

О патогенезе желтухи.

(Сообщено в Научном Собрании врачей Клинического Института
2/IV 1923 г.).

Ассистента Р. И. Лепской.

В вопросе о патогенезе желтухи начало новым взглядам было положено еще в 1913—1914 гг., но за дальнейшим развитием их нам долгое время не суждено было следовать. Только теперь мы получили возможность ознакомиться с итогами относящихся сюда работ, проделанных за этот период.

Волна эпидемий желтухи, прокатившаяся за последние годы по Европе, послужила еще большим стимулом к изучению вопроса и дала большой клинический материал для наблюдений. Насколько мне известно, в русской литературе эти новые данные нашли себе еще очень мало отражения. Правда, на IV Съезде Российских Терапевтов в 1914 г. проф. Воробьев пытался познакомить нас с назревавшими уже тогда новыми взглядами, но во всем, что касается дальнейшего развития этих последних, мы, кажется, совершенно не имеем не только оригинальных работ, но и ни одного литературного обзора. Поэтому нам казалось нелишним изложить развитие вопроса, которое он получил за последнее время, присоединив сюда некоторые собственные наблюдения.

Желтуха, сопровождающая так часто болезни печени, многие заболевания крови и ряд инфекционных болезней, до сих пор остается для нас симптомом, который часто, несмотря на свою очевидность, представляется довольно загадочным. В самом деле, симптом этот сам по себе говорит лишь о том, что желчные пигменты находятся в данный момент в крови и окрасили ткани. Но каков интимный процесс появления их в крови, каковы причины этого появления,—это далеко еще не для всех случаев ясно. Только в отношении механически-застойной желтухи вследствие закрытия крупных желчных ходов камнями, опухолями соседних органов,

рубцами и т.п. патогенез достаточно выяснен, почему я и не стану долго останавливаться на этой форме. Уже а priori можно было предполагать в этих случаях непосредственный переход желчи из желчных путей в кровь; но только Erriinger'у, впервые нашедшему специфический способ окраски желчных капилляров, удалось показать гистологически, что в этих случаях застой желчи ведет к варикозным расширениям желчных капилляров и надрывам их в местах наименьшего сопротивления, т.е. в слепых концах этих капилляров, благодаря чему возникает открытое сообщение между желчными капиллярами с одной стороны и периваскулярными лимфатическими пространствами—с другой.

Трудности понимания патогенеза желтухи начинаются там, где отсутствуют механические препятствия в крупных желчных ходах, как это наблюдается, напр., при малярии, пневмонии, гемолитической желтухе. Попытки объяснить и эти формы такими причинами, как застой желчи в мелких желчных ходах, вследствие уменьшения дыхательных движений диафрагмы при пневмонии, или сдавлением желчных ходов расширенными капиллярами при застое сердечного происхождения, или даже одним застоем желчи вследствие плейохромии (Stadelmann), давно уже признаны неудовлетворительными.

Лишь некоторые случаи еще возможно объяснить непосредственным переходом желчи в лимфу и в кровь. Сюда относятся, напр., тяжелые заболевания печеночной паренхимы, доходящие до некроза печеночных клеток, как это описал Erriinger при некоторых случаях болезни Weil'я и даже при icterus catarrhalis. При циррозах печени или раковых узлах в ней также удавалось иногда обнаружить механические препятствия для оттока желчи в мелких желчных ходах. При многих, однако, других заболеваниях, сопровождающихся желтухой, ни на аутопсии, ни даже при гистологическом исследовании таких препятствий найти не удалось.

Одно время, благодаря работам Erriinger'a, казалось, что и здесь найдено простое и универсальное объяснение. Erriinger, пользуясь найденным им методом окраски желчных капилляров, мог убедиться, что во многих случаях можно обнаружить такие же расширения и надрывы желчных капилляров, как и при механически-застойной желтухе, но препятствие для оттока желчи в этих случаях находится не в крупных или мелких желчных ходах, а в самих желчных капиллярах в виде масс, состоящих из сгустков желчи, которым он дал название „желчных тромбов“. Такие гистологические картины автор наблюдал при отравлении фосфором, в некоторых стадиях острой желтой атрофии печени и даже иногда при

гемолитической желтухе. Причину образования этих тромбов Er-ringer и его сторонники видят в патологически измененном составе желчи (выделение белка и фибриногена), а также в сгущении желчи вследствие плейохромии. Так как одновременно с образованием желчных тромбов часть капилляров остается свободной, то понятно, почему мы не имеем здесь иногда клинических симптомов задержки оттока желчи.

Таким образом теория желчных тромбов сводила всякую желтуху также к механическому моменту, но, если можно так выразиться,—микромеханическому. Это учение Erringer'a, создавшее себе многочисленных и горячих приверженцев, подверглось, однако, в дальнейшем серьезной критике. При тщательном гистологическом исследовании оказалось, что далеко не во всех случаях желтухи имеются налицо желчные тромбы, и что нельзя установить никакого параллелизма между тяжестью желтухи и частотой нахождения желчных тромбов. Minkowski указал, кроме того, что эти массы так же, как и надрывы капилляров, встречаются только в поздних стадиях желтухи,—следовательно, говорит он, возможно, что эти тромбы „являются не причиной желтухи, а следствием ведущего в желтухе расстройства функции печеночных влетов, и что, в крайнем случае, их можно признать только моментом, содействующим переходу составных частей желчи в кровь“. Сам Erringer теперь также держится взгляда, что теорией желчных тромбов не исчерпывается объяснение всех форм желтухи, и что наряду с желчными тромбами нужно привлечь к объяснению и другие факторы.

Совершенно ясно, что вопрос о патогенезе желтухи неразрывно связан с вопросом о том, где нормально образуются желчные пигменты. Физиология не дала еще, однако, совершенно определенного ответа на этот вопрос. Единственный пункт, который в настоящее время уже ни для кого не является спорным,—это тот, что основным веществом, из которого вырабатываются желчные пигменты, служит гемоглобин крови. Еще старые опыты Tarханова на животных с фистулой желчного пузыря показали, что после внутривенного вливания гемоглобина относительное количество выделяемых желчных пигментов возрастает во много раз, как это подтвердил и Stadelmann. К такому же заключению пришли Gilbert, Chabrol и Benard. Но происходит ли эта переработка гемоглобина в билирубин—в самой печеночной клетке, или она является только выделяющим органом для билирубина, уже доставляемого в готовом виде кровью?

Различные воззрения на этот именно вопрос легли в основу двух различных теорий патогенеза желтухи. Сторонники одного мне-

вия,—что желчные пигменты образуются исключительно в печеночной клетке,—считают, следовательно, всякую желтуху обязательно гепатогенной; противоположный взгляд создал старую гематогенную теорию, или „ангепатогенную“, как назвал ее Quinke.

Как известно, основанием для этой последней теории послужило открытие Virchow'a, который еще в 1847 г. нашел в небольших экстравазатах, а также в местах старых кровоизлияний, кристаллы вещества, представляющего собою изомер билирубина и дающего реакцию Гмеллина,—вещества, которому он дал название гематоидина. Несмотря на многочисленные исследования, полная идентичность гематоидина и билирубина оставалась, однако, спорной вплоть до наших дней, и только благодаря исследованиям Fischer'a, опубликованным в конце 1922 г., можно считать окончательно установленной идентичность обоих веществ.

Открытие Virchow'a, говорившее о возможности образования билирубина из гемоглобина крови без участия печени, позволило защитникам гематогенной теории допустить образование билирубина в самой крови. Доказательство правильности такого взгляда сторонники гематогенной теории видели в экспериментальной желтухе, вызываемой у животных отравлением гемолитическими ядами, как толуилендиамин и мышьяковистый водород.

Гематогенная теория в своем первоначальном виде была, однако, сильно поколеблена классическим опытом Minkowski'го и Naunyn'a. Как известно, они подвергали отравлению мышьяковистым водородом и толуилендиамином птиц с удаленной предварительно печени. При такой постановке опыта им не удавалось вызвать желтуху даже большими дозами яда. Этот опыт как будто доказал совершенную несостоятельность гематогенной теории, и с этого времени в Германии, по крайней мере, надолго восторжествовала гепатогенная теория происхождения желтухи,—как выразился Lerehne, здесь воцарилась догма: „без печени нет желтухи“.

Для объяснения случаев желтухи немеханического происхождения Minkowski и его школа выдвинули теорию расстройства функции печеночной клетки. Теория эта, как известно, сводится к тому, что печеночная клетка, которая в нормальном состоянии имеет свойство выделять желчь в желчные капилляры, а другие продукты своей деятельности, напр., сахар,—в кровь, в патологическом состоянии может начать пропускать в кровь и желчные пигменты; отсюда название „парапедеза желчи“, данное Minkowski'м этому явлению. Он видит здесь процесс, аналогичный расстройству функции почечного эпителия, который может в патологическом состоянии пропускать белок крови, задерживаемый им

в нормальном состоянии. Подобную же теорию, а именно, теорию изменения направления тока желчи в патологических условиях, выдвинул Pick под названием „парахолии“. К тому же сводится и теория „акатетической желтухи“ Liebermeister'a, который предполагает, что печеночная клетка в патологическом состоянии теряет нормальное свойство удерживать желчь от диффузии.

Все эти теории, во многом, казалось-бы, логичные, не имеют за собой, однако, никаких доказательств гистологического характера. Мы стоим здесь перед одними, ни на чем не основанными, гипотезами об исключительной роли печеночной клетки в образовании желчных пигментов. Между тем имеется ряд фактов, частью клинического, главным же образом экспериментального характера, доказывающих, что внепеченочное образование билирубина возможно, и что в ряде случаев мы имеем дело с желтухой внепеченочного происхождения. Особенно веское доказательство в пользу такого взгляда было принесено работами двух американцев, Wipple и Ноорег'a, в 1913 году. Эти авторы, впрыскивая внутривенно лаковую кровь собакам, у которых печень была выключена Экковской фистулой и перевязкой art. hepaticae, получали у них выделение желчных пигментов с мочей.

В Германии работы ряда учеников Aschoffa, как Mc Nee, Lerehne, Кiyopo, внесли также много нового в этот вопрос. Эти работы привели к созданию нового взгляда как на образование желчных пигментов в организме, так и на возникновение желтухи. Согласно этому взгляду мы снова приходим к понятию об ангиопатогенной желтухе, но совершенно не в том виде, как это представляла себе старая гематогенная теория. Исходным пунктом для новых воззрений послужила работа Mc Nee, который в 1913 году, по предложению Aschoffa, снова проверил опыт Minkowsk'ого и Naupup'a с отравлением мышьяковистым водородом птиц, предварительно лишенных печени. Изучая при этом печень контрольных животных, у которых под влиянием того же яда желтуха наступала, он заметил следующие особенности в Kupfer'овских клетках печени: эти клетки, поразительно умножившиеся, были наполнены красными кровяными тельцами и их обломками и, кроме того, содержали железо и зеленовато-желтый пигмент,—повидимому, билирубин, или одну из предварительных стадий его. Mc Nee мог наблюдать также, что некоторые из этих клеток отделяются от связи с капиллярной стенкой и уносятся с током крови. Отсюда он приходит к заключению, что названные клетки тесно связаны с образованием билирубина или, по крайней мере, с первой стадией этого образования, а именно, отщеплением

железосодержащей части гемоглобина, и что, если у птиц, лишенных печени, не удавалось вызвать значительной желтухи, то это зависело не оттого, что были удалены печеночные клетки, а оттого, что вместе с ними были удалены и Kupfer'овские клетки печени.

Наблюдение Mc Nee имеет громадный интерес еще и потому, что Kupfer'овские клетки представляют собой не единственные эндотелиальные клетки в организме, способные фагоцитировать эритроцитов,—такими же свойствами обладают некоторые клетки селезеночной пульпы, эндотелий селезеночных синусов, ретикулярные клетки селезенки, лимфатических желез и костного мозга, эндотелий капилляров надпочечников, а может быть, и некоторые другие. Все эти клетки, вместе с Kupfer'овскими, составляют огромную систему, объединенную, как это показали работы школы Aschoff'a и др. исследователей, общими функциями и связывающую все эти органы тесными взаимоотношениями,—систему, которой Aschoff дал название ретикуло-эндотелиальной. В тесной связи с этой системой стоят и клетки, давно уже описанные под различными названиями, как плазматокциты Ranvier, полибласты Максимова и макрофаги Мечникова. Одна из объединяющих все эти клетки особенностей — это способность прижизненно окрашиваться различными, введенными в организм, анилиновыми красками, как Trypanroth, Trypanblau или Pyrrholblau. Благодаря этой особенности, их легко можно изучать методами прижизненной окраски, что удалось впервые Goldman'у, давшему им название „пирроловых клеток“. Характеризует их также особенность захватывать из крови, накапливать в себе и, может быть, перерабатывать мельчайшие части других органических и неорганических веществ, каковы холестерин, жир, кармин, серебро, железо.

Благодаря этим свойствам, удалось установить несомненную роль ретикуло-эндотелиальной системы в обмене жира, холестерина, железа, гемоглобина. Все эти отношения, на которых мы не можем здесь подробно останавливаться, дали основание Aschoff'у и Landau назвать их ретикуло-эндотелиальным аппаратом обмена (reticulo-endothelialer Stoffwechselapparat).

Фагоцитирующая деятельность ретикуло-эндотелиальных клеток распространяется, в некоторых условиях, и на бактерии и вообще паразитов крови. Так, еще Высокович в 1891 г. показал, что многие бактерии, впрыснутые в кровь кроликам, захватываются Kupfer'овскими клетками. Такие же факты наблюдаются и при естественной инфекции, напр., при малярии и kala-azar.

Как указал Aschoff, некоторые из этих клеток могут отделяться от связанной с ними ткани и уноситься в кровь (это —

так наз. Histiocyt'ы A s c h o f f a). В крови они имеют вид больших мононуклеаров, от которых их нельзя отличить, если они не несут в себе включений паразитарного или искусственного характера.

В изучаемом нами вопросе нас интересует главным образом отношение ретикуло-эндотелиальной системы к обмену гемоглобина и железа и превращению гемоглобина в билирубин. Уже при нормальных условиях можно наблюдать целый ряд фактов, согласующихся с тем мнением, что ретикуло-эндотелиальный аппарат принимает активное участие в процессе разрушения эритроцитов в организме и в расщеплении гемоглобина. Так, в селезенке уже при нормальных условиях можно видеть эритрофаги—клетки, поглощающие эритроциты и содержащие, наряду с эритроцитами или их обломками, железосодержащий пигмент. Часть эритроцитов, попадающих в пульпу селезенки, если и не захватывается эритрофагами, то подвергается там, повидимому, изменениям, благодаря которым они потом легче перерабатываются другими клетками ретикуло-эндотелиальной системы, напр., K u r f e r'овскими клетками печени. За это говорит, повидимому, уменьшение резистентности эритроцитов в крови селезеночной вены (E r p r i n g e r). Но в физиологических условиях этот процесс разрушения эритроцитов идет в таком медленном темпе, что очень трудно уловить гистологически отдельные этапы его развития. Легче уяснить себе эти отношения, когда распад идет ускоренным темпом, как то наблюдается при некоторых патологических состояниях, или в условиях эксперимента. Так, при тяжелых гемолитических анемиях, сопровождающихся большей или меньшей степенью желтухи, можно видеть необыкновенное наполнение селезенки эритроцитами, энергичный процесс эритрофагии в K u r f e r'овских клетках печени и обильное отложение железа в ретикуло-эндотелиальной системе печени и селезенки, как результат распада крови (явление, носящее название гемосидероза), а также—повышенное выделение желчных пигментов в желчный. При этом обнаруживается тесная связь различных частей ретикуло-эндотелиальной системы: после экстирпации селезенки, напр., можно бывает видеть विकарирующее развитие т. наз. гемолимфатических желез, встречающихся уже нормально у некоторых животных, каковые железы по строению удивительно напоминают селезенку.

Фагоцитирующие K u r f e r'овские клетки в условиях экспериментальной желтухи настолько поразили M c N e e своим сходством с фагоцитирующими элементами селезенки, что он назвал эти клетки „селезеночной тканью“ печени. L e r e h n e особенно наг-

ядно показал физиологическую идентичность обоих видов клеток на следующем интересном опыте:

У крыс имеется нормально очень большая селезенка, в которой уже при физиологических условиях можно наблюдать эритрофагию и отщепление железа; печень же у них очень мала, и Кирпег'овские клетки в ней почти не видны. После экстирпации селезенки Лерейне мог наблюдать в печени этих животных викарирующее размножение и сильное увеличение Кирпег'овских клеток, в которых наблюдался фагоцитоз и отложение железа, т.е. функция, выполнявшаяся раньше у этих животных селезенкой. Schmidt показал даже прямое развитие селезеночной ткани в печени белых мышей после экстирпации селезенки, что подтвердил недавно снова Seifert, причем можно установить, что эта вновь образованная ткань развивается из Кирпег'овских клеток.

Во всех этих наблюдениях ясно выступают, с одной стороны, взаимная связь и викарирующее действие различных частей ретикуло-эндотелиальной системы, с другой — очевидное близкое отношение этой системы к распаду крови и отщеплению железа от гемоглобина, т.е. к одному, по крайней мере, этапу превращения гемоглобина в билирубин.

Дальнейшие работы школы Aschoffa выяснили еще более значение ретикуло-эндотелиальной системы в образовании билирубина и возникновении желтухи. Лерейне, продолжая опыты Mc Nee с экспериментальной желтухой у птиц, поставил себе задачу, не удаляя печени из организма, каким-нибудь образом парализовать весь ретикуло-эндотелиальный аппарат и убедиться, можно ли в этих условиях вызвать желтуху. Исходя из того, что клетки ретикуло-эндотелиального аппарата жадно поглощают колларгол, он предположил, что, может быть, после того, как эти клетки будут заполнены колларголом, они уже не будут в состоянии накапливать и фагоцитировать эритроциты. Поэтому, удалив у птиц главную часть ретикуло-эндотелиального аппарата — селезенку — оперативным путем, он впрыскивал им внутривенно колларгол и затем подвергал отравлению мышьяковистым водородом. Оказалось, что в то время, как у контрольных животных наступала желтуха, сопровождавшаяся всеми явлениями эритрофагии и расщепления гемоглобина в Кирпег'овских клетках, как это описал Mc Nee, — у птиц, получавших колларгол, ничего подобного не наблюдалось. Ретикуло-эндотелиальные клетки у них были заполнены зернами колларгола, и в них не видно было никаких признаков фагоцитоза эритроцитов. Желтуха в этих условиях не наступила. Повидимому, это отсутствие желтухи было результатом бездеятельности ретикуло-эндотелиального аппарата, который оказался „блокированным“, по выражению Лерейне'a, колларголом.

Независимо от Лерешнеа и даже до него подобные же опыты блокады ретикуло-эндотелиального аппарата у млекопитающих, именно, у собак, произвел Erpinger при помощи препаратов железа и пришел к таким же результатам.

Наблюдения Mc Née и опыты Лерешнеа с блокадой ретикуло-эндотелиальной системы послужили главным основанием, на котором построены воззрения Aschoffa на выработку билирубина и патогенез желтухи. Согласно взглядам Aschoffa желчные пигменты вырабатываются ретикуло-эндотелиальной системой, в физиологических условиях—главным образом звездчатыми клетками печени, которые отдают билирубин в кровь, откуда печеночные клетки и воспринимают его. Процесс расщепления гемоглобина происходит, вероятно, под влиянием специфических ферментов.

Таким образом только одна часть печени, именно, Kupfer-овские клетки ее, представляют собою, по Aschoff'у, образующий орган для билирубина; собственно же печеночные клетки—только выделяющий орган. Aschoff считает в этом отношении деятельность печеночной клетки аналогичной функции почечной клетки, которую, как говорит он, „никто не считает местом образования мочевины, мочевой кислоты и др. составных частей мочи, но которая только служит выделяющим органом для этих веществ, поставляемых уже в готовом виде кровью“. Если вследствие каких-нибудь гемолитических процессов происходит настолько усиленное образование билирубина, что печеночные клетки не в состоянии выделить все количество его, то содержание этого вещества в крови повышается, и отсюда возникает желтуха.

Понятие о ретикуло-эндотелиальной желтухе приводит нас к пониманию целого ряда заболеваний, как системного поражения ретикуло-эндотелиального аппарата. Самым ярким примером такой формы служит врожденная и приобретенная гемолитическая желтуха, острые приступы которой во многом напоминают экспериментальную желтуху у животных, вызванную гемолитическими ядами, напр. толуилендиамином. Я не могу останавливаться здесь подробно ни на клинической картине, ни на патологической анатомии этого заболевания; но несомненное участие в нем ретикуло-эндотелиальной системы и особенно селезенки доказывается не только гистологическими изменениями, но, главным образом, блестящим терапевтическим эффектом экстирпаций селезенки в этих случаях: тяжелая анемия сменяется после этого нормальной картиной крови или даже полиглобулией, и желтуха исчезает, если даже ранее она существовала годами.

Благоприятный эффект, хотя и нестойкий, дает экстирпация селезенки и при другом заболевании,—пернициозной анемии. Это

заболевание, ведь, тоже рассматривается теперь, как гэмолитическая анэмия, и многие черты ее близки к гэмолитической желтухе.

Если при том и другом заболевании, особенно при пернициозной анэмии, все же наблюдаются рецидивы после операции, то это зависит не только оттого, что мы не знаем в каждом случае, чем обусловлен самый гэмоллиз, но и оттого, что после экстирпации селезенки другие части ретикуло-эндотелиального аппарата могут взять на себя ее функции. E r r i n g e r описывает 2 таких случая пернициозной анэмии, где, несмотря на улучшение после операции, через некоторое время снова наступил рецидив, повлекший за собой смерть. На вскрытии найдено было большое количество ретроперитонеальных гэмолимфатических желез, которые, как я уже упоминала, по структуре и функции напоминают селезенку.

Итак не только в области экспериментальной патологии, но и в области клиники мы знакомимся с рядом фактов, которые подтверждают возможность внепеченочного происхождения желтухи и важную роль в этом процессе ретикуло-эндотелиальной системы A s c h o f f a. Работы H u m a n s v. d. B e r g h'a дают новые доказательства в пользу вышеприведенного взгляда. В то время, как школа A s c h o f f a основывала свою теорию на гистологических наблюдениях, H u m a n s v. d. B e r g h подошел к разрешению того же вопроса при помощи химических способов исследования, а впоследствии, благодаря упрощению техники, дал возможность подойти ближе к этому вопросу в клинике.

Уже первые работы этого автора, произведенные им в 1913 и 1914 г.г. вместе с S p a r r e r'ом, направлены к выяснению старого вопроса, возможно-ли образование билирубина вне печени. Изучая с этой целью трансудаты и экссудаты, авторы нашли, что в негэморрагических экссудатах количество билирубина такое же, как в сыворотке крови, между тем как в гэморрагических экссудатах это количество превышает содержание билирубина в крови, и притом в тем большей степени, чем больше в экссудате белка. Далее, впрыскивая под кожу собаке отмытые эритроциты, они через несколько дней находили в гэматоме билирубин в то время, как в крови его не было. Эти наблюдения позволили им сделать заключение о возможности местного образования билирубина.

Благодаря простому и вместе с тем очень чувствительному методу определения билирубина в крови, H u m a n s v. d. B e r g h и S p a r r e r нашли, что уже в нормальной сыворотке имеются желчные пигменты, как это впрочем и раньше установил более сложным методом G i l b e r t. В некоторых случаях у совершенно здоровых людей, особенно с темной окраской кожи, H u m a n s

v. d. Bergh показал повышенное содержание билирубина в крови, что он назвал „конституциональной физиологической гипербилирубинемией“. Для того, однако, чтобы появилась билирубинурия, необходимо, чтобы билирубин в крови достиг известного уровня, аналогично тому, как это бывает при гликозурии. Этот уровень Н у м а n s v. d. Bergh определяет в $1/60.000$.

Реакция Н у м а n s v. d. Bergh'a основана на старой диазореакции Ehrlich'a и Pröscher'a на билирубин, при которой билирубин в соединении с диазореактивом дает новое тело, азобилирубин, принимающее в нейтральной среде красно-фиолетовый цвет. Но что особенно важно для изучаемого нами вопроса,—это дальнейшее открытие Н у м а n s v. d. Bergh'a, что в организме мы имеем дело с двумя разновидностями билирубина, дающими различное течение доазореакции: в то время, как билирубин из желчного пузыря, т. е. прошедший через печеночную клетку, дает в водном растворе немедленно (не позже, чем через 20—30") наступающую реакцию,—как назвал ее Н у м а n s v. d. Bergh, „прямую“ реакцию,—лобальный билирубин, образованный вне печени, напр., в геморрагическом экссудате, дает замедленную реакцию, наступающую лишь через 1-3' и не достигающую силы „прямой“ реакции; или же реакция в этом случае вовсе не наступает, и для того, чтобы вызывать ее, нужно перевести билирубин в алкогольный раствор. Мы имеем тогда так наз. „непрямую“ реакцию.

Клинический опыт действительно показывает, что в случаях механически-застойной желтухи, т. е. там, где в крови имеется билирубин, уже прошедший через печеночную клетку, сыворотка крови дает всегда „прямую“ быструю реакцию, между тем, как для гемолитических желтух или пернициозной анемии характерна замедленная или „непрямая“ реакция. Последнюю группу желтух Н у м а n s v. d. Bergh называет динамической в отличие от механической. Билирубин нормальной крови также дает „непрямую“ реакцию, что, следовательно, говорит за его внепеченочное происхождение. Очевидно, это открытие v. d. Bergh'a представляет важный довод в пользу возможности ангиопатогенной желтухи и вполне согласуется со взглядами школы Aschoff'a на внепеченочное образование билирубина. Н у м а n s v. d. Bergh, действительно, разделяет мнение Mc Nee, что главным местом образования билирубина в физиологических условиях являются Kupfer-овские клетки печени в то время, как печеночные клетки несут только выделительные функции. Физиологическую билирубинемия v. d. Bergh объясняет тем, что и нормально в крови все же остается не-

большое количество не выделенного еще билирубина. Во всех случаях, связанных с усилением распада крови, мы имеем гиперфункцию Кирфег'овских клеток, и количество билирубина в крови повышается, что может повести к желтухе.

Нуманс в. д. Бергх полагает, что в некоторых условиях образование билирубина могут взять на себя также и другие части ретикуло-эндотелиального аппарата, как, напр., селезенка. В подтверждение этого взгляда Нуманс в. д. Бергх приводит следующее наблюдение: в одном случае гемолитической анемии, где была предпринята спленэктомия, он мог убедиться в том, что кровь селезеночной вены была богаче билирубином, чем периферическая венозная кровь. Лерейне и Эррингер не подтверждают этого наблюдения. Экспериментальные работы, поставленные с целью выяснения этого вопроса (Ernst и Szappanos), приводят к разноречивым, большей частью отрицательным результатам. Однако новые наблюдения Гаüssлеп'а в 10 случаях спленэктомии при гемолитической желтухе снова подтверждают этот факт: во всех случаях названный автор находил значительно более высокое содержание билирубина в крови селезеночной вены, чем в периферической крови. Надо все же думать, что, если такое явление и возможно, то только при патологических состояниях.

Как мы видели, школа Aschoffa и учение Нуманс в. д. Бергх'а, признавая первенствующее значение в образовании желчных пигментов за Кирфег'овскими клетками и считая печеночную клетку выделяющим органом, таким образом приписывают и печеночной клетке немаловажную роль.

Для того, чтобы в крови сохранился нормальный уровень билирубина, необходимо, чтобы образование и выделение были согласованы друг с другом. Всякое понижение выделительной функции печеночной клетки, даже при нормальном образовании билирубина в крови, неизбежно повлечет за собой желтуху, точно так же, как это происходит при нормальном функционировании печеночной клетки и гиперфункции ретикуло-эндотелиального аппарата, напр., при гемолитических процессах.

Следовательно, по этой теории мы можем различать следующие основные формы желтухи согласно классификации Aschoffa: 1) желтуху вследствие избыточного образования желчных пигментов, „продуктивную“ желтуху по терминологии Aschoffa или „динамическую“ по Нуманс в. д. Бергх'у; чистой формой такой желтухи можно считать гемолитическую желтуху или пернициозную анемию, сюда же относится желтуха при малярии, пневмонии и др.; 2) желтуху вследствие расстройства выделения печеночными клет-

ками нормально образованных желчных пигментов, куда относятся некоторые токсические формы; A s c h o f f называет ее ретенционной желтухой, — термин очень старый и, на мой взгляд, неудачный, так как может повести к смешению с механически-застойной желтухой; 3) механическую желтуху или резорбционную по H u m a n s v. d. B e r g h 'u, возникающую, несмотря на нормальное образование и нормальное выделение желчных пигментов, как результат прямого перехода желчи в лимфу, вследствие механического препятствия в желчных ходах.

Наряду с чистыми формами мы должны считаться со смешанными; причем мы можем иметь дело с различными комбинациями этих 3 групп, или с переходом одной формы в другую; так, например, при отравлении гемолитическими ядами желтуха, вначале чисто-динамического или продуктивного характера, вследствие усиленного разрушения крови может впоследствии комбинироваться с механической вследствие плейохромии и образования желчных тромбов, т. е. недостаточности оттока, и, наконец, в дальнейшем течении, когда наступают тяжелые изменения самой печеночной клетки с расстройством выделения, мы имеем тогда комбинацию всех трех форм.

Одно и то же заболевание может протекать то в одной, то в другой форме. Так, при W e i l 'евской болезни, где клиническое течение чаще всего говорит против механической, застойной желтухи, L e r e h n e мог и патолого-анатомически установить ясно выраженные признаки повышенной деятельности ретикуло-эндотелиального аппарата печени и селезенки, причем он считает желтуху в этих случаях имеющею динамический характер и обязанною своим происхождением усиленному разрушению эритроцитов, поврежденных токсинами. С другой стороны известны другие, более тяжелые случаи, где под влиянием тех же токсинов дело доходит до некроза печеночной клетки, как то наблюдал E r r i n g e r, или даже имеется переход в острую желтую атрофию печени, как это описали P i c k, H a r t и др. В этих случаях мы имеем уже прямое поступление желчи в кровь, т. е. механическую желтуху или, скорее, комбинацию обоих процессов.

Реакция H u m a n s v. d. B e r g h 'a и введенное им количественное определение билирубина в крови, представляющие собой ценные диагностические методы, естественно, вызвали живой интерес у клиницистов и послужили предметом проверки на клиническом материале со стороны целого ряда исследователей. Большинство последних подтверждает клинические наблюдения, сделанные H u m a n s v. d. B e r g h 'ом относительно различного течения реакции

при механической и динамической желтухе и приводит новые случаи, где эта реакция и количественное определение билирубина в крови могут служить важным опорным пунктом для распознавания. При смешанных формах желтухи L e r e h n e наблюдал двухфазное течение реакции, когда в начале реакции появляются лишь следы окраски, усиливающейся только через 1-3 мин.

Наши наблюдения, пока еще немногочисленные, произведенные на материале терапевтического отделения Казанск. Клинич. Института, дали нам ряд фактов, вполне согласующихся с изложенными взглядами H u m a n s v. d. B e r g h 'a. Всего нами было сделано 38 исследований на 37 больных¹⁾, среди которых 9 было без всяких признаков желтухи с следующими диагнозами: в 3 случаях — туберкулез легких, в остальных — экссудативный плеврит, сигмоидит, язва желудка, атония желудка и в 2 случаях анемия. Из этих случаев в 8 реакция получилась непрямая и очень слабо выраженная, а 9 й случай дал и вовсе отрицательную реакцию, чего, по теории H u m a n s v. d. B e r g h 'a, собственно не должно бы быть, так как в крови каждого человека предполагается наличие билирубина. Случай этот относится к больной с тяжелой анемией после рака матки, оперированного незадолго перед этим. Так как у нашей больной имелись еще небольшие отеки, — возможно, что здесь играла известную роль гидрэмия. Во всяком разе случай этот свидетельствует, что раковые анемии не относятся к числу гемолитических анемий, которые характеризуются повышенным содержанием билирубина в крови.

Насколько мне известно из литературы, отрицательная реакция была констатирована также Feig'ем и Quegner'ом у 5 из 18 здоровых субъектов; большинство же исследователей подтверждает постоянное нахождение билирубина в крови. Нужно при этом оговориться, что часто реакция бывает так слабо выражена, что только в условиях хорошего освещения, обязательно дневного, и путем сравнения с контрольной пробиркой (сыворотка с водой) удается установить положительный результат ее.

Во всех остальных наших 28 случаях имелась более или менее выраженная желтушная окраска кожи и склер. Из этих случаев дали непрямую реакцию большей или меньшей интенсивности 12 случаев

¹⁾ Для прямой реакции смешивают равные количества кровяной сыворотки и диазореактива E n g l i c h 'a; в случае положительной реакции смесь немедленно окрашивается в фиолетово-красный цвет. В качестве контроля применяется смесь из равных количеств сыворотки и дистиллированной воды. Для не прямой реакции смешивают 0,5 к. с. сыворотки и 1,0 к. с. 96° алкоголя; смесь центрифугируется, после чего к 1 к. с. прозрачной жидкости прибавляют 0,25 к. с. реактива. Во избежание гемолиза крови, который мешает реакции, необходимо брать кровь из вены сухим шприцем с сухой иглой и выпивать кровь из шприца также в сухую пробирку.

маларии, 2—крупозной пневмонии, 1—застойной печени с растройством сердечной компенсации, 1—врожденной гемолитической желтухи с увеличенной печенью, 1—закончившейся катарральной желтухи, где долгое время еще держалась желтушная окраска кожи, 1—хронического холецистита и 1 случай печеночной колики (после первого приступа). Этот последний случай представляет интерес в том отношении, что, несмотря на державшуюся еще некоторое время (около недели) желтуху и болезненные ощущения в области желчного пузыря, быстрое исчезновение застойного билирубина из крови после острого приступа (одновременно исчез билирубин и из мочи), позволило думать о том, что ущемления камня здесь нет, и отнести боли к сопутствующему холециститу, что и подтвердилось дальнейшим течением болезни.

В тех случаях, где желтуха протекала с клиническими признаками механического застоя, мы всегда получали прямую скорую реакцию. Сюда относятся 3 случая катарральной желтухи в периоде задержки оттока желчи в кишки, 2—*colicae hepaticae* в период миграции камня, 1—застойно-механической желтухи на почве рубцовой структуры *duct. choled.* и 2—желчного тифоида. Из этих случаев нам кажутся особенно заслуживающими внимания 2 следующих случая, давшие двухфазную реакцию (по *L e r e h n e' y*).

Один из этих случаев относится к больной Р., поступившей на исходе катарральной желтухи с еще сохранившейся желтушной окраской кожи. Вполне хорошее самочувствие больной, постепенное уменьшение желтухи, окрашенный стул и отсутствие билирубина в моче позволили нам думать, что мы имеем дело с закончившимся процессом, и считать желтушную окраску только оставшимися следами перенесенного недавно заболевания. Одна только двухфазная реакция дала нам указание на то, что в крови еще имеется застойный билирубин, и что, следовательно, болезненный процесс в печени еще не закончился вполне. Больная выписалась в этом состоянии, и мы не могли проследить этот случай дальше.

Второй раз мы наблюдали двухфазную реакцию у больной Х., с хронической малярией и увеличенной печенью, поступившей второй раз в клинику по поводу обострения малярии. У больной еще раньше был диагностирован *lues* печени. На этот раз вместе с обострением малярии развилась довольно резкая желтуха. Полученная нами двухфазная реакция указывала, что желтуха зависит, повидимому, не только от малярии, где обычно мы имеем непрямую реакцию, но и от застойного билирубина, т. е. повидимому, от заболевания самой печени. Для нас это не было неожиданностью, так как больная была повторная, и о самостоятельном заболевании печени здесь нам было известно. Но если-бы мы видели больную впервые, этот исход реакции *H. v. d. Berg'h'a* имел-бы для нас важное диагностическое значение, направив наше внимание в сторону самостоя-

тельной болезни печени, независимо от малярии, так часто сопровождающейся желтухой и увеличением печени.

В этом отношении интересно сопоставить данную больную с больным III. из группы маляриков. Здесь мы имели дело с комбинацией *malariae tertianae* и *trypicae*. Больной поступил с резкой желтухой и увеличенной печенью и селезенкой. Реакция *H. v. d. Bergh'a* была непрямая, как и у других маляриков. С лечением малярии желтуха прошла. Считаю нужным отметить, что ни у этого больного, ни у больной X. желчных пигментов в моче не было, имелся только уробилин; лишь исследование крови могло сказать о том, что в одном случае имелся билирубин застойного (т. е. печеночного) происхождения, а в другом — нет.

Результаты исследования крови по *H. v. d. Bergh'u* дают более ценные результаты, когда они сопровождаются параллельно и количественным определением билирубина в крови, так как по одной интенсивности реакции не всегда можно судить о том, имеем ли мы дело с повышенным, или нормальным содержанием пигментов. Между тем повышение количества билирубина имеет свое диагностическое значение. Такие количественные определения нами у многих из перечисленных больных производились, но я сейчас результатов их касаться не буду, так как это, вероятно, послужит темой отдельного моего сообщения.

Наши наблюдения позволяют нам сказать, что в ряду других диагностических признаков и в связи с ними реакция *Hutans v. d. Bergh'a* дает возможность лучше анализировать каждый клинический случай. Прямая или непрямая реакция, смена одной формы реакции другой и, наконец, двухфазность реакция по *Lerehne'u* — помогают нам в каждом отдельном случае лучше ориентироваться в патогенезе имеющегося процесса.

Идеи *Aschoffa* и *Hutans v. d. Bergh'a*, несмотря на всю их стройность и согласованность с клиническими фактами, не остаются без возражений. Большинство из этих возражений, однако, несущественны. Так, по поводу реакций *Hutans v. d. Bergh'a* *Tanhauser* возражает, что эти реакции не специфичны, — что так называемый „застойный билирубин“ с быстрой прямой реакцией будто бы переходит после стояния в „динамический“, или, как его называет *Lerehne*, „функциональный“ билирубин с замедленной реакцией, и обратно: ему, будто-бы, удалось при помощи более крепкого раствора *patrii nitrosi* перевести замедленную реакцию в скорую. Я не могу подтвердить последнего наблюдения. Что же касается изменения реакции после продолжительного стояния сыворотки, то я могла заметить ослабление ее или даже полное исчезновение, если она до этого не была особенно

интенсивна. L e r e h n e, сделавший такие же наблюдения, объясняет ослабление реакции тем, что вследствие окисления часть билирубина переходит в биливердин, который не дает диазореакции.

Несмотря на то, что до настоящего времени еще нельзя считать окончательно выясненным, в чем заключается сущность различной структуры обоих видов билирубина,—мы имеем ряд исследований, подтверждающих это различие целым рядом свойств, присущих каждому из них. Уже N u t a n s v. d. B e r g h указал на различные физико-химические свойства застойного и динамического билирубина, а именно, различную быстроту окисления и различную способность адсорбироваться. L e r e h n e в своих клинических исследованиях подтверждает, что эти качества всегда идут параллельно прямой и непрямой реакции. A d l e r и S t r a u s s считают, что различное течение диазореакции с застойным и динамическим билирубином зависит, по видимому, от различного коллоидного состояния среды, что они могли доказать опытами *in vitro*. Меняя коллоидное состояние среды прибавлением различных веществ лиотропного ряда, как *coffeinum natro-benzoicum*, диуретин, мочевины, новазурол, или, наоборот, таких веществ, как желатина, гумми-арабик, они могли получать в первом случае прямую, быструю, во втором случае—замедленную реакцию.

L e v i-S t r a i l s h e i m высказывает предположение, что билирубин, дающий непрямую реакцию, вероятно, еще связан с белковым компонентом, от которого билирубин, дающий прямую реакцию, свободен. Автор полагает, что ретикуло-эндотелиальный аппарат берет на себя функцию расщепления красящего вещества гемоглобина до стадии билирубин-глобина, печеночная же клетка, имеющая определенное отношение к белковому обмену, отщепляет белок, освобождая билирубин. В этом соединении билирубина с белком автор видит причину того, что билирубин, дающий непрямую реакцию, не проходит через почки, нормально задерживающие белок. Автор полагает, что при некоторых состояниях, где кровь богата протеолитическими ферментами, напр., там, где имеется большой лейкоцитоз, это расщепление может произойти и вне печени, и тогда возможна прямая реакция без какого-либо заболевания печени или желчных путей. Этим несколько ограничивается клиническое значение прямой реакции. Однако, указанные взгляды еще требуют, по нашему мнению, проверки, так как они не согласуются с наличием непрямой реакции при пневмонии,—как то наблюдалось мною и др. авторами,—и при лейкемии (F e i g l и Q u e g n e r).

Эти новые взгляды дадут нам, возможно, ключ к той загадке, перед которой мы часто стоим в клинике. Давно известно, что при

гемолитических желтухах, малярии, пневмонии, часто, несмотря на резкую желтуху, моча не содержит желчных пигментов, а только уробилин; когда-то эти формы стремились даже выделить в особую группу, под названием „уробилиновой желтухи“, но затем убедились, что в этих случаях сыворотка крови содержит не уробилин, а билирубин; если мы действительно имеем дело с двумя разновидностями билпрубина, зависящими от различного физико-химического состояния его, то станет понятным, почему в одних случаях это вещество может проходить через почки, а в других—нет.

Возражая по поводу взглядов *A s c h o f f*'а на роль ретикуло-эндотелиального аппарата, *L u b a r s c h* указывает, что в случаях метастазов рака печени в друг. органах печеночные клетки в метастатических узлах продолжают вырабатывать билирубин, а между тем *K u r f e r*'овских клеток в этих метастазах нет. *A s c h o f f* просто и остроумно отвечает на это возражение: печеночные клетки в метастазах, по мнению *A s c h o f f*'а, так же, как и нормальные печеночные клетки, черпают билирубин из крови, куда он доставляется *K u r f e r*'овскими клетками печени; и здесь, следовательно, печеночные клетки так же, как и в нормальной печени, выполняют только свою выделительную функцию.

M i n k o w s k i, защитник исключительно-гепатогенной теории желтухи, не отрицая принципиальной возможности образования желчных пигментов вне печени, считает, однако, что это внепеченочное образование билирубина в организме играет очень незначительную роль и не может привести к желтухе, как то думает *A s c h o f f*. В настоящее время школа *M i n k o w s k*'ого приводит новые доказательства своих взглядов в экспериментальных работах *R o s e n t h a l*'я и *F i s c h e r*'а, опубликованных в ноябре 1922 года. Авторы эти повторили опыты *L e r e h n e*'а с блокадой ретикуло-эндотелиального аппарата колларголом на птицах и опыты *E r r i n g e r*'а с *ferrum oxydatum saccharatum* на млекопитающих и пришли к результатам, стоящим в резком противоречии с данными прежних экспериментаторов. Несмотря на интенсивное наполнение ретикуло-эндотелиальной системы колларголом или железом, они не могли установить влияния блокады на желчеобразование. На основании своих опытов они совершенно отрицают какую-нибудь существенную роль ретикуло-эндотелиального аппарата в возникновении желтухи. Эти авторы высказывают также предположение, что желчные пигменты, которые *L e r e h n e* и *M c N e e* наблюдали, при своих опытах, в *K u r f e r*'овских клетках у птиц, вероятно, не были продуктом деятельности этих клеток, а были восприняты ими из крови во время желтухи, так же, как другие

вещества, захватываемые этими клетками из циркулирующей крови, и что, следовательно, L e r e n h e, M e N e e и др. наблюдали явление уже вторичное.

Насколько опыты R o s e n t h a l 'я и F i s c h e r 'а безупречны и доказательны, покажет будущее. Возможно, что разница в результатах зависит от чисто-технических и случайных причин. Так, напр., удачность блокады, как указывают A s c h o f f и N i s s e n, много зависит от степени дисперсности вводимого коллоида, причем, конечно, очень трудно установить дозу, необходимую для полной блокады; при частичной же блокаде ретикуло-эндотелиальные клетки могут продолжать еще свою фагоцитарную деятельность. Кроме того, возможно, еще на успешность блокады влияет также функциональное состояние различных частей ретикуло-эндотелиальной системы в момент эксперимента.

S t r a s s e r, работавший под руководством A s c h o f f 'а, установил, что при опытах с блокадой не все части ретикуло-эндотелиальной системы реагируют одинаково, причем наблюдается определенная последовательность в реакции различных частей; прежде всего реагируют ретикулярные клетки селезенки, во вторую очередь — эндотелий синусов и в последнюю очередь — K u r f e r 'овские клетки. Этот автор снова подтверждает возможность полной блокады.

Что касается предположения R o s e n t h a l 'я и F i s c h e r 'а, что свопления желчного пигмента в K u r f e r 'овских клетках — только результат желтухи, то оно противоречит ряду фактов как экспериментального, так и клинического характера. Отрицая совершенно роль ретикуло-эндотелиальной системы, как объяснить такие факты, как тот, что у собак, лишенных селезенки, гораздо труднее вызвать желтуху толуилендиамином (E r r i n g e r), чем у нормальных, или тот, что у человека после экстирпации селезенки исчезает желтуха, державшаяся до того годами? Подобные клинические факты, а также данные гистологического изучения печени и селезенки при гемолитических желтухах и все клинические симптомы в этих случаях говорят, что K u r f e r 'овские клетки — не только „фильтр у ворот печени“, и что селезенка — не только „могила для эритроцитов“, а что это — органы, принимающие активное участие в обмене гемоглобина в организме. Во всяком случае надо думать, что роль ретикуло-эндотелиальной системы в образовании желчных пигментов несомненна, хотя принадлежит ли ей главная роль, или ей нужно отвести в этом процессе лишь незначительное место, — этот вопрос, по видимому, нельзя еще считать окончательно решенным. Если со стороны школы A s c h o f f 'а имеется некоторая переоценка роли

ретикуло-эндотелиального аппарата, то другая сторона, несомненно, недооценивает значение последнего.

Учение о роли ретикуло-эндотелиального аппарата при желтухе и о блокаде его вызвало попытки ввести метод блокады в терапию. Однако применение колларгола при пернициозной анемии и гемолитической желтухе не дало определенных результатов. На основании того, что мы теперь знаем, этого, однако, и вельзя ожидать.

Возник, далее, вопрос, можно ли вообще экспериментальные наблюдения относительно блокады ретикуло-эндотелиального аппарата переносить на людей. Erpinger очень демонстративными опытами показал, что это возможно: выпрыскивая умирающим больным внутривенно *ferrum oxydatum saccharatum* в растворе и исследуя органы *post mortem*, он убедился в накоплении железа в клетках ретикуло-эндотелиального аппарата и даже мог сделать определенные выводы относительно функциональной способности пораженных болезнью и незатронутых органов. Nissen, в Мюнхенской Хирургической клинике, также имел случай убедиться, при исследовании органов ракового больного, получавшего с другой целью внутривенно *Isaminblau*, в интравитальной окраске ретикуло-эндотелиальной системы. Эти наблюдения достаточно убедительно говорят, что в человеческом организме ретикуло-эндотелиальная система способна к тем же реакциям, как и в условиях эксперимента.

На основании литературных данных и собственных наблюдений мы приходим к следующим заключениям: 1) существование двух разновидностей билирубина (с прямой и непрямой реакцией) нужно считать дованным; 2) взгляды Нуманса v. d. Bergh'a и Асхоффа на возможность гепатогенной желтухи вполне согласуются с клиническими фактами; 3) реакция Нуманса v. d. Bergh'a на билирубин представляет собой ценный диагностический метод для клиники.

ЛИТЕРАТУРА.

- 1) Aschoff. *Munch. med. Woch.*, 1922, № 37.—2) Adler u. Strauss. *Klin. Woch.*, 1922, № 46.—3) Воробьев. Труды IV Съезда Российск. Терап. 1913 г.—4) Высокович. *Врач*, 1891 г., № 44.—5) Erpinger. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* Bd. I.—6) Он же. *Die hepato-lienalen Erkrankungen*. 1920.—7) Erpinger u. Stöhr. *Klin. Woch.*, 1922, № 31.—8) Ernst u. Szappanos. *Klin. Woch.*, 1922, № 13.—9) Feigl u. Querner. *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, 1919.—10) Fischer u. Reindel. *Munch. med. Woch.*, 1922, № 41.—11) Gäusslén. *Arch. f. klin. Med.*, 140.

- 12) Gilbert, Chabrolet Benard. Presse med., 1912, p. 113.
—13) Нуманс v. d. Bergh u. Shapper. Arch. f. klin. Med.,
Bd. 110.—14) Он же. Berl. klin. Woch., 1914, №№ 24 и 25.—
15) Лерехне. D. med. Woch., 1914, № 27.—16) Он же. Beitr. z.
path. Anat., Bd. 64, 11. 1.—17) Он же. Münch. med. Woch., 1919,
№ 23.—18) Он же. Ztrbl. f. allgem. Path. u. path. Anat., 1920, Bd.
30 (реф.).—19) Levi-Crailsheim. Ztschr. f. d. ges. exper. Med.,
Bd. 32.—20) Liebermeister. Münch. med. Woch., 1893, № 16.—
21) Мс Nee. Ztrbl. f. allgem. Path. u. path. Anat., 1914, Bd. 24
(реф.).—22) Мечников. Лекции о сравнительной патологии вос-
паления.—23) Minkowski. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 55.—24) Он
же. Желтуха и недостаточность печени. 1906.—25) Nissen. Klin.
Woch., 1922, № 40.—26) Rich. Ibid., № 42.—27) Rosenthal u.
Fischer. Ibid., № 46.—28) Seifert. Ibid., № 48.—29) Sieg-
mund. Speicherung d. Reticulo-Endothelien. Докл. на 100-ом Съезде
немецк. ест. и врачей 1922 г.—30) Strasser. Beitr. z. path. Anat.,
Bd. 70.—31) Thannhauser. Klin. Woch., 1922, № 17.—32) Wip-
ple u. Hooper. Ztrbl. f. allgem. Path. u. path. Anat., 1914, Bd.
25 (реф.).
-