

Из факульт. терап. клиники Одесск. мед. ин-та (зав. проф. Л. Б. Бухштаб).

## Эссенциальная тромбопения и спленэктомия.

Е. С. Гликсберг.

Заболевания, известные под названием геморрагических диатезов, с прошлого столетия претерпели явную дифференциацию,

Благодаря клиническим изысканиям и уточнившимся лабораторным исследованиям выкристаллизовался ряд заболеваний: гемофилия, как наследственное страдание, идущее по рецессивному признаку, основным признаком которого является изменение процессов свертываемости крови; скорбутические заболевания на почве авитаминозных нарушений; было выделено заболевание Werlhof'a—которое сопровождается понижением тромбоцитов крови; была намечена группа аллергоподобных заболеваний, как, например,—пурпура Schönlein-Henoch'a, в основе которой лежит воздействие на сосуды гистаминоподобных веществ эндогенного характера.

Но если более углубленное изучение этих заболеваний все более уточнило их диагностику, выяснило ряд данных, связанных с патогенезом, клиникой и терапией этих заболеваний, то постепенно накапливающиеся наблюдения, анализ клинических фактов, сопоставление и сравнение данных в последние годы дало возможность вновь перебросить мост между отдельными формами геморрагических диатезов.

Это не стерло индивидуальности этих заболеваний, как определенных нозологических форм,—только бросило больший свет на вопросы патогенеза, указало связность всех моментов, участвующих в сложном явлении остановки кровотечения.

Особенно отчетливым был этот сдвиг в отношении эссенциальной тромбопении. Это заболевание, описанное впервые Werlhof'ом в прошлом столетии, в дальнейшем было яснее очерчено благодаря обнаружению основного симптома—уменьшения количества тромбоцитов, открытых Гайемом. Указание другого отличительного признака этого заболевания—удлинения времени кровотечения (Duke) также явилось этапом, важным в смысле большей дифференциации этого заболевания.

В 1915 г. Франк и почти одновременно Каднелъсон еще более выделили тромбопению, как основной патогенетический момент, и, исходя из различных точек зрения, определили роль селезенки при этом заболевании.

В основе взглядов Франка лежит понятие об усилении тормозящего влияния селезенки на костный мозг, что ведет к уменьшению продукции тромбоцитов. Каднелъсон считает причиной тромбопении усиленную гибель тромбоцитов благодаря повышенной тромболитической функции селезенки.

Вот почему он и предложил спленэктомию, как кардинальный метод лечения.

В последнее время, благодаря накопившимся уже данным на основании изучения материала с целью выработки показаний к спленэктомии и наблюдению результатов после этого оперативного вмешательства, выявляются факты, указывающие на то, что патогенез этого заболевания

сложнее; что тромбопения—симптом наиболее яркий, но не объясняющий сущности заболевания в целом. Особенно демонстрируется это случаями, где после спленэктомии наступает явное выздоровление при невысокой цифре тромбоцитов. Основным и наиболее важным моментом является состояние сосудов, вопрос, занимающий наиболее значительное место в главе о геморрагических диатезах. Изучение функциональной их способности, изучение механизмов, участвующих в остановке кровотечения и тесно связанных с функцией сосудов, роль эндогенных факторов, влияющих на то или иное состояние их—все эти моменты стоят в поле зрения в настоящее время при изучении также и эссенциальной тромбопении.

Наряду с этими данными изучение вопроса о тромбопении выявило ряд стертых форм (Левит), способствующих вскрытию фамильного характера этого страдания,—момент, сближающий тромбопению с гемофилией и не могущий в настоящее время быть резкой гранью между этими заболеваниями, как это считалось раньше.

Таким же симптомом пограничного характера, сближающим разные формы геморрагических заболеваний, является наличие анафилактических моментов. Описаны случаи тромбопении, сопровождающиеся крапивницей, зудом, аллергией по отношению к белковым веществам. (Weil). Случаи эти близки к типу заболеваний, выделенных как формы Schönlein-Неросch'a.

С точки зрения этих трех указанных моментов представляет интерес наблюдавшийся нами в фак. терап. кл. случай. Помимо клинического интереса он представляет важность также в смысле благоприятных результатов спленэктомии, наблюдающихся на протяжении 5 лет.

В 1926 году нами подверглась исследованию семья больной Г. Данные приводим вкратце:

1. С. Г.—мать больной, 52 лет. Считает себя здоровой. Временами небольшие боли в области сердца. Геморрагических явлений не было. Menstrua с 12 лет. Во время родов кровотечения не было. Болела брюшным тифом. Обычно весной—кашель с мокротой. Мать ее (бабушка б-ной) умерла от туберкулеза легких 18 лет через 10 дней после родов. Братья и сестры бабушки в числе 18 человек все умерли от ТВС, никто не жил до 30 л.

При объективном исследовании обнаружены явления кардиосклероза, аортита и фиброзные изменения со стороны верхушки прав. легкого. Печень и селезенка не прощупываются. Кров. давление повторно 115—40. Rumpel-Leede положительный. Время кровотечения 2 м. Свертываемость 2'10"—4'50" (по Егорову). Выдерж. давл. в 50 м. Тромбоциты—210000. Кровь: Г.—76%. Эр.—4016000. Лейк.—5.400. Со стороны лейкоцитарной формулы—явления лимфоцитоза.

2. М. Г.—отец б-ной, 52 л. Жалуется на боли в сердце, которые бывают приступами. Отец умер от „разрыва“ сердца. У матери—склероз сердца. В прошлом—злоупотребление алкоголем. При объективном исследовании сердца тоны приглушены, небольшой акцент II тона на аорте. Других изменений со стороны внутр. органов нет. Кров. давление—120—70. Rumpel-Leede—отрицательный. Свертываемость 1'20"—5'50". Время кровотечения—2 1/2 мин. Кровь: гемогл.—86%, эритроц.—4.360000, лейкоц.—5.700. Лейкоцитарная формула—без особых изменений. Тромбоцитов 236.000. Изоаглютинация.—4-ая группа.

3. Р. Г.—1-ая сестра больной—27 лет. В детстве перенесла небольшой туберкулезный процесс легких. В настоящее время считает себя здоровой. Беременна 3 мес. Menstrua появились 12 лет, всегда очень обильные. Кровоточивости не отмечала никогда. Объективно—астенического сложения, на теле много naevi pigmentosi. Со стороны сердца изменений нет. Жесткий вдох, удлиненный выдох на правой верхушке. Ясно прощупывается селезенка, увеличенная, плотная. Время кровотечения—2 м. Кров. давл. 85—42. В моче незначительные следы белка. Других изменений нет. Кровь: гемогл.—65%, эритроц.—3963000, лейкоц.—8900.

Лейкоц. формула—небольшое отклонение влево. Свертываемость несколько замедлена. Тромбоциты—142.000. Изааглютинация—II группа.

4. Е. Г.—2-я сестра б-ной. Особых жалоб нет. Считает себя здоровой. В детстве была очень худощава, страдала полипами в носу, увеличением миндалин. Menstrua наступили в 16 лет, протекали нормально. Кровоточивости не отмечала. Имеет ребенка, роды протекали хорошо. Объективно—астенического сложения. На теле много паеві pigmentosi. Лимф. железы увеличены. Со стороны сердца изменений нет. Саккадированное дыхание на левой верхушке. Прощупывается правая почка. Кров. давл.—93—45.—Rumpfel—Leede отрицательный, свертываемость 1'55"—4'11". Кровь: гемогл.—72%, эритроц.—4.16000, лейкоц.—9.500. Тромбоцитов—260000. Лейкоц. формула—небольшая эозинофилия. Других изменений нет.

5. В. Г.—3-я сестра больной. Жалуется на общую слабость, головные боли, нервозность. В последнее время бледнеет, худеет. Menstrua с 13 лет, нормальные. Кровоточивости не отмечала. Объективно—астенического сложения, очень исхудавшая. Сердце центрально расположенное, висячее. Тоны ослаблены, чисты. Прощупывается печень, обе почки. Кров. давл.—98—55. Rumpfel—Leede отрицательный. Свертываемость замедлена: 3'5"—6'30". Сгусток выдерживает давл.—40 мм. Время кровотеч. 1½ м. Кровь: гемогл.—72%, эритроц.—4.128000, лейкоц.—5000. Лейкоц. формула—явления лимфоцитоза (42%). Тромбоциты—180000. Изааглютинация—II-я группа.

6. Л. Л.—2 лет (племянница б-ной). Субъект. и объект. изменений не отмечается. Кров. давл. 95—42, гемогл.—65%, эритроц. 3680000, лейкоц.—5.400. Лейкоц. формула—явления лимфоцитоза. Тромбоциты—без изменений.

Подводя итоги, на основании полученных данных, изменениям в семье б-ной, можно отметить туберкулезную инфекцию в семье матери, алкоголизм и склероз сердечно-сосудистой системы со стороны отца. У ряда членов семьи отмечались астеническое сложение, гипоплазия сосудистого аппарата, увеличение лимфатического аппарата. Красною нитью у всех проходит низкое кровяное давление, особенно минимальное. У некоторых—положительный симптом Rumpfel—Leede. В общем, не находя ни одного выраженного случая геморрагического заболевания, можно отметить все же forme fruste у 1-й сестры (увелич. селезенки, низкая цифра тромбоцитов, Rumpfel—Leede положит.). Помимо указанных сосудистых явлений обращает на себя внимание в некоторых случаях замедление времени свертываемости крови.

Таким образом, детальный анализ семьи обнаруживает ряд изменений не дающих еще резких патологических отклонений, не выводящих из строя практически здоровой семьи, но могущих сыграть роль предрасполагающих моментов.

Б-ная А. Г., 18 лет, 4-я в семье. Эссенциальная тромбопения. Поступила в клинику 3/VI 1926 г. Материалы приводимы вкратце. В двухлетнем возрасте у б-ной стали отмечаться кровотечения из десен, ушей, из век, геморрагическая сыпь на руках и ногах. Непосредственно до этого перенесла корь. Эти кровотечения наступали в дальнейшем 1—2 раза в году при общем удовлетворительном ее состоянии. 8-ми лет перенесла значительное почечное кровотечение. В 14 лет появилась menstrua, протекавшие вначале правильно. В 15 лет у б-ной наступило первое обильное маточное кровотечение, длившееся 3 недели. В дальнейшем менструальный период всегда проводила в постели в виду обильного и длительного кровотечения. За месяц до поступления в клинику у б-ной появилось кровотечение из десен и обильное маточное кровотечение. Б-ная находилась в очень тяжелом угрожающем состоянии. Количество гемоглобина при этом достигло 27%. Эритроцитов было—917.000, лейкоцитов—27.260, в лейкоц. формуле—нейтрофилёз с отклонением влево. В крови появились нормобласты, мегалобласты, резкая полихромазия и базофильная зернистость. После произведенного переливания крови и внутривенного вливания кальция состояние ее несколько улучшилось. Во время кровотечений обычно  $T^0$  у больной повышена, доходила иногда до 40°.

Объективно при исследовании больной через месяц после гемор. криза на коже геморагий не отмечалось, обращала на себя внимание резкая бледность покровов и слизистых. Ясные изменения были со стороны сердечно-сосудистой системы: пульс мягкий, частый, характера *celer*, границы сердца были несколько расширены. Ясный систолический шум на верхушке, раздвоение 1 тона на верхушке, расщепление II тона на основании. Кров. давл. 88—45. Шум волчка. Печень и селезенка были увеличены, выступая из-под ребра на 1 палец. Со стороны *genitalia* отмечалась гипоплазия матки. При многократных исследованиях крови гемоглобин колебался от 35% до 51%. Эритроциты в пределах 2—3 миллионов. Со стороны лейкоцитов и лейкоц. формулы особых изменений не было. Тромбоциты — 40.937. Проба *Rumpel-Leede* положительная. Резистентность эритроцитов 0.45—0.38. Время кровотечения 5 м. Свертываемость нормальная. Сахар в крови 0.09%. Билирубин в крови 1,6 мгр. % (по *Herzfeld'y*). Калий—16,3 кальций—13,4 мгр. %. В моче—единичные выщелоч. эритроциты. В кале химическими пробами обнаружена кровь. При офтальмоскопии—расширение сосудов левого глаза.

Б-ная находилась все время под наблюдением и, по выписке из клиники, состояние крови многократно контролировалось. В дальнейшем б-ная продолжала еще некоторое время лихорадить. Т° доходила до 38°. Временами появлялись кровотечения из десен. Селезенка и печень не прощупывались. В период улучшения повышались цифры эритроцитов и гемоглобина, но тромбоциты все время не превышали 40.000. В периоды ухудшения появлялась на теле зудящая пятнистая экзематозная сыпь, потом появлялись кровоподтеки. Общее состояние в промежутках между гемор. кризами было хорошим.

В начале 1927 г. состояние было удовлетворительным. Тромбоциты имели тенденцию к падению—24.000. К концу года появились кровоподтеки на теле. Вновь поступила в клинику, где лечилась внутривенными вливаниями кальция без особого эффекта. В декабре месяце наступили обильные маточные кровотечения, тело покрылось большими кровоподтеками, появилась кровавая моча. Тромбоциты прогрессивно стали падать. 22/XI тромбоциты в мазках почти совсем отсутствуют. Лечилась *clauden'ом*. Несмотря на хороший общий состав крови тромбоциты резко упали до 10.600. Время кровотеч. дошло до 11 м. Постепенно явления острых геморрагических явлений стали уменьшаться. Общее состояние стало лучше, но цифры тромбоцитов держались на очень низких цифрах 8.000—10.000. В виду угрожающих новых геморрагических кризов б-ная была направлена на спленэктомию (проф. Герцен). Благодаря любезности клиники Герцена, за которую выражаем особую благодарность, мы имеем возможность проследить на основании представленных нам данных изменения в послеоперационном периоде. До операции гемог. было 74%, эритр. 3.900000, лейкоц.—14.100, FI—0,9, тромбоциты—7.800. Со стороны лейкоц. формулы особых измен. не было. Время кровотечения 10 мин. Ретракция сгустка отсутствовала. 25/I 1928 г. была произведена спленэктомия (Герцен) под общим морфийно-эфирным наркозом. Спаек между селезенкой и окружающими органами не оказалось. Обычным приемом селезенка удалена вместе с добавочной селезенкой. При операции кровоизлияний, как на париетальной, так и на висцеральной брюшине обнаружено не было. К концу операции з поджойной клетчатки отмечена значительная кровоточивость. Вес удаленной селезенки—180.0 Размеры 11,5×8,5. Пульпа на разрезе дает мало соскоба. В мазке соскоба пульпы—много лимфоцитов, единичные тромбоциты. При гистологическом исследовании (Корцик и й) обнаружены резкие разрастания трабекул, новообразование в них сосудов и вокруг них лимфоидных фолликулов. Послеоперационное течение было довольно тяжелое, однако явления кровоточивости быстро прекратились. Уже через 2 дня исчезли кровоподтеки и экзематозная сыпь. Больная быстро стала поправляться. Цифры тромбоцитов со значительной быстротой стали возрастать.

Представленная кривая достаточно ярко иллюстрирует движение тромбоцитов до операции в 1926 и 1927 годах, в послеоперационном периоде и на протяжении 5 лет после оперативного вмешательства. Через 4 часа после операции тромбоцитов было 8.200, на второй день—165.000, на восьмой день—928000; далее они стали снижаться и на протяжении дальнейшего наблюдения все время—в пределах нормы *Rumpel-Leede* после операции и далее—отрицательный. Время кровотечения все время в пределах 1—1½ мин.

Цифры гемоглобина и эритроцитов в этом случае не дали таких скачков вверх как мы это наблюдали в случаях гемолитической желтухи. Все же они дали мед

ленное повышение и через 7 месяцев после операции гемоглобин—92<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Со стороны белой крови после операции отмечался лейкоцитоз с нейтрофилезом В 1929 г. гемогл. 90<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, эритроц.—5000000, небольшая эозинофилия. Лимфоцитоз—50<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. В мазках крови обнаружались тельца У о l l y. Из других исследований—резистентность эритроцитов 0,45—0,25. Холестерин—165 мгр.<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Сахар в крови 113 мгр.<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Исследование основного обмена (Маршалкович) дало нормальные данные после спленэктомии.

Б-ная, находясь под наблюдением 5 лет, все время совершенно здорова. Вполне трудоспособна, работает. Menstrua протекают нормально, необильны. Из других клинических явлений после спленэктомии обращало на себя внимание некоторое увеличение лимфатических желез, особенно на первом году после операции. Помимо того на протяжении наблюдения наблюдается стойкое повышение цифр кровяного давления при повторном измерении. Макс.—115—120, Мин.—70—80 (вместо обычных для б-ной до операции 85—40). Наряду с этим и в этом случае после спленэктомии отмечается изменение аускультативных данных со стороны сердца—уменьшились явления раздвоения I тона, расщепления II-го тона, систолический шум непостоянный. Отмечавшаяся до спленэктомии временами экзематозная пятнистая сыпь появилась еще непосредственно и после операции, но в заметно меньшей степени. Обнаружена была связь ее с приемом белковой пищи (молоком, яйцами). Исследования кожной аллергии тестами (Маршалкович) подтвердило повышенную чувствительность б-ной по отношению к этим веществам. В последнее время эти явления зудящей сыпи, предшествовавшие гемор. явлениям, прекратились, несмотря на то, что б-ная не исключает из пищи этих продуктов. В настоящее время: гемогл.—77<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, эритроц.—4.900000, лейкоц.—6.300. Со стороны лейкоц. формулы измен. нет. Тромбоцитов—170000. Самочувствие очень хорошее. Два раза болела ангиной с высокой температурой, но это особого влияния не оказало.

Этот случай представляет интерес, с одной стороны, вследствие полученных очень хороших результатов спленэктомии, отмечающихся на протяжении 5 лет при непрерывном наблюдении больной. Таких случаев насчитывается в литературе не так уж много. Herfath приводит 33 случая спленэктомий при эссенц. тромбопении. Из них 2 только дали неблагоприятный исход: 1—во время наркоза, другой—от поддиафрагмального абсцесса. Это заболевание наблюдается в трех формах: хронической эссенциальной тромбопении, возвратной форме и острой. Необходимо подчеркнуть единство мнений в смысле нецелесообразности оперативного вмешательства при острых формах, дающих почти во всех случаях смертельный исход. Вообще клиническая картина острых форм не всегда отчетлива; в эту группу часто входят тромбопении вторичного характера, в результате инфекционных токсических моментов, а также болезней крови. С другой стороны, в основе этих форм часто лежит системное поражение костного мозга, и спленэктомия не дает должного эффекта. Наш случай представляет собой типичную форму хронической эссенциальной тромбопении с наклоном к рецидивам, подчас чрезвычайно жестоким. При этих формах спленэктомия дает хороший эффект. Литературные данные подчеркивают желательность оперативного вмешательства в периоды загибья, между рецидивами. Однако, во время геморрагических кризов, при трудно останавливаемых и длительных кровотечениях, операция становится жизненным показанием. И очень характерны случаи, где кровотечение останавливается очень быстро, непосредственно за самой операцией через 1/2 ч.—1 ч. (Герден).

Обозревая ряд других терапевтических мероприятий, мы в настоящее время не можем указать ни одного другого, которое давало бы стойкий и верный эффект. Все применяемые методы носят чисто симптоматический характер.

В чем причина и сущность благоприятного результата при удалении селезенки?

Здесь мы вновь наталкиваемся на вопрос о патогенезе этого страдания и о многообразной, не совсем еще изученной функции селезенки. Мы вначале подчеркивали интерес описанного случая, в связи с рядом особенностей, бросающих свет на патогенез страдания. Исследование семьи больной обнаружило, что у нескольких членов семьи отмечается положительный симптом Rumpel-Leede, что имеется недостаточность сосудистой системы. У всех членов семьи отмечается резкая гипотония в связи также с общей астенией. Эта конституциональная, вернее фамильная гипотония, возникшая, по видимому, под влиянием туберкулезной инфекции по материнской линии, является признаком, обращающим на себя внимание. Вопрос о гипотонии, как о нозологической единице, как о своеобразном вполне очерченном симптомокомплексе в последнее время достаточно подчеркивается в литературе (Loachim, Pal, Берлянд и др.). Низкие цифры кровяного давления, особенно минимального, и повышение их после спленэктомии подтверждают роль селезенки в смысле особого влияния оказываемого ею на сосуды, что отмечено нами и в работе о гемолитической желтухе.

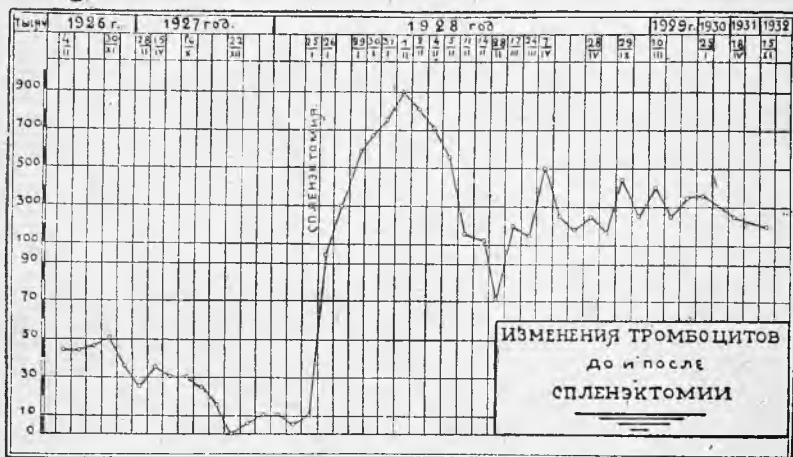
Согі считает, что удаление селезенки ведет к уменьшению проницаемости сосудов. Vogel видит причину заболевания не в недостатке тромбоцитов, а в токсическом влиянии на сосуды, которое исходит из селезенки. Weinert считает, что после спленэктомии изменяется строение мелких капилляров и кровяной ток устанавливается в более благоприятном смысле.

Какую роль играют тромбоциты—еще сказать трудно. Но из всех признаков заболевания тромбопения ярче всех обнаруживает изменение в положительную сторону. Происходит ли это вследствие влияния селезенки на деятельность костного мозга, в смысле удаления токсогенного центра, обрывается ли спленэктомией чрезмерная функция селезенки в смысле Эррингега,—в том и другом случае спленэктомией удаляется основной патологический очаг. Но очевидно, что не только повышение количества тромбоцитов является причиной достигнутого хорошего эффекта. Большое значение играет повышение тонуса всей сосудистой системы. Ряд авторов отмечает взаимодействие этих двух моментов—влияние на сосудистую систему и кровь—факторы, которые трудно рассматривать отдельно. Так, Могавиц считает, что сосуды поражаются распадом тромбоцитов. Герцен говорит о наступлении ферментного кризиса в крови, меняющего коллоидное состояние крови и стенок сосудов. Левит также указывает на периодическое поступление какого-то агента в кровь, вызывающего недостаточность эндотелия сосудов.

В отношении тромбоцитов необходимо указать, что изменяется не только количество, но происходит и качественный сдвиг их. Отмечена различная способность тромбоцитов в смысле устойчивости к физиологическому раствору; аналогично лейкоцитам тромбоциты разной формы и величины соответствуют разным стадиям развития (Horwitz). После спленэктомии резко уменьшается количество гигантских форм.

Другим очень отчетливым изменением является возвращение к норме времени кровотечения. При эссенциальной тромбопении это свойство крови всегда нарушается, резко удлиняясь в некоторых случаях. Так, отме-

чали случаи удлинения до 36 минут, даже до одного часа (Herfath). После спленэктомии время кровотечения возвращается к норме, как и в нашем случае. Это свойство, повидимому, не зависит от тромбоцитов, и трудно понять его механизм (IX Конгресс франц. терапевтов).



Наряду с этими данными обращают на себя внимание резкое уменьшение непосредственно после спленэктомии аллергических явлений у нашей больной и полное исчезновение отмечавшейся у нее периодически зудящей сыпи в последние годы. По Kammerer'у кровоточивость из капилляров является признаком аллергического состояния, не качественным отклонением, а высшей формой расширения капилляров. Является ли это вообще признаком эссенциальной тромбопении, нельзя утверждать, но в нашем случае этим токсическим сосудорасширяющим веществом, повидимому, были алергоподобные вещества.

Таким образом, в этом случае выступает ряд моментов, находящихся между собой в известной зависимости и заставляющих предполагать за селезенкой ряд функций, не совсем еще изученных. Ее удаление, отражающееся на жизнедеятельности всего организма, производящее резкий сдвиг со стороны крови, сосудистой системы, меняющее установку эндокринной и вегетативной нервной системы, свидетельствует о всей важности этого органа и необходимости правильных показаний к его удалению в каждом отдельном случае. Однако, при патологической его функции, в организме происходят резкие нарушения и спленэктомия выравнивает динамическое равновесие, чему способствует компенсаторная функция оставшейся ретикуло-эндотелиальной системы.