперлейкоцитоз. Гипэозиноцитоз. Гипернейтроцитоз. Резкий сдвиг. Нейтроиндекс = 1. Гиполимфоцитоз. Нормомоноцитоз.
				81				

Holzer и E. Schilling рекомендуют степени сдвига влево и повышение коэффициента сдвига различать по степеням, причем нормальное отношение равно 0,06—0,1, сдвиг 1-ой степени 0,11—0,25, 2-й степени 0,26—0,4, 3-ей степени выше 0,4.

Обычным способом подсчитывания лейкоцитарной формулы является вычисление процентного отношения различных классов лейкоцитов один к другому. В редких случаях употребляется способ определения лейкоцитарной формулы в абсолютных цифрах. Между тем процентное отношение различных форм друг к другу не дает иногда нам исчерпывающего представления о состоянии кроветворных систем, что в конечном счете является наиболее существенным для диагноза. Если, с одной стороны, при инфекционных заболеваниях типа пневмонии, роже и пр. появление в крови миэлоцитов указывает на начинающуюся несостоятельность кроветворных органов в деле образования защитительных клеток вследствие повышенного требования на них, то, с другой стороны, понижение количества лейкоцитов при заболеваниях, сопровождающихся гиполейкоцитозом, как малярия и брюшной тиф, следует отнести на подавление функциональной деятельности и недостаточную реакцию гематопоэтической системы в целом на данное раздражение вследствие специфического влияния инфекционного начала. Вычисление в этих случаях процентного отношения лейкоцитов не даст нам указания, какой именно компонент кроветворной системы подвергается наибольшей травме со стороны инфекционного начала. Для этого необходимо более подробное изучение лейкоцитарной формулы. Если увеличение количества нейтроцитарных элементов указывает на раздражение костного мозга, как главного очага кроветворной деятельности, то увеличение лимфоидных элементов укажет на определенное раздражение лимфоцитарной ткани. Для того, чтобы составить более ясное представление о содружественной работе лейкоцитотворных тканей, предложено отношение нейтроцитов к лимфоцитам выявлять в форме коэффициента L. V. Q. (Leukocytenverteilungsquotient), причем нормальный такой коэффициент равен, по Holzer'у и E. Schilling'у, $67/23=2,9$. Дробь коэффициента распределения лейкоцитов или лейколимфоцитарного показателя (правильнее будет название „нейтролимфоцитарный показатель“, или, еще проще, „лейкоцитарный показатель“) выражается в процентах. Но, обращая внимание только на процентное отношение, можно получить ложное представление о разыгрывающихся в кроветворной ткани процессах. Так, напр., если при тифе с лейкоци-

тозом в 4.200 лейкоцитарная формула, выраженная в процентах, будет гласить: нейтроцитов — 55%, лимфоцитов — 40% и т. д., то отсюда вытекает заключение о значительном гиперлимфоцитозе, тогда как на самом деле перевод на абсолютные цифры даст для лимфоцитов число почти равное норме, а именно, 1680 (норма — 1610) в кубическом миллиметре крови. Или, если взять ранее указанный пример с sepsis'ом и лейкоцитозом в 15.000, где при процентном исчислении окажется значительный гиполимфоцитоз (14%), — на самом деле число лимфоцитов в куб. мм. крови будет на $\frac{1}{3}$ превышать норму, а именно, будет равняться 2.100.

Исходя из изложенного, я настаиваю на необходимости выражать лейкоцитарную формулу в абсолютных цифрах, дающих действительно точное представление о состоянии соответствующих кроветворных систем. В частности, обращаясь к нейтролимфоцитарному показателю, отмечу, что последний, основываясь исключительно на абсолютных цифрах, дает точное указание уменьшения resp. увеличения количества того или другого вида лейкоцитов против нормы, причем я рекомендовал бы изменить вычисления показателя в том направлении, что числитель должен показывать отношение количества нейтроцитов данного случая к нормальному количеству нейтроцитов, а знаменатель — те же отношения лимфоцитов. В норме, следовательно, нейтролимфоцитарный показатель будет равен $\frac{1}{1}$. При лейкоцитозе 16.100, нейтроцитозе 81% и лимфоцитозе

16%, коэффициент распределения лейкоцитов будет равен $\frac{81}{16}$, т. е. указывает на некоторое увеличение относительного количества нейтроцитов и падение числа лимфоцитов, причем можно будет вынести впечатление о незначительном раздражении (в 1,2 раза) миэлоидной и подавлении (в 0,7 раз) лимфоидной системы. Если же данные указанного примера перевести на абсолютные цифры, то получится: лейкоцитоз 16.000, нейтроцитоз 12.684, лимфоцитоз 2.416, т. е. количество нейтроцитов окажется увеличенным против нормы в 3,3, число лимфоцитов также увеличено, именно в 1,7 раз, и, следовательно, нейтролимфоцитарный показатель будет равен $\frac{3,3}{1,7}$. Из этой дроби видно, что на самом деле раздражение миэлоидной системы весьма значительно (в 3,3 раза против нормы), лимфоидная же система отнюдь не угнетена, а также раздражена (в 1,7 раз).

В клинике, где я работаю, для исследования крови и подсчета лейкоцитарной формулы употребляются листки с таблицей, предложенные Schilling'ом и несколько измененные и дополненные мною. Я считаю уместным рекомендовать эту формулу, как в высшей степени удобную при практической работе. Применительно к последней я вместо разделения нейтроцитов на 4 класса по Schilling'у делаю их только на 2 класса: нейтроциты с компактным и фрагментированным ядром.

Лицевая часть таблицы имеет следующий вид (см. стр. 998).

При подсчитывании в мазке по системе Meander'a (Schilling) отмечают каждый попадающий в поле зрения лейкоцит черточкой, причем, когда в вертикальном столбике количество подсчитанных лейкоцитов достигнет 10, переходят к следующему столбику. Всего подсчитывают 200 лейкоцитов. Затем подсчитывают итоги по горизонталям, сумму ста-

Казанский Государственный Институт для усовершенствования врачей имени Ленина.

Гэмограмма больн.

из палаты № к истории болезни №

— 998 —

вят в графе „итого“, делят пополам, результат помещают в графу „%/%“, число, указывающее процентное содержание данного вида лейкоцитов, множат на число лейкоцитов в куб. мм. крови без двух последних цифр и результаты записывают в графу „количество в куб. мм.“. Далее вносят в гемограмму результаты остальных исследований.

Для наглядного представления о состоянии крови и графического выяснения отклонений ее от нормы, можно рекомендуется записывать результаты исследования в гемодиаграммах, напечатанных на обороте употребляемой в нашей клинике формы (см. стр. 999).

Гемодиаграммы:

Примечание. Отклонение в сторону уменьшения (—) или увеличения (+) по отношению к норме (0) в %/% — заштриховать.

A. Общая:

%	—										+				
	50	40	30	20	10	0	10	20	30	40	50				
Эритроциты															
Лейкоциты															
Гемоглобин															
Индекс															
Удельн. вес															
Вязкость															
Щелочность															
Свертываемость															
Седиментиров.															
Стойкость эр.															

B. Морфологическая:

%	—										+				
	50	40	30	20	10	0	10	20	30	40	50				
Нейтрофилы															
Эозиноциты															
Базоциты															
Моноциты															
Лимфоциты															

С. Нейтроцитная:

%	+										
	50	40	30	20	10	0	10	20	30	40	50
Компактноядерн.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Фрагментоядерн.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Столбики, полученные при заштриховании соответствующих граф, дадут ясное представление об отклонениях крови от нормы, и при сравнении гемодиаграмм, взятых в начале болезни, во время ее течения и в конце, выявится наглядно возвращение к норме в виде уменьшения соответствующих столбиков и приближения их к линии, отмеченной 0 и обозначающей отсутствие уклонения от нормы.

Подводя итоги всему сказанному, приходим к заключениям:

1) При определении сдвига нейтроцитной картины достаточно в большинстве случаев, с диагностической и прогностической точки зрения, подсчитывания двух форм нейтроцитов: компактноядерных и фрагментоядерных.

2) Действительное значение имеет определение картины крови только тогда, когда исследование проводится систематически и повторно.

3) Однократное исследование крови дает возможность симптоматической оценки данного болезненного состояния, повторное исследование — прогностической оценки.

4) При подсчете лейкоцитарной формулы в первую очередь необходимо оперировать с абсолютными цифрами, дающими точное представление о работе кроветворных органов.

5) При выведении лейкоцитарного (нейтролимфоцитарного) показателя рекомендуется исходить из отношения абсолютных цифр данного случая к абсолютным же цифрам нормы.

D-r W. B. Bla n k (Kasan). Ueber die Leukocytärformel.

Schlussfolgerungen des Verfassers: 1) Bei der Bestimmung der Verschiebung des Neutrocytenbildes ist von dem diagnostischen und prognostischen Standpunkte das Zählen zweier Formen der Neutrocyten: kompaktkernigen und fragmentierkernigen im grössten Teil der Fälle genügend. 2) Wirkliche Bedeutung hat die Bestimmung des Blutes nur dann, wenn die Untersuchung systematisch und wiederholt fortgeführt wird. 3) Einmalige Untersuchung des Blutes gibt die Möglichkeit der symptomatischen Schätzung des betreffenden Krankheitszustandes, wiederholte Untersuchung — der prognostischen Schätzung. 4) Bei der Aufzählung der Leukocytenformel ist es in der ersten Reihe notwendig mit absoluten Zahlen zu operieren, welche genaue Vorstellung über die Arbeit der blutbildenden Organe geben. 5) Bei der Ausführung des leukocytären (neutrolymphocytären) Indexes wird es empfohlen aus dem Verhältniss der absoluten Zahlen des gegebenen Falls zu den absoluten Zahlen der Norm auszugehen.