

Ф. В. КУРДЫБАЙЛО

ЛИМФО-
ГРАНУЛЕ-
МАТОЗ

МЕДИЦИНА · 1971

Ф. В. КУРДЫБАЙЛО

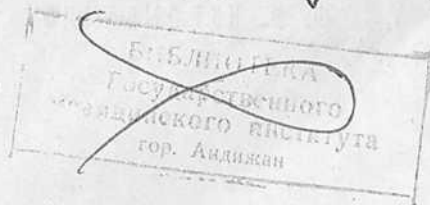
ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

Издание второе,
дополненное
и переработанное



ИЗДАТЕЛЬСТВО „МЕДИЦИНА“
Ленинградское отделение 1971

УДК 616-006.442



Лимфогранулематоз, изд. 2. Курдыбай-
ло Ф. В., 1971 г.

В книге подробно описана этиология и патогенез лимфогранулематоза, приведена его дифференциальная диагностика, описаны атипичные формы и сочетание с другими заболеваниями.

Основываясь на собственных и литературных данных, автор приводит сравнительную оценку современных методов лечения этого заболевания (рентгенотерапия, химиотерапия, гормональные препараты). Приведены рекомендации о выборе метода лечения в зависимости от стадии заболевания.

Книга рассчитана на широкий круг практических врачей — терапевтов, гематологов и педиатров.

В книге содержится 8 рисунков, 14 таблиц, 652 библиографических названия.



ВВЕДЕНИЕ

Лимфогранулематоз является тяжелым заболеванием человека, поражающим чаще лиц зрелого возраста.

Значительное учащение случаев лимфогранулематоза за последние годы, а также некоторая эффективность при лечении его противоопухолевыми препаратами послужили причиной повышенного внимания исследователей к изучению природы этого заболевания. Если клиника лимфогранулематоза в настоящее время изучена достаточно полно, то причина, его вызывающая, остается невыясненной. Нет также единого представления о сущности патологического процесса, так как лимфогранулематоз включает в себя черты, свойственные воспалительному и опухолевому процессам. Воспроизвести же заболевание в эксперименте оказалось невозможным, так как лимфогранулематозом болеет только человек.

Наблюдая за течением лимфогранулематоза и эффективностью различных методов лечения, нам удалось отметить, что клиника лимфогранулематоза в настоящее время имеет целый ряд особенностей, представляющих интерес для практического врача. К этим особенностям относятся в первую очередь поражение печени, лимфатических узлов средостения и костей, а также картина крови и костного мозга.

Лимфогранулематозу посвящено много работ как в отечественной, так и иностранной литературе, но в них представлены в основном исследования, затрагивающие отдельные стороны течения заболевания или эффективности различных методов лечения (Т. Г. Ларищенко, 1945, 1965; Ф. Я. Бордюг, 1946; Д. Е. Гинзбург-Дубовая, 1946; Л. В. Фунштейн, 1947; Г. М. Галибей, 1951; Н. Б. Хананина, 1953; К. В. Марьева, 1952; Т. С. Янковская, 1955; В. К. Поленко, 1957; А. Е. Успенский, 1958; Е. М. Иванова, 1962; Н. З. Пирадашвили, 1965, и др.).

В данной работе изложены особенности клинического течения лимфогранулематоза, а также дана сравнительная оценка различных методов лечения, применяемых в настоящее время.

Клинические наблюдения и изучение больных лимфогранулематозом проводилось в клинике, руководимой проф.

В. А. Бейером, с 1948 по 1965 г. Многие из этих больных наблюдались в течение длительного времени, что дало возможность изучить особенности течения заболевания, а также эффективность различных методов лечения в зависимости от стадии заболевания.

Наряду с тщательным изучением клиники и различных нарушений при этом заболевании, проведены исследования по изучению этиологии и патогенеза лимфогранулематоза. Предприняты попытки к обнаружению вируса лимфогранулематоза путем культивирования ткани пораженных лимфатических узлов на фибробластах и раковых клетках.

Ставились иммуногематологические реакции, позволившие у некоторых больных лимфогранулематозом выявить наличие аутоантител.

Производились цитохимические исследования лимфатических узлов при лимфогранулематозе путем изучения содержания в них дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот, гликогена, а также кислой и щелочной фосфатаз.

Клиническому наблюдению и тщательному изучению подверглись 160 больных лимфогранулематозом, цитохимическое изучение лимфатических узлов произведено у 42 человек. Исследования по обнаружению фильтрующегося вируса проведены на кафедре микробиологии совместно с К. А. Топлениновой.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Впервые описание заболевания, напоминавшее лимфогранулематоз, встречается в трудах Malpighi «De viscerum structura» в 1666 г. Однако систематическое изучение заболеваний, связанных с поражением лимфатических узлов, началось значительно позже.

В 1832 г. английский врач Hodgkin в Лондоне сообщил о семи случаях заболевания, общей чертой которых было увеличение лимфатических узлов и селезенки, кахексия и смертельный исход. Автор предложил выделить их в самостоятельное заболевание.

В 1856 г. Vonfils среди процессов, сопровождавшихся увеличением лимфатических узлов, выделил две группы заболеваний, одна из которых сопровождалась лейкемией, а другая протекала без изменений крови. В 1865 г. Wilks описал 15 случаев заболевания, сопровождавшихся увеличением лимфатических узлов и селезенки без значительных отклонений в картине крови, и предложил называть это заболевание болезнью Ходжкина. Однако эти сообщения не послужили причиной выделения лимфогранулематоза в самостоятельное заболевание. Причиной этому являлось отсутствие четкого представления о патологических процессах, сопровождавшихся увеличением лимфатических узлов. Все заболевания, при которых отмечалось увеличение лимфатических узлов, делилось на две группы: лейкемии и псевдолейкемии. К последней группе были отнесены те заболевания, при которых увеличение лимфатических узлов не сопровождалось лейкемией, в том числе и лимфогранулематоз. Уже в 1877 г. Trousseau предлагал выделить из группы так называемых псевдолейкемий особое заболевание, названное им аденией. Он описал клиническую картину заболевания, напоминающую течение лимфогранулематоза. Автор отрицал его туберкулезную и сифилитическую природу. Он указал на неизменный смертельный исход при этом заболевании.

В 1890 г. русский врач С. Я. Березовский в журнале «Русская медицина» опубликовал работу «К вопросу о строении и клиническом течении Lymphadenoma malignae», где описал

шесть случаев заболевания, характерной особенностью которых было увеличение лимфатических узлов со своеобразным гистологическим строением. При микроскопии гистологических срезов он нашел клеточный полиморфизм с наличием больших клеток с несколькими ядрами. Он писал: «Мы имеем здесь дело с особым патологическим процессом, который нельзя отнести ни к рубрике воспалительных образований, ни к рубрике известных новообразований лимфатических желез, но представляющих совершенно особый тип по своей микроскопической характеристике». Автор приводит достаточно полное дифференциально-диагностическое отличие описанного им заболевания от лимфосаркомы и лейкозов.

А. А. Кисель (1895) описал клиническую картину этого заболевания и назвал его хронической возвратной лихорадкой. И лишь в 1897 г. венские патологоанатомы Paltauf и Sternberg из группы псевдолейкемий выделили особое заболевание, характеризующееся определенной гистологической картиной, и дали описание полиморфноклеточной гранулемы с наличием гигантских многоядерных клеток, впоследствии названных клетками Штернберга. В настоящее время эти клетки справедливо именуются клетками Березовского — Штернберга. В 1904 г. на съезде патологов заболевание, клиническую картину и гистологическое строение которого описали Trousseau, С. Я. Березовский, А. А. Кисель, Paltauf и Sternberg, было названо лимфогранулематозом.

В. Д. Вышегородцева (1916) в своей докторской диссертации подчеркивала, что из так называемых псевдолейкемий выделены три группы заболеваний лимфатической системы — алейкемический лимфаденоз, лимфогранулематоз и лимфосаркоматоз.

В последующие годы накапливался клинический материал, благодаря которому стало возможным более полно представить клиническую картину данного заболевания, выделить отдельные формы по скорости течения и распространению процесса. Исчерпывающим отечественным руководством, обобщившим большой клинический материал и экспериментальные данные, явилась монография З. В. Манкина, вышедшая в 1938 г.

Изучение этиологии этого заболевания затруднялось невозможностью воспроизвести его в эксперименте, так как животные оказались нечувствительными при заражении их материалом больных, страдавших лимфогранулематозом. Многочисленные попытки приписать роль возбудителя заболевания туберкулезной палочке и другим видам микробов не увенчались успехом. Поэтому причина этого тяжелого страдания человека остается до сих пор не выясненной.

Из лечебных мероприятий наиболее широкое распространение с 1920 г. получила рентгенотерапия, которая впервые была применена в 1903 г. (Senn):

В 1946—1948 гг. для лечения лимфогранулематоза предложены азотные аналоги горчичного газа, а затем и другие цитостатические препараты, а также стероидные гормоны надпочечников. Однако нужно признать, что применявшиеся и применяемые в настоящее время методы лечения являются мало эффективными.

В настоящее время имеется большое количество работ, посвященных изучению отдельных вопросов клиники, этиологии, патогенеза и лечения лимфогранулематоза. Практически невозможно все работы включить в исторический обзор, поэтому в дальнейшем будут приведены ссылки на источники отечественной и иностранной литературы, казавшиеся нам наиболее существенными.

ГИСТОГЕНЕЗ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ГИСТОГЕНЕЗ

А. И. Абрикосов и А. И. Струков (1954) относят лимфогранулематоз к алейкемическим ретикулезам, наряду с лимфосаркомой, ретикулосаркомой, хлоромой и миеломой. Разрастание кроветворной ткани при этих заболеваниях по своему характеру имеет вид новообразований с деструктивным ростом. М. И. Аринкин (1938) на основании своих исследований также считал лимфогранулематоз особой формой ретикулоэндотелиоза, но он подчеркивал, что отождествлять эти два процесса нельзя. При лимфогранулематозе имеет место разрастание ретикулярных клеток лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, а иногда и других органов. К разрастанию ретикулярной ткани присоединяется разрастание соединительной ткани, поэтому лимфогранулематозная ткань имеет пестрый характер и напоминает собою грануляционную ткань.

Большинство исследователей (З. В. Манкин, 1938; А. И. Абрикосов, А. И. Струков, 1954, и др.) выделяют три стадии в развитии лимфогранулематозного процесса в лимфатических узлах.

I стадия — диффузная гиперплазия лимфатического узла. Рисунок узла стирается, в краевых и межучасточных синусах накапливается большое количество клеток как нормальных, так и патологических.

II стадия — стадия образования полиморфноклеточной гранулемы. Наступает очаговое или диффузное разрастание ретикулярных клеток, эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, клеток соединительной ткани.

В этой стадии ткань лимфатического узла вытесняется ретикулярными, плазматическими клетками и эозинофилами.

Ретикулярные клетки имеют различную величину и форму. Встречаются большие клетки с несколькими ядрами, которые являются патогномичными для лимфогранулематоза и названы по имени авторов, их описавших, клетками Березовского — Штернберга.

III стадия — стадия фиброза. Разрастающаяся соединительная ткань как бы замуровывает клеточные группы. Узел сморщивается и становится плотным.

Lukes и соавт. (1966) предложили новую гистологическую классификацию лимфогранулематоза. Ими выделено 6 вариантов строения лимфатического узла: лимфоидно-гистиоцитарный очаговый, лимфоидно-гистиоцитарный диффузный, очагово склерозирующий, смешанный, диффузно-фиброзный и ретикулярный. Клетки Березовского — Штернберга авторы квалифицируют как злокачественные. Преобладание гистиоцитарного или лимфоцитарного компонента, а также очагового склероза свойственно формам с длительным течением заболевания, тогда как диффузный склероз, ретикулярные и смешанные формы с большим количеством клеток Березовского — Штернберга и малым количеством лимфоцитов характеризуются более агрессивным течением и коротким периодом заболевания.

В ткани, пораженной лимфогранулематозом, можно обнаружить мелкие очаги некроза, причиной возникновения которых, по мнению большинства исследователей, является закупорка мелких сосудов. Некротические участки замещаются рубцовой соединительной тканью. Гистологическое строение лимфогранулематозной ткани в типичных случаях не вызывает затруднений при ее изучении. Наличие больших многоядерных клеток, клеток Березовского — Штернберга считается патогномичным для лимфогранулематоза. Количество их в препарате может быть различным — в некоторых случаях они встречаются в большом количестве, иногда можно обнаружить лишь единичные клетки.

Нет единого мнения о происхождении эозинофилов в пораженном лимфатическом узле. М. И. Аринкин (1938) и Д. Н. Яновский (1951) считают, что эозинофилы имеют костномозговое происхождение, З. В. Манкин (1938) — что эозинофилы образуются в самом лимфатическом узле из ретикулоэндотелиальной ткани. Количество эозинофильных клеток в грануле не постоянно. З. В. Манкин в 18 случаях вовсе не находил эозинофилов, а в 22 — они были единичными.

Неясным остается также происхождение и роль плазматических клеток, имеющих в пораженной ткани.

Кроме типичной гистологической картины, названной З. В. Манкиным продуктивно-воспалительным типом лимфогранулематоза, им выделена еще так называемая гиперпластическая форма. К ней отнесены случаи, когда в пораженном лимфатическом узле преобладает гиперплазия ретикулоэндотели-

альных клеток, причем другие клеточные формы иногда полностью отсутствуют. Провести дифференциальную диагностику между лимфогранулематозом и алейкемическим ретикулезом, по заключению самого автора, выделившего эту форму, невозможно. Это вызывает большое затруднение у клинициста, когда интересы больного требуют решения вопроса о сущности патологического процесса, так как от этого зависит терапия. Опыт показывает, что лишь при дальнейшем течении можно с большей уверенностью сказать, в какую сторону дифференцируются те ретикулярные клетки, которые мы наблюдаем в лимфатическом узле в ранней стадии. Если процесс дифференцируется в лимфогранулематоз, то при последующей биопсии или пункции мы наблюдаем уже полиморфноклеточное строение, а иногда и наличие клеток Березовского — Штернберга. При ретикулезе картина остается мономорфной на всем протяжении заболевания. В этой связи возникает вопрос о существовании гиперпластической формы лимфогранулематоза, совершенно обособленной от продуктивно-воспалительного типа. Скорее всего речь идет не об отдельной форме, а лишь о фазе течения заболевания, когда в лимфатическом узле преобладает гиперплазия ретикулоэндотелия. Если статья полностью на точку зрения З. В. Манкина, то к гиперпластическому типу лимфогранулематоза будут относиться все неясные заболевания с преобладанием гиперплазии ретикулоэндотелия. Современные знания в течении патологического процесса при лимфогранулематозе, ретикулезе, ретикулосаркоме позволяют нам усомниться в существовании гиперпластического типа лимфогранулематоза как отдельной его формы. Наиболее вероятным нужно считать наличие стадии лимфогранулематоза, особенно в начале заболевания, когда в лимфатическом узле может наблюдаться гиперплазия ретикулоэндотелия с дальнейшей дифференциацией его в полиморфноклеточную гранулему.

В настоящее время имеется большая литература по пункции лимфатических узлов при лимфогранулематозе (М. И. Аринкин, 1946; А. С. Зыбина, 1951; Н. Д. Стражеско и соавт., 1953; М. Г. Абрамов, 1948; Б. М. Галибей, 1954, и др.). Клеточный состав, получаемый при пункции узлов, идентичен тому, который имеется на гистологическом срезе. Но пунктат не дает полного представления о строении узла, что очень важно для диагностики, особенно в сомнительных случаях. Пункцией можно ограничиться только при подтверждении предполагаемого диагноза, в противном случае необходима биопсия.

Из 160 наблюдавшихся нами больных биопсия или пункция лимфатического узла произведена у 145, из них у 114 человек установлена типичная гистологическая картина лимфогранулематоза с наличием клеток Березовского — Штернберга, у 25 — клетки Березовского — Штернберга обнаружены не были,

диагноз поставлен на основании полиморфноклеточного состава, характерного для данного заболевания. У 6 больных при первом исследовании высказаться о характере патологического процесса не представлялось возможным. У 2 из них предполагался метастаз злокачественной опухоли эпителиального происхождения и у 4 — ретикулез. Лишь дальнейшее наблюдение, повторные биопсии, а в одном случае данные аутопсии позволили отнести эти случаи к лимфогранулематозу.

Это лишний раз подчеркивает трудность диагностики лимфогранулематоза в ранних стадиях заболевания, особенно в тех случаях, когда процесс протекает по так называемому гиперпластическому типу по Манкину. В этих случаях при исследовании отмечается гиперплазия клеток ретикулоэндотелия. О возможных ошибках указано выше. При дифференциальной диагностике ретикулеза, ретикулосаркомы, лимфосаркомы и лимфогранулематоза опорными пунктами должны служить, кроме гистологических данных, картина крови и костного мозга, степень генерализации процесса, характер увеличения пораженных лимфатических узлов, температурная кривая. Более подробно о дифференциальном диагнозе будет сказано ниже.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Многочисленные исследователи посвятили свои работы выяснению причины этого страдания, но до сих пор поиски их не увенчались успехом. На разных этапах исследования тому или иному микробу приписывалась роль возбудителя лимфогранулематоза, но при последующей экспериментальной проверке эти предположения не подтверждались.

Впервые о причине лимфогранулематоза указывается в работе Sternberg (1897), который отнес описанное им заболевание к своеобразному поражению лимфатических узлов туберкулезным процессом. Автор среди описанных им 15 больных лимфогранулематозом у 13 нашел изменения, характерные и для туберкулеза. Он допускал возможность существования различных разновидностей туберкулезной палочки, которая в одних случаях вызывает туберкулез, а в других — лимфогранулематоз.

Reed (1902) наблюдала 8 случаев заболевания, описанного Sternberg, но ни разу не смогла обнаружить в лимфатических узлах этих больных туберкулезную палочку. Она установила, что в пораженных узлах, наряду с большими клетками Березовского — Штернберга, содержится большое количество эозинофилов. По ее мнению, это заболевание не имеет ничего общего ни с туберкулезом, ни с псевдолейкемией.

Graepkel и Much (1910) обнаружили у больных лимфогранулематозом неокислотоупорные зерна. Авторы относили их к особой форме возбудителя туберкулеза.

Вслед за этими работами появились сообщения многих авторов, из которых одни подтверждали данные, сообщенные Fraenkel и Much, другие — отрицали.

Наряду с многочисленными сторонниками теории туберкулезной природы лимфогранулематоза, большинство исследователей при прививке животным ткани лимфогранулематозных узлов не наблюдали изменений, сколько-нибудь характерных для туберкулеза. В тех случаях, когда для прививки брались заведомо лимфогранулематозные узлы, не пораженные туберкулезом, животные не заболели туберкулезом (Reed, 1902; Lubarsch, 1918; Babajantz, 1928; Tremontano, 1932; Teplan, Mittelbach, 1929; Naegeli, 1932; Uddströmmer, 1934, и др.).

Столь разноречивые экспериментальные данные в отношении туберкулезной палочки как возбудителя лимфогранулематоза послужили поводом для поисков других вероятных причин.

Возникает вопрос: почему одни авторы при заражении животных материалом лимфогранулематозных узлов находили изменения, свойственные туберкулезному процессу, и даже высевали чистую культуру палочки Коха, а другие — никаких изменений не находили?

Обращают на себя внимание следующие исследования.

Weichelbaum и Bartel (цит. по З. В. Манкину, 1938) произвели прививку животным лимфатических узлов детей, погибших от скарлатины, дифтерии и рахита. Тщательное бактериологическое изучение лимфатических узлов этих детей на наличие возбудителя туберкулеза дали отрицательные результаты. Однако у зараженных животных были обнаружены изменения, характерные для туберкулеза, и на питательных средах выращена культура палочки Коха.

Аналогичные результаты были получены при прививке лимфатических узлов, взятых у больных лимфолейкозом и опухолками.

Отсюда следует вывод, что при лимфогранулематозе, а также и при других заболеваниях, сопровождающихся поражением ретикулоэндотелиальной системы, в лимфатических узлах, очевидно, может находиться туберкулезная инфекция, не поддающаяся обнаружению при бактериологическом исследовании, но выделяющаяся при заражении животных.

Частое обнаружение туберкулезной палочки в лимфатическом узле и различного вида других микробов находит свое объяснение в снижении функции ретикулоэндотелия при вышеуказанных заболеваниях, в том числе и при лимфогранулематозе.

Следует указать, что, кроме туберкулезной палочки, роль возбудителя лимфогранулематоза приписывали дифтероидным бациллам, *amoeba histolytica*, грибкам, кишечной палочке, бледной спирохете, стрептококкам, стафилококкам, пневмококкам и др.

Такое большое количество микробов, обнаруженное в лимфатических узлах, пораженных лимфогранулематозом, может найти свое объяснение в ослаблении функции ретикулоэндотелия, его пониженной способности в борьбе с проникающими в организм микробами. Таким образом, обнаружение того или иного микроба в лимфоузле является простой случайностью. Отрицательные данные, полученные при прививке этих возбудителей, подчеркивают их непричастность к возникновению такого тяжелого страдания человека, каким является лимфогранулематоз.

Исследуя кровь, ткань селезенки и лимфатических узлов, Н. А. Бузни (1928) обнаружила кислотоупорные палочки, превращавшиеся в дальнейшем в некислотоупорные кокки. При прививке выделенной культуры животным автор наблюдала картину лимфогранулематоза. Н. А. Бузни считала, что ей удалось обнаружить возбудителя лимфогранулематоза. Однако в дальнейшем никому не удалось повторить ее опыты.

Из изложенного выше явствует, что при лимфогранулематозе различными исследователями обнаруживались то один, то другой возбудитель. Чем же все-таки объяснить такое разнообразие находок? Вряд ли можно сомневаться в достоверности приводимых данных. Более логично допустить, что описываемые микроорганизмы действительно были обнаружены, но толкование им давалось неправильное.

Хорошо известно, что лимфогранулематоз — это системное страдание, выражающееся в поражении ретикулярного остова лимфатических узлов, т. е. ткани, являющейся главным биологическим фильтром организма. Эта ткань как раз и должна задерживать и обезвреживать бесчисленное множество микроорганизмов, проникающих в организм. Но пораженная ретикулоэндотелиальная система не всегда в состоянии выполнить эти функции. Поэтому и возможно частое обнаружение в ней случайных, при нормальных условиях легко разрушаемых микроорганизмов. Этим обстоятельством и объясняется, очевидно, такое многообразие находок и невозможность проведения повторного опыта предыдущих авторов, следуя точно по указанной ими методике. По-видимому, обнаруженные исследователем микроорганизмы были случайной находкой и не имели ни малейшего отношения к возникновению лимфогранулематоза. Это же полностью относится и к туберкулезной инфекции. Хорошо известно частое сочетание лимфогранулематоза и туберкулеза, а также скрытое нахождение туберкулезной инфекции в организме.

Исходя из своеобразного течения лимфогранулематоза, выражавшегося в развитии гранулемы, резко отличающейся от обычной инфекционной гранулемы, а также неизменно смертельного исхода при выраженной кахексии, многие исследователи стали относить это заболевание к опухолям.

Skott (1931), Wellbrook и Longheri (1932) относили лимфогранулематоз к истинным новообразованиям.

Из отечественных авторов В. В. Донсков (1944) на основании своих наблюдений относит лимфогранулематоз к заболеваниям опухолевой природы и считает, что он ничего общего с хроническими инфекционными гранулемами не имеет.

Таким образом, отрицательные данные, полученные при попытке выделить специфического возбудителя лимфогранулематоза, и своеобразное течение этого заболевания послужили причиной отказа ряда авторов от взгляда на лимфогранулематоз как на инфекционное заболевание и поисков другого объяснения сущности этого тяжелого страдания.

Несмотря на то, что прошло уже более ста лет с тех пор, как известно это заболевание, до сих пор нет единого мнения о природе патологического процесса при лимфогранулематозе.

Можно выделить три точки зрения по этому вопросу.

1. Одни авторы считают лимфогранулематоз заболеванием инфекционной природы и патологоанатомические изменения при нем относят к инфекционным гранулемам (Sternberg, 1890; Н. Я. Чистович, 1906; К. П. Буров, 1907; Naegeli, 1932; Н. А. Бузни, 1934; Д. Н. Яновский, 1951, Bostick, 1953; М. А. Скворцов, 1955, и др.).

2. Другая группа авторов относит это заболевание к опухолям (Skott, 1931; Wellbrook и Longheri, 1932; И. В. Давыдовский, 1935; М. И. Аринкин, 1938; В. В. Донсков, 1944; Н. А. Краевский, И. А. Кассирский, 1955).

3. Третья группа авторов считает, что при лимфогранулематозе имеет место комбинация опухоли и воспаления (Lubargh, 1918; К. В. Марьева, 1953).

За последнее время многие исследователи (Rottino, 1949; Бостик, 1953; Bostick, Nahna, 1955; Piorkouski, 1956) считают возможным отнести лимфогранулематоз к заболеваниям вирусной природы.

Т. Я. Свет-Молдавский (1966) рассматривает лимфогранулематоз как гипотимическое состояние на основании тождественности иммунологического дефекта при этом заболевании у людей и у тимэктомированных животных в период новорожденности. Однако автор предостерегает от смешения понятия гипотимического синдрома и гипофункции тимуса. Он рекомендует пересадку с лечебной целью ткани тимуса больным лимфогранулематозом.

Бостик (1955) указывает на следующие характерные признаки лимфогранулематоза, согласующиеся с представлением о нем как о вирусной инфекции: 1) состояние (анергии); 2) наличие клеточных включений в клетках Березовского — Штернберга, 3) лихорадка, 4) цикличность течения заболевания, 5) наибольшая заболеваемость лиц молодого возраста.

Сajal (1963) при культивировании на клеточных культурах человеческого зародыша вируса, выделенного при болезни Ходжкина, наблюдал цитопатогенное действие вируса. Заражение мышей и куриного зародыша материалом из пробирок клеточных культур вызвало смертельное заболевание мышей и геморрагические проявления на куриных зародышах.

Приведенные данные литературы свидетельствуют о большом внимании со стороны многих исследователей к вопросу об этиологии и сущности лимфогранулематоза. Повышенный интерес к этому заболеванию становится понятным, если учесть, что за последние годы имеет место увеличение заболеваемости лимфогранулематозом.

Отнесение лимфогранулематоза к опухолевым заболеваниям связывает выяснение его этиологии с более широкой проблемой этиологии опухолей.

Наличие многих признаков воспалительного процесса в течении лимфогранулематоза не дает основания полностью отрицать его инфекционную природу. Хорошо известно, что при поражении кровеносной системы очень трудно отличить воспаление от опухолевого роста. Поэтому, естественно, исследования по выявлению причин лимфогранулематоза должны быть направлены как на выяснение роли так называемых канцерогенных веществ, так и на поиски его возбудителя и установление значения нарушения обменных процессов в возникновении этого заболевания.

Мы провели ряд исследований с целью выделения предполагаемого вируса — возбудителя лимфогранулематоза. В качестве исследуемого материала брали биопсированный лимфатический узел.

Всего было произведено 216 исследований у 6 больных лимфогранулематозом в остром периоде болезни или в период рецидива.

Для выращивания вируса были использованы культуры фибробластов мышечной эмбриональной ткани человека по Эндерсу во вращающихся пробирках и культура ткани плоскоклеточного рака человека (штамм HeLa). Среда для поддержания культур этих тканей состояла из основного солевого раствора Хенкса (85%), лошадиной сыворотки (10%), куриного эмбрионального экстракта (5%). В среду были добавлены антибиотики — стрептомицин и пенициллин по 100 000 ЕД на 1 мл среды. В опыт бралась культура ткани с хорошим 5—6-суточным ростом. Материал засевался на 5—6 пробирок, столько же пробирок культуры ткани служили контролем.

При ежедневном просмотре в культуре ткани фибробластов в течение двух недель каких-либо изменений интенсивности роста или вида клеток в испытуемых пробирках по сравнению с контрольными не наблюдалось. По истечении двух недель мы

проводили пассаж. Таких пассажей было сделано пять. Различий в зараженной ткани от незараженной, т. е. контроля, ни в одном случае выделить не удалось. При посеве на культуру ткани HeLa ткани лимфатических узлов трех больных нерегулярно, но наблюдалась дегенерация клеток как в первичном посеве, так и в последующих двух пассажах. Эта дегенерация могла быть проявлением существования вируса. Наступала она после посева и пересевов на протяжении большого числа пассажей, но сохранить ее не удалось.

Чтобы выяснить истинную природу дегенерации клеток HeLa, мы поставили контрольные опыты. Был взят материал из лимфатических узлов и селезенки от здоровых людей, случайно погибших от травмы, и от больных острым лейкозом и хроническим миелозом. Полученный материал обрабатывался таким же образом, как и материал от больных лимфогранулематозом. После получения стерильного фильтрата мы заражали культуру ткани фибробластов и клеток HeLa, инкубировали при температуре 37° С в термостате и вели ежедневный контроль за ростом и изменением клеток в течение двух недель. Через каждые 4—5 дней меняли среду. Ни в одном случае каких-либо отклонений в росте клеток фибробластов и HeLa от незараженной культуры ткани не было. Везде наблюдался хороший рост клеток без дегенерации. Кроме того, представляло значительный интерес выяснить происхождение наблюдающегося феномена — дегенерации клеток HeLa. Вызван ли он живым агентом или является результатом токсического действия экстрактов из ткани больных лимфогранулематозом?

С целью выяснения этого вопроса материал от первого пассажа, обуславливающий дегенерацию клеток HeLa, прогревался при следующих условиях: при температуре 56, 60 и 65° — в течение 30 минут; при температуре 70, 75, 80, 85, 90, 95 и 100° — в течение 10 и 30 минут.

Начиная с температуры 65° тканевая фаза, содержащая подзреваемый вирус, сворачивалась, так как в состав питательной среды входило до 10% лошадиной сыворотки. Независимо от этого мы продолжали прогревать исследуемый материал в соответствии с вышеописанной шкалой. После прогрева и охлаждения при комнатной температуре этим материалом была снова заражена культура ткани HeLa. Оказалось, что после прогрева исследуемый материал вызывал дегенерацию ткани в такой же степени, как и до прогрева. Из этого следует, что наблюдавшийся нами цитопатогенный эффект вряд ли обуславливался живым агентом.

Однако по мере удлинения срока хранения материала в замороженном состоянии при температуре 20° С, обуславливающим дегенерацию клеток HeLa, этот феномен наблюдался все реже и реже и, наконец, к четвертому месяцу совсем исчез.

Исследования в этом направлении, безусловно, должны быть продолжены. Отрицательные результаты по обнаружению вируса лимфогранулематоза на культурах ткани фибробластов и клеток HeLa еще не означают отсутствия такового. Не исключена возможность, что применяемые нами среды оказались неподходящими для культивирования этого вида вируса.

ЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Метод цитохимического исследования позволяет установить состояние обменных процессов, протекающих непосредственно в пораженном органе и клетке, причем становится возможным установить наличие веществ и ферментных систем отдельно в протоплазме и ядре.

Используя эту возможность, мы преследовали цель изучения состояния обменных процессов в лимфатическом узле при лимфогранулематозе, как основном месте проявления патологического процесса, путем определения содержания в нем гликогена, нуклеиновых кислот, щелочной и кислой фосфатаз.

Одновременно представляло значительный интерес сравнить содержание этих веществ в лимфоузлах при лимфогранулематозе и при других заведомо известных патологических формах — в первую очередь при обычном воспалении и типичной опухоли, чтобы можно было высказаться о сущности патологического процесса, протекающего при лимфогранулематозе.

Для исследования брались лимфатические узлы больных лимфогранулематозом, раком легких и увеличенные узлы больных, оперированных по поводу бронхоэктатической болезни.

Обнаружение клеточного гликогена производилось по Хочкису — Шабадашу, фосфатаз — по Гомори, дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) — по Фельгину и рибонуклеиновой кислоты (РНК) — по Браше.

Всего исследовано 42 лимфатических узла, из них при лимфогранулематозе — 20 узлов, при раке легкого — 10, при неспецифическом лимфадените — 12.

Прежде чем приступить к изложению фактического материала, необходимо остановиться на физиологической роли отдельных веществ, определение которых производилось в лимфатических узлах.

Гликоген. Установлено, что основное количество гликогена крови находится в лейкоцитах.

А. М. Генкин (1939) приводит следующие нормы содержания гликогена крови взрослых людей: в цельной крови — 9,2 мг%, из них в форменных элементах — 6,4 мг%, в плазме — 2,8 мг%, что соответственно составляет 69,6 и 30,4%.

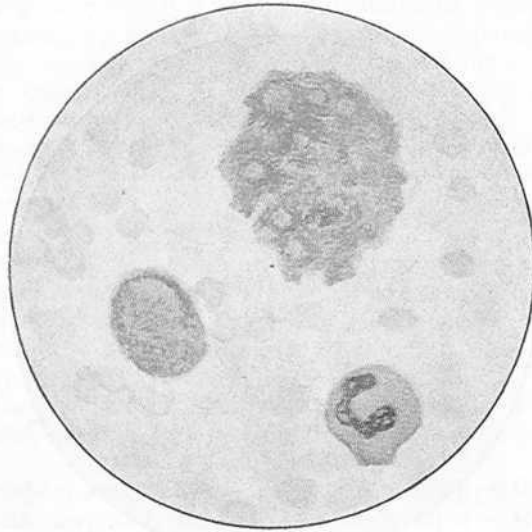


Рис. 1. Гликоген в клетках лимфоузла при лимфогранулематозе.

Гликоген окрашен в красный цвет. Видна одна клетка Березовского — Штернберга, а также сегментоядерный нейтрофил с зернами гликогена в протоплазме.

ADTI
AXR-RESURS MARKAZI
1937

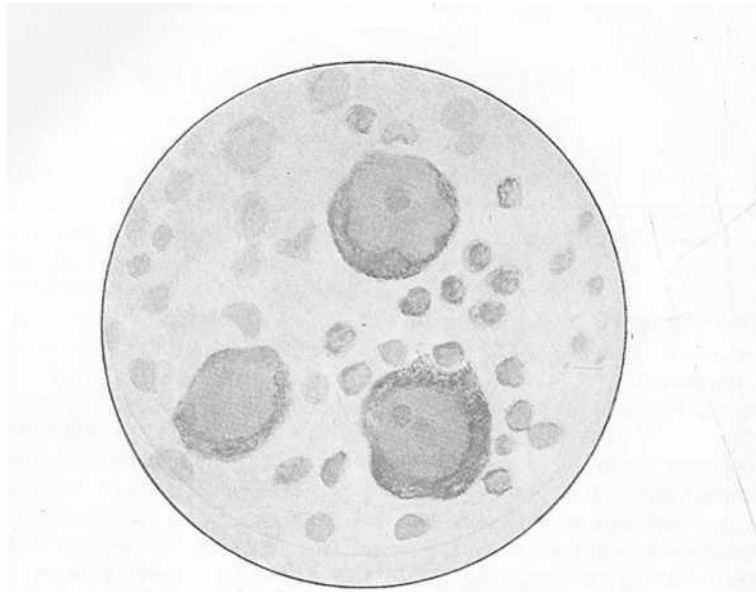


Рис. 3. РНК в клетках лимфатического узла при лимфогранулематозе.

РНК окрашена в розовый цвет, содержится в протоплазме и ядрышках. Наиболее интенсивная окраска в клетках Березовского — Штернберга.

Гликоген intimately связан с функцией лейкоцитов. Количество гликогена крови увеличивается при различных заболеваниях в связи с увеличением количества лейкоцитов. Надо полагать, что фагоцитарные свойства лейкоцитов зависят от количества гликогена, содержащегося в них (П. Ф. Солдатенков, 1952).

Wislocki и Rheingold (1949) производили определение гликогена в различных клетках крови человека, обезьян и кролика и установили его наличие в нейтрофильных лейкоцитах, мегакариоцитах и пластинках. В лимфоцитах, эозинофилах, базофилах и моноцитах гликоген не обнаруживался.

В отношении нейтрофильного ряда аналогичные данные приводят Нескнер (1956), Э. И. Терентьева и соавт. (1957) и другие, причем по мере созревания нейтрофильных элементов количество гликогена в них увеличивалось. Нескнер указывает на возможность наличия гликогена в лимфоцитах и моноцитах, а Э. И. Терентьева — в нормобластах. Плазматические клетки свободны от гликогена.

Wachstein (1949) указывает на возможность наличия гликогена в лимфоцитах в виде небольших зернышек.

При неспецифических гиперпластических процессах, по данным Нескнер, большие лимфоциты оказались свободными от гликогена.

При лимфогранулематозе гликоген обнаружен в больших ретикулярных клетках, клетках Березовского — Штернберга и сегментоядерных нейтрофилах.

В лимфатических узлах при метастазе рака в неспецифическом лимфадените в лимфоцитах и раковых клетках гликоген не обнаружен. Обнаруживался он только в сегментоядерных нейтрофилах (рис. 1).

Дезоксирибонуклеиновая и рибонуклеиновая кислоты. ДНК содержится в хроматине ядер, РНК — в цитоплазме и ядрышках.

Все клетки организма, по данным Браше, лишь незначительно отличаются по содержанию ДНК, тогда как содержание РНК непостоянно.

Э. И. Терентьева и соавт. (1957) наблюдали увеличение содержания ДНК в клетках крови по мере их созревания.

В органах с большой физиологической активностью — сердце, мышцах, почках — очень мало РНК.

Органы, находящиеся в состоянии роста, секреторной активности, богаты РНК.

Синтез ДНК и РНК происходит, по данным А. К. Белоусовой (1955), из одинаковых первичных продуктов. Эти реакции являются конкурирующими, причем реакция образования ДНК является доминирующей и может подавлять синтез РНК при недостатке основных частей.

По мнению Браше (1950), РНК является источником образования ДНК. РНК обуславливает базофилию протоплазмы и встречается в большом количестве в недифференцированных клетках эмбриона.

Г. Роскин (1945) считает, что присутствие РНК в эмбриональных клетках связано с интенсивно идущими процессами деления и роста.

Количество РНК меняется с большей легкостью, чем ДНК. Ядра различных клеток человека содержат РНК, которая концентрируется в ядрышках. Везде, где происходит синтез белков, присутствуют нуклеиновые кислоты.

Таким образом, обмен нуклеиновых кислот тесно связан между собой, а по количеству РНК и ее изменению можно судить об активности обменных процессов, процессов размножения и деления.

А. К. Белоусова (1955), изучая синтез нуклеиновых кислот в гомогенатах и изолированных ядрах опухолевых и нормальных клеток, пришла к выводу, что синтез РНК в опухолевых клетках может происходить при таких условиях, при которых в нормальных клетках этот процесс невозможен.

Однако все попытки отыскать в нуклеиновом обмене раковой клетки что-либо специфическое, характерное для нее одной, до сих пор не увенчались успехом; напротив, и по структуре, и по чрезвычайно высокой интенсивности обмен нуклеиновых кислот раковой клетки обнаруживает большое сходство с клетками нормальных тканей, находящимися в состоянии активного роста или секреции.

О. М. Носалевич и Г. С. Колесникова (1957) специально изучали содержание нуклеиновых кислот в опухолевых клетках при раке молочной железы. Они установили, что при более злокачественной форме рака содержание нуклеиновых кислот было более высоким, чем при доброкачественных опухолях, что обусловлено очевидно интенсивностью деления клеток.

При облучении, когда подавлялось деление клеток, количество нуклеиновых кислот снижалось.

Фосфатазы — ферменты, гидролизующие фосфорные эфиры различных органических соединений (эфиры глицерина, гексоз, триоз и т. д.) с образованием фосфорной кислоты и соответствующего спирта. Установлено, что в крови человека имеется щелочная, кислая фосфатазы, а также фосфатаза и пиррофосфатаза эритроцитов (С. Д. Балаховский, И. С. Балаховский, 1953).

Щелочная фосфатаза играет большую роль в процессе образования костной ткани. Так, ее количество увеличивается при рахите, злокачественных опухолях с поражением костей, заболеваниях печени.

Кислая фосфатаза содержится в плазме крови, предстательной железе и других органах.

Karlow (1955) обнаружил активную щелочную фосфатазу в нейтрофильных гранулоцитах, причем размещалась она исключительно в цитоплазме. У здоровых людей пожилого возраста в 78% случаев нейтрофилы не были окрашены, при различных патологических состояниях интенсивность окраски увеличивалась. Щелочная фосфатаза обнаруживалась в больших количествах в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Kerrola (1951) обнаружил щелочную фосфатазу, кроме нейтрофилов, в ортохромных нормобластах и мегакариоцитах, кислую фосфатазу в сегментоядерных нейтрофилах, метамиелоцитах, нормобластах.

Присутствие той или иной фосфатазы указывает на реакцию среды, а также на активность ферментативных процессов.

В лимфатических узлах, пораженных лимфогранулематозом, хорошо прослеживается ДНК в ядрах лимфоидных клеток, ретикулярных клетках, клетках Березовского — Штернберга. Обращает на себя внимание различная интенсивность окраски клеток неодинаковой зрелости. В более молодых клетках — лимфобластах, ретикулярных клетках и в том числе клетках Березовского — Штернберга окраска была менее интенсивной, чем в зрелых лимфоцитах. По мере созревания клеток интенсивность окраски нарастала.

При сравнении окраски ядер клеток лимфатического узла при лимфогранулематозе с таковыми при раке и неспецифической гиперплазии заметной разницы установить не удалось.

При лимфогранулематозе значительное количество РНК обнаружено в протоплазме и ядрышках клеток Березовского — Штернберга, ретикулярных клетках и лимфобластах, несколько меньше ее в зрелых лимфоцитах, причем в лимфоцитах она содержится не во всех клетках. У одной больной лимфогранулематозом исследование лимфатического узла было произведено в момент облучения, в этом лимфоузле РНК оказалось значительно меньше.

При неспецифическом лимфадените, а также и в лимфатическом узле с метастазами рака интенсивность окраски РНК была значительно меньше, чем при лимфогранулематозе (рис. 2, 3, 4, и 5).

Щелочная фосфатаза. Щелочная фосфатаза при лимфогранулематозе, как правило, не определялась, и только в одном случае были обнаружены следы щелочной фосфатазы.

В раковых узлах также щелочная фосфатаза не обнаружена. При неспецифическом лимфадените в протоплазме лимфоцитов щелочная фосфатаза обнаруживалась, но в незначительных количествах.

Кислая фосфатаза. При лимфогранулематозе кислая фосфатаза содержится в лимфоцитах, ретикулярных клетках и клетках Березовского — Штернберга. В лимфоцитах у 2 больных она не обнаруживалась. Обращает на себя внимание, что одна из этих больных подвергалась облучению, а у другой была клиническая ремиссия. Кислая фосфатаза определялась в некоторых случаях не только в протоплазме клеток, но и в ядрах.

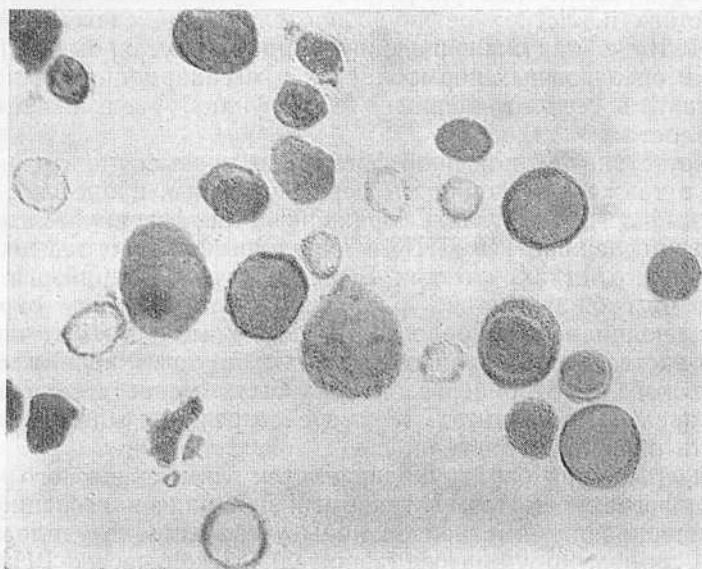


Рис. 2. РНК в клетках лимфатического узла при лимфогранулематозе.

РНК окрашена в черный цвет, содержится в протоплазме клеток и ядрышках. Наиболее интенсивная окраска в ретикулярных клетках. В лимфоцитах интенсивность окраски наиболее слабая.

По В. С. Новикову (1957), обнаружение фосфатаз в ядре обусловлено не их истинным там присутствием, а является результатом диффузии или адсорбции их из протоплазмы.

В раковых узлах в лимфоцитах кислая фосфатаза обнаруживалась в незначительных количествах, в протоплазме больших недифференцированных клеток ее содержится значительно меньше, чем при лимфогранулематозе.

При неспецифическом лимфадените кислая фосфатаза обнаружена в небольшом количестве в протоплазме лимфоцитов и молодых лимфоидных клеток; причем фосфатаза содержалась не во всех клетках, а примерно в $\frac{1}{3}$ или половине клеток. Только в одном случае она обнаружена в значительном количестве (рис. 6, 7 и 8).

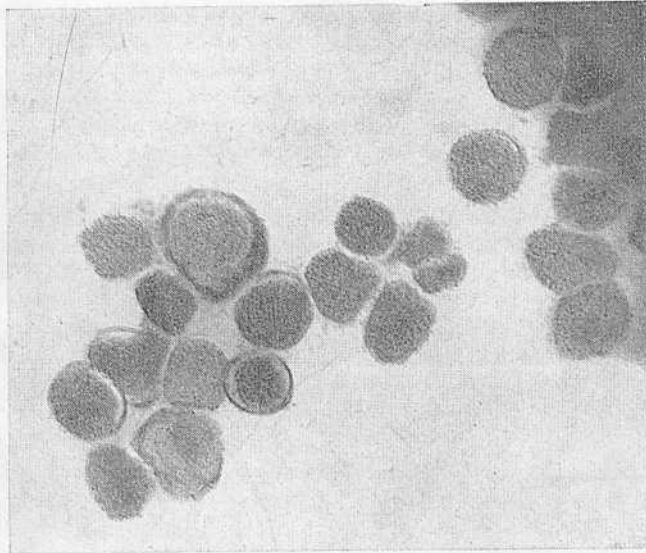


Рис. 4. РНК при лимфадените.

РНК окрашена в черный цвет. Видна молодая лимфоидная клетка с интенсивной окраской на РНК. В зрелых лимфоцитах РНК незначительное количество.

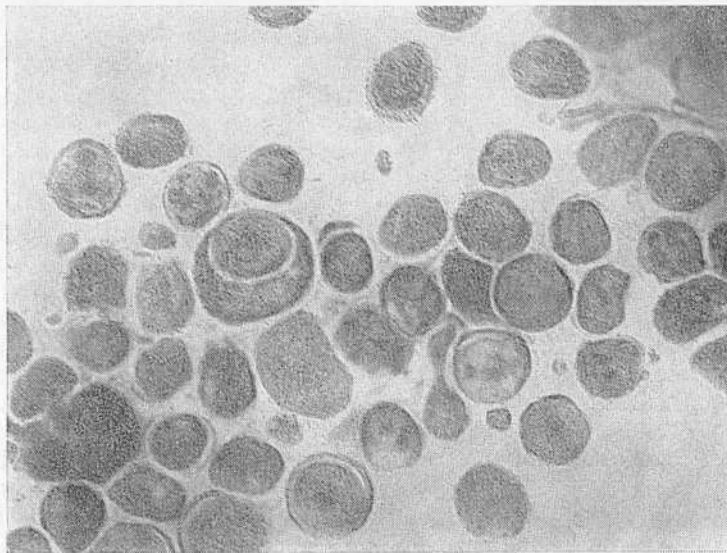


Рис. 5. РНК при метастазе рака в лимфоузле.

Интенсивность окраски в молодых клетках значительно больше, чем в зрелых.

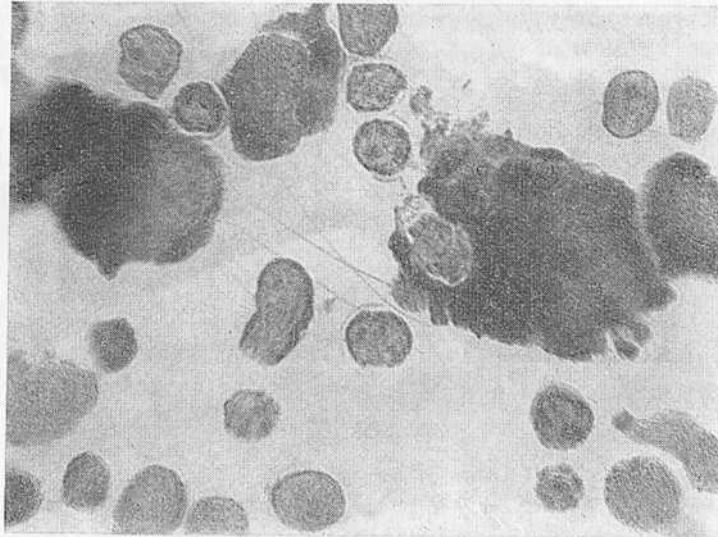


Рис. 6. Кислая фосфатаза в клетках лимфоузла при лимфогранулематозе.

Кислая фосфатаза окрашена в черный цвет. Видны две клетки Березовского — Штернберга и одна ретикулярная клетка с обильным содержанием кислой фосфатазы. В лимфоцитах ее значительно меньше.

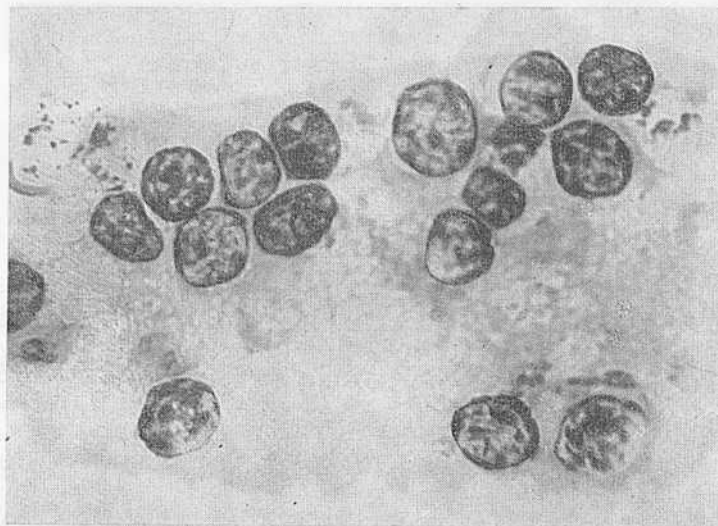


Рис. 7. Кислая фосфатаза в клетках лимфатического узла при метастазе раковой опухоли.

Кислая фосфатаза окрашена в черный цвет. Интенсивность окраски больше в молодых клетках.

Сравнивая содержание нуклеиновых кислот, гликогена и фосфатаз в клетках лимфатических узлов при лимфогранулематозе, неспецифическом лимфадените и метастазе рака в лимфатический узел, следует подчеркнуть, что по уровню обменных процессов эти заболевания резко отличаются друг от друга. Это отличие выявляется в содержании гликогена, РНК и фосфатаз.

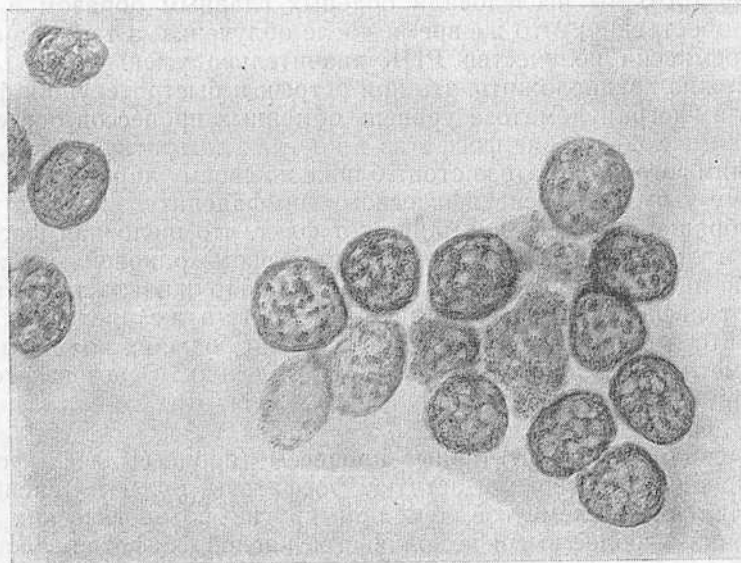


Рис. 8. Кислая фосфатаза в клетках лимфатического узла при лимфадените.

Кислая фосфатаза окрашена в черный цвет. Интенсивность окраски значительно меньше, чем при лимфогранулематозе и метастазе раковой опухоли.

При метастазе рака в лимфатический узел и неспецифическом лимфадените в клетках гликоген не обнаруживался, тогда как при лимфогранулематозе он обнаружен в ретикулярных клетках и клетках Березовского — Штернберга.

Несомненным является тот факт, что содержание РНК в ретикулярных клетках Березовского — Штернберга значительно больше, чем в раковых клетках при метастазе рака и лимфоцитах при неспецифическом лимфадените. Известно, что РНК увеличивается в клетках, находящихся в состоянии роста, деления и секреторной активности.

В отношении лимфатических узлов можно говорить только о делении и росте клеток. Очевидно, эти процессы, а они отражают образование гранулемы при лимфогранулематозе, требуют более высокого уровня обмена нуклеиновых кислот, большего расхода энергетических материалов.

Если это действительно так, то лимфогранулематоз должен был бы протекать более злокачественно, чем рак. Тогда как на самом деле лимфогранулематоз протекает более длительно. Такое противоречие объясняется тем, что мы исследовали лимфатический узел с метастазами рака, а не основной очаг опухоли, течение обменных процессов в котором могло быть иным. Кроме того, мы исследовали больных главным образом в период обострения; в то же время после облучения, а также в стадии ремиссии количество РНК значительно уменьшалось.

Можно предположить, что при острых и быстротекущих формах лимфогранулематоза уровень обменных процессов остается высоким. Содержание фосфатаз в клетках лимфатического узла при лимфогранулематозе стоит ближе по своему характеру к раковому узлу, чем неспецифическому лимфадениту.

Обращает на себя внимание тот факт, что щелочная фосфатаза в лимфатическом узле с метастазом раковой опухоли и при лимфогранулематозе почти не обнаруживалась в отличие от неспецифического лимфаденита. В то же время кислая фосфатаза обнаруживалась в значительно больших количествах при метастазах рака и особенно в клетках Березовского — Штернберга при лимфогранулематозе. Из этих данных вытекают два предположения.

Очевидно, ферментативные процессы (процессы дефосфорилирования), в которых участвуют фосфатазы, более интенсивны при лимфогранулематозе, чем при других патологических состояниях, а более высокое количество кислой фосфатазы указывает, возможно, на сдвиг рН в лимфатических узлах при лимфогранулематозе и раке в кислую сторону.

Таким образом, по характеру обменных процессов в лимфатическом узле лимфогранулематоз полностью нельзя отождествить ни с обычным воспалительным процессом, ни со злокачественной опухолью типа рака. К таким же выводам на основании своих исследований пришла Л. А. Орловская (1966). Лимфогранулематоз — это своеобразное патологическое состояние, отличающееся высоким уровнем обменных процессов с волнообразным течением. Однако по содержанию РНК и фосфатаз лимфогранулематоз стоит ближе к опухолям, чем к воспалениям. Истинная причина, его вызывающая, остается неясной.

КЛИНИКА

Распространение и частота поражения. Лимфогранулематоз равномерно встречается во всех частях земного шара. Он встречается в Европе так же часто, как в Америке, Азии, Африке и Австралии. Hoster и Dretman (1948) приводят данные, свидетельствующие о том, что это заболевание встре-

чается почти одинаково часто в США, Аргентине, Бразилии, Австралии, Новой Зеландии, Японии и Китае.

По данным Shimkin и соавт. (1955), смертность от лимфогранулематоза в США увеличилась с 0,11 на 1 млн. жителей в 1930 г., до 0,17 в 1949 г. Удельный вес умерших от лимфогранулематоза увеличился с 0,8% в 1925 г. до 1,6 в 1949 г. Попытки некоторых авторов объяснить учащение случаев заболевания лишь улучшением диагностики не разделяются большинством исследователей.

Я. В. Сикорская (1967) установила, что рост заболеваемости лимфогранулематозом идет параллельно росту искусственного радиоактивного фона, большую заболеваемость городских жителей, чем сельских.

Лимфогранулематозом поражаются в одинаковой степени люди различных рас, хотя, по данным Hoster и Dretman, люди черной расы в детском возрасте поражаются несколько реже.

Лимфогранулематоз может встречаться в любом возрасте, даже у грудных детей. В литературе описаны случаи лимфогранулематоза как у младенцев, так и глубоких стариков. Наиболее часто заболевание встречается у лиц зрелого возраста: у мужчин — от 45 до 49 лет, а у женщин — от 30 до 40 лет.

Лимфогранулематоз у мужчин встречается значительно чаще, чем у женщин, особенно отчетливо эта закономерность выявляется в детском возрасте. 83% всех детей, страдающих лимфогранулематозом, — мальчики. Следует сказать, что у мужчин вообще чаще поражается лимфоидный аппарат, чем у женщин. Так, среди заболевших лимфоидной лейкемией мужчины составляют 60%.

В качестве иллюстрации приводим данные различных авторов о частоте поражения лимфогранулематозом в зависимости от пола.

Заразительность. Лимфогранулематоз не является заразным заболеванием. Больные, страдающие лимфогранулематозом в течение длительного времени, находятся в тесном контакте со своими родственниками, а во время нахождения в стационаре — с обслуживающим персоналом, однако случаев заражения от больного человека не описано. Hoster и Dretman (1948) описали случай рождения здорового ребенка от больной лимфогранулематозом матери. В литературе, однако, имеются отдельные сообщения, которые могут рассматриваться как свидетельство заразности заболевания. Videbaek (1955) наблюдал семейное заболевание лимфогранулематозом: заболели и погибли два брата в возрасте 27 и 30 лет. Viola (1914, цит. по Marchal, 1956) сообщил о случае, когда хирург при биопсии лимфатического узла случайно ранил себя, возник лимфаденит в аксиллярной области. Через 18 дней были удалены эти увели-

ченые узлы, при биопсии которых установлена картина, характерная для лимфогранулематоза. Magni и Miceli (1953) удалось привить лимфогранулематоз в переднюю камеру глаза животного. Приведенные выше единичные описания не могут служить убедительным доказательством в пользу заразительности лимфогранулематоза.

ТАБЛИЦА 1

Частота поражения лимфогранулематозом в зависимости от пола, по данным различных авторов

Авторы	Всего больных	Из них	
		мужчин	женщин
Манкин З. В.	228	135	93
Лариошенко Т. Г.	86	48	38
Гинзбург-Дубовая Д. Е.	21	11	10
Бордюг Ф. Я.	250	138	112
Фунштейн Л. В.	318	185	133
Галибей Б. М.	164	90	74
Поленко В. К.	95	79	16
Ziegler	220	149	71
Uddströmer	536	326	210
Хананина Н. Б.	20	13	7
Лопатина В. Я.	38	26	12
По нашим данным	160	95	65

Номенклатура заболевания. До настоящего времени нет единого названия этого заболевания. Лимфогранулематоз описывается под различными названиями. Его можно встретить под терминами — адения (Trousseau, 1877), железистая возвратная лихорадка (А. А. Кисель, 1895), лимфаденома, злокачественная лимфома, злокачественная гранулема, лимфогранулема, болезнь Ходжкина и лимфогранулематоз. Большинство авторов пользуются термином — болезнь Ходжкина (американская и французская литература) и лимфогранулематоз.

Начало заболевания. Разнообразны не только клинические формы лимфогранулематоза, но и первые проявления этого заболевания. В одних случаях заболевание начинается на фоне полного благополучия и больной «случайно» обнаруживает у себя увеличенный лимфатический узел. Лишь через некоторое время, продолжительность которого может достигать несколько месяцев, появляется общая слабость, быстрая утомляемость, повышается температура. Подобное начало заболевания отмечено у 56 наблюдавшихся нами больных. Причем, увеличение лимфатических узлов имело место в какой-либо одной области. В другой группе, численностью в 46 человек,

не обязательным признаком лимфогранулематоза. Выше указывалось, что у 3 больных заболевание проявилось сильным кожным зудом, всего же в начале заболевания он наблюдался у 11 человек (6,9%), а в дальнейшем, при последующих обострениях, кожный зуд проявился уже у 32 больных (20,0%).

ТАБЛИЦА 2

Частота отдельных симптомов в начале заболевания и в период обострения лимфогранулематоза

Симптомы	Начало заболевания		Период обострения	
	количество больных	%	количество больных	%
Общая слабость	81	50,7	148	92,5
Озноб	42	26,2	31	19,8
Повышение температуры	106	66,6	137	85,6
Потливость	43	26,8	106	66,6
Кожный зуд	11	6,9	32	20,0
Увеличение лимфатических узлов	101	63,0	158	99,0
Болезненность лимфатических узлов	5	3,1	13	8,1
Боли в грудной клетке	15	9,4	29	18,1
Кашель	12	7,5	29	18,1
Снижение аппетита	21	13,1	64	40,0
Исхудание	—	—	61	38,8
Боли в пояснично-крестцовой области	10	6,2	16	10,0
Головная боль	7	4,3	10	6,2
Боли в суставах	2	1,2	5	3,1
Одышка	—	—	16	10,0
Диплопия	—	—	2	1,2
Боли в животе	2	1,2	16	10,0
Мышечные боли	—	—	1	0,6

Кожный зуд отнюдь не является обязательным симптомом лимфогранулематоза, но его наличие всегда должно ориентировать врача в определенном направлении. Причина возникновения кожного зуда остается неясной. Можно предположить, что его появление является результатом общей интоксикации с вовлечением в процесс нервных окончаний. Подтверждением этому предположению может быть тот факт, что зуд у больных лимфогранулематозом не снимается никакими средствами, кроме рентгенотерапии или введением эмбихина и его аналогов.

На основании вышеизложенного можно считать, что наиболее частыми симптомами лимфогранулематоза являются увеличение лимфатических узлов, общая слабость, повышение температуры.

ПОРАЖЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ И ОРГАНОВ

Поражение лимфатических узлов. Выше указывалось, что лимфатические узлы являются основным местом локализации лимфогранулематоза. Пораженные лимфатические узлы, как правило, безболезненны при пальпации, не спаиваются между собой и с подлежащими тканями, эластической консистенции. После облучения рентгеновыми лучами или химиотерапии они становятся плотными. В отличие от туберкулезного поражения лимфогранулематозные узлы, как правило, никогда не образуют свищей. Последние иногда могут возникать при присоединении вторичной инфекции. Подобное явление мы наблюдали только у одного больного. Чаще всего заболевание начинается с увеличения шейных, надключичных и подмышечных лимфатических узлов. Нередко процесс проявляется с самого начала в мезентериальных или медиастинальных лимфатических узлах, что представляет значительные трудности в распознавании заболевания. В табл. 3 представлены данные о частоте поражения отдельных групп узлов в начале заболевания.

ТАБЛИЦА 3

Частота увеличения отдельных групп узлов в начале заболевания

	Подчелюстные узлы	Шейные узлы	Надключичные узлы	Подмышечные узлы	Локтевые узлы	Паховые узлы	Медиастинальные узлы	Мезентериальные узлы	Генерализованное увеличение узлов
Количество случаев	2	50	22	23	2	10	26	7	12
%	1,2	31,2	13,8	14,3	1,2	6,0	16,2	4,3	6,8

Из приведенной таблицы видно, что заболевание чаще начинается с увеличения шейных лимфатических узлов, причем у $\frac{1}{3}$ больных шейные узлы были увеличены с обеих сторон, у $\frac{1}{3}$ — справа и в остальных — слева. З. В. Манкин (1938) отмечает, что увеличение шейных лимфатических узлов чаще наблюдается на шее слева. У наблюдавшихся нами больных такой закономерности выявить не удалось, поражение отдельных сторон шеи было примерно одинаковым. Следующими группами узлов по частоте первичного поражения являются ~~надключичные, подмышечные и медиастинальные~~. Поражение надключичных и подмышечных узлов правой стороны наблюдалось несколько чаще, чем левой, однако эта разница незначи-

тельная. Так, поражение надключичных узлов справа отмечено у 13 человек, слева — у 9, подмышечных соответственно: справа — у 13, слева — у 10.

Если суммировать все случаи, при которых заболевание началось с увеличения лимфатических узлов верхнего плечевого пояса, — куда войдут подчелюстные, шейные, надключичные, подмышечные и медиастинальные узлы, что составляет 77,0% от общего количества заболевших, — то невольно возникает вопрос о возможной вероятности проникновения «возбудителя» через ротовую полость или верхние дыхательные пути, или о какой-то другой связи возникновения заболевания с полостью рта и верхними дыхательными путями.

Случаи первичного поражения мезентериальных узлов (4,3%) и генерализованное поражение (6,8%) несколько не противоречат такому предположению.

Поражение кожи. Впервые поражение кожи при лимфогранулематозе описано в 1906 г. Groos. Чаще всего оно наступает вторично в результате перехода патологического процесса из ближайших лимфатических узлов непосредственно или по лимфатическим путям. Поэтому наиболее частой локализацией лимфогранулематозного поражения является кожа спины, бедер, плеч, грудных желез у женщин.

Однако возможно и первичное поражение кожи лимфогранулематозным процессом (З. В. Манкин, 1938; Э. Я. Шейнбаум, 1954).

Э. Я. Шейнбаум кожные поражения при лимфогранулематозе делит на два типа: токсические и специфические. При токсической форме наблюдаются папулезная сыпь в виде почечухи, высыпания типа крапивницы, эритематозная, эритродермическая сыпь, зуд кожи.

Лимфогранулематозное поражение кожи проявляется в виде небольших плотных узлов в толще дермы, отдельные узлы могут сливаться между собой. Поверхность их бугристая, пальпация болезненна. Кожа над ними пигментирована. При биопсии таких узелков находили полиморфноклеточную гранулему с наличием гигантских клеток Березовского — Штернберга. В редких случаях кожные покровы над специфическими узелками подвергаются изъязвлению (З. В. Манкин, 1938; М. Л. Зильбергольц и С. А. Колупаева, 1950).

Э. Я. Шейнбаум (1954) описал хороший эффект при поражениях кожи от эмбихинотерапии.

Кроме поражения кожи, З. В. Манкин указывает еще на изменение окраски кожи у больных лимфогранулематозом. Кожные покровы у некоторых больных принимают бронзовую окраску и напоминают таковую при выраженной недостаточности надпочечников. В связи с этим у наших больных детально изучалось состояние функции надпочечников (исследо-

вание Д. Я. Шурыгина) путем изучения пробы Торна, выделения 17-кетостероидов, калия, натрия и хлоридов. Из обследованных 67 больных Д. Я. Шурыгиным установлено, что у больных I стадии заболевания проба Торна была положительной, у трети больных II и почти всех больных III стадии проба Торна выпала отрицательной. В III стадии заболевания наблюдалось снижение выделения кетостероидов. Нарушение выделения хлоридов наблюдалось у больных II и III стадии заболевания.

Кроме этого, следует указать на такие клинические проявления, как адинамия, которая свойственна больным II и III стадии заболевания, а также меланодермия, наблюдавшаяся у 12 из обследованных нами больных.

✓ Вышеуказанные данные свидетельствуют о возможности развития надпочечниковой недостаточности в далеко зашедших стадиях лимфогранулематоза.

Из восьми аутопсий специфическое поражение надпочечников наблюдалось только в одном случае. В остальных случаях наблюдалась атрофия паренхимы, обеднение коры надпочечников липоидами. Таким образом, наблюдавшаяся меланодермия у больных лимфогранулематозом обусловлена, очевидно, развитием недостаточности надпочечников.

Температурная реакция. Температурная реакция является одним из ранних и основных симптомов лимфогранулематоза. На основании характерной температурной кривой А. А. Кисель (1895) назвал это заболевание хронической возвратной лихорадкой. Температурная реакция является следствием общей интоксикации, и при лимфогранулематозе она, как правило, следует за увеличением лимфатических узлов. Поэтому некоторые авторы (В. К. Поленко, 1956) первую стадию лимфогранулематоза называют дотемпературной. Нередки случаи, когда лимфогранулематоз в течение длительного времени протекает при нормальной температуре. ✓ Время повышения температуры может быть различным, в одних случаях она повышается одновременно с увеличенными лимфатическими узлами, в других — задолго до обнаружения каких-либо симптомов болезни, а в третьих — при генерализации процесса. ✓

Можно полностью согласиться с З. В. Манкиным, что нет ни одного длительного заболевания, при котором температура была бы настолько изменчивой, капризной и давала бы такое разнообразие кривых, как при лимфогранулематозе. Она может быть субфебрильной, ремитирующей, интермитирующей, *tyrus inversus* и др. Но все же удается заметить, как указывает большинство исследователей, ✓ что наиболее характерным является перемежающийся, волнообразный тип лихорадки, причем при прогрессировании заболевания периоды лихорадки все время удлиняются, а периоды апирексии сокращаются. ✓ В далеко зашедших случаях нет прямой зависимости между уровнем

повышения температуры, степенью интоксикации и степенью увеличения лимфатических узлов. Высокая температура с проливными потами иногда может наблюдаться у больных с незначительно увеличенными лимфатическими узлами.

Наблюдались случаи, когда перед смертью у больных лимфогранулематозом температура становилась нормальной.

Картина периферической крови. При лимфогранулематозе наблюдаются существенные изменения как со стороны периферической крови, так и костного мозга. Хотя эти изменения не являются строго специфичными в полном смысле этого слова, однако они могут служить значительным подспорьем при проведении дифференциальной диагностики, особенно в тех случаях, когда для подтверждения диагноза не может быть использована биопсия лимфатического узла.

Если в отношении изменения красной крови при лимфогранулематозе нет больших разногласий, то в отношении изменения количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы нет единого мнения, что обусловлено, очевидно, не только более тщательным изучением системы крови в настоящее время, но также и некоторыми особенностями течения заболевания, о чем будет сказано ниже.

А. В. Бондырев (1927) считает, что нет картины крови, патогномоничной только для лимфогранулематоза. Д. Н. Яновский (1951) указывает, что картина крови при лимфогранулематозе разнообразна и зависит от распространения, стадии и локализации процесса и в большинстве случаев не соответствует приводимой в учебниках классической формуле с лейкоцитозом, лимфопенией, эозинофилией и моноцитозом. И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев (1955) считают лейкоцитоз наиболее характерным признаком изменения крови при лимфогранулематозе.

При лимфогранулематозе отмечается ускорение реакции оседания эритроцитов и развитие анемии. Анемия развивается, как правило, в далеко зашедших стадиях заболевания и по своей природе в большинстве случаев бывает гипорегенераторной, хотя в некоторых случаях она может иметь гемолитический характер.

Развитие гипохромной анемии большинство исследователей объясняют патологическим влиянием увеличенной селезенки или же вовлечением в патологический процесс ретроперитонеальных лимфатических узлов. А. Е. Левин и И. М. Белова (1955) основной причиной анемии считают токсическое подавление и истощение эритропоэтической функции костного мозга.

Качественное изменение эритроцитов характеризуется появлением анизо- и пойкилоцитоза.

У наших больных в I стадии заболевания РОЭ была нормальной у 12 из 43, у остальных — ускоренной, так же, как у всех больных II и III стадии заболевания.

Уровень гемоглобина в начальной стадии заболевания у 39 больных из 43 находился в пределах нормальных цифр и только у 2 больных процент гемоглобина был меньше 60.

Во II стадии заболевания количество лиц с уровнем гемоглобина ниже 60% увеличилось до 11 (из 48), а в III стадии — до 42 человек (из 69), причем у 17 человек уровень гемоглобина доходил до очень низких цифр, а у 2 он составлял меньше 20%. Параллельно снижению гемоглобина снижалось и количество эритроцитов, поэтому развивающаяся анемия была нормо- или гипохромной.

Почти у всех больных II и III стадии заболевания отмечался анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия.

Из приведенных данных видно, что в основном анемия нарастает параллельно с развитием заболевания. В I стадии умеренная анемия обнаружена у 9 больных, во II стадии — у половины наблюдаемых больных, а в III стадии — у 58 больных из 69.

У некоторых больных III стадии заболевания анемия являлась ведущим симптомом, определяющим тяжесть состояния больного.

У 11 больных III стадии заболевания анемия не развивалась, эти больные погибли при достаточно высоких показателях гемоглобина и эритроцитов. Этот факт может найти свое объяснение в быстроте течения процесса, а также, очевидно, в том, что эритроидный росток костного мозга не является местом первичного поражения, а анемия развивается вследствие общей интоксикации и истощения организма.

Определение количества ретикулоцитов в периферической крови показало, что не во всех стадиях наблюдалась прямая зависимость между развитием анемии и увеличением количества ретикулоцитов. Так, если во II стадии заболевания развитие анемии сопровождалось увеличением процента ретикулоцитов, что свидетельствовало о компенсаторной реакции кроветворной ткани, то в III стадии такой закономерности не наблюдалось.

Анемия установлена у 58 больных, а повышение количества ретикулоцитов только у 17. Это указывает на угнетение кроветворной ткани болезненным процессом, а следовательно, на неполноценность компенсаторных механизмов. Несоответствие между уровнем развивающейся анемии и повышением количества ретикулоцитов является неблагоприятным прогностическим признаком.

Таким образом, из 160 наблюдаемых больных различной степени анемия обнаружена только у 91 человека. У 5 из них анемия имела гемолитический характер. О причине ее возникновения, так же как и возможных причинных лейкопении и тромбопении, будет сказано несколько ниже.

Многие исследователи (З. В. Манкин, 1938; И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев, 1955, и др.) указывают на тромбоцитоз как признак, свойственный лимфогранулематозу. Ими наблюдались случаи с повышением количества тромбоцитов до 600 000—900 000 в 1 мм³. З. В. Манкин подчеркивает, что количество тромбоцитов резко увеличивается в период обострения заболевания и уменьшается в период ремиссии. По нарастанию количества тромбоцитов, по мнению автора, можно судить о наступлении обострения заболевания. В отношении механизма происхождения гипертромбоцитоза существуют две точки зрения. Одни авторы объясняют его усилением мегакариотарной активности костного мозга, а другие — множественным тромбоцитозом всех пораженных лимфогранулематозом лимфатических узлов.

У наблюдавшихся больных повышение тромбоцитов выше нормальных цифр в I стадии обнаружено у 16 человек из 43, во II — у 8 из 48 и в III — у 17 из 69. Повышение количества тромбоцитов, таким образом, наблюдалось только у 25% больных.

Большинство исследователей указывает, что лимфогранулематозу свойствен лейкоцитоз. Однако в течение заболевания количество лейкоцитов подвергается значительному колебанию. З. В. Манкин только у 38 больных из 228 наблюдал повышение количества лейкоцитов свыше 11 000. И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев указывали на наличие лейкоцитоза при обострении и генерализации процесса. Margini и соавт. (1953) наблюдали умеренный лейкоцитоз в начальной стадии лимфогранулематоза. При прогрессировании заболевания отмечается уменьшение количества лейкоцитов вплоть до развития лейкопении. Лейкопения особенно характерна для селезеночной (И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев, 1955) и абдоминальной формы лимфогранулематоза (З. В. Манкин, 1938; Д. Н. Яновский, 1951).

В качестве наиболее вероятной причины развивающейся лейкопении в далеко зашедших стадиях заболевания большинство авторов указывают на генерализацию процессов.

Мы наблюдали у 70 больных (43,7%) нормальное количество лейкоцитов, у 20 (12,6%) — лейкопению и у 70 (43,7%) — лейкоцитоз. Свыше 11 000 лейкоцитов отмечалось у 43 человек (26,8%), причем из них I стадия заболевания была у 14 человек, II — у 12 и III — у 17.

Если в I стадии лейкоцитоз наблюдался примерно у половины больных, то по мере прогрессирования заболевания наблюдалась тенденция к уменьшению количества лейкоцитов вплоть до развития резко выраженной лейкопении. Так, у 2 больных количество лейкоцитов было меньше тысячи.

Лейкоцитарная формула характеризуется нейтрофилезом со сдвигом влево и лимфопенией. Нейтрофилез со сдвигом

влево является наиболее постоянным признаком изменения крови при лимфогранулематозе, причем этот признак остается независимо от изменения количества лейкоцитов (З. В. Манкин, 1938; И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев, 1955; Margini и соавт., 1953; В. К. Поленко, 1957; Е. И. Теплова, 1950, и др.). При обострении процесса сдвиг формулы влево увеличивается, что может служить критерием наступления обострения, равно как и уменьшение сдвига влево свидетельствует о наступлении ремиссии.

Из наблюдавшихся нами больных повышение количества сегментоядерных нейтрофилов наблюдалось у 55 (34,2%).

Если рассматривать изменение количества сегментоядерных нейтрофилов по отдельным стадиям заболевания, то заметной разницы не выявляется, однако намечается тенденция к уменьшению числа случаев с повышенным их количеством и увеличением количества больных с нейтропенией, по мере прогрессирования процесса.

У значительного числа больных наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево, что выражалось в увеличении процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов, появлении мета- и миелоцитов. Повышение палочкоядерных нейтрофилов от 5 до 10 % было у 64 больных (40,0%), от 11 до 15% — у 56 больных (35,0%) и свыше — 15% — у 8 больных (5,0%). Таким образом, увеличение процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов наблюдалось у 128 больных (80,0%). При прогрессировании заболевания нарастала степень палочкоядерного сдвига.

Юные нейтрофилы были обнаружены у 55 больных (34,3%), причем до 1% — у 22 больных, до 4% — у 31 и свыше 4% — у 2. Из них у 37 была III степень заболевания; миелоциты нейтрофильные — у 16 больных (10,0%), причем у 9 из них была III стадия заболевания. Количество миелоцитов не превышало 1%.

При подсчете процентного содержания лимфоцитов оказалось, что лимфопения наблюдалась у 131 больного (82,0%), а при абсолютном исчислении лимфоцитов — у 100 больных (62,5%). Следовательно, у 31 человека лимфопения была относительной.

В I стадии заболевания лимфоцитов меньше 1000 в 1 мм^3 было у 7 больных из 43, во II — у 24 из 48, а в III — у 49 из 69 человек.

Процентное содержание лимфоцитов значительно снижено (до 15%) было в I стадии у 15 больных из 43, во II — у 29 из 48 и в III — у 48 из 69.

Таким образом, из приведенных данных видно, что расхождение между процентным и абсолютным содержанием лимфоцитов в основном падает на первую стадию заболевания, когда

количество лейкоцитов еще достаточно велико. В начале заболевания лимфопения может иметь относительный характер, а затем она становится абсолютной. Следовательно, лимфопению можно считать также характерным признаком изменения крови при лимфогранулематозе.

Эозинофилия является характерной особенностью крови больных лимфогранулематозом (З. В. Манкин, И. А. Кассирский, Е. И. Теплова, В. К. Поленко и др.). И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев эозинофилию наблюдали у $\frac{2}{3}$ больных, В. К. Поленко — в 25% случаев. Процент эозинофилов при эозинофилии обычно достигает 8—10, однако имеются единичные наблюдения, где количество эозинофилов составляло 60% (Д. Н. Яновский), 87% (З. В. Манкин). У наших больных увеличение количества эозинофилов было лишь у 33 больных (21%), у 22 (13,5%) они вовсе не обнаруживались, а у 105 не превышали нормальных цифр.

Принято считать, что лимфогранулематозу свойственно повышение количества моноцитов. По данным З. В. Манкина, у большинства больных количество моноцитов составляло 12—15%. Наиболее высокий моноцитоз описан Ziegler (1911). Он наблюдал случай лимфогранулематоза, где количество моноцитов достигало 35,7%. И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев (1955) указывают, что происхождение моноцитов гистогенное. Повышение количества моноцитов при этом заболевании является благоприятным прогностическим признаком.

Выраженный моноцитоз нами наблюдался лишь у 40 больных, что составляет 25,0%, причем среди больных с III стадией заболевания количество лиц с выраженным моноцитозом несколько меньше, чем среди больных с I и II стадиями.

Для полноты картины лейкоцитарной формулы следует отметить, что почти в $\frac{1}{3}$ случаев обнаруживались клетки Тюрка. Количество их было невелико — не превышало 1—3% и у 1 больного — 8%.

При сравнении полученных данных об изменении количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы с данными литературы видно, что картина крови при лимфогранулематозе зависит от степени генерализации, стадии и локализации процесса и не вполне соответствует ранее принятой классической формуле. Так, лейкоцитов больше 11 000 у наших больных отмечалось только у 43 человек (26,8%). Следовательно, лейкоцитоз не может считаться наиболее характерным признаком изменения крови у больных лимфогранулематозом.

Отмечается определенная закономерность, выражающаяся в уменьшении количества лейкоцитов в связи с прогрессированием заболевания. Это может зависеть не только от тяжести заболевания, но отчасти и от применяемой терапии, оказывающей сильный лейкопенический эффект.

У наблюдавшихся нами больных повышение количества эозинофилов обнаружено только у 33 больных (21,0%). Таким образом, эозинофилия является далеко не постоянным признаком лимфогранулематоза, так же, как и моноцитоз. Наши данные несколько расходятся с данными З. В. Манкина, который только в 10 случаях наблюдал процент эозинофилов ниже нормы. У 13,5% наших больных эозинофилов вовсе не было обнаружено, а у 66,0% количество эозинофилов не превышало нормальных цифр.

Для лимфогранулематоза следует признать характерным нейтрофилез со сдвигом формулы влево.

Изменения костного мозга. Большинство исследователей (И. А. Кассирский, 1955; Д. Н. Яновский, 1951; Limarzi и соавт., 1949; Margini и соавт., 1953; В. К. Поленко, 1955, и др.) считают, что изменения костного мозга не являются патогномоничными для лимфогранулематоза. В костном мозгу отмечается сдвиг влево, повышение количества эозинофилов.

Margini считает, что картина костного мозга напоминает картину изменений при токсических или токсико-воспалительных процессах, к которым он и относит лимфогранулематоз.

Limarzi подчеркивает, что наблюдаемая эозинофилия в костном мозге не связана с таковой в периферической крови.

Д. Н. Яновский указывает на повышение клеток ретикуло-эндотелиальной системы и плазматических клеток.

Клетки Березовского — Штернберга в пунктатах грудины обнаруживаются очень редко. Однако Varadi (1955) обнаружил клетки Березовского — Штернберга в пунктате грудины у 4 из 6 больных.

В. К. Поленко (1955) считает, что в костном мозге больных лимфогранулематозом всегда можно найти клетки Березовского — Штернберга. И. А. Кассирский подчеркивает трудность в распознавании мегакариобластов и клеток Березовского — Штернберга.

Нами произведено исследование пунктата грудины у 80 больных, из них с I стадией заболевания было 27 человек, с II — 28 и с III — 25 человек. У преобладающего числа больных костный мозг добывался легко, был сочным и богат клеточными элементами, лишь у 6 человек пунктат грудины был скудным и не содержал костномозговых элементов.

Следует отметить, что 5 из этих больных страдали медиастинальной формой лимфогранулематоза и подвергались облучению рентгеновыми лучами, что могло явиться причиной обеднения грудины костномозговыми элементами.

Определение количества миелокарицитов показало, что у 60 больных их количество было нормальным, у 13 несколько превышало нормальные цифры, а у 7 больных — резко сниженным. Сопоставляя количество ядерных элементов по стадиям

заболевания, можно отметить, что с прогрессированием заболевания уменьшается число больных с повышенным количеством миелокариоцитов и увеличивается число больных с низким их содержанием.

Так, с I стадией заболевания не было ни одного больного с содержанием миелоцитов ниже 50 000, с II был 1 такой больной, а с III — 6. Количество ядерных элементов отражает состояние регенераторных процессов в костном мозге.

Приведенные выше результаты исследования периферической крови показывают, что в поздних стадиях заболевания нарастает число больных с анемией, лейкопенией и тромбопенией. Снижение регенераторных возможностей костного мозга является, очевидно, одной из возможных причин развивающихся цитопений.

О состоянии регенераторных процессов, в частности эритроидного ряда, можно судить по количеству ретикулоцитов в пунктате грудины.

С I стадией заболевания не было больных, у которых ретикулоцитов в пунктате было меньше 1%. С II и III стадиями больных было 14 (17,5%). Такое же общее число больных и с повышенным содержанием ретикулоцитов, но ко II и III стадии относится только 8 человек (10%). У 6 человек III стадии заболевания количество ретикулоцитов было от 2 до 4%, что могло, казалось бы, отражать хорошие регенераторные способности эритроидного ряда. Но на самом деле у этих больных было резко понижено количество миелокариоцитов и поэтому этот относительно высокий ретикулоцитоз не мог восполнить нарастающего малокровия вследствие общего угнетения костного мозга.

При подсчете мегакариоцитов оказалось, что у больных I стадии заболевания нормальное их количество обнаружено у 15 человек и повышенное — у 12 из 27, во II стадии повышенное — у 5 больных, в III — у 11 из 25, но наряду с этим у 2 больных с III стадией мегакариоциты в мазке пунктата грудины обнаружены не были.

Наряду с подсчетом процентного содержания отдельных элементов костного мозга, произведено вычисление индекса созревания нейтрофилов и парциальные лейкограммы и эритрограммы для более полного представления о ходе созревания элементов нейтрофильного ряда и эритроидных клеток (табл. 4).

Из приведенной таблицы видно, что только у 23 (28,8%) больных индекс созревания нейтрофилов был меньше единицы, а у остальных 57 (71,2%) он был выше единицы, причем если сравнивать средние показатели индекса созревания в различных стадиях заболевания, то во II и III стадиях он несколько выше, чем в I. Повышение индекса созревания нейтрофилов

указывает на преобладание в костном мозге молодых форм нейтрофильного ряда над зрелыми (палочкоядерными и сегментоядерными нейтрофилами). Причем при прогрессировании заболевания указанные нарушения не только не уменьшались, а, наоборот, несколько нарастали.

Т А Б Л И Ц А 4

Индекс созревания нейтрофилов больных лимфогранулематозом в зависимости от стадии заболевания

Стадии заболевания	Число больных с индексом нейтрофилов в %					Всего больных
	от 0,4 до 0,6	от 0,6 до 1,0	от 1,0 до 2,0	от 2,0 до 4,0	средние данные	
I	—	6	16	5	1,19	27
II	3	7	12	6	1,41	28
III	1	6	14	4	1,40	25

В созревании клеток нейтрофильного ряда у больных лимфогранулематозом имеется определенная закономерность, заключающаяся в сдвиге лейкограммы влево за счет увеличения промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов и уменьшения зрелых форм — палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Причем основные изменения выявляются уже в I стадии заболевания и остаются до конца заболевания. К моменту развития кахектической стадии в костном мозге намечается тенденция к еще большей задержке созревания зрелых форм нейтрофильного ряда и увеличения количества молодых клеток.

Кроме изменения в соотношении клеток нейтрофильного ряда, наблюдалось изменение количества клеток эозинофильного ряда, в основном за счет увеличения процентного содержания эозинофильных миелоцитов. Их увеличение наблюдалось у 43,6% обследуемых больных, количество эозинофильных миелоцитов колебалось у них от 2,0 до 4,6%.

Значительному изменению у больных лимфогранулематозом подвергается также и эритроидный росток. Последнее выражалось как в изменении количественного состава, так и нарушении хода созревания эритроидных клеток (табл. 5). Из таблицы видно, что у 6 больных (7,5%) наблюдалось резкое уменьшение эритроидных клеток, причем у 3 из них была III стадия заболевания. Наряду с этим у 3 больных отмечалось резкое повышение процентного содержания эритроидных клеток, свыше 40%. Однако такое раздражение эритроидного ростка у этих больных не могло компенсировать анемию вследствие резкого уменьшения общего количества миелокариоцитов.

Изменения эритроидного ряда наступали в поздних стадиях заболевания, что и обуславливало развитие анемии в эти периоды течения патологического процесса.

Процентное содержание эритроидных клеток в пунктате грудины больных лимфогранулематозом в зависимости от стадии заболевания

Содержание эритробластов в пунктате грудины в %	Всего больных	Из них		
		I стадии	II стадии	III стадии
От 5 до 10	6	1	2	3
» 10 » 15	12	3	7	2
» 15 » 25	38	17	11	10
» 25 » 40	21	6	7	8
» 40 » 45	3	—	1	2

Изменения эритроидного ростка костного мозга у больных лимфогранулематозом в основном заключаются в усилении процессов пролиферации и задержки созревания нормобластов на стадии базофильного нормобласта.

По мере прогрессирования заболевания выявляется отчетливая тенденция к уменьшению процессов пролиферации и усилению степени задержки созревания на стадии базофильного нормобласта.

Заканчивая изложение изменений костного мозга у больных лимфогранулематозом, следует отметить изменение количества ретикулярных и плазматических клеток, что также свойственно этому заболеванию.

Увеличение клеток ретикулоэндотелия обнаружено у 14 человек (17,5%), степень увеличения была небольшой. Количество ретикулоэндотелиальных клеток у этой группы больных колебалось от 2,5 до 5%. Какой-либо зависимости от стадии заболевания установить не удалось.

Увеличение количества плазматических клеток наблюдалось у 47 больных (58,5%), причем у 15 человек (18,5%) оно было значительным. Отчетливой зависимости увеличения плазматических клеток от стадии заболевания не выявляется.

Следует отметить, что ни в одном случае в пунктате грудины нам не удалось обнаружить клеток Березовского—Штернберга, хотя в 2 случаях при аутопсии обнаружено поражение костного мозга лимфогранулематозом.

Из приведенных выше данных явствует, что наиболее характерным изменением костного мозга у больных лимфогранулематозом является сдвиг миелограммы влево, что выражалось в увеличении количества промиелоцитов, нейтрофильных миелоцитов и метамиелоцитов.

Наряду с этим отмечалось увеличение эозинофильных миелоцитов и плазматических клеток.

лимфатические узлы, расположенные в средостении, корнях легких или по ходу бронхов, в дальнейшем в процесс может вовлекаться паренхима легких и плевры. Однако не исключена возможность первичного поражения лимфатических узлов грудной клетки другой локализации и паренхимы легких. А. Пучковский (1936) и И. Н. Смирнова (1953) сообщили о первичной локализации лимфогранулематозного процесса в небных миндалинах, В. И. Попеленская (1954) и Р. Л. Шифринович (1951) — о поражении глоточных миндалин, М. А. Митрофанова и Т. А. Четчуева (1958) — о вовлечении в процесс гортани, а М. А. Квят (1949), Р. Г. Шик и А. Р. Таргулян (1957) — о поражении трахеи, бронха и легких. А. З. Рубинович (1957) описал случай поражения легочной ткани без вовлечения в процесс медиастинальных, периферических лимфатических узлов и селезенки, тогда как Л. В. Фунштейн (1947), наблюдая поражение легочной ткани у 97 больных, почти всегда находил поражение узлов средостения. Однако он также не отрицает возможности первичного поражения легочной ткани.

Частота поражения легочной ткани, по литературным данным, представлена в табл. 6.

ТАБЛИЦА 6

Частота поражения легочной ткани
(по литературным данным)

Авторы	Всего наблюдаемых больных	Из них с поражением легочной ткани	Процент к общему числу больных
Фунштейн Л. В.	318	97	30,5
Абрамович Ф. М., Левин Я. Ф., Базлов Е. А.	273	45	16,5
Бялик В. Л. и Ерусалимский Л. М.	60	14	23,3
Волков С. И.	79	—	28,5
Lamaqne и соавт.	246	27	11
			(по материалам секции)

В отношении частоты поражения медиастинальных узлов имеются данные З. В. Манкина, который наблюдал их поражение в 45 случаях из 228, и данные Hoster и Dretman, которые наблюдали поражение средостения в 50% случаев. Клинические проявления будут зависеть от места возникновения процесса, отношения увеличенных узлов к соседним тканям и органам и степени интоксикации. Больных беспокоит кашель, чаще сухой или с небольшим количеством слизистой мокроты, чувство тяжести и боли в груди, повышение температуры, потливость. При резком увеличении узлов средостения появляются

признаки сдавления системы верхней полой вены, а при скоплении экссудата в плевральных полостях — одышка. Поражение органов дыхания является плохим прогностическим признаком. Л. В. Фунштейн (1947) на основании большого клинического опыта справедливо замечает, что одышка, кашель, кровохарканье, характер мокроты, изменение дыхательных шумов имеют ограниченное диагностическое значение в распознавании лимфогранулематоза легких. Главное место принадлежит рентгеновскому исследованию.

Диагностика лимфогранулематоза легких возможна путем дифференцировки от сходных заболеваний на основании совокупности результатов общеклинического наблюдения, лабораторных исследований и исследований рентгеновыми лучами. Гистогенез доказывает воспалительную природу и первично-экссудативное начало лимфогранулематоза легких (Л. В. Фунштейн, 1947; А. З. Рубинович, 1957).

Ф. М. Абрамович, Я. Ф. Левин и Е. А. Базлов (1934) предложили следующую классификацию поражения легких при лимфогранулематозе:

- | | |
|------------------------------|--|
| 1. Медиастинальная форма: | 3. Формы поражения легочной паренхимы: |
| а) без прорастания в легкие; | а) мелкоочаговая; |
| б) с прорастанием в легкие. | б) среднеочаговая; |
| 2. Корневая форма: | в) крупноочаговая; |
| а) без прорастания в легкие; | г) опухолеподобная. |
| б) с прорастанием в легкие. | |

Корневая форма авторами наблюдалась в 24 случаях из 45. При рентгеновском исследовании контуры тени при сохранении капсулы — четкие, полициклические, а при прорыве ее — границы опухоли с легочной тканью смазываются. Поэтому трудно решить вопрос об истинном характере опухоли, так как становится невозможным отличить ее от злокачественной опухоли.

В. Л. Бялик и Л. М. Ерусалимский (1948) на 60 вскрытий погибших от лимфогранулематоза поражение легких наблюдали в 14 случаях. На основании патологоанатомической картины авторы выделяют три формы поражения легких лимфогранулематозом:

1. Очаговая форма — мелко- и крупнофокусная, характеризующаяся образованием изолированных узлов, очерченных, напоминающих метастатические узлы.

2. Массивный (лобарный) лимфогранулематоз легких в виде сплошного опухолевидного поражения, являющегося чаще продолжением медиастинально-железистого процесса.

3. Распространенный лимфангит, напоминающий раковый «лимфангит» легкого. По мнению авторов, поражение легких

проявляется не только продуктивным процессом, но и экссудативным — лимфогранулематозная пневмония.

На возможность образования каверн при лимфогранулематозе указывают Л. В. Фунштейн (1938), Dickson, Smithman (1952), Efskind, Wexels (1952) и др.

Betoulie и соавт. (1952) указывают, что лимфогранулематоз всегда сопровождается очагами воспаления и фиброза, и подчеркивают трудность диагностики, особенно при первичном поражении легких.

Изучению характера поражения легких при лимфогранулематозе посвящены работы Lamarque и сотр. (1953), Rottino и Hoffman (1952), Bertoni и Toiari (1955). А. Е. Успенский (1958), характеризуя поражение легких при лимфогранулематозе, выделяет еще фибринозно-экссудативные пневмонии.

Т. Т. Глухенький и Б. М. Галибей (1957) из 167 больных лимфогранулематозом экссудативный плеврит наблюдали у 48 (28,8%), и при 94 вскрытиях в 40 случаях отметили воспалительные изменения плевры. Клетки Березовского — Штернберга в экссудате находили очень редко. Авторы высказывают предположение, что плеврит при лимфогранулематозе носит аллергический характер. З. В. Манкин одной из важнейших особенностей экссудативного плеврита при этом заболевании считает быстрое накопление экссудата после произведенной пункции, неэффективность применяемой терапии. В тех случаях, когда сдавливается грудной проток или его прорастает лимфогранулематозная ткань, экссудат становится хилезным.

Из 160 наблюдаемых нами больных поражение органов дыхания и средостения наблюдалось у 75 (46,0%), из них поражение легочной ткани обнаружено у 18 человек, плевры — у 11, узлов средостения — у 28 и одновременное увеличение узлов средостения и корня легких — у 52, причем одностороннее поражение было у 24 больных и двухстороннее — у 33.

Выше уже отмечалось, что первичномедиастинальная форма наблюдалась у 18 больных (у 8 — односторонняя форма и у 10 — двусторонняя).

Первичнолегочной формы и первичного поражения плевры у наших больных не было.

Наибольшие трудности в диагностическом отношении представляют первичные поражения узлов средостения или корня легкого, так как в этих случаях клиническое предположение невозможно подкрепить данными биопсии из-за отсутствия увеличенных периферических лимфатических узлов. Длительное время течение первичномедиастинальной формы бывает бессимптомным. Поэтому диагностика этой формы заболевания нередко бывает поздней.

Жалобы больных сводятся к наличию кашля, чаще сухого, слабости, повышения температуры, чувства сдавления и боли

в груди. Из этого видно, что жалобы больного носят общий характер и могут указывать лишь на поражение органов грудной клетки. Данные физикального исследования грудной клетки большей частью бывают скудными.

Значительную помощь в этих случаях может оказать рентгенологическое исследование грудной клетки, при котором выявляются увеличенные лимфатические узлы средостения или корня легкого с одной или обеих сторон. Но увеличение лимфатических узлов корня легкого или средостения может указывать не только на лимфогранулематоз. Это может быть туберкулезный лимфаденит, лимфосаркома, рак легкого (медиастинальная его форма), сосудистые опухоли, кисты средостения. Можно полностью согласиться с мнением Б. Л. Лукьянченко (1955), что существовавшее ранее представление о лимфогранулематозе как двустороннем симметричном процессе с расширением срединной тени и наличием четких поликлинических контуров не находит своего подтверждения. Эта картина более свойственна лимфосаркоме. При лимфогранулематозе наблюдаются односторонние и асимметричные поражения. Контур тени увеличенных узлов бывает четкими до тех пор, пока сохранена капсула. При нарушении целостности капсулы четкость контуров стирается и тогда по рентгенологическим данным очень трудно отличить лимфогранулематоз от злокачественной опухоли. В подобных случаях следует учитывать общеклинические данные — характер температурной кривой, изменения картины крови, наличие потов, кожного зуда. Однако в начальной стадии заболевания эти признаки могут отсутствовать, и дифференциальная диагностика в таких случаях весьма затруднительна. В подтверждение вышесказанного можно привести наблюдения над 5 больными. История их заболевания примерно одинакова. У них при врачебном осмотре и последующем рентгенологическом обследовании сначала амбулаторно, а затем в высококвалифицированных хирургических клиниках был установлен диагноз опухоли легкого или средостения. Все эти больные были подвергнуты торакотомии, при которой диагноз рака легкого подтвержден не был, а были обнаружены увеличенные лимфатические узлы, при биопсии которых установлен лимфогранулематоз. У 1 больной макроскопически вид удаленной опухоли не вызывал сомнения в отношении раковой природы заболевания, однако при гистологическом исследовании у нее оказался лимфогранулематоз.

В качестве примера приводим выписку из истории болезни одной из этих больных.

Больная К., 35 лет, поступила в клинику 16/ХП 1957 г. с жалобами на постоянные ноющие боли за грудиной, которые появились за 4 месяца до поступления и стали постепенно усиливаться. Ранее ничем не болела. Объективно: рост — 160 см, вес — 74 кг. Правильного телосложения. Перифериче-

ские лимфатические узлы не пальпируются. Пульс — 74 удара в минуту, ритмичный. Границы сердца в норме. Тоны ясные. АД — 120/70 мм рт. ст. Перкуторный звук над легкими не изменен. Нижние границы легких в норме. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не пальпируются. Температура нормальная.

Анализ крови: РОЭ 14 мм, Hb — 76%, эр. 3 800 000, л. 7100, э. 1%, лимф. 31%, мон. 3%, п. н. 4,5%, с. н. 60,5%. Моча и кал без изменений.

Рентгенография грудной клетки: справа от II до IV ребра определяется интенсивное затемнение, контуры его четкие, но неровные и располагаются у передней грудной стенки. На остальном протяжении легочные поля без видимых изменений. Сердце и аорта в пределах нормы. На кимограмме на глубине 15 и 17 см определялось вышеописанное затемнение в правом легочном поле. Затемнение имело четкие, но не ровные контуры и было тесно связано со средостением. Заключение — опухоль средостения.

Больной произведена торакотомия с целью удаления опухоли. При операции: справа в переднем средостении обнаружена бугристая опухоль, лежащая на сердце, прорастающая перикард и спаянная с краем легкого. Опухоль иссечена в пределах здоровых тканей и удалена.

Гистологическое исследование: исследованный участок ткани состоит из рубцовой ткани и участков грануляционной ткани с полиморфным клеточным составом, встречаются эозинофилы, сегментоядерные лейкоциты и гигантские клетки Березовского — Штернберга. Диагноз — лимфогранулематоз.

Послеоперационное течение без осложнений. Больная находилась под наблюдением. Ремиссия продолжалась 2 года 4 месяца.

Таким образом, в данном случае имела место медиастинальная форма лимфогранулематоза, процесс односторонний с нарушением целостности капсулы и с прорастанием в перикард и легкие, при отсутствии общих явлений и изменений со стороны крови. Это послужило причиной ошибки в диагностике.

Приведенный случай лишней раз подчеркивает трудность диагностики этой формы лимфогранулематоза в начальный период.

При двустороннем процессе в качестве дифференциально-диагностического признака может быть использована чувствительность к рентгеновскому облучению. Наиболее чувствительна лимфосаркома, затем лимфогранулематоз и менее чувствителен рак легкого.

Подводя итоги вышесказанному, следует подчеркнуть, что нет патогномичного симптома для начальной стадии медиастинальной формы лимфогранулематоза. Необходимо учитывать целый ряд симптомов: температурную реакцию и характер температурной кривой, изменения картины крови, наличие кожного зуда, данные рентгенологического исследования грудной клетки, эффективность применяемой терапии.

Поражение легких и плевры у наших больных наступало в стадии генерализации процесса и значительно ухудшало прогноз заболевания.

У всех этих больных отмечались увеличенные периферические лимфатические узлы и узлы корня легких. Диагноз был установлен на основании клинического течения и подтвержден биопсией. Лимфогранулематозный характер поражения легких был подтвержден при аутопсии.

При характеристике поражения легочной ткани мы придерживались классификации, предложенной В. Л. Бяликом и Л. М. Ерусалимским (1948). Однако и в эту классификацию нельзя полностью вместить все многообразие легочной ткани. Так, из 18 больных с поражением легких очаговые формы, мелко- и крупнофокусные, наблюдались у 5 больных, причем следует отметить, что только у 3 они были четко очерчены, как это указывается в классификации В. Л. Бялика и Л. М. Ерусалимского, у остальных 2 человек такой четкости не было, наоборот, края фокусов были размыты.

Массивный гранулематоз легких в виде сплошного опухолевидного поражения, являющегося чаще продолжением медиастинально-железистого процесса, отмечен в 11 случаях. Эта форма лимфогранулематоза у 3 наших больных сопровождалась сдавлением бронха и ателектаза легочной ткани, а у 1 — образованием полости. Поэтому для полноты характеристики этой формы поражения легочной ткани следует указать на наличие или отсутствие ателектаза или полости, так как эти осложнения еще более ухудшат прогноз заболевания.

И, наконец, один случай поражения легочной ткани лимфогранулематозом можно отнести к форме, которую авторы классификации называют распространенным лимфангитом. При рентгенологическом обследовании у больного было обнаружено разрастание тяжистой ткани в средних поясах с обеих сторон, идущей к корню легких. Это оказалось разрастанием фибронолимфоидной ткани.

Поражение плевры наблюдалось у 11 человек, у 3 были обнаружены плевральные наслоения, у 6 — экссудативный плеврит (у 5 из них — односторонний и у 1 — двусторонний); поражение плевры в виде высыпания лимфогранулематозных узелков (обнаруженных при аутопсии) наблюдалось в 5 случаях.

Следует отметить, что мы ни разу не наблюдали развития экссудативного плеврита в начальных стадиях заболевания. Как правило, выпотной плеврит у больных лимфогранулематозом развивался в кахектической стадии. Лишь у 1 больной во II стадии заболевания наблюдался хилезный плеврит, обусловленный сдавлением увеличенными лимфоузлами грудного протока.

Поражение желудочно-кишечного тракта. Наряду с поражением других органов и тканей, лимфогранулематоз поражает также и желудочно-кишечный тракт. Впервые описание изолированного поражения кишечника дал Schlagenhauser (1913), А. Н. Бузни (1934) при 70 вскрытиях погибших от лимфогранулематоза поражение желудочно-кишечного тракта видела в 31 случае (44,2%). Она выделяет следующие формы поражения: 1) пролиферативные с разрастанием бластоматозного типа, 2) с преобладанием деструктивных процес-

сов — некроз и изъязвление, 3) с преобладанием явлений рубцевания, 4) с атипичным разрастанием эпителия.

Возникает сомнение в целесообразности такого деления на различные формы. Сопоставляя эти формы с патогистологической картиной лимфатического узла при лимфогранулематозе, можно отметить их идентичность, ибо все зависит от стадии развития процесса — вначале преобладает пролиферативный процесс, в дальнейшем — рубцевание или некроз. Следует полагать, что это не какие-то особые формы лимфогранулематоза кишечника, а, очевидно, стадии единого процесса с локализацией в данном случае в лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта.

Лимфогранулематозные поражения встречаются на различных участках желудочно-кишечного тракта, что объясняется, очевидно, обилием лимфатической ткани по ходу пищеварительного тракта.

Большинство авторов считают, что не существует патогномичных симптомов, которые бы указывали на лимфогранулематоз желудка. Особенно затруднительна диагностика в случае первичного и изолированного поражения желудка (Herzig и соавт., 1955; Morris, 1952). В таких случаях почти всегда ставится диагноз опухоли желудка и лишь на операционном столе при биопсии устанавливается истинный характер заболевания (А. П. Богословский, 1957; Ю. С. Козачук, 1956; Casiello и соавт., 1956, и др.).

Поражение желудочно-кишечного тракта является тяжелым прогностическим признаком. Так, из 7 наблюдавшихся нами больных лимфогранулематозом желудочно-кишечного тракта у 5 была быстротекущая форма заболевания, причем только у 1 больного поражение желудочно-кишечного тракта можно считать первичным, а у остальных эти изменения появились в процессе заболевания. У некоторых больных поражение кишечника являлось случайной находкой при аутопсии.

Лимфогранулематоз желудка наблюдался у 2 больных, тонкого кишечника — у 4, толстого — у 1 и поджелудочной железы — у 3 больных, причем поражение поджелудочной железы было случайной находкой, обнаруженной при вскрытии. Никакими симптомами при жизни вовлечение в процесс поджелудочной железы не проявлялось.

Поражение желудка у 1 больного было обнаружено случайно. Больной жаловался на общую слабость, повышение температуры, боль в правой подвздошной области. Температура была волнообразной. Во время одного из повышений температуры резко усилились боли в правой подвздошной области. В связи с подозрением на острый аппендицит больной был подвергнут оперативному вмешательству. При операции аппендикс оказался неизменным, а обнаружены увеличенные лимфатические узлы, при биопсии которых установлен лимфогранулематоз. При последующей рентгеноскопии желудка обнаружено наличие инфильтрирующего тумора в средней трети тела

желудка по большой кривизне. Однако субъективно это ничем не проявлялось.

У второго больного обнаружено поражение слизистой желудка и кишечника в виде множественных эрозий. Очевидно, эти изменения появились в последние дни жизни и послужили непосредственной причиной смерти, так как погиб больной от обильного желудочного кровотечения.

Поражение тонкого кишечника у одной больной появилось в виде перфорации, симулировавшей острый аппендицит.

Больная находилась на излечении в клинике по поводу генерализованной формы лимфогранулематоза. Внезапно появились острые боли в правой подвздошной области. Был заподозрен острый аппендицит. При ревизии брюшной полости отросток оказался не измененным. Примерно в 1 м от илеоцекального угла было обнаружено перфорационное отверстие диаметром 3×4 мм. В толще отверстия прощупывался инфильтрат $2,5 \times 4$ мм. Была произведена резекция этого участка тонкой кишки. При гистологическом исследовании обнаружена полиморфноклеточная грануляционная ткань с преобладанием в ней макрофагов, в отдельных участках большое количество эозинофилов с наличием единичных клеток Березовского—Щтернберга. Послеоперационное течение гладкое.

У 2 больных имело место поражение мезентериальных лимфатических узлов, причем эти узлы были спаяны в единый конгломерат с некрозом в центре. Массивный конгломерат узлов являлся причиной развития частичной кишечной непроходимости.

— Из изложенного следует, что при лимфогранулематозе желудочно-кишечный тракт может быть пораженным на всем своем протяжении. Характер поражения может быть различным: увеличенные мезентериальные лимфатические узлы, инфильтрация стенки различных отделов желудочно-кишечного тракта, эрозия слизистой, перфорация, развитие кишечной непроходимости. Какой-либо определенной клинической картины лимфогранулематоза желудочно-кишечного тракта не существует. Истинная природа страдания, особенно при первичном поражении кишечника, устанавливается большей частью при биопсии.

— Поражение печени. Вовлечение в патологический процесс печени оказывает существенное влияние на течение и дальнейший исход лимфогранулематоза. З. В. Манкин (1938) отмечает, что печень, пораженная лимфогранулематозом, увеличена в размерах, капсула ее утолщена. На разрезе обнаруживаются беловато-желтые узелки различной величины, в отдельных случаях вокруг желчных путей — лимфогранулематозные инфильтраты.

✓ Foulon (1931) различает пять форм поражения печени при лимфогранулематозе: 1) лимфогранулематоз печеночной капсулы, 2) узловатая форма портального лимфогранулематоза, 3) инфильтрирующая форма портального лимфогранулематоза; 4) лимфогранулематозный портальный лимфангит и 5) диффузный лимфогранулематоз печени.

Т. С. Янковская (1955) находила понижение дезинтоксикационной функции печени в период обострения лимфогранулематоза. Е. И. Теплова (1950) у 19 больных из 21 обнаружила уменьшение содержания сахара в крови натощак и затяжную сахарную кривую.

У многих больных лимфогранулематозом в моче обнаруживается уробилин.

Hoster и Dretman (1948) отмечают поражение печени у 50—60% больных лимфогранулематозом, особенно в поздних стадиях заболевания. При этом микроскопических изменений в печени может и не быть. По их данным, у 3—8% больных наблюдается желтуха, обусловленная, очевидно, сдавлением внепеченочных желчных протоков лимфатическими узлами. В лихорадочный период авторы находили уменьшение процентного содержания альбуминов и увеличение глобулинов; определенных закономерностей в изменении количества холестерина обнаружено не было.

Н. З. Пирадашвили (1965) на основании изучения ряда ферментных систем (каталазы, пероксидазы, альдолазы и трансаминазы), резервной щелочности крови, белка и белковых фракций приходит к выводу, что в нарушении некоторых сторон обмена активную роль играют нарушения функции печени, ретикуло-гистиоцитарной системы и соединительной ткани.

Abbatucci и Beaty (1953), проанализировавшие 82 случая лимфогранулематоза, отмечают специфическое поражение печени в 44 из них. Клинически определялось увеличение печени на 2—4 см у 42%, больше 4 см у 21% больных. При значительной гепатомегалии специфическое поражение печени обнаружено в 86% случаев. Среди больных, у которых печень не была увеличена столь сильно, лимфогранулематозные очаги выявлены в 28%.

Значительный интерес представляет характер поражения печени и патогенез желтухи у больных лимфогранулематозом.

Abbatucci и соавт. считают, что желтуха у этих больных может быть обусловлена различными причинами, в том числе нередко вирусным гепатитом, повышенным гемолизом, токсикозом, химиотерапевтическими препаратами (эмбихин и др.), и изредка — амилоидозом печени. Наиболее часто желтуха являлась следствием специфического поражения печени. Автор наблюдал желтуху у 29 больных, из них у 19 — причиной ее был лимфогранулематоз. Патогенетический механизм в основном сводился к разрастанию специфических грануляций по ходу портальной системы и склерозированию лимфогранулематозных очагов. Желтуха, следовательно, по своей природе была механическая.

Наблюдая за течением желтухи у больных лимфогранулематозом, мы не могли считать ее только механической. По-

этому мы задались целью изучить характер поражения печени при лимфогранулематозе и по возможности выяснить патогенез желтухи.

Из наблюдавшихся нами 160 больных увеличение печени выявлено у 72 (45,0%), причем у больных лимфогранулематозом в I стадии заболевания увеличение печени не определялось. Из 72 больных с увеличенной печенью у 19 была II стадия и у 53 — III стадия заболевания. Таким образом, увеличение печени отмечается преимущественно при III стадии заболевания. Уробилин в моче обнаружен у 48 больных; из них у 7 была II стадия и у 41 — III стадия заболевания. Следует указать, что не всегда можно было отметить прямую зависимость между увеличением печени и наличием уробилина в моче.

Сахарная кривая у половины больных с увеличенной печенью не возвращалась через 2 часа к норме, что указывало на нарушение гликогенообразовательной функции печени. Особенно затянута была сахарная кривая у больных с выраженной желтухой.

При исследовании белков плазмы крови и белковых фракций, как правило, не обнаруживалось значительных отклонений от нормы. Лишь в стадии резкой кахексии количество белков снижалось ниже нормы. Соотношения между альбуминами и глобулинами нарушались в сторону увеличения содержания глобулинов.

Среди 54 умерших от лимфогранулематоза увеличение печени выявлено у 38, причем у 26 оно было значительным.

При вскрытии специфическое поражение печени обнаружено в 20 случаях (37,0%). Характер поражения сводился преимущественно к диффузному лимфогранулематозу печени и в некоторых случаях к увеличению портальных лимфатических узлов без нарушения оттока желчи. Среди остальных 18 больных увеличение печени было обусловлено ее жировой дистрофией у 7, гемосидерозом печени — у 7, недостаточностью кровообращения — у 3 и паренхиматозной дистрофией — у 1 больного.

Таким образом, увеличение печени у больных лимфогранулематозом не всегда указывало на ее специфическое поражение.

У 6 больных была резко выражена желтуха, причем у 5 больных была III стадия заболевания, а у одного — II стадия. Желтуха нарастала постепенно. Вначале появились диспептические явления — тошнота, рвота, анорексия, задержка стула. Температура носила интермитирующий характер, с большими колебаниями между утренним и вечерним показателями; отмечалась обильная потливость. Присоединение желтухи, резко ослабляя больных, значительно ускоряло исход заболевания. У всех больных была нарушена функция печени.

В табл. 7 приведены данные биохимического исследования крови у больных лимфогранулематозом с резко выраженной желтухой.

ТАБЛИЦА 7

Данные биохимического исследования крови у больных лимфогранулематозом с резко выраженной желтухой

Больные	Билирубин сыворотки крови (мг%)	Холестерин (мг%)	Белки плазмы крови (%)				Аминокислоты (мг%)	Наличие в моче	
			общий белок	альбумины	глобулины	фибриноген		уробилина	желчных пигментов
Б.	10,9	218	8,49	4,67	3,29	0,53	8	+	+
Ш.	3,44	507	8,81	5,31	2,89	0,61	8	+	+
Ж.	7,44	370	6,12	3,92	1,92	0,28	7,5	+	+
Г.	11,1	179	7,2	3,95	2,84	0,41	8	+	+
Г-на	2,4	358	6,77	3,49	2,51	0,77	8	+	+
Б-о	4,0	438	—	—	—	—	—	+	+

Как видно из таблицы, у всех больных был значительно повышен билирубин сыворотки крови (от 2,4 до 10,9 мг% по Ван-ден-Бергу). Обращает на себя внимание повышение холестерина крови, количество которого составляло у 5 больных от 218 до 507 мг%, а у 1 было в пределах нормы. Общее количество белков плазмы крови, как правило, не превышало норму. Лишь в стадии резкой кахексии нарушалось соотношение между альбуминами и глобулинами в сторону увеличения последних. У 2 больных было увеличено до 0,61—0,77% содержание фибриногена. Таким образом, указанные выше изменения говорили о резком нарушении функции печени, что характерно для паренхиматозного гепатита. Но повышение уровня холестерина крови в сочетании с прямой реакцией на билирубин, наблюдаемой у наших больных, более характерно для механической желтухи. Следовательно, развитие желтухи у этих больных обуславливалось не только поражением печени, но и нарушением оттока желчи. При вскрытии крупные желчные протоки во всех случаях оказались проходимыми. Отсюда можно заключить, что механическое препятствие оттоку желчи было вызвано сдавлением мелких печеночных ходов за счет склерозирования специфической грануляционной ткани, а также деструкцией печеночных балок. Паренхиматозное поражение печени в этих случаях являлось, очевидно, проявлением токсикоза, обусловленного лимфогранулематозом.

Таким образом, нарушение функции печени при лимфогранулематозе проявляется во II—III стадии заболевания. При этом появляется уробилин в моче, нарушается гликогенообразова-

тельная функция печени, и в некоторых случаях возникает желтуха.

Поражение печени при лимфогранулематозе может проявляться не только в виде образования специфических узлов или разрастания грануляций, но и в виде паренхиматозного гепатита. Присоединение желтухи отягощает прогноз.

Увеличение печени при лимфогранулематозе не всегда указывает на ее специфическое поражение.

Поражение селезенки. По частоте поражения селезенка стоит на втором месте после лимфатических узлов.

Lubarch (1918) наблюдал поражение селезенки в 80% случаев, на 50 случаев аутопсии только в 9 селезенка оказалась не пораженной. З. В. Манкин (1938) указывает, что, несмотря на такое частое поражение, увеличение селезенки бывает небольшим и поэтому клинически она обнаруживается редко. Селезенка бывает плотная, поверхность ее гладкая, иногда бугристая. На разрезе она имеет характерный вид: на фоне темно-красной пульпы разбросаны различной величины сероватобелые и беловато-желтые включения. В больших очагах можно обнаружить участки некроза, аналогичные тем, которые имеют место в лимфатических узлах.

Характерный внешний вид селезенки, пораженной лимфогранулематозом, послужил поводом для названия ее *Porphymilz* или *Bauerwurstmilz*.

В некоторых случаях лимфогранулематозные очаги могут закупоривать сосуды селезенки с образованием инфарктов.

Указанные выше поражения встречаются наиболее часто и характерны для вторичного вовлечения селезенки в патологический процесс.

В очень редких случаях лимфогранулематоз начинается с первичного поражения селезенки, тогда размеры селезенки значительно увеличиваются, а само заболевание принимает особый характер течения, что дало право выделить так называемую селезеночную форму лимфогранулематоза.

Эта форма заболевания характеризуется менее злокачественным течением и значительно большей продолжительностью жизни больных по сравнению с другими формами лимфогранулематоза. Встречаются случаи, когда процесс ограничивается одной селезенкой и длительное время не наступает генерализации.

Alslev (1956) описал случай селезеночной формы лимфогранулематоза у больного 52 лет, который был подвергнут оперативному вмешательству по поводу спленоомегалии, сопровождавшейся лейкопенией и анемией. При гистологическом исследовании установлен лимфогранулематоз. Больной находился под наблюдением 8 лет без признаков генерализации. Автор приводит этот случай как пример излечения вследствие раннего

удаления очага лимфогранулематоза и рекомендует чаще прибегать к оперативному удалению увеличенной селезенки.

З. В. Манкин (1938) указывает, что для селезеночной формы лимфогранулематоза характерно спонтанное колебание размеров селезенки. При повышении температуры селезенка увеличивается, а в период апирекции — уменьшается.

Картина крови при этой форме отличается от других форм лимфогранулематоза. Очень рано развивается лейкопения, количество лимфоцитов уменьшается незначительно, нейтрофилез умеренный. Нередко может быть выражена эозинофилия. Наблюдается развитие анемии. Продолжительность жизни больных селезеночной формой лимфогранулематоза составляет 5—6 лет и более.

Диагностика селезеночной формы лимфогранулематоза представляет значительные трудности, особенно в первое время, когда нет увеличения периферических лимфатических узлов. Возникает необходимость дифференциального диагноза с лейкозами, циррозом печени. Тщательный анализ клинических данных, исследования крови и костного мозга помогают в постановке диагноза.

Увеличение селезенки у наших больных отмечалось в 77 случаях (48,0%), причем частота выявления селезенки нарастала одновременно с прогрессированием заболевания. Так, в I стадии заболевания селезенка пальпировалась у 5 больных, во II — у 14 и в III — у 58 больных. Степень увеличения селезенки была незначительной, она выступала из-под реберного края на 1—3 см, была плотная и при пальпации у большинства больных чувствительна.

Из 54 аутопсий только в 4 случаях селезенка оказалась не пораженной лимфогранулематозом. Следовательно, процент поражения селезенки, обнаруженный при вскрытии, значительно больше, чем при клиническом исследовании. Это еще раз показывает, что степень увеличения селезенки небольшая и что незначительное ее увеличение в некоторых случаях не улавливается при клиническом исследовании.

Изолированного поражения селезенки у наших больных не наблюдалось.

Поражение костей. Поражение костей при лимфогранулематозе в преобладающем большинстве случаев бывает вторичным, вследствие перехода процесса с лимфатических узлов *per continuitatem* или гематогенным путем при генерализации процесса. Однако встречаются случаи и первичного поражения костей. Плоские кости поражаются чаще, чем трубчатые. З. В. Манкин (1938) объясняет это тем, что в трубчатых костях процесс может проникать через естественные щели в корковом слое. Длинные трубчатые кости более плотные и поэтому поражаются реже.

Чаще всего поражаются шейные позвонки, затем поясничные и нижние грудные. Поражаются позвонки внутри, межпозвоночное пространство остается непораженным, лишь несколько расширяется. Секвестров и натечных абсцессов при лимфогранулематозе не наблюдается.

При гематогенном поражении костей обращает на себя внимание множественность поражения, форма костей не изменяется, никогда не наблюдается деформации костей.

Впервые поражение костей при лимфогранулематозе описали Vigandi (1878) и Ziegler (1911) — цит. по Л. В. Фунштейну. Л. В. Фунштейн (1952) считает, что поражение костей при лимфогранулематозе встречается в 30% случаев, однако некоторые авторы приводят значительно больший процент и объясняют это тем, что скелет плохо обследуется при аутопсии, и те случаи, которые клинически не сопровождалось нарушением целостности костного вещества, остаются не распознанными Uehlinger (1933).

Vogt (1951) различает следующие формы поражения костей: 1) диффузную остеолитическую, 2) кистозную со склерозом стенок кист и склеротическими мостиками между кистами, 3) периостальную, 4) диффузную остеосклеротическую, 5) сочетание различных форм.

Классификация, предложенная Falc и Ногн в 1954 г., мало чем отличается от вышеизложенной.

Мы наблюдали поражение костей у 10 человек (6,2%), причем, как правило, в кахектической стадии заболевания. У 1 больного отмечалось поражение грудины, у 6 — нижних грудных и верхних поясничных позвонков; у остальных 3 поражение костей было множественным — кроме позвонков, в патологический процесс были вовлечены тазовые кости, грудина, турецкое седло.

В отношении характера поражений костей у наших больных следует отметить, что они соответствовали картине, описанной выше. Изменения позвонков выражались в их сдавлении, при сохранности высоты межпозвоночного диска, в 1 случае наблюдался патологический перелом позвонка. Поражение крыльев подвздошной кости и турецкого седла рентгенологически напоминало поражение злокачественной опухолью.

В этой связи необходимо еще раз подчеркнуть трудность диагностики поражения костей, особенно в тех случаях, когда нет увеличенных лимфатических узлов и невозможно подкрепить клиническое предположение данными биопсии.

Поражение почек. Hoster и соавт. (1948) справедливо указывают, что поражение внутренних органов при лимфогранулематозе зависит от стадии заболевания. Подобное замечание имеет прямое отношение к почкам, так как последние поражаются в стадии генерализации процесса.

Поражение почек может носить двойкий характер: 1) в почках образуются очаги специфической гранулемы, которые при жизни ничем не проявляются и являются «случайной находкой» при аутопсии, и 2) амилоидоз почек как результат длительного хронического заболевания.

На возможность развития амилоидо-липоидного нефроза при лимфогранулематозе указывают Hoster и соавт. (1948), И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев (1955), М. Л. Щерба (1957) и др.

Среди наших больных поражение почек наблюдалось у 8 человек (4,8%), из них у 2 в паренхиме почек при аутопсии были обнаружены лимфогранулематозные очаги. При жизни наличие последних не было выявлено. У 5 человек в стадии кахексии развилась типичная клиническая картина амилоидно-липоидного нефроза. На развитие амилоидоза указывали такие признаки, как отеки на нижних конечностях, поносы, альбуминурия, цилиндрурия, гиперхолестеринемия, уменьшение количества белков плазмы крови. Проба Бенгольда, как правило, выпадала положительной. Диагноз амилоидно-липоидного нефроза впоследствии был подтвержден при аутопсии.

Поражение нервной системы. Лимфогранулематоз может поражать любой орган или ткань, содержащие клетки ретикулоэндотелия или соединительную ткань. Известно, что мозговое вещество лишено этих элементов, следовательно, отсутствует необходимый субстрат для развития лимфогранулематоза. Кроме того, мозговое вещество окружено плотной оболочкой — *dura mater*, которая представляет собой непроницаемый барьер для лимфогранулематозной ткани. Поэтому сама нервная ткань страдает вторично, в результате воздействия на нее извне. Ее поражение может проявляться в виде периферических параличей, невралгий вследствие сдавления нервных стволов или интоксикации, вазомоторных расстройств.

Имеющиеся в литературе описания поражения нервной системы относятся к терминальному периоду и представляют чрезвычайную редкость (Hacker, Fischer, 1921; Ziegler, 1911; В. В. Морозов, 1955).

Каньшина Н. Ф. (1963) наблюдала разрастание гранулематозной ткани в мягкой мозговой оболочке, образование клеточных тяжей и муфт по ходу сосудов и нервных волокон с последующим образованием крупного очага в подкорковых узлах.

Ключиков В. Н., Баландина А. С., Кропачев В. А. (1964) поражение нервной системы наблюдали у 10 из 63 больных. У 7 из них были пояснично-крестцовые плексалгии и невралгии, из них у 2 впоследствии развился компрессионный миелит, и у 1 — поражение конского хвоста.

Из наблюдавшихся нами больных поражение нервной системы было у 5 человек (3,1%), причем во всех случаях оно

носило вторичный характер и наступило у 4 больных в III стадии и у 1 — во II стадии заболевания. У 4 больных поражение нервной системы было обусловлено сдавлением увеличенными лимфатическими узлами отдельных нервов и проявилось у 2 больных в виде пареза отводящего, и 1 — тройничного нерва. У 3 больных развился паралич нижних конечностей вследствие сдавления спинного мозга. У одного из этих больных отмечалось нарушение функции тазовых органов. Появившиеся у одного больного жалобы на резкие боли в нижних конечностях, невозможность встать на ноги, при отсутствии органических знаков, были расценены невропатологом как проявления токсического поражения нервных стволов спинного мозга. Поражения мозгового вещества у наших больных не наблюдалось.

ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Из приведенных в предыдущем разделе данных об изменении периферической крови у больных лимфогранулематозом явствует, что из 160 больных анемия наблюдалась у 91, лейкопения — у 20 и тромбопения — у 17 человек. Анемия у значительного числа больных имела гемолитический характер. Природа гемолитической анемии при лимфогранулематозе длительное время оставалась нераспознанной.

О возникновении гемолитической анемии при лимфогранулематозе известно давно. Holler, Paschkis (1927) впервые описали два случая гемолитической анемии при этом заболевании и объясняли ее возникновение конституциональными особенностями. Singer (1936), сообщая о своем наблюдении, указывал, что в литературе имеется описание 13 случаев гемолитической анемии при лимфогранулематозе. Механизм развития ее он усматривал в патологическом влиянии увеличенной селезенки, усилении ее эритролитической функции. Gruelund (1947) считал, что, кроме патологического влияния селезенки нельзя исключить влияние костного мозга, замещенного лимфогранулематозной тканью.

Brown и Meynell (1949) наблюдали уменьшение гемолиза после облучения селезенки рентгеновыми лучами и спленэктомии, а Schulzerm (1952) — после лечения азотными аналогами иприта.

Развитие гемолитической анемии при лимфогранулематозе приведено в работах Heilmeyer и Vegemann (1950), Rosenfield и сотр. (1951), Dameshek (1951). По данным этих авторов, из 28 больных симптоматической гемолитической анемией 4 страдали лимфогранулематозом. По данным Wright и сотр. (1951), среди 58 больных приобретенной гемолитической анемией у 1 больного был лимфогранулематоз.

В литературном обзоре Paraf и Dausset (1952) приводят 25 случаев гемолитической анемии при лимфогранулематозе, описанных в мировой литературе.

С развитием иммуногематологии появилась возможность не только выяснить механизм развития некоторых форм приобретенных гемолитических анемий, но и наметить пути для их патогенетической терапии.

Первое сообщение о симптоматической гемолитической анемии при лимфогранулематозе, обусловленной наличием антиэритроцитарных аутоантител с положительным тестом Кумбса, сделали Tripnick (1949), Brown и Meynell (1949). Аналогичные данные приведены в работах Rosenfield и сопр. (1951), Ahren-got (1953), Verloop (1955), Ninni (1956), Hennemann (1957).

Ninni из обследованных 23 больных лимфогранулематозом только у 3 обнаружил иммуногематологические явления: у 2 — иммуногемолитическую анемию и у 1 — иммунологическую лейкопению, вызванные аутоантителами. В крови первых двух больных были обнаружены агглютинины против эритроцитов, что позволило связать гемолитическую желтуху с присутствием аутоантител. У третьего больного обнаружены агглютинины против лейкоцитов. Лечение АКТГ и антибиотиками привело к улучшению состояния больных.

Hennemann из 52 больных лимфогранулематозом лишь у 1 наблюдал гемолитическую анемию, развитие гемолиза также было обусловлено наличием антиэритроцитарных антител.

Аналогично развитию гемолитической анемии патогенез некоторых форм лейкопений и тромбопений в настоящее время также рассматривается с точки зрения аутоиммунизации.

Ответственными за развитие лейкопении могут быть лейколизины и лейкоагглютинины. Лейколизины были выявлены при агранулоцитозе Pennati и Testolini (1932), Francke (1940), Oliva и Furbetta (1944, 1946) и Ninni (1947), а лейкоагглютинины Moeschlin и Wagner (1952).

Dausset (1956) среди обследованных им 22 больных идиопатической лейкоцитопенией обнаружил лейкоагглютинины у 3 больных лимфогранулематозом. Случаи лейкопении при лимфогранулематозе приводят Andre и сопр. (1954), Marchal (1954), Ruggieri и сопр. (1954).

В настоящее время некоторые формы (от 10 до 60% по разным авторам) идиопатических тромбопений относят к аутоиммунным заболеваниям. В этих случаях выявляются тромболизины, тромбоагглютинины или неполные антитромбоцитарные антитела. В 1949 г. Evans и Daube первыми привели доказательства этому положению.

Тромболизины были обнаружены Dausset и др. (1952), Ninni (1952), Jamga и соавт. (1953), Tullis (1953), Andre и сопр. (1954) при различных формах тромбопенической пурпуры.

Развитие гемолитической анемии, лейкопении и тромбопении при лимфогранулематозе значительно ухудшает течение заболевания, а лейкопения и тромбопения являются препятствием для применения рентгено- и химиотерапии.

Существует предположение, что стероидные гормоны обладают способностью тормозить выработку антител в организме (в том числе и аутоантител) или препятствовать связи антигена с антителом. Поэтому стероидные гормоны (АКТГ, преднизолон и др.) нашли широкое применение в терапии аутоиммунных цитопений.

Учитывая важность вышесказанного, нами (совместно с В. П. Дыгиным) обследован 51 больной лимфогранулематозом с целью выявления частоты аутоиммунизации при этом заболевании и возможности активного влияния на нее.

Кроме подробного клинико-гематологического обследования — определения гемоглобина крови, подсчета количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов, производилось исследование билирубина сыворотки крови, мочи, а также тщательное серологическое обследование. У каждого больного после определения группы крови и резус-фактора определялось наличие неполных тепловых антиэритроцитарных антител путем постановки реакции Кумбса (прямой и непрямой), холодových агглютининов, холодových и тепловых кислотных гемолизинов, а также лейкоагглютининов и тромболизинов.

Исследования показали, что у больных I стадии лимфогранулематоза заметных отклонений от нормы как по содержанию гемоглобина, так и форменных элементов крови не было. У больных этой группы не обнаружены также и аутоантитела. Анемия развивалась в основном во II и III стадиях заболевания.

Как указывалось ранее, у 5 больных анемия носила гемолитический характер; наряду с развитием анемии, появлялась желтуха, билирубин сыворотки крови увеличился у 4 больных от 1,25 до 2,75 мг% (по Ван-ден-Бергу), а у 1 больной составлял 0,72 мг%. Реакция с диазореактивом Эрлиха была непрямой. В моче определялся уробилин. Развитие гемолитической желтухи не вызывало сомнений. При постановке теста Кумбса оказалось, что у этих больных он был положительным, у 2 больных был положительным и непрямой тест Кумбса. Кислотные гемолизины отсутствовали, титр холодových агглютининов не превышал нормальных цифр. Следовательно, развитие гемолитической анемии у этих больных находилось в прямой зависимости от наличия тепловых аутоантиэритроцитарных антител.

В связи с развитием гемолитической анемии трем из этих больных применено лечение кортизоном. У 1 больной применение кортизона и адрезона оказалось эффективным, явления гемолиза исчезли, состояние улучшилось, и больная была

выписана домой в удовлетворительном состоянии. Для иллюстрации приводим краткую выписку из истории болезни.

Больная О., 43 лет, поступила повторно в клинику 7/1 1958 г. с жалобами на периодические приступообразные боли в животе, сильную слабость, потливость, кожный зуд, увеличение лимфатических узлов шеи и подмышечных областей. Больна с 1956 г., когда впервые заметила увеличение лимфатических узлов в правой подмышечной области, которые стали постепенно увеличиваться. В январе 1957 г. установлен диагноз лимфогранулематоза, подтвержденный биопсией. С 11/III 1957 г. по 10/VI 1957 г. находилась первый раз на излечении в настоящей клинике. Объективно: рост — 166 см, вес — 65 кг. Кожные покровы бледные. Пальпировались увеличенные, размером до куриного яйца, лимфатические узлы в подмышечных и паховых областях и области шеи. Пульс — до 78 ударов в минуту, ритмичный. Границы сердца в пределах нормы. Тона ясные. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, печень и селезенка не пальпировались. Рентгенологически определялись увеличенные парааортальные лимфатические узлы. Анализ крови от 12/III 1957 г.: Нв 67%, эр. 3 830 000, л. 6500, тромб. 455 000, э. 1,5%, лимф. 15,5%, мон. 7,5%, п. н. 2,5%, с. н. 73%. Билирубин сыворотки крови — 0,25 мг% (по Ван-ден-Бергу). Уробилин в моче — реакция отрицательная.

Применено облучение рентгеновыми лучами. Общая доза — 5000 р. Переливание крови не производилось. Состояние больной улучшилось, уменьшились в размерах лимфатические узлы. При выписке гемоглобин — 64%, эритроциты — 3 520 000, лейкоциты — 5000. Билирубин сыворотки крови — 0,25 мг%. Клиническая ремиссия продолжалась две недели. Снова начали увеличиваться в размерах лимфатические узлы, повысилась температура, усилился кожный зуд.

Больная амбулаторно начала принимать кортизон. Всего приняла около 1500 мг. Состояние несколько улучшилось, снизилась температура, прекратились ознобы и поты. Однако это улучшение было непродолжительным, и 7/1 1958 г. больная повторно была помещена в клинику. При поступлении отмечалась выраженная желтуха, увеличенные лимфатические узлы, резко увеличенные печень и селезенка. Вертикальный диаметр печени по Курлову — 18 см, нижний край селезенки определялся на уровне пупка. Анализ крови: Нв 49%, эр. 2 500 000, л. 4500, ретикулоциты 1,2%, лимф. 10,5%, мон. 13%, ю. н. 1,5%, п. 20%, с. 53,5%, тельца Боткина — Гумпрехта 1%, клетки Тюрка 0,5%, нормобласты 9:200. Билирубин сыворотки крови 2,72 (реакция непрямая). Белки крови — 7,95%. Данные электрофореза белков — альбумины 32,2%, α_1 -глобулины 5,4%, α_2 -глобулины 11,1%, β -глобулины 9%, γ -глобулины 37,3%. Реакция на уробилин в моче положительная.

Лечение: эмбихин — всего получила 35 мг (дальнейшее его введение было прекращено из-за развившейся лейкопении), кортизон — 500 мг, адреналон — 1800 мг.

В результате применявшегося лечения состояние больной улучшилось, исчезла желтуха, нормализовалась температура, значительно уменьшились в размерах лимфоузлы, печень и селезенка. Гемоглобин крови увеличился до 60%, эритроциты до 2 860 000. Билирубин сыворотки крови снизился до 0,56 мг%. Прямой тест Кумбса стал отрицательным, титр непрямого теста Кумбса возрос до 1:4.

Больная в удовлетворительном состоянии выписалась домой.

У 2 других больных с III стадией заболевания применение стероидных гормонов не привело к улучшению их состояния. Наряду с ухудшением общего состояния прогрессировали и явления гемолиза, что привело к гибели этих больных (серологические данные остались без изменения). Остальным 2 больным гормональная терапия не проводилась.

Таким образом, изложенные выше данные позволяют считать, что у больных лимфогранулематозом при длительном его течении, наряду с гипохромной, гипорегенераторной анемией, может развиваться гемолитическая анемия. Из 160 наблюдавшихся нами больных анемия отмечена у 91 человека (56,6%), из них у 5 больных (3,1%) анемия носила гемолитический характер, обусловленный наличием тепловых антиэритроцитарных аутоантител.

В обследованной группе больных лейкопения ниже 4000 в 1 мм^3 обнаружена у 9 человек.

Определение антилейкоцитарных антител методом реакции лейкоагглютинации показало наличие лейкоагглютининов у 3 больных III стадии заболевания и у 1 больной II стадии. Всем указанным больным до проведения реакции агглютинации производилось многократное переливание крови. У больной П. после применения терапии кортизоном (1500 мг) лейкоагглютинины исчезли. Количество лейкоцитов увеличилось до 6000. На основании приведенных данных можно предположить, что в некоторых случаях лимфогранулематоза лейкопения развивается не только в результате применения рентгенотерапии и химиотерапевтических средств, но и от появления в организме больного антилейкоцитарных антител.

Снижение количества тромбоцитов ниже 100 000 обнаружено у 9 больных. Однако у этих больных наличие тромболизина установить не удалось.

Другие виды антитромбоцитарных антител нами не определялись.

Наши наблюдения, так же как и данные литературы, позволяют считать, что при некоторых хронических системных заболеваниях крови, в том числе и при лимфогранулематозе, могут проявляться аутоантитела, направленные против собственных эритроцитов и лейкоцитов и обуславливающие развитие аутоиммунных гемолитических анемий и лейкопений.

Симптоматические гемолитические анемии, а также и лейкопении, обусловленные аутоиммунными антителами, чаще всего встречаются в течении злокачественных заболеваний лимфатического аппарата.

Аутоиммунные гемолитические анемии и лейкопении описаны не только при лимфогранулематозе, хроническом лимфаденозе, ретикулезе, но и при лимфосаркоме и инфекционном мононуклеозе. Трудно предположить, что сочетание поражения лимфоидного аппарата и аутоиммунных цитопений случайно, скорее можно говорить о тесной связи между лимфоидным аппаратом и процессом выработки антител. Вопрос об антителопродуцирующей способности лимфоидной ткани описан в обзорной статье Х. К. Форшерт (1955). Эту точку зрения также поддерживают многие авторы.

Однако существует по этому вопросу другое представление. Считают, что в основе образования аутоантител при хроническом заболевании лимфоидного аппарата лежат глубокие изменения белковых структур, которые часто имеют место при длительном его поражении (В. А. Парнес, 1957б).

Аутоиммунные цитопении в далеко зашедшей стадии лимфогранулематоза, по мнению некоторых авторов, могут развиваться не только вследствие изменения белковых структур в силу естественного течения патологического процесса, но и от применения облучения рентгеновыми лучами или химиотерапевтических средств. Это предположение заслуживает самого серьезного внимания и требует тщательной проверки.

Однако аутоиммунные сдвиги могут наступать и в ранних стадиях лимфогранулематоза. Так, Nippi (1956) среди 7 больных лимфогранулематозом в начальной стадии описывает аутоиммунную гемолитическую анемию у 2 и аутоиммунную лейкопению у 1 больного (селезеночная форма).

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В основу классификации лимфогранулематоза одними авторами взято клиническое течение заболевания, другими — патогистологическая картина пораженных лимфоузлов и органов, а третьими — то и другое. З. В. Манкин (1938) выделяет формы лимфогранулематоза по локализации первичного очага поражения (шейная, подмышечная, паховая, медиастинальная и т. д.) и по скорости течения заболевания (острая, быстротекущая форма, форма с умеренным и длительным течением). В течении последних двух форм автор выделяет три стадии заболевания. А. Е. Успенский (1958) предлагает выделить четыре стадии. Gilbert (1939) различает острые формы, формы с быстрым, обычным и медленным течением. Jackson и Parker (1944) лимфогранулематоз разделяют на три группы: 1) парагранулема Ходжкина, которая поражает главным образом лимфатические узлы; 2) более злокачественная форма — гранулема Ходжкина; 3) саркома, которая подобно истинной опухоли имеет злокачественный характер и поражает любые органы и ткани.

Bersack (1944) на основании анализа 225 случаев различает следующие формы заболевания: 1) лимфоретикулома Ходжкина — характеризуется преобладанием пролиферации ретикулярных клеток; 2) лимфома Ходжкина — преобладают лимфоидные клетки. Клетки Штернберга могут отсутствовать; 3) гранулема Ходжкина — типичная картина полиморфноклеточной гранулемы с наличием клеток Штернберга.

Предложенная Bersack классификация базируется только на данных гистологического исследования и поэтому не может быть положена в основу клинической классификации.

Лимфогранулематоз является системным страданием, проявляющимся образованием специфической гранулемы вначале в лимфатических узлах, а затем во всех органах и тканях, где содержатся клетки ретикулоэндотелия. С этой точки зрения не выдерживает критики классификация Jackson а. Parker, выделяющих две различные формы лимфогранулематоза, из которых при одной (парагранулема Ходжкина) поражаются только лимфатические узлы, а при другой (гранулема Ходжкина) к поражению лимфатических узлов присоединяется поражение других органов. По существу это не формы гранулематоза, а его стадии. Вызывает сомнение и выделенная ими третья форма, именуемая как саркома. Лимфогранулематоз по своей природе имеет черты опухоли со своеобразным течением, и нет никаких оснований отождествлять его с саркомой, которая как по гистологическому строению, так и по клиническому течению резко отличается от лимфогранулематоза.

Выделенные Gilbert формы лимфогранулематоза совпадают с формами течения по З. В. Манкину.

Peters и Middlmiss (1958) делят заболевание на 4 стадии: I стадия (очаговая) — поражение одной или двух соприкасающихся анатомических зон на одной стороне диафрагмы.

II стадия (регионарная) — поражение более чем двух анатомических зон на одной стороне диафрагмы.

III стадия (генерализованная) — поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, селезенки, вальдейерова кольца.

IV стадия (генерализованная) — вовлечение в процесс костного мозга, легочной паренхимы, плевры, печени, костной ткани, желудочно-кишечного тракта и других органов.

Эта классификация полностью отражает течение медленно текущей формы заболевания, но за ее пределами остались острые и подострые формы лимфогранулематоза.

Таким образом, следует подчеркнуть, что почти все исследователи, занимавшиеся лимфогранулематозом, указывают на различную продолжительность течения заболевания. В одних случаях заболевание протекает в течение нескольких недель, что встречается крайне редко, в других продолжительность заболевания исчисляется от нескольких месяцев до 1 года. Форма заболевания с длительностью течения до 2—3 лет встречается наиболее часто, что послужило поводом Gilbert назвать ее обычной. И, наконец, существуют случаи с более длительным сроком заболевания, который у отдельных больных исчисляется 10—15 годами.

Нам представляется целесообразным остановиться еще раз на классификации, предложенной З. В. Манкиным. Выше указывалось, что деление на стадии течения заболевания и выделение форм по скорости течения не встречают существенных возраже-

ний. Возникает вопрос о целесообразности выделения различных форм по локализации первичного очага поражения, как-то: шейная, подмышечная, паховая, медиастинальная, мезентериальная и другие формы. Хорошо известно, что при любой локализации первичного очага процесс неизменно из локализованного становится генерализованным, так как лимфогранулематоз представляет собой системное заболевание. Течение заболевания определяется не столько локализацией первичного очага поражения, сколько скоростью генерализации процесса и степенью интоксикации, что определяется в конечном итоге степенью сопротивляемости организма. При выборе метода лечения решающим также является не столько место локализации очага, сколько степень генерализации процесса. Поэтому, нам кажется, было бы более целесообразным в классификации подчеркивать степень генерализации, что является решающим и в оценке состояния больного и выборе метода лечения. Но мы не хотим умалить значения отдельных особенностей клинического проявления при различной локализации первичного очага. Поэтому, наряду с отражением степени генерализации, целесообразно указывать при формулировке клинического диагноза те группы лимфатических узлов или органы, которые поражены в момент наблюдения за больными. Это позволило бы полнее отразить динамику развития патологического процесса.

Выделение различных стадий при умеренном и длительном течении является оправданным. Учитывая длительность и волнообразность течения лимфогранулематоза, целесообразно было бы указывать фазу в течении процесса — фаза обострения или ремиссии. Хорошо известно, что даже в одной и той же стадии обострение, а следовательно, и ремиссия могут наступать несколько раз. Этим самым можно было бы оценивать также и результаты применяемой терапии.

По скорости течения З. В. Манкин выделяет четыре формы: острую, быстротекущую, формы с умеренным и длительным течением.

Изучение различных форм заболевания показывает, что острое и подострое (быстротекущее) течения заболевания обладают рядом особенностей, послуживших причиной выделения их в отдельные формы. Таковыми являются более бурное начало, высокая температура с самого начала заболевания и, что самое главное, неэффективность применяемого лечения.

Формы с умеренным и длительным течением отличаются между собой только длительностью заболевания. При наблюдении за больными в период первого обострения никогда нельзя предсказать, какое будет в данном случае течение заболевания — умеренное или длительное. Подход к назначаемой терапии в этих случаях идентичный. Поэтому возникает вопрос о целесообразности их разделения. Возможно, лучше в таких слу-

чаях говорить о медленном (хроническом) течении заболевания, как это предлагает А. Е. Успенский (1958), в отличие от острых и подостро протекающих форм лимфогранулематоза.

Требуется также уточнения и определение стадии при медленном течении заболевания.

Выше уже указывалось, что решающим в определении течения заболевания является отражение генерализации процесса, которое, по нашему мнению, и должно определять стадию заболевания.

К I стадии заболевания будут относиться очаговые формы (шейная, подмышечная, паховая, медиастинальная и пр.), когда процесс локализуется в одном, максимум в двух очагах. Эта стадия течения не сопровождается резким нарушением общего состояния. Потому ее можно назвать еще *компенсированной*.

II стадия отражает генерализацию процесса и называется *генерализованной*. В этой стадии проявляются уже признаки нарушения общего состояния — высокая температура в период обострения, может быть анемия, некоторое общее исхудание.

III стадия отражает истощение компенсаторных возможностей, стадия декомпенсации. В этой стадии развивается истощение, поэтому ее можно назвать *кахектической*.

В каждой стадии следует отражать фазу обострения и фазу ремиссии.

В некоторых случаях заболевание начинается с множественного поражения узлов, т. е. с самого начала процесс становится генерализованным. Однако и такие формы могут иметь длительное течение. Определяющим для установления стадии течения в таких случаях является степень компенсации процесса. Поэтому в первой стадии следует указывать, что речь идет о первичногенерализованной форме. II и III стадии заболевания при этом по существу мало чем будут отличаться от первичноочаговых форм.

Исходя из вышеизложенного, нам кажется более целесообразной следующая клиническая классификация лимфогранулематоза.

I. Деление лимфогранулематоза по скорости течения.

1. Острая форма лимфогранулематоза.
2. Быстротекущая (подострая) форма лимфогранулематоза.
3. Медленнотекущая (хроническая) форма лимфогранулематоза.

II. Стадии развития заболевания.

Стадии течения заболевания следует различать при медленном (хроническом) течении лимфогранулематоза.

К I стадии относятся очаговые формы. В зависимости от места первичного поражения лимфатических узлов они называются:

- 1) шейная форма,
- 2) надключичная,
- 3) подмышечная,
- 4) паховая,
- 5) медиастинальная,

6) мезентериальная,

7) селезеночная.

К I стадии относится также первичногенерализованная форма в стадии компенсации.

II стадия — стадия генерализации,

III стадия — кахектическая стадия.

Диагноз больного лимфогранулематозом, согласно этой классификации, мог бы быть сформулирован следующим образом: лимфогранулематоз с медленным течением, I стадия (шейная форма). Фаза обострения.

Или — лимфогранулематоз с медленным течением, стадия генерализации с поражением шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов. Фаза обострения.

Или — первичногенерализованная форма лимфогранулематоза, I стадия. Фаза ремиссии.

Такое деление, по нашему мнению, отражает характер течения заболевания на каждый данный момент, так как указывает место локализации патологического очага и степень его компенсации.

В дальнейшем будут изложены особенности течения различных форм лимфогранулематоза.

Заслуживают особого внимания острые и подострые формы, течение которых отличается бурным развитием процесса.

Острая форма лимфогранулематоза. Острая форма лимфогранулематоза встречается чрезвычайно редко. Следует указать, что из 160 наблюдаемых нами больных острое течение лимфогранулематоза не встретилось ни разу. По мнению большинства авторов, описавших острое течение лимфогранулематоза, продолжительность заболевания составляет 4—8 недель. Заболевание начинается внезапно, с повышения температуры, тяжелого общего состояния. Нередко при этом наблюдается катаральное состояние верхних дыхательных путей, что может быть причиной диагностических ошибок. В дальнейшем появляется сильный кожный зуд, незначительное увеличение лимфатических узлов, изнуряющие поты, боли в животе.

З. В. Манкин (1938) выделяет гепатолиенальную, ретроперитонеальную и медиастинальные формы острого течения лимфогранулематоза. А. Е. Успенский (1958) в согласии с другими авторами считает, что характерными признаками острого течения лимфогранулематоза является адинамия, анемия и кахексия.

Fauvert и Pierart (1953) характерным для острой формы считают наличие триады — дихорадка, анемия и лейкопения. Применяемые терапевтические средства при этой форме оказываются неэффективными. Некоторого улучшения общего состояния можно добиться назначением стероидных гормонов надпочечников.

Подострая, или быстротекущая, форма лимфогранулематоза. При подостром течении картина болезни развивается в продолжение нескольких месяцев. Заболевание начинается с поражения одной или нескольких групп лимфоузлов, очень быстро наступает генерализация процесса. Температура с самого начала принимает неправильный характер. Светлые промежутки почти отсутствуют. Характерно наличие кожного зуда, увеличение лимфатических узлов, причем увеличение узлов бывает, как правило, незначительным. Характерны и некоторые особенности гистологической картины лимфатического узла. В лимфатическом узле преобладают ретикулярные клетки с небольшим количеством клеток Березовского—Штернберга. Причем эти клеточные гиганты при данной форме бывают только двух- или четырехъядерные. При исследовании крови — небольшой лейкоцитоз, лимфопения, моноцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево.

По данным З. В. Манкина, анемия при этой форме лимфогранулематоза, как правило, не наблюдается, так как вследствие быстрого течения она не успевает развиваться. Больные погибают от присоединившейся вторичной инфекции или кахексии.

По нашим наблюдениям находилось 16 (10%) больных, у которых была установлена подострая форма лимфогранулематоза, из них 10 мужчин и 6 женщин. По возрасту они распределялись следующим образом: от 25 до 40 лет — 4 человека, от 41 до 60 лет — 9 и выше 60 — 3 человека. Сравнивая возраст данной группы больных с возрастом больных другими формами лимфогранулематоза, следует подчеркнуть, что быстротекущая форма отмечена в основном у лиц старше 40 лет. Из 101 больного лимфогранулематозом в возрасте до 40 лет быстротекущая форма наблюдалась только у 4 человек, тогда как из 49 больных старше 40 лет она встретилась у 12.

Продолжительность заболевания у 7 человек была от 4 до 8 месяцев и у 9 человек — от 8 до 11 месяцев.

Начало заболевания при подостром течении мало чем отличается от такового при других формах лимфогранулематоза. Отчетливая разница выявляется в дальнейшем течении заболевания. При этой форме под влиянием применяемой терапии наблюдаемое улучшение общего состояния оказывается непродолжительным. Стойкой ремиссии не наступает. Вслед за небольшим периодом относительного благополучия наступает обострение заболевания. Если вначале температура субфебрильная, то в дальнейшем становится ремитирующей с размахом между утренней и вечерней иногда в 2° и больше. Обращает на себя внимание несоответствие между размерами пораженных лимфоузлов и интоксикацией. В начале заболевания при резком увеличении узлов наблюдалась небольшая реакция, а в период исхода заболевания — наоборот.

Сравнивая картину крови и костного мозга больных быстро-текущей формой с остальными формами лимфогранулематоза, можно отметить разницу в выраженности анемии и содержания клеток Тюрка. При быстропротекающей форме у $\frac{2}{3}$ больных анемии не наблюдалось, тогда как при длительном течении заболевания анемия в той или иной степени развивалась у всех больных. При быстропротекающей форме чаще и в большем количестве встречались клетки Тюрка, что, вероятно, обусловлено более сильной интоксикацией.

Представляет также интерес непосредственная причина смерти больных этой группы. При изучении этого вопроса выяснилось, что причиной смерти 7 больных явилась интоксикация, 3 — интоксикация и истощение, анемия как причина смерти была у 3 больных, остальные 3 погибли: один — от присоединившейся пневмонии, другой — от желудочного кровотечения и третий — от кишечного кровотечения.

Таким образом, причиной смерти у большинства больных явилось основное заболевание.

Следует отметить, что при быстропротекающей форме лимфогранулематоза не удалось выявить каких-либо особых анатомических особенностей строения гранулемы или распространения процесса. Все эти признаки присущи и другим формам. Обращает на себя внимание только быстрое развитие заболевания с генерализацией процесса, истощение, а у $\frac{1}{3}$ больных и резко выраженная анемия.

Такое бурное течение процесса, на наш взгляд, может найти свое объяснение в пониженной сопротивляемости организма, тем более, что быстропротекающая форма обнаруживалась в основном у лиц старше 40 лет.

Лимфогранулематоз с медленным (хроническим) течением. При этой форме заболевания, независимо от локализации очага первичного поражения, процесс длительное время остается локализованным. Периодически наступающие обострения сменяются продолжительными ремиссиями, но в дальнейшем процесс становится генерализованным, что обуславливает увеличение периода обострения и уменьшение ремиссии, вызывая этим самым кахексию и гибель больного.

Характер и частота поражения отдельных органов и тканей изложены выше. Средняя продолжительность жизни — $2\frac{1}{2}$ —3 года. Наибольшая продолжительность жизни одного из наблюдавшихся нами больных составила 17 лет, причем одна из ремиссий продолжалась в течение 8 лет.

З. Ф. Беликова и соавт. (1969) наблюдали больного лимфогранулематозом в течение 40 лет с длительностью отдельных ремиссий до 12 лет.

Первичногенерализованные формы также могут быть с длительным течением.

Гистологическая картина этих форм лимфогранулематоза не имеет каких-либо особых черт по сравнению с другими формами. Определяющим в течении лимфогранулематоза, очевидно, является состояние макроорганизма, состояние обменных процессов, функции желез внутренней секреции, что определяет в конечном итоге сопротивляемость организма и его реакцию на тот или иной патогенный агент.

ОБ АТИПИЧНЫХ ФОРМАХ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА И СОЧЕТАНИИ ЕГО С ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Клинический опыт, накопленный до настоящего времени, и наши собственные наблюдения убеждают нас в том, что лимфогранулематоз как самостоятельное заболевание имеет строго очерченную клиническую картину и патологические особенности, присущие только этому заболеванию.

Лимфогранулематоз представляет системное поражение ретикулярной ткани и характеризуется первичным вовлечением в патологический процесс лимфатического аппарата, циклическую течения, полиморфноклеточной гранулемой и другими признаками, изложенными выше.

Наряду с обычным течением, встречаются случаи лимфогранулематоза, протекающие с некоторыми особенностями, выражающимися в видоизменении клинической картины и некоторых патогистологических черт, что и дало право назвать их атипичными формами.

В выделении атипичных форм существует определенная опасность, заключающаяся в том, что эти так называемые атипичные формы могут послужить поводом отнесения к ним многих неясных по клиническому течению заболеваний. И тогда определение «атипичные формы» может стать таким же неясным и расплывчатым, как это было в свое время с понятием о псевдолейкемии. Очевидно, из этих соображений некоторые авторы вообще отрицают возможность атипичного течения лимфогранулематоза. Так, В. К. Поленко (1957) относит лимфогранулематоз к алейкемическим ретикулезам с преимущественным поражением лимфоидной ткани, отрицает существование изолированных и атипичных случаев заболевания, а считает, что описываемые атипичные случаи представляют диагностическую ошибку. На самом деле речь идет о ретикуло- или лимфосаркоме. Такое утверждение автор обосновывает тем, что в атипичных случаях нет циклическости в течении заболевания, поздно наступают изменения со стороны крови и никогда нет изменений селезенки типа «порфирной». Нам хочется подчеркнуть, что атипичное течение возможно, но каждое заболевание имеет свои особые признаки, патогномоничные для данного процесса.

Таким патогномичным для лимфогранулематоза признаком является полиморфноклеточная гранулема, с наличием гигантских многоядерных клеток Березовского — Штернберга.

Учитывая это, мы должны более тщательно подходить к изучению отдельных клинических проявлений и оценке патогистологических данных. Наблюдая за течением лимфогранулематоза у наблюдавшихся нами больных, мы неоднократно отмечали случаи заболевания, не укладывающиеся в его типичное течение. На наш взгляд, причины, обуславливающие атипичное течение, могут быть следующие:

1. Начальные стадии заболевания с локализацией патологического процесса в забрюшинных, медиастинальных лимфатических узлах или костях, когда для подтверждения диагноза не может быть использована биопсия или пункция пораженного лимфатического узла.

2. Сочетание лимфогранулематоза с другими заболеваниями.

3. Отсутствие типичной гистологической картины в лимфатическом узле на день биопсии.

По данным литературы, хорошо известно, что в большинстве случаев медиастинальная форма лимфогранулематоза характеризуется двусторонним поражением лимфатических узлов. При рентгеноскопии выявляется полициклическая тень с четкими контурами. Этой форме заболевания присущи резко выраженные симптомы общей интоксикации: повышение температуры, обильная потливость, характерные изменения крови. Нередко присоединяются признаки сдавления верхней полой вены.

Однако наблюдение за нашими больными показывает, что подобное течение медиастинальной формы встречается далеко не у всех больных. В разделе поражения легких и лимфатических узлов средостения нами приведены 5 случаев лимфогранулематоза с первичным поражением лимфатических узлов средостения, течение которых длительное время было почти бессимптомным. Отсутствовали температурная реакция и изменения крови, нередко поражение лимфатических узлов было односторонним, без наличия четко очерченной тени в средостении при рентгеноскопии грудной клетки, что послужило поводом диагностической ошибки и причиной последующей торакотомии, так как у этих больных подозревалась злокачественная опухоль. Гистологическое исследование удаленных узлов показало наличие полиморфноклеточной гранулемы и клеток Березовского — Штернберга.

Поражение мезентериальных лимфатических узлов, желудочно-кишечного тракта также может протекать атипично и проявляться картиной острого аппендицита (как это описано в нашем случае), острого живота или опухоли желудка. Истинная картина выясняется после гистологического исследования удаленных лимфатических узлов. Нами наблюдался случай множест-

венного поражения костей при отсутствии типичных изменений в лимфатическом узле, взятом для биопсии. Характер поражения костной ткани напоминал таковую при метастазе злокачественной опухоли. Истинная природа страдания была распознана лишь после гистологического исследования.

Вышеизложенные данные показывают, что поражение отдельных групп узлов, особенно в начальной стадии, не дает типичной клинической картины, основными признаками которой являются симптомы общей интоксикации, что и обуславливает так называемое атипичное течение. Локализация первично пораженных лимфатических узлов в местах, трудно доступных для биопсии, лишает нас возможности подтвердить клиническое предположение наиболее достоверным методом исследования, т. е. гистологическим изучением очага поражения.

Такова одна из возможных причин диагностических трудностей, являющаяся источником выделения атипичного течения лимфогранулематоза.

Заслуживает особого внимания оценка данных гистологического исследования и определения рамок типичности изменений, свойственных лимфогранулематозу, так как различные толкования этих данных нередко являются причиной ошибок. Выше уже указывалось, что лимфогранулематоз как патологический процесс, проявляется образованием полиморфноклеточной гранулемы с наличием гигантских многоядерных клеток. Приводились также отдельные стадии развития гранулемы. Количество встречаемых клеток Березовского—Штернберга может быть различным, у одних больных их очень много, у других — мало. В некоторых случаях при пункции или биопсии лимфатического узла клетки Березовского—Штернберга не обнаруживались. Эти данные приводятся многими исследователями, занимавшимися изучением лимфогранулематоза.

У 25 наших больных также при исследовании лимфатических узлов клетки Березовского—Штернберга не были обнаружены. Отсутствие гигантских многоядерных клеток Березовского—Штернберга при наличии полиморфноклеточной гранулемы не является препятствием для постановки диагноза лимфогранулематоза. Дальнейшее наблюдение за этими больными подтвердило правильность этого положения.

Отрицая атипичные формы лимфогранулематоза, З. В. Манкин (1938) выделил его гиперпластическую форму, которая по существу и есть атипичная форма. Действительно, на определенной стадии развития заболевания в лимфатическом узле мы можем наблюдать лишь гиперплазию ретикулоэндотелия, без образования полиморфноклеточной гранулемы.

Гиперплазия ретикулоэндотелия в лимфатическом узле свойственна не только определенной стадии лимфогранулематоза, но и ретикулосаркоме, ратикулезам. Отличить на основании

гистологического исследования пораженного лимфатического узла ретикулез от гиперпластической формы лимфогранулематоза невозможно. На это указывают З. В. Манкин (1938), Н. Н. Аничков (1930) и другие исследователи.

Основываясь на собственных наблюдениях, можно сказать, что, бесспорно, встречаются случаи, когда при исследовании лимфатических узлов имеются изменения, соответствующие тем, которые охарактеризованы З. В. Манкиным как гиперпластическая форма лимфогранулематоза. Но при последующих повторных пункциях или биопсии лимфатических узлов уже выявляется полиморфноклеточная гранулема с наличием клеток Березовского—Штернберга или без таковых.

Подобная картина наблюдалась у 2 наших больных. Приводим краткую выписку из истории болезни.

У больного С. среди полного благополучия появились увеличенные подчелюстные и шейные узлы справа. При биопсии в лимфатическом узле найдены очаги гиперплазии ретикулярной ткани на фоне обычного строения лимфатического узла. Существенных изменений со стороны крови не отмечалось. Высказано предположение о лимфогранулематозе или ретикулосаркоме. Лимфатические узлы постепенно увеличивались в своих размерах. Ввиду неясного диагноза был взят узел для биопсии из левой паховой области. При гистологическом исследовании, кроме ретикулярных и лимфоидных клеток, в нем были найдены единичные эозинофилы, плазматические клетки, сегментоядерные нейтрофилы. Клетки Березовского—Штернберга обнаружены не были. Было высказано предположение о лимфогранулематозе и произведено рентгеновское облучение увеличенных лимфатических узлов с хорошим непосредственным эффектом. Ремиссия продолжалась 5 месяцев, после чего стала определяться опухоль в брюшной полости ниже пупка. Наступило резкое ухудшение общего состояния, появилась сильная потливость, ухудшился аппетит, появилась тошнота, рвота. Опухоль увеличилась в размерах, поверхность ее была бугристая, консистенция плотная. Нарастала кахексия. Вскоре больной умер. При аутопсии был обнаружен конгломерат мезентериальных лимфатических узлов, тесно спаянных между собой и тканями тонкого кишечника. В центре конгломерата признаки некротического распада. При гистологическом исследовании увеличенных лимфатических узлов получена типичная картина лимфогранулематоза с большим количеством клеток Березовского—Штернберга. Диагноз заболевания в данном случае вызывал большие сомнения. Первоначальное предположение о лимфогранулематозе и результаты первичного облучения рентгеновыми лучами, казалось бы, не вызвали сомнения о характере страдания. Но при последующем обострении процесс стал локализованным, пальпировались только мезентериальные узлы. Характер заболевания напоминал больше течение лимфосаркомы, чем лимфогранулематоза. Быстрая гибель больного также больше свойственна лимфосаркоме.

Аналогичный пример описан Ш. М. Каримовым и Э. Э. Кенинг (1958). Несомненно, такое течение лимфогранулематоза нельзя назвать типичным.

Таким образом, нам хочется подчеркнуть, что гиперплазия ретикулярных клеток в лимфатическом узле сменяется в последующем полиморфноклеточной гранулемой. Только в таком понимании можно говорить о гиперпластической форме, вернее, гиперпластической стадии лимфогранулематоза. Если же при

последующих исследованиях признаки полиморфноклеточной гранулемы отсутствуют, то нет никаких оснований утверждать о лимфогранулематозном процессе.

В таких случаях, очевидно, имеет место алейкемический ретикулез, клиническая картина которого напоминает больше лейкоз, чем лимфогранулематоз.

Атипичность течения в большей степени относится к различным клиническим проявлениям, а не к гистологическому строению, ибо последнее отражает существо патологического процесса.

Несколько слов о взаимоотношении между лимфогранулематозом и злокачественными опухолями.

Выше уже приводились данные Scott (1931), который лимфогранулематоз, лимфосаркому и ретикулосаркому относит к истинным опухолям и указывает на наличие между ними переходных форм.

К. В. Марьева (1953) из 44 секционных случаев лимфогранулематоза в 20 нашла признаки, сближающие это заболевание с опухолью. В 15 случаях лимфатические узлы имели признаки продуктивного воспаления с полиморфизмом клеточного состава, а в остальных 5 якобы отмечались признаки саркомы. Поэтому автор выделяет, наряду с обычным течением, опухолевидные и опухолевые формы лимфогранулематоза.

Из приведенных автором 5 наблюдений в 2 отмечался переход лимфогранулематоза в ретикулосаркому и в 3 — лимфосаркому. Деление лимфогранулематоза, предложенное К. В. Марьевой, перекликается с классификацией Jackson и Parker (1944), которые в течении заболевания различают три стадии, — парагранулема Ходжкина, характеризующуюся поражением лишь лимфатических узлов, которая затем может перейти в более злокачественную форму, гранулема Ходжкина и, наконец, саркому.

На наш взгляд, деление лимфогранулематоза на формы обычные, опухолевидные и опухолевые не выдерживает критики и не отражает действительного положения. В самом деле, хорошо известно, что лимфогранулематозу свойственны признаки опухолей, благодаря чему он и относится к разделу опухолей. Одним из этих признаков является распространение процесса за пределы естественных оболочек органов, напоминающее инфильтративный рост злокачественной опухоли, хотя по своей природе речь идет не о инфильтрирующем росте, а о вовлечении в процесс участков лимфатической и ретикулярной ткани. Нет необходимости это свойство лимфогранулематоза приписывать отдельной разновидности или стадии данного заболевания. Зачем в заболевании, которое по своей природе относится к опухолям, выделять еще опухолевидную форму? Нам кажется, что такое деление лишено всякого основания.

Следует также остановиться на возможности перехода лимфогранулематоза в саркоматозное заболевание — лимфо- или ретикулосаркому. Было бы неправильно отрицать такую возможность. Развитие злокачественной опухоли возможно при многих хронических воспалительных процессах. Хорошо известно, что в некоторых случаях цирроз печени или язвенная язва желудка могут «перейти» в рак. Однако никто не называет, рак печени, возникающей на почве цирроза, какой-то стадией самого цирроза печени. Предложение отдельных авторов выделить в гастрической болезни три стадии — хронический гастрит, язвенную болезнь и рак желудка — встретило справедливые критические замечания и не принято для практического пользования.

Для лимфогранулематоза как хронического заболевания, поражающего ретикулярную ткань, обладающую полипотентностью, естественно, возможность таких осложнений больше, чем при других заболеваниях. Однако это не дает никакого права осложнение выделять в отдельную стадию или форму лимфогранулематоза. Такое предложение нам кажется обоснованным еще и потому, что среди большого числа наших больных, прослеженных на всем протяжении заболевания, мы только у 1 больного наблюдали переход лимфогранулематоза в лимфосаркому. И этот случай нами поставлен под сомнение, так как первичная биопсия лимфатического узла не была типична для лимфогранулематоза.

Заслуживает особого внимания сочетание лимфогранулематоза с другими заболеваниями. История изучения этого заболевания полна сообщениями о частом сочетании туберкулеза и лимфогранулематоза.

В первом сообщении об этом заболевании Sternberg назвал его как своеобразное проявление туберкулеза. Мы не наблюдали частого сочетания этих двух процессов.

По данным Б. М. Галибей (1951), сочетание лимфогранулематоза и туберкулеза наблюдалось в 6,5% случаев. Лишь у 2 больных из 6 диагноз поставлен при жизни, а у остальных 4 активизация туберкулезного процесса наступила в последние дни жизни и была выявлена только при аутопсии.

Среди наших больных только у 3 наблюдалось сочетание этих заболеваний. Причем у 2 из них туберкулезный процесс был неактивный и возник задолго до заболевания лимфогранулематозом. Лечение лимфогранулематоза облучением периферических лимфатических узлов рентгеновыми лучами, а при повторном обострении эмбихином не привело к обострению туберкулезного процесса. У 1 больного диссеминированная форма туберкулеза легких явилась «случайной» находкой при вскрытии. Следует полагать, что диссеминация у этого больного наступила в последний период заболевания.

У 1 больного имело место сочетание лимфогранулематоза и ревмокардита. Причем, рецидив ревматизма наступил после произведенной биопсии. На рецидив ревмокардита указывали такие признаки, как усиление одышки, сердцебиения, повышение температуры, положительные эндотелиальные симптомы, замедление атриовентрикулярной проводимости. Несмотря на принимаемую терапию, не удалось справиться с рецидивом ревмокардита, продолжала нарастать недостаточность кровообращения, присоединилась пневмония, что и явилось непосредственной причиной гибели больного.

Ф. Я. Бордюг (1946) описал случай сочетания лимфогранулематоза и рака легкого. У наших больных сочетания лимфогранулематоза со злокачественными опухолями не наблюдалось.

Н. Е. Ярыгин, С. Ф. Андреев и Г. Ф. Пшенискова (1957) описали случаи сочетания лимфогранулематоза с хроническим миелолейкозом. Среди наших больных у 1 больного наблюдалось сочетание лимфогранулематоза с хроническим лимфолейкозом. Причем, при жизни диагноз лимфогранулематоза установлен не был, лишь при аутопсии и гистологическом исследовании лимфатических узлов и селезенки отмечена картина, свойственная лимфогранулематозу.

Из изложенного выше следует, что атипичное течение лимфогранулематоза может наблюдаться в некоторых случаях при первичном поражении медиастинальных, мезентеральных и забрюшинных лимфоузлов, а также при поражении костей. Сочетание лимфогранулематоза с другими заболеваниями может значительно исказить его обычное клиническое течение.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Лимфогранулематоз как заболевание характеризуется определенными клиническими и патологоанатомическими признаками, которые позволили выделить его в самостоятельную нозологическую единицу. Однако в начале заболевания, а также при первичном поражении лимфатических узлов, недоступных пальпации и биопсии, при поражении внутренних органов и костей, в диагностике этого заболевания могут встретиться известные трудности, для преодоления которых необходимо вспомнить все те состояния, которые могут давать сходную с лимфогранулематозом клиническую картину.

Практическая значимость этого вопроса вытекает также и из анализа наших наблюдений. Нередко при первичном осмотре больного ставился неправильный диагноз и назначалось лечение, которое не только не приводило к облегчению состояния больного, а наоборот, обостряло течение заболевания. Анализ

ошибок при первичном исследовании больных с поражением периферических лимфатических узлов показывает, что наибольший процент их падает на диагностику банального лимфаденита или туберкулезного поражения лимфатических узлов. Назначение в таких случаях тепловых процедур, УВЧ, ультрафиолетового облучения нередко приводило к обострению лимфогранулематоза.

За последнее время встречаются случаи торакотомии, произведенной больным с первичным поражением лимфатических узлов средостения. Такие больные попадают в хирургические клиники, где лимфогранулематоз принимается за рак. Очень трудными в диагностическом отношении являются поражения костей при висцеральном лимфогранулематозе, а также так называемая селезеночная форма лимфогранулематоза. В дальнейшем будет приведена дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся поражением лимфатических узлов, а также средостения, костей, селезенки и других органов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА И ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ УВЕЛИЧЕНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Целый ряд заболеваний сопровождается увеличением периферических лимфатических узлов, при распознавании которых могут возникнуть затруднения и необходимость отличить их от лимфогранулематоза.

К таковым относятся: 1) туберкулез лимфатических узлов, 2) ретикулезы, 3) лимфосаркома, 4) ретикулосаркома, 5) метастаз рака в лимфатические узлы, 6) паховый лимфогранулематоз Николая—Фавра, 7) опухоль Брилла—Симмерса.

Туберкулез лимфатических узлов. Поражение лимфатических узлов чаще наблюдается при первичном туберкулезе и туберкулезе других органов. Иногда может иметь место изолированное поражение туберкулезом лимфатических узлов, что может представить известные трудности в диагностике. Лимфатические узлы увеличиваются в своих размерах и могут достигать значительной величины, образуют спаянные между собой, с окружающей клетчаткой и кожей пакеты.

Склонность туберкулезного лимфаденита вызывать перифокальную инфильтрацию, образование свищей и рубцов является патогномоничным признаком для туберкулезного поражения лимфатических узлов. Следует также учитывать, что поражение узлов чаще встречается у детей раннего и дошкольного возраста.

Затруднения в распознавании характера поражения лимфатических узлов могут возникнуть в начальных стадиях, когда

еще не наступило творожистого распада и образования свищей. Опорными пунктами для диагностики в таких случаях являются результаты внутрикожной реакции на туберкулин и данные биопсии или пункции лимфатического узла.

При пункции или биопсии лимфатического узла в стадии воспалительной гиперплазии в мазке находят большое количество лимфоидных клеток различной степени зрелости, ретикулярные и плазматические клетки. Естественно, что в этой стадии поражения нет опорных гистологических признаков, указывающих на специфичность процесса, так как аналогичные изменения наблюдаются и в начальной стадии лимфогранулематоза, при хроническом лимфолейкозе и других состояниях. Для диагностики должны использоваться клинические данные.

При милиарной форме туберкулеза лимфатических узлов и крупноклеточной гиперплазии цитологическая картина вполне определенная и диагноз не встречает затруднений. Гистологическая структура узла теряется, появляются эпителиоидные клетки и гигантские клетки Пирогова — Лангханса. По данным А. С. Зыбиной (1951), клетки Пирогова — Лангханса встречаются у 25% больных. Вышеуказанные формы туберкулезного поражения узлов могут подвергнуться творожистому перерождению. Тогда в пунктате находят зернистую массу, на фоне которой определяются измененные лимфоциты, эпителиоидные клетки. При присоединении вторичной инфекции образуются полости, содержащие гной.

При индуративном туберкулезном лимфадените в пунктате, наряду с лимфоидными элементами, находят фибробласты и фиброциты (Н. Д. Стражеско и соавт., 1953).

Ретикулезы. Прежде чем приступить к изложению дифференциального диагноза между лимфогранулематозом и ретикулезами, следует напомнить, что сам лимфогранулематоз наряду с ретикулосаркомой, лимфосаркомой, миеломой, хлоромой, относится к ретикулезам (А. И. Абрикосов и А. И. Струков, 1954; И. В. Давыдовский, 1935; Х. Х. Владос и Н. А. Краевский, 1953, и др.). Но вышеназванные заболевания эти авторы квалифицируют как ретикулез с выраженным деструктивным опухолевым ростом в отличие от ретикулезов-лейкозов, при которых имеет место диффузная гиперплазия клеток ретикулоэндотелия в костном мозге, лимфатических узлах и селезенке. У таких больных наблюдается увеличение лимфатических узлов, вследствие чего возникает необходимость дифференциации их от лимфогранулематоза. Течение ретикулезов-лейкозов может быть острым, подострым и хроническим. Клиническая картина острого ретикулеза напоминает по течению острый лейкоз. На первый план выступают общие явления — слабость, утомляемость, головные боли, затем появляются кровоизлияния в кожу, слизистые, кровоточивость десен. Температура держится на высоких

цифрах. Степень увеличения лимфатических узлов небольшая, узлы плотно-эластической консистенции, подвижны, при пальпации безболезненны. Диагноз ставится на основании характерных изменений крови и костного мозга. В периферической крови наблюдается умеренный лейкоцитоз, при подсчете лейкоцитарной формулы отмечается преобладание ретикулярных клеток, количество которых может достигать 70—80% (Д. Н. Яновский, 1951). В костном мозге также отмечается гиперплазия клеток ретикулоэндотелия. На основании изменений крови и костного мозга диагностика ретикулеза не встречает затруднений. Затруднения могут возникнуть при хроническом течении заболевания, характеризующемся значительным увеличением лимфатических узлов, и особенно при так называемых алейкемических ретикулезах, когда клетки ретикулоэндотелия не попадают в периферическую кровь. Исследование крови в таких случаях не может служить опорой для уточнения диагноза. В начальной стадии заболевания в костном мозге гиперплазия клеток ретикулоэндотелия носит гнездный характер. В тех случаях, когда при пункции грудины игла попадает в участок разрастающихся ретикулярных клеток, диагноз может быть подтвержден исследованием пунктата грудины. Но в целом ряде случаев пунктат грудины не содержит большого количества ретикулярных клеток. В таких случаях следует использовать данные пункции или биопсии лимфатического узла. При изучении препаратов лимфатического узла, пораженного ретикулезом, находят гиперплазию клеток ретикулоэндотелия. Таким образом, могут наблюдаться случаи хронического течения ретикулезов, при которых в периферической крови и костном мозге в течение какого-то времени невозможно найти изменений, подтверждающих наличие ретикулеза. Единственным подтверждающим признаком является изменение в лимфатических узлах. Но только на основании данных исследования лимфатического узла поставить диагноз ретикулеза не всегда возможно. Хорошо известно, что на определенной стадии развития лимфогранулематоза можно наблюдать в лимфатических узлах также гиперплазию ретикулярных клеток, без наличия клеточного полиморфизма. Эту форму лимфогранулематоза З. В. Манкин (1938) назвал гиперпластической. В таких случаях следует учитывать другие клинические признаки — характер температурной кривой, картину крови, наличие кожного зуда, эффективность применяемой терапии.

Дальнейшее наблюдение за больным помогает с достоверностью установить характер патологического процесса. При пункции других лимфатических узлов в случае лимфогранулематоза будет обнаружен полиморфизм клеточных элементов и гигантские многоядерные клетки Березовского — Штернберга, а при ретикулезе — только гиперплазия ретикулярных клеток. При повторных пункциях грудины или других плоских костей

в костном мозге будут найдены изменения, свидетельствующие о ретикулезе, т. е. в пунктате будет большое количество ретикулярных клеток, ибо с развитием заболевания площадь разрастания ретикулоэндотелия увеличивается, а участки нормального кроветворения уменьшаются.

Таким образом, на основании однократного исследования в начальной стадии алейкемического ретикулеза отдифференцировать его от гиперпластической формы лимфогранулематоза очень трудно.

Только тщательное наблюдение за течением заболевания, повторные исследования костного мозга, пункции или биопсии лимфатических узлов позволят распознать сущность патологического процесса и наметить правильное лечение.

Е. А. Гуляев (1965) и А. Г. Рахманкулов (1967) в качестве дифференциально-диагностического теста между лимфогранулематозом и ретикулезом рекомендуют использовать показатели нарушения обмена железа и меди при этих заболеваниях. Ими установлено, что для лимфогранулематоза свойственно снижение уровня негемоглобинового железа и повышение содержания меди в сыворотке крови, тогда как при ретикулезах содержание негемоглобинового железа и меди нормально или слегка повышено.

Очень частыми симптомами лимфогранулематоза были фибриногенемия и изменения белковых фракций, выражающиеся в уменьшении количества альбуминов и повышении альфа₂- и бета-глобулинов.

Лимфосаркома. При лимфосаркоме лимфатические узлы поражаются где-либо в одном месте и лишь в редких случаях процесс может принять генерализованный характер. Только в самом начале процесса лимфатические узлы могут иметь мягкую консистенцию, а в дальнейшем становятся плотными, спаиваются между собой в единый конгломерат, который может достигать значительных размеров. Кожные покровы растягиваются, становятся синюшными, подвергаются изъязвлению. Для лимфосаркомы характерен быстрый рост лимфатических узлов и тяжелое течение.

При локализации процесса в узлах средостения развивается картина сдавления сосудов системы верхней полый вены, затруднение дыхания, сиплый голос, одутловатость и синюшность лица, расширение венозной сети передней грудной клетки.

Нередко лимфосаркома поражает желудочно-кишечный тракт и мезентериальные узлы. При локализации процесса в желудке возникают боли в животе, наблюдается расстройство стула, поносы сменяются запорами. Вследствие быстрого изъязвления опухоли непроходимости кишечника, как правило, не развивается. Она может развиваться быстрее при поражении мезентериальных узлов (З. В. Манкин, 1938).

В отличие от лимфогранулематоза при лимфосаркоме разрастания в лимфатическом узле не ограничиваются капсулой, а выходят за ее пределы, инфильтрируют соседние ткани, вследствие чего узлы становятся спаянными между собой и соседними тканями.

Строение лимфатического узла при лимфосаркоме мало чем отличается от того, что наблюдается при длительно существующем лимфаденозе (Н. Д. Стражеско и соавт., 1953; А. С. Зыбина, 1951).

М. Г. Абрамов (1948) наблюдал нарушение структуры лимфатического узла при этом заболевании, лимфоидные элементы располагались в ретикулярной сети.

Картина пунктата лимфатического узла при лимфосаркоме в отличие от лимфогранулематоза отличается монотипностью. 90—98% всех клеток составляют лимфоидные элементы различной степени зрелости, причем количество зрелых элементов невелико. Лимфоидные элементы, заметно превосходящие по размерам обычные лимфоциты, отличаются от них по своей структуре. Большая часть клеток занята ядром, содержащим 2—4 ядрышка. Протоплазма в виде узкого ободка. Ядрышки содержатся не во всех клетках. Лишь при мелкоклеточной лимфосаркоме большинство клеток напоминает зрелые лимфоциты. Наряду с лимфоидными элементами встречаются ретикулярные клетки, которые в гистологическом срезе находятся в виде скоплений из 2—4 набухших ретикулярных элементов (А. И. Абрикосов, А. И. Струков, 1954). Изредка наблюдаются эозинофилы и плазматические клетки (М. Г. Абрамов, 1948). Обращает на себя внимание обилие митозов (А. С. Зыбина, 1951). Таким образом, характерными признаками, позволяющими отличить лимфосаркому от лимфогранулематоза, являются характер роста лимфатических узлов и их гистологическая картина.

Н. Д. Стражеско и соавт. (1953) справедливо указывают на трудности, которые могут возникнуть при отличии лимфосаркомы от лимфаденоза с агрессивным ростом по данным пункции или биопсии. Однако в таких случаях следует руководствоваться показателями крови. В отличие от лимфолейкоза и лимфогранулематоза кровь при лимфосаркоме не изменена, за исключением умеренной анемии, встречающейся у небольшого числа больных.

Следует учитывать также большую чувствительность лимфосаркомы к рентгеновским лучам по сравнению с лимфогранулематозом.

Ретикулосаркома. Ретикулосаркома, или ретотельсаркома, представляет собой заболевание, напоминающее лимфосаркому. При этом заболевании происходит разрастание клеток ретикулэндотелия в лимфатических узлах с последующим инфильтрирующим ростом. Как и при лимфогранулематозе, про-

цесс начинается из ретикулоэндотелия, что представляет значительные трудности в диагностике, особенно в начальной стадии. Как и при лимфогранулематозе, ретикулосаркома поражает вначале какую-либо одну группу узлов, чаще периферических. Глубоко расположенные узлы поражаются редко. Пораженные узлы плотной консистенции, спаиваются между собой. Кожа и подкожная клетчатка над пораженными узлами остается неизменной, однако в других местах в подвижной клетчатке появляются плотные образования, которые распространяются на кожу. Поэтому последнее приобретает гиперемированный оттенок различной интенсивности (З. В. Манкин, 1938).

Иногда отмечается значительное увеличение селезенки. Картина крови при ретикулосаркоме существенно не изменяется, отмечается только небольшой моноцитоз. В силу агрессивного роста при ретикулосаркоме генерализация процесса никогда не достигает такой степени, как при лимфогранулематозе.

В гистологических препаратах и пунктате пораженного узла в начальной стадии на фоне лимфаденоидной ткани встречаются группы клеток ретикулоэндотелия, фигуры митоза. В дальнейшем количество ретикулоэндотелиальных клеток увеличивается и они замещают почти всю лимфаденоидную ткань (Н. Д. Стражеско и соавт., 1953; М. Г. Абрамов, 1948).

Если в начальной стадии заболевания при диагностике ретикулосаркомы могут встречаться известные трудности, то при дальнейшем течении клиническая картина, данные исследования крови, пункции или биопсии лимфатического узла позволяют установить сущность патологического процесса, и дифференцировать ее от лимфогранулематоза.

Метастаз рака в лимфатические узлы. Метастаз раковой опухоли в лимфатические узлы занимает значительное место в их патологии. Частота метастазов тесно связана с функциональным назначением лимфатических узлов, где происходит задержка и разрушение чужеродных элементов, попавших в них с током лимфы. Поэтому, в первую очередь, поражению подвергаются регионарные узлы. Трудность диагностики иногда заключается в том, что первичная опухоль на некотором отрезке времени, не проявляя тенденции к росту, долгое время может быть не обнаружена, и единственным признаком заболевания будет увеличенный лимфатический узел. Общая реакция организма в первое время не может служить опорным признаком для распознавания опухоли. Лимфатические узлы при метастазе в них злокачественной опухоли становятся плотными, при дальнейшем течении заболевания могут спаиваться в единый конгломерат. Изменения крови, характерные для лимфогранулематоза, и даже волнообразная лихорадка не могут считаться симптомами, позволяющими отвергнуть метастаз злокачественной опухоли, и свидетельствовать о наличии лимфогра-

нулематоза. В качестве примера можно сослаться на наблюдавшийся нами случай.

У женщины 45 лет появились увеличенные лимфатические узлы на шее, повысилась температура до субфебрильных цифр. Температурная кривая в дальнейшем имела волнообразный характер. Больная стала худеть. Отмечалась умеренно ускоренная РОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, лимфопения. С подозрением на лимфогранулематоз больная была направлена в клинику, где при биопсии узла установлено наличие злокачественной опухоли. Заболевание прогрессировало, резко увеличилась печень, поверхность ее стала бугристой. Поставлен диагноз первичного рака печени.

Больная вскоре погибла. На секции клинический диагноз был подтвержден.

Таким образом, единственным достоверным критерием установления наличия метастаза опухоли в ранней стадии является пункция или биопсия лимфатического узла. При исследовании лимфатического узла в ранних стадиях в краевых синусах обнаруживаются атипичные, не свойственные лимфатическому узлу клетки, которые, разрастаясь, в дальнейшем вытесняют нормальную ткань узла. Клетки опухоли отличаются более крупными размерами по сравнению с лимфоидными клетками. Ядра круглые, иногда неправильной формы, содержащие ядрышки. Протоплазма серовато-синего цвета, менее интенсивно окрашена. Опухолевые клетки находятся в синцитиальной связи. М. Г. Абрамов (1948), Н. Д. Стражеско и сотр. (1953) подчеркивают полиморфизм клеточных элементов, заключающийся в наличии клеток неодинаковых размеров, некоторые из них достигают гигантских размеров с двумя или несколькими ядрами. Наблюдается неправильное митотическое и амитотическое деление, встречаются фагоцитирующие раковые клетки.

При изучении пунктата или гистологического среза лимфатического узла при метастазе в него злокачественной опухоли не всегда можно установить ее происхождение. Но для дальнейшей тактики врача и выбора метода лечения доказательства о злокачественном характере метастаза имеют первостепенное значение.

Паховый лимфогранулематоз Николая—Фавра (четвертая венерическая болезнь). Паховый лимфогранулематоз Николая—Фавра представляет собой заболевание, ничего общего с лимфогранулематозом не имеющее. Предложенное название является неудачным и лишь вносит путаницу в терминологию. Называют его еще четвертой венерической болезнью. Известно это заболевание давно и по характеру патологического процесса представляет собой инфекционную гранулему. Подробное описание клиники этого заболевания приведено в диссертации Е. К. Александрова (1956), где представлен анализ 160 случаев. Автор считает, что это заболевание вирусной природы и предлагает именовать его вирусная венерическая гранулема (лимфогранулема). Заболевание передается половым

путем. Спустя несколько дней после заражения на наружных половых органах появляется маленькая папула или язвочка, которая заживает самостоятельно. Через 20—30 дней в той или иной паховой области появляется пакет плотных лимфатических узлов. Этот пакет увеличенных узлов может достигать значительных размеров. Кожные покровы под узлами натягиваются, спаиваются с подлежащими узлами. Узлы подвергаются размягчению и вскрываются. Образуются множественные свищи с гнойным отделяемым. С течением времени количество свищей увеличивается и в дальнейшем подвергается рубцеванию. Вследствие образования деформирующих рубцов могут возникнуть сужения уретры, прямой кишки, затруднения в оттоке лимфы из нижних конечностей, развитие слоновости наружных половых органов. Генерализации процесса, как правило, не наступает. Морфологическая структура лимфатических узлов при болезни Николя—Фавра резко отличается от лимфогранулематоза. Микроскопическая картина пораженного лимфатического узла при этом заболевании представляет гранулему, отдельные узелки которой состоят в центре из распадающихся элементов, а на краях — из эпителиоидных и изредка гигантских клеток, напоминающих клетки Лангханса. В диагностике заболевания помогает специфическая аллергическая проба Фрея, заключающаяся в том, что при введении больному внутрикожно 0,1 мл вакцины из гноя пораженных узлов на месте инъекции вскоре развивается папула до 1 см в диаметре.

Течение и прогноз болезни Николя—Фавра также ничего схожего с лимфогранулематозом не имеют. В то же время, как лимфогранулематоз всегда заканчивается смертью, болезнь Николя—Фавра почти никогда не приводит к летальному исходу. При лечении болезни Николя—Фавра используют хирургическое удаление увеличенных лимфатических узлов с последующим облущением или без него, сульфаниламиды, антибиотики, препараты сурьмы. Применяется также неспецифическая терапия (инъекции молока, аутогемотерапия), большие дозы препаратов йода. В 1952 г. появилась работа А. С. Шавердян, отрицающая самостоятельное существование болезни Николя—Фавра как нозологической единицы. Автор идентифицировал ее с зоонозным заболеванием — туляремией. Однако эта работа не подтверждена клиническими, иммунологическими, бактериологическими и экспериментальными данными. Поэтому точка зрения А. С. Шавердян другими авторами не разделяется.

Опухоль Брилла—Симмерса. В 1925 г. Brill, Baehr и Rosenthal описали результаты своих наблюдений над 3 больными, у которых, наряду с значительным увеличением лимфоузлов и нормальной картиной крови, была обнаружена своеобразная гистологическая картина лимфатических узлов в виде гигантской гиперплазии лимфоидных фолликулов.

В 1927 г. Summers на основании собственных наблюдений уточнил гистологическую картину, свойственную этому патологическому процессу, и обозначил это заболевание как гигантскую фолликулу.

Uhlman (1948) привел описание 22 случаев, Russel (1951) — 33 больных. Russel указывает, что на каждые 12 случаев лимфогранулематоза она встречала 1 случай болезни Брилла—Симмерса.

Wadsworth (цит. по Bastrup-Madseu, 1956) среди 131 больного с симптомным поражением лимфатических узлов у 4 нашел опухоль Брилла—Симмерса. Болезнь поражает людей в возрасте 40—60 лет, реже встречается в молодом возрасте. Заболевание характеризуется локализованным или генерализованным увеличением лимфатических узлов. Узлы мягкой консистенции. Медиастинальные узлы, как правило, не поражаются. Часто отмечается спленомегалия, а также изолированное поражение селезенки.

При этом заболевании картина периферической крови чаще всего нормальная, иногда наблюдается умеренный лейкоцитоз с лимфоцитозом. В миелограмме отмечается небольшое увеличение лимфоидных клеток. Температура тела не повышается. Отмечается склонность к экссудативным реакциям и отекам. Диагноз заболевания возможен только на основании гистологического исследования лимфатического узла. На разрезе определяются сильно увеличенные лимфоидные фолликулы, клетки фолликулов относятся к лимфоидным, среди них много фигур деления, границы фолликулов обычно сохранены. Такие фолликулы могут наблюдаться в печени, селезенке, костном мозге.

Увеличенные лимфатические узлы в течение длительного времени могут не обнаруживать тенденции к дальнейшему увеличению. В некоторых случаях отмечается переход опухоли Брилла—Симмерса в лимфосаркому, ретикулосаркому или лимфогранулематоз.

Причина заболевания неизвестна. Russel считает, что возможной причиной могут являться гормональные расстройства, главным образом нарушения гипофиз-надпочечниковой системы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА СРЕДОСТЕНИЯ

Нередко лимфогранулематоз начинается поражением лимфатических узлов средостения. В течение длительного времени заболевание может протекать бессимптомно или же проявляться общими симптомами, как-то: повышением температуры, кашлем, недомоганием. Эти симптомы, безусловно, не могут служить опорными признаками для предположения о лимфогранулема-

тозе. При рентгенологическом исследовании у таких больных обнаруживается затемнение, указывающее на поражение средостения. У некоторых больных аналогичная картина может быть обнаружена при обследовании по какому-нибудь другому поводу, ещё до появления жалоб, указывающих на заинтересованность органов дыхания. Это затемнение может быть обусловлено туберкулезным лимфаденитом, метастазом злокачественной опухоли в узлы средостения, кистой средостения, аневризмой аорты, опухолью вилочковой железы. Естественны поэтому те трудности, которые возникают при диагностике первичной медиастинальной формы лимфогранулематоза, когда для подтверждения диагноза не могут быть привлечены данные пункции или биопсии лимфатического узла, так как периферические узлы оказываются еще не вовлеченными в патологический процесс.

Несмотря на скудные общеклинические проявления, следует учитывать те факты, которые могли бы помочь в распознавании лимфогранулематоза. В первую очередь нужно обратить внимание на характер температурной кривой, наличие кожного зуда, потливость, изменение картины крови.

Для правильного распознавания медиастинальной формы лимфогранулематоза следует учитывать характер тени, ее локализацию, отношение к соседним органам и чувствительность к рентгеновским лучам. Вопреки представлению многих авторов, лимфогранулематоз чаще начинается с поражения лимфатических узлов одной стороны, тень образует полициклические контуры, как бы оттесняя соседние ткани. И лишь спустя полгода, а в некоторых случаях и больше процесс появляется на другой стороне. Поражаются чаще лимфатические узлы переднего средостения, но процесс может локализоваться и в заднем средостении, что мы неоднократно наблюдали у наших больных. З. В. Манкин (1938) считал, что поражение заднего средостения не свойственно лимфогранулематозу. Тень с полициклическими контурами могут давать, кроме лимфогранулематоза, лимфосаркома и болезнь Бенъе—Бека—Шаумана.

При лимфосаркоме процесс чаще двусторонний, быстро прогрессирует, сопровождается сдавлением системы верхней полой вены. Лимфосаркома очень чувствительна к рентгеновым лучам.

Болезнь Бенъе—Бека—Шаумана характеризуется вовлечением в процесс не только узлов средостения, но и паренхимы легкого, где также будут определяться различной величины округлые тени. ✓

Обращает на себя внимание несоответствие между рентгенологической картиной поражения и общим самочувствием, которое при этом заболевании страдает мало. Наблюдается самопроизвольное обратное развитие очагов в легких, чего никогда не бывает при лимфогранулематозе.

При туберкулезном бронхоадените рентгенологически отмечается меньшее вовлечение в процесс корня легкого, чаще поражается какая-либо одна группа узлов. При этом следует учитывать картину крови. Для туберкулезного процесса характерен больше лимфоцитоз, тогда как для лимфогранулематоза, наоборот, лимфопения. Реакция Манту всегда будет положительной при туберкулезном процессе и отрицательной при лимфогранулематозе.

Для дермоидных кист характерно наличие обызвествленной капсулы (Б. Я. Лукьянченко, 1958).

Поражение узлов средостения злокачественной опухолью характеризуется в большинстве своем тем, что они прорастают соседние ткани и органы и вследствие этого нет четкой границы между пораженной и здоровой тканями. Хорошо известно, что и лимфогранулематоз при дальнейшем течении может распространяться из узлов средостения, корня легкого на легочную паренхиму. Но чаще это бывает при генерализации процесса, когда диагноз лимфогранулематоза не вызывает сомнений.

Однако при анализе нашего клинического материала подчеркивалось, что в очень редких случаях лимфогранулематоз узлов средостения уже в самом начале заболевания может сопровождаться распространением процесса на легочную ткань и по рентгенологической картине будет напоминать характер тени при злокачественной опухоли. При отсутствии убедительных общеклинических симптомов и увеличении периферических лимфатических узлов диагноз поставить очень трудно. Ранее нами уже подчеркивалось, что в таких случаях оправдана торакотомия для установления характера патологического процесса.

Как в случае злокачественной опухоли, так и при лимфогранулематозе, следует стремиться к удалению пораженных узлов.

В сомнительных случаях может быть рекомендована в качестве дифференциального диагностического признака различная чувствительность к рентгеновым лучам лимфогранулематозных узлов и узлов с метастазами карциномы. В то время как первые очень чувствительны к лучевой терапии, вторые на нее почти не реагируют.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ ПРИ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗЕ

Поражение костей при лимфогранулематозе чаще бывает вторичным и проявляется в стадии генерализации процесса. Распознавание поражения костей при лимфогранулематозе может представлять затруднения в тех случаях, когда для подтверждения диагноза невозможно использовать данные биопсии или

пункции лимфатического узла. В таких случаях необходимо исключить поражение костей другой природы, но имеющих сходные признаки с поражением их при лимфогранулематозе. Сюда относятся заболевания как воспалительной природы (туберкулез), так и опухолевой (множественные миеломы костей, опухоль Юинга).

Ранее уже указывалось, что лимфогранулематозу свойственно поражение плоских костей и позвонков, причем межпозвоночные диски остаются не пораженными, никогда не образуются ни натечники, ни абсцессы. В пораженных костях обнаруживаются остеолитические и склеротические процессы.

Туберкулезу также свойственно поражение плоских костей, эпифизов трубчатых костей и позвонков. Туберкулезные поражения костей имеют ряд свойственных только им признаков, благодаря которым можно установить их истинную природу и тем самым дифференцировать от лимфогранулематоза. Для туберкулеза костей характерен резко выраженный остеопороз вследствие длительного бездействия пораженного участка кости. Никогда не образуется периостит.

Очень часто наблюдается образование холодных абсцессов и натечников, так как поражение костного вещества проявляется казеозом, быстрой гибелью костного вещества и секвестрацией.

Для туберкулезного спондилита характерно вовлечение в процесс межпозвоночных хрящей. Межпозвоночные хрящи утрачивают свою эластичность, частично разволакиваются и подвергаются распаду.

Таким образом, при туберкулезе разрушается и костное вещество и хрящевой диск, причем в большей степени разрушается передняя часть позвонка, что приводит к оседанию и вклиниванию их остатков в тело соседних позвонков и образованию горба.

При лимфогранулематозе разрушается центральная часть позвонка, а периферические отделы и хрящевые диски остаются непораженными. Поэтому позвонки как бы сплющиваются, и горб никогда не образуется.

Эти признаки, как правило, позволяют отличить туберкулезное поражение костей от лимфогранулематоза.

Подводя итоги изложения дифференциального диагноза лимфогранулематоза, следует подчеркнуть, что основные затруднения в постановке диагноза — когда в лимфатических узлах еще не произошли специфические изменения или же для диагноза нельзя использовать данных пункций или биопсии лимфатического узла из-за отсутствия увеличенных периферических узлов. В таких случаях для диагностики должны быть использованы данные клинического и лабораторного исследований, которые могут значительно помочь в распознавании сущности заболе-

вания. Однако в дальнейшем нужно считать обязательным подтверждением клинического предположения данные биопсии или пункции лимфатического узла, так как только они могут служить достоверным доказательством лимфогранулематозной природы заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

С момента выделения лимфогранулематоза в самостоятельное заболевание для его лечения применялись различные средства. Так, с лечебной целью применялись сыворотки, вакцины и экстракты различных органов. В настоящее время для лечения лимфогранулематоза применяется лучевая терапия, главным образом облучение рентгеновыми лучами, азотные аналоги горчичного газа, гормональные препараты и другие средства.

РЕНТГЕНОТЕРАПИЯ

Лечение лимфогранулематоза рентгеновыми лучами стало применяться лишь в XX в. Рентгенотерапию лимфогранулематоза впервые применил Senn (1903), который сообщил о благоприятном результате, наблюдавшемся у 75-летнего больного, страдавшего лимфогранулематозом. Ремиссия наступила после 34 сеансов облучения и продолжалась более года. Из наших соотечественников первым рентгенотерапию при этом заболевании применил Д. Ф. Решетилло (1906). Создание более совершенной аппаратуры способствовало в 20-х годах более широкому распространению этого метода лечения.

Лечебный эффект рентгеновых лучей является следствием прямого разрушающего их влияния на облученные ткани. Действие поглощенной в тканях энергии рентгеновых лучей выражается в неизученных еще внутриатомных и внутримолекулярных изменениях, ведущих к нарушению обмена и морфологии клетки, а затем и окончательной ее гибели (Т. Г. Лариошенко, 1945). Под влиянием рентгенотерапии в ближайшее время наступает улучшение состояния больного, нормализуется температура, исчезают или уменьшаются увеличенные лимфатические узлы. Казалось, что найден способ лечения этого тяжелого страдания. Однако вскоре наступило горькое разочарование, так как оказалось, что применяемое лечение вызывает лишь кратковременную ремиссию, а не излечение.

К настоящему времени, благодаря широкому применению этого метода, накоплен и обобщен большой материал по показаниям и противопоказаниям лучевой терапии лимфогранулематоза, а также эффективности его лечения.

Изучению эффективности рентгенотерапии лимфогранулематоза посвящены работы Т. Г. Лариошенко (1945, 1965),

Д. Е. Гинзбург-Дубовой (1946), Ф. Я. Бордюг (1946), Л. Д. Подляшук (1952), Р. Л. Боннер (1955), З. И. Хмелевской (1965), И. А. Игнатьевой (1966), Ю. Я. Персиц (1967) и др.

Рентгенотерапия может применяться в виде местного и общего облучения.

Местное облучение является наиболее распространенным методом. Оно заключается в непосредственном облучении лимфогранулематозного очага, группы узлов или пораженного органа. Для лучшего воздействия на пораженный участок рентгенотерапия должна быть глубокопроникающей, а доза облучения достаточной. Следует иметь в виду, что чувствительность лимфогранулематозной ткани различна в зависимости от локализации пораженного органа, стадии развития и количества облучений.

У одного и того же больного, в зависимости от характера изменений, чувствительность лимфатических узлов неодинакова (Л. Д. Подляшук, 1952). В подвергнутом рентгенооблучению лимфатическом узле наблюдаются существенные изменения дегенеративного и фибробластического характера. В первую очередь поражается лимфоидная ткань, как наиболее чувствительная к рентгеновым лучам, а затем уменьшаются и постепенно гибнут гигантские клетки Березовского — Штернберга и эозинофилы. Цитоплазма их становится светлой, менее ячеистой, гомотенной, а ядра подвергаются пикнозу, утрачивают свою постоянную структуру и способность к окрашиванию. Появляются и увеличиваются в размерах некротические очаги, а вместе с ними нарастает фиброз (Ф. Я. Бордюг, 1946; Л. Д. Подляшук, 1952).

Фиброцитарные элементы циркулярно охватывают узел, разрастаясь как бы параллельно капсуле, постепенно сдавливают специфическую ткань пораженного очага, который превращается в маленький плотный узелок. Если доза оказалась недостаточной, гигантские клетки полностью не исчезают, и вскоре наступает рецидив.

Большинство авторов применяют примерно одинаковые дозы облучения. При поверхностном залегании пораженных узлов напряжение должно быть 150 кВ и фильтр 3—4 мм алюминия, а при глубоком — 180—200 кВ и фильтр 0,5 мм меди и 1 мм алюминия (Л. Д. Подляшук, 1952). Кожно-фокусное расстояние остается стандартным — 30 см. Разовая однократная доза должна равняться 150—200 р, суммарная доза на очаг — 1000—1500 р.

Т. Г. Ларищенко (1965) наблюдала более продолжительные ремиссии при рентгенотерапии с решеткой, применяемой для защиты облучаемого поля. Этот метод позволяет расширить показания к лучевой терапии при воспалительных явлениях и лимфостазе.

В рентгенорезистентных случаях суммарная доза на очаг доводится до 2000—2500 *p*, а Magchal доводил до 3000—6000 *p*.

Облучение средостения требует особого подхода, так как лимфатические узлы расположены возле жизненно важных органов. Известно, что после первых сеансов облучения может возникнуть отек ткани и как следствие сдавление жизненно важных органов, которое может повести к тяжелым осложнениям вплоть до удушья и даже гибели больного. Поэтому первоначальная доза облучения средостения не должна превышать 50—70 *p*, а в дальнейшем можно повысить ее до 200 *p*.

Magchal и сотр. (1956) указывают, что узлы переднего средостения более чувствительны к рентгеновым лучам, чем узлы корня легких.

Решающим в выборе дозы облучения являются не гистологическая картина пораженного узла, а клинические данные — локализация и степень генерализации процесса, общее состояние больного, увеличение селезенки, степень анемии, количество лейкоцитов и характер течения заболевания.

Magchal и сотр. (1956) выделяют противопоказания для рентгенотерапии: 1) острая форма лимфогранулематоза, 2) резкая анемия, снижение эритроцитов ниже 3 000 000 в 1 *мм*³, 3) снижение количества лейкоцитов до 3000 в 1 *мм*³, 4) тромбопения и явления геморрагического диатеза, 5) присоединение туберкулеза к лимфогранулематозу, 6) беременность, 7) высокая температура, причем отмечают, что сама по себе высокая температура не является противопоказанием, так как лихорадка падает после облучения. Однако при очень высокой температуре и исхудании лучевая терапия может оказать вред.

Ф. Я. Бордюг (1946) считает, что вообще не существует противопоказаний для лучевой терапии лимфогранулематоза.

Magchal и сотрудники указывают, что длительная ремиссия после рентгенотерапии возможна в случаях поражения только лимфатических узлов без поражения внутренних органов, кроме селезенки, незначительного увеличения медиастинальных узлов, когда после облучения наступает уменьшение или исчезновение узлов, полностью нормализуется картина крови. Чем раньше начато лечение, тем больше гарантии в более длительной ремиссии.

Однако нет таких признаков, по которым можно было бы предсказать длительность ремиссии; в одних случаях она может продолжаться несколько месяцев, а в других — несколько лет.

Trübenstein (1957) на основании анализа 98 случаев лимфогранулематоза приходит к выводу, что по гистологической картине можно предсказать прогноз. При наличии в лимфатическом узле большого количества лимфоцитов результаты лечения лучше, чем в случаях, когда число лимфоцитов невелико.

При повторных облучениях терапевтическая эффективность уменьшается, лимфогранулематозные очаги становятся рентге-

порезистентными, а развившаяся анемия, лейкопения или тромбопения не позволяют применить лучевую терапию в достаточных дозах.

Marchal и соотр. (1956) указывают на возможные пути преодоления рентгенорезистентности путем комбинации местного облучения с общим, назначения химиотерапевтических средств и гормональных препаратов.

Т. Г. Лариошенко (1945) наблюдала удлинение жизни больных, леченных рентгеновыми лучами, на 1½ года по сравнению с больными, которые не подвергались этому методу лечения.

Videback (1950) отмечает, что при рентгенотерапии средняя продолжительность жизни мужчин — 3,3 года, женщин — 3,8 года. Из 172 больных 7 умерло через 6 месяцев, 50% — через 3 года, 75% — через 5 лет, 20% — прожило более 6 лет, 3—4% — более 10 лет и 3 больных детей прожило 3—3½ лет.

Badolle (1953) опубликовал наблюдение над больными лимфогранулематозом, лечившимися только рентгеновыми лучами. От начала лечения прошло 11—16 лет. Больные чувствовали себя хорошо. Суммарная доза на очаг была 2000—5000 *p*, иногда — 9000—15 000 *p*. Применение азотсодержащих аналогов иприта ускоряло обострение.

Fibelkogn и соавт. (1954) отмечают, что продолжительность жизни больных лимфогранулематозом зависит от времени начала лечения. При начале лечения в I стадии продолжительность жизни равнялась в среднем 65,3 месяца, во II стадии — 59,2 месяца, в III — 49,2 месяца, а в IV стадии — 25,3 месяца.

Имеет большое значение также суммарная доза облучения на очаг поражения. При суммарной дозе 1000 *p* рецидив наблюдался в 20,4% случаев, при дозе 2000 *p* — в 9,8, а свыше 2000 *p* — в 4,8%.

Р. Л. Боннер (1955) на основании анализа лечения рентгеновыми лучами 314 больных наблюдала значительное улучшение при начале лечения в I стадии заболевания в 91,5%, II стадии — в 86,8%, а в III — в 69,9% случаев.

В зависимости от формы течения заболевания результаты лечения были следующие: при острой форме улучшение наблюдалось в 16,6%, при быстро текущей форме — 63,6%, при умеренном течении — в 90,7% и при медленном течении — в 91,6% случаев.

Отдаленные результаты были прослежены Р. Л. Бруннер у 232 больных. Из них через 3 года после начала заболевания осталось в живых 40%, через 5 лет — 16% и через 10 лет — 3%. К 5 годам все больные, начавшие лечение в III стадии, погибли; из больных, начавших лечение в I стадии, выжило 10%, во II стадии — 5,7%. К 10 годам остаются единичные больные, начавшие лечение в I стадии заболевания.

Gilbert и Rutishauser (1951) описали два случая лимфогранулематоза, при котором один больной прожил 31 год, а второй — 39 лет.

И. А. Игнатьева (1966) провела сравнительную оценку эффективности малых (750—1000—1500 *p*) и больших доз (200—3000 *p*) рентгеновых лучей на очаг поражения. Непосредственные результаты были одинаковыми у больных обеих групп, однако большие очаговые дозы обуславливали более продолжительную первую ремиссию.

Наряду с локальным облучением, являющимся общепринятым в настоящее время, Д. Е. Гинзбург-Дубовая (1946) рекомендует при генерализованных формах в рентгенорезистентных случаях применять телерентгенотерапию, после проведения которой она наблюдала значительное уменьшение лимфатических узлов, уменьшение зуда, понижение температуры. Однако сама автор обращает внимание на значительные изменения крови в ответ на общее облучение. Эти изменения наступали раньше, чем при локальном облучении. Применяя этот метод на небольшом количестве больных, автор не дает окончательной оценки его. В настоящее время большинство авторов отказалось от телерентгенотерапии.

Нами рентгенотерапия применялась в виде местного облучения. Лишь у некоторых больных, страдавших кожным зудом, параллельно с местным проводилось несколько сеансов общего облучения. Физико-технические условия определялись глубиной залегания лимфоузлов. При поверхностном расположении пораженных лимфоузлов облучение проводилось при жесткости 100 *kв* и фильтре, эквивалентном 0,5 *мм* меди. При более глубоком их залегании (средостение) напряжение поднималось до 180 *kв* при фильтре, эквивалентном 1 *мм* меди. Однократная доза нескольких первых сеансов равнялась 75—100 *p*, а в дальнейшем увеличилась до 200 *p* при стандартном расстоянии в 30 *см*.

Если процесс не был запущен и рассасывание узлов происходило быстро, очаговая доза нами доводилась до 1000—1500 *p*.

В запущенных случаях и при повторных облучениях дозу приходилось повышать до 2500 *p* на очаг.

Из 160 наблюдавшихся нами больных рентгенотерапия проведена 91 человеку.

Следует указать, что большинство больных рентгенотерапию переносило удовлетворительно. У некоторых больных в течение 1—2 часов после облучения наблюдалась общая слабость, небольшое головокружение.

В процессе облучения проводилось тщательное наблюдение за состоянием крови (уровнем гемоглобина, количеством эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов). В необходимых случаях параллельно с рентгенотерапией назначались стимуляторы эри-

тропоза (переливание крови, препараты железа) и лейкопоза (нуклеиновокислый натрий, лейкоген, тезан и др.).

Оценка результатов лечения производилась по изменению самочувствия больного, нормализации температуры, уменьшению лимфатических узлов или очага поражения, нормализации картины крови и изменению веса больного.

Изменение величины лимфатических узлов у больных под влиянием рентгенотерапии. Лимфогранулематоз обладает достаточно высокой чувствительностью к лучевой энергии. Поэтому естественным было бы ожидать быстрого уменьшения размеров лимфатических узлов при облучении их рентгеновыми лучами. Однако известно, что это происходит далеко не всегда. Замечено, что если при первом облучении наступает значительное уменьшение или даже полное исчезновение пораженного лимфоузла, то при последующих облучениях становится значительно труднее добиться первоначальных результатов. Узел становится более устойчивым к воздействию лучевой энергии. Наши наблюдения полностью подтверждают это положение.

Степень уменьшения пораженных лимфоузлов у больных лимфогранулематозом при их облучении рентгеновыми лучами находится в прямой зависимости от стадии заболевания. Так, в I стадии заболевания узлы перестали пальпироваться у 71% больных, во II—у 13%, а в III стадии ни у одного больного не удалось добиться полного исчезновения пораженных узлов, и у половины больных (5 из 10) размер лимфатических узлов не изменился.

Как будет видно из последующего изложения, характер изменения величины лимфоузлов при облучении рентгеновыми лучами является определяющим в обратном развитии остальных симптомов заболевания, а также длительности наступившей ремиссии.

Изменение температуры. Повышение температуры тела является одним из общих проявлений заболевания. Изменение ее может служить критерием эффективности применяемого лечения.

В I стадии заболевания под влиянием рентгенотерапии у всех больных температура снизилась до нормы. Во II стадии у 15 из 37 больных добиться нормализации температурной кривой не удалось. В III стадии ни у одного больного температура не снизилась до нормы, а у половины больных она осталась на высоких цифрах. Таким образом, с прогрессированием заболевания эффективность рентгенотерапии снижается.

Изменение веса тела после рентгенотерапии. Хорошо известно, что течение лимфогранулематоза сопровождается падением веса тела. Поэтому прибавка в весе

больных в процессе лечения является благоприятным признаком, а изменение веса тела может служить показателем эффективности применяемого лечения.

При лечении рентгеновыми лучами больных с I стадией заболевания падения веса не наблюдалось. При лечении больных с II стадией у некоторых из них отмечалось падение веса. В III стадии заболевания у всех больных наблюдалось резкое падение веса, а у некоторых из них развивалась кахексия. При подостром течении резкого исхудания не наступало.

Изменение картины крови. В настоящее время хорошо известны общие закономерности изменения крови под влиянием лучевой энергии, и поэтому нет необходимости детально останавливаться на этом вопросе.

При рентгенотерапии может наблюдаться снижение содержания гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Поэтому в процессе лечения необходим тщательный контроль за этими показателями, чтобы своевременно вмешаться и помочь организму справиться с основным заболеванием и уменьшить «побочные» влияния лучевой энергии.

В предыдущих разделах были приведены данные об изменении крови при лимфогранулематозе. Изучая изменение крови в процессе лечения, мы пользовались ими как показателями эффективности применяемого лечения, выявления возможных осложнений и уточнения показаний и противопоказаний для рентгенотерапии.

Изменение РОЭ является одной из наиболее чувствительных реакций. Выше уже было сказано, что при обострении лимфогранулематоза всегда наблюдается ускорение РОЭ, которое уменьшается при затихании процесса, при наступлении полной клинической ремиссии РОЭ замедляется до нормы.

Под влиянием рентгенотерапии замедление РОЭ до нормы наступило только у 24 больных из 91, из них у 20 больных была I стадия заболевания. У остальных больных наблюдалось замедление РОЭ, но не до нормальных цифр, а у некоторых больных в процессе лечения она ускорилась. Следует обратить внимание, что ускорение РОЭ в процессе лечения отмечалось не только в далеко зашедших стадиях заболевания, но и в начальной стадии заболевания, при этом наблюдалось значительное уменьшение лимфатических узлов и нормализация температуры. Ускорение РОЭ наблюдается иногда в процессе лечения при отсутствии явных признаков обострения заболевания. Можно предположить, что ускорение РОЭ обуславливается не только активностью лимфогранулематоза, но частично и влиянием распавшейся лимфогранулематозной ткани вследствие воздействия лучевой энергии. Наблюдая за такими больными в дальнейшем, мы заметили, что больные, у которых РОЭ к концу лечения оставалась ускоренной, давали непродолжительную ремиссию

и, наоборот, если наступала полная нормализация крови — ремиссия была большей.

Лимфогранулематозу свойственно *уменьшение содержания гемоглобина и количества эритроцитов* по мере прогрессирования заболевания. В далеко зашедших случаях может развиваться выраженная анемия. Наряду с этим рентгенотерапия сама по себе также может обусловить развитие анемии. Поэтому, естественно, представляет большой интерес характер изменений показателей красной крови в процессе лечения.

Наблюдения показали, что в I стадии заболевания у большинства больных показатели красной крови не изменились, а у некоторых повысились (гемоглобин — у 16, а эритроциты — у 12 из 44).

Таким образом, несмотря на лучевую терапию, количество гемоглобина и эритроцитов увеличилось. Следовательно, угнетение эритропоэза у этих больных обусловлено было основным заболеванием. При дальнейшем течении заболевания наблюдается тенденция к углублению развития анемии, и уже у меньшего числа больных удается добиться не только повышения гемоглобина и эритроцитов, но даже сохранения их содержания на прежнем уровне. Обусловлено это главным образом развитием основного заболевания, хотя в некоторых случаях, когда приходится облучать многие пораженные участки, нельзя исключить и побочного влияния лучевой энергии. Очень важным в таких случаях является контроль за состоянием крови и своевременное присоединение стимуляторов эритропоэза (препараты железа, гемостимулин, переливание крови, эритроцитарной массы) или же отмена рентгенотерапии.

Изменение количества тромбоцитов. В процессе рентгенотерапии необходим также тщательный контроль за количеством тромбоцитов, так как возможно их снижение, что является препятствием для продолжения лечения. Обычно мы не наблюдали резкого падения количества тромбоцитов в процессе облучения рентгеновыми лучами. Так, в I стадии у 20 больных количество тромбоцитов не изменилось, а у 24 из 44 наблюдалось их снижение на 40—50% от исходного уровня. Во II стадии такое снижение наблюдалось уже у 23 из 37 больных, а в III — у 9 из 10. Следует отметить, что только у одного больного с III стадией заболевания, который получил в общей сложности 12 000 p, наблюдалось падение тромбоцитов до 10 000 с развитием геморрагий. У остальных больных резкого падения количества тромбоцитов не наблюдалось.

Наряду с содержанием гемоглобина, количеством эритроцитов и тромбоцитов, очень важное значение при назначении и в процессе рентгенотерапии имеет *количество лейкоцитов*. Очень часто лейкопения является препятствием для назначения рентгенотерапии, а резкое падение лейкоцитов в процессе лечения

нередко служит причиной отмены облучения рентгеновыми лучами. Поэтому необходимо систематическое наблюдение за количеством лейкоцитов, чтобы своевременно подключить стимуляторы лейкопоза или другие средства, препятствующие снижению лейкоцитов, чтобы иметь возможность довести облучение до желаемого результата.

У подавляющего числа наблюдавшихся нами больных (83,5%) количество лейкоцитов уменьшилось, у 13 — существенно не изменилось и у 2 — даже несколько увеличилось. Степень уменьшения количества лейкоцитов зависела от исходного уровня. Если в начале рентгенотерапии лейкоцитоз был выраженным и составлял 15 000 — 20 000 лейкоцитов, то снижение наблюдалось в 3—4 раза; при незначительно выраженном лейкоцитозе или нормальном количестве лейкоцитов степень снижения была меньшей. В процессе рентгенотерапии, если количество лейкоцитов снижалось ниже нормальных цифр, нами назначались стимуляторы лейкопоза — нукленновокислый натрий, пентоксил, тезан, переливание свежей консервированной крови, введение лейкоцитарной взвеси.

Больным, подвергавшимся лучевой терапии, применялись средства для предупреждения «побочного» влияния лучевой энергии — аскорбинат меркамина и цистамина дигидрохлорид. Меркамин вводился в виде 10% раствора по 2 мл внутривенно за 30 минут перед каждым облучением. Противопоказанием для введения является нарушение функции почек и острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Цистамина дигидрохлорид применяется внутрь по 0,4 мл за 30 минут до облучения, 2—3 раза в неделю.

Лучшие результаты наблюдались при применении цистамина дигидрохлорида. Применение стимуляторов лейкопоза, а также меркамина и цистамина дигидрохлорида позволило этим больным провести полностью курс рентгенотерапии, при этом у 13 больных количество лейкоцитов после рентгенотерапии осталось в пределах нормы. С этой же целью может применяться мексмин по 0,05 г за 30—40 минут до облучения.

Препарат противопоказан при склерозе сосудов сердца и мозга, сердечно-сосудистой недостаточности, бронхиальной астме, заболеваниях почек и нарушении их функции, при беременности (М. Д. Машковский, 1967).

При изложении клиники заболевания указывалось, что наиболее характерными изменениями лейкоцитарной формулы у больных лимфогранулематозом является лимфопения, нейтрофилез со сдвигом влево, а также эозинофилия и моноцитоз.

Изучая изменение лейкоцитарной формулы при проведении рентгенотерапии, удалось отметить особенности, которые позволили судить об эффективности применяемого лечения и о полноте наступившей ремиссии.

У половины больных с I и II стадиями заболевания после рентгенотерапии наблюдалось увеличение содержания эозинофилов на 5%, а у части больных на 10% против исходного уровня. Примерно у такого же количества больных уровень их не изменялся, и лишь у отдельных больных количество эозинофилов уменьшилось. В III стадии заболевания лишь у 3 больных наблюдалось увеличение эозинофилов на 3—4%, а у остальных они уменьшились, а у 3 — полностью исчезли. Эозинофилия является показателем реактивности организма, и поэтому становится понятным их резкое уменьшение и даже исчезновение в стадии кахексии, когда резко ослаблена реактивность и сопротивляемость организма.

Количество моноцитов у 45% больных после рентгенотерапии не изменилось. Это отмечалось главным образом у больных, у которых до начала лечения количество моноцитов не превышало пределов нормы. У 36% больных количество моноцитов снизилось и у остальных 19% — увеличилось. Степень увеличения была небольшой и составляла 3—4% против исходного уровня. Какой-либо зависимости изменения количества моноцитов от стадии заболевания установить не удалось. Не удалось также отметить зависимости между характером изменения моноцитов и продолжительностью ремиссии.

В настоящее время хорошо известно, что лимфоциты обладают наибольшей чувствительностью к лучевой энергии по сравнению с другими клетками крови. Поэтому естественным было бы ожидать уменьшение количества лимфоцитов после рентгенотерапии. Однако такое уменьшение наблюдалось примерно у половины больных (50,5%), у остальных же отмечалось повышение количества лимфоцитов на 5—10% против исходного уровня, причем у большинства из них повышение было истинным, и лишь у некоторых при развитии выраженной лейкопении оно было относительным. Повышение количества лимфоцитов в процессе рентгенотерапии и после нее, как правило, сопровождалось обратным развитием других симптомов, т. е. указывало на достаточный терапевтический эффект. Лимфогранулематозу как патологическому процессу свойственна лимфопения. Если при воздействии лучевой энергии наблюдается увеличение количества лимфоцитов, то обусловлено оно, очевидно, тем, что под влиянием облучения снимается влияние патологических, свойственных данному заболеванию факторов. Уменьшение же количества лимфоцитов может указывать не только на недостаточность дозы облучения, но и на ее чрезмерность.

Для обострения лимфогранулематоза характерно повышение содержания нейтрофилов со сдвигом влево. При наступлении ремиссии, в том числе и при рентгенотерапии, содержание юных и палочкоядерных нейтрофилов уменьшается, и увеличивается количество сегментоядерных нейтрофилов. Если в процессе

лечения не наступает уменьшения сдвига нейтрофильного ряда, то и эффективность лечения оказывается непродолжительной. При наблюдении за этими показателями в течение заболевания оказывается, что с прогрессированием заболевания увеличивается число больных, у которых после лечения не наступало уменьшения сдвига влево. Так, в I стадии заболевания повышение количества палочкоядерных нейтрофилов наблюдалось у 9 из 44 больных, во II стадии — у 9 из 37, а в III стадии — у 8 из 10 больных. Таким образом, по изменению сдвига нейтрофильного ряда влево можно судить об эффективности применяемого лечения и о длительности ремиссии. Следует указать, что при наступлении ремиссии наблюдалось уменьшение количества плазматических клеток, и, наоборот, при обострении содержание их увеличивалось.

Изменение величины лимфатических узлов, температуры, веса больных, картины крови, как мы видим из изложенного выше, не является решающим в оценке применяемого метода лечения. Решающим должна быть его конечная эффективность, в данном случае длительность ремиссии. В табл. 8 приведены данные о продолжительности ремиссии в зависимости от стадии заболевания и генерализации процесса.

ТАБЛИЦА 8

Длительность ремиссии у больных лимфогранулематозом после рентгенотерапии в зависимости от стадии заболевания

Стадии заболевания	Всего больных	Длительность ремиссии						
		без эффекта	меньше 1 м-ца	от 1 до 3 м-цев	от 3 до 6 м-цев	от 6 м-цев до 1 года	от 1 года до 3 лет	больше 3 лет
I (после 1-го облучения)	44	2	3	7	14	11	5	2
II (после 2-го облучения)	26	4	3	6	9	2	1	1
II (после 3-го облучения)	11	2	4	4	1	—	—	—
III	10	9	1	—	—	—	—	—

Из приведенной таблицы видно, что после рентгенотерапии у 74 (81,3%) больных наблюдалось улучшение общего состояния, обратное развитие патологических симптомов и различной продолжительности ремиссии. Лишь у 17 больных (18,7%) не удалось добиться заметного улучшения.

Почему у этих больных не удалось добиться наступления ремиссии? Из таблицы видно, что у 2 больных была I стадия заболевания, у 6 — II и у остальных 9 — III стадия. Не вызывает большого удивления неэффективность рентгенотерапии у 9 из

10 больных с III стадией заболевания. Наши данные в отношении этой группы больных не расходятся с литературными. Ибо в III стадии заболевания процесс становится генерализованным и поэтому дать на каждый участок поражения нормальную дозу облучения становится невозможным.

Следует подчеркнуть, что с прогрессированием заболевания не только нарастают симптомы общей интоксикации, но и увеличивается число пораженных очагов, вовлекаются в процесс отдельные органы (легкие, печень, желудочно-кишечный тракт, кости), что значительно отягощает течение заболевания. Существенно изменяется картина крови. Нарастает анемия, лейкопения, что является препятствием для лучевой терапии. Множественность поражения влечет за собой увеличение суммарной дозы облучения, что очень часто становится невозможным из-за ухудшения показателей периферической крови. Стремление в некоторых случаях довести облучение до требуемой дозы приводит к развитию тяжелого осложнения в виде лучевой болезни. Поражение отдельных участков скелета требует значительно большей дозы облучения, однако ремиссии наступают непродолжительные.

Странным может показаться неэффективность облучения в I стадии заболевания. 2 больных, у которых не удалось добиться ремиссии, страдали первично генерализованной формой лимфогранулематоза, принявшей впоследствии подострое течение. То же самое относится и к больным II стадии заболевания. При подостром течении заболевания применение рентгенотерапии, как правило, не дает желаемого результата.

У остальных 84 больных наступила различной продолжительности ремиссия. Из таблицы видно, что наилучшие результаты получены в I стадии заболевания.

Из 44 больных с I стадией ремиссия наступила у 42 (97%), причем наблюдались продолжительные ремиссии. Так, больше 6 месяцев ремиссия отмечена у 18 человек.

Во II стадии ремиссия наблюдалась у 31 человека (93,8%), но длительные ремиссии (больше 6 месяцев) имели место лишь у 4 человек.

И, наконец, в III стадии ремиссия в течение одного месяца отмечалась у 1 больного. Из изложенного явствует, что эффективность рентгенотерапии падает параллельно прогрессированию заболевания. Чем раньше начато облучение, тем скорее можно добиться лучшего результата. В III стадии заболевания рентгенотерапия неэффективна, и, следовательно, применение ее нецелесообразно.

Представляет значительный интерес сравнение результатов лучевой терапии локализованных и первично генерализованных форм лимфогранулематоза в самом начале заболевания (I стадия).

В табл. 9 показана зависимость длительности ремиссии после рентгенотерапии от генерализации процесса в I стадии заболевания.

ТАБЛИЦА 9

Зависимость длительности ремиссии после рентгенотерапии от генерализации процесса в I стадии заболевания

Длительность ремиссии	Число больных	
	с локализованной формой	с генерализованной формой
Без эффекта	—	2
Меньше 1 месяца	—	3
От 1 до 3 месяцев	2	5
» 3 » 6 »	7	7
» 6 месяцев до 1 года	7	4
» 1 года до 3 лет	2	3
Больше 3 лет	2	—

Как видно из приведенной таблицы, в I стадии заболевания неэффективной рентгенотерапия оказалась при первично генерализованных формах (два случая), тогда как при локализованных формах всегда наступала ремиссия. Имеется значительная разница в продолжительности ремиссии: так, при локализованных формах ремиссия до 6 месяцев была у 9 больных из 20, а при генерализованных — у 15 из 24; длительные ремиссии (больше 6 месяцев) при локализованных формах были у 11 больных из 20, а при генерализованных — у 7 из 24.

Важным является сам по себе факт, что первичная генерализация процесса еще не определяет скорости течения заболевания и что при ней также возможны длительные ремиссии. В двух случаях с неэффективным применением рентгенотерапии в I стадии заболевания оказалась по своему характеру подостро протекающая форма лимфогранулематоза.

Следует остановиться на зависимости результатов рентгенотерапии от локализации очага поражения. При медиастинальных формах имеют существенное значение следующие особенности, которые должны учитываться при их лечении:

1. Трудность диагностики.
2. Относительно большая суммарная доза облучения, так как требуется облучение с нескольких полей.
3. Возможность сдавления системы верхней поллой вены и органов средостения.

При этой форме необходимы осторожность в проведении облучения, особенно в начале, тщательный контроль за состоянием крови. В случае появления признаков сдавления системы

верхней полой вены следует отказаться от рентгенотерапии и переходить к химиотерапии.

Длительность ремиссии при медиастинальных формах меньше, чем при поражении периферических лимфоузлов.

Изучая больных, подвергавшихся рентгенотерапии при поражении мезентериальных узлов, мы отметили, что у них сравнительно быстро развивалась лейкопения и анемия, препятствовавшие дальнейшему применению облучения.

Изложенные выше результаты лечения больных лимфогранулематозом рентгеновыми лучами показывают, что рентгенотерапия является одним из эффективных применяемых в настоящее время методов лечения лимфогранулематоза. В результате рентгенотерапии у больных возникает различной продолжительности ремиссия. Продолжительность ремиссии зависит от времени начала облучения с момента заболевания.

Облучение в I стадии заболевания вызывает ремиссию большей продолжительности, чем в последующих стадиях. При локализованных формах эффективность рентгенотерапии выше, чем при генерализованных. В III стадии заболевания рентгенотерапия неэффективна. Поэтому рентгенотерапия может быть рекомендована в начальных стадиях заболевания, особенно при локализованных формах лимфогранулематоза. На наш взгляд, рентгенотерапия противопоказана при абдоминальных формах и должна производиться осторожно при маассивном двустороннем поражении медиастинальных узлов. Противопоказана рентгенотерапия при присоединении туберкулезного процесса.

Неэффективной оказалась рентгенотерапия в случаях острого течения лимфогранулематоза. При проведении рентгенотерапии необходим тщательный контроль за кровью, уровнем гемоглобина, количеством эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. При наличии умеренно выраженной анемии в процессе рентгенотерапии должны применяться стимуляторы лейкопоза, переливание крови, эритроцитарной массы.

При выраженной анемии (гемоглобин ниже 50%), лейкопении и тромбопении рентгенотерапия не может применяться как самостоятельный метод лечения.

Недостаточная эффективность рентгенотерапии во II и III стадиях заболевания послужила поводом для испытания других видов лечения. С этой целью в настоящее время широкое применение нашли азотные аналоги горчичного газа.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Введение в практику лечения лимфогранулематоза азотных аналогов горчичного газа явилось известным достижением, так как дало в руки врача средства для борьбы за продление жизни больного, особенно в тех случаях, где рентгенотерапия не

давала положительного результата. Применение азотных аналогов иприта оказалось успешным не только в начальных стадиях заболевания, но и при возникновении так называемых рентгеноустойчивых и генерализованных форм лимфогранулематоза, так как появилась возможность одновременного воздействия на все имеющиеся очаги. Естественно, поэтому большое значение приобретает дозировка и методика применения различных препаратов.

Доза вводимого вещества, с одной стороны, должна быть достаточной для наиболее эффективного воздействия на болезненный очаг, а с другой — не должна оказывать вредного воздействия на здоровые органы и ткани, особенно органы кроветворения.

Из химиотерапевтических средств для лечения лимфогранулематоза мы пользовались новэмбихином, допаном, триэтилтиофосфорамидом, дипином, хлорбутином, дегранолом и винбластином. Все эти вещества обладают алкилирующими свойствами и легко реагируют с нуклеиновыми кислотами и белками. В малых дозах они реагируют с нуклеопротеидами клеточных ядер кроветворных тканей и лимфоидной ткани, что и послужило поводом для применения их при лимфогранулематозе. Химиотерапевтические средства, предложенные для лечения лимфогранулематоза, являются аналогами горчичного газа и представляют собой хлорэтиламины и этиленамины.

К группе хлорэтиламинов относятся новэмбихин, допан, хлорбутин (хлорамбуцил), новэмбитол, циклофосфан, дегранол (манномустин), спиразидин. К этиленаминам — тиофосфамид (тиоТЭФ), третамин (2,4,6-триэтиленамино-1,3,5-триазин), дипин и др.

Клиническое применение хлорэтиламинов основано на их свойстве подавлять в той или иной степени гликолиз, задерживать процесс митотического деления клеток и избирательно влиять на лимфоидную ткань.

Подавление гликолиза не является ведущим в действии хлорэтиламинов. Гораздо большее значение имеет действие их на митоз. Изучение действия хлорэтиламинов на злокачественные опухоли, лимфогранулематоз и лейкемию начато в 1942 г. По данным Gilman и Phillips (1946), водные растворы хлорэтиламина претерпевают внутримолекулярную перестройку, заключающуюся в отщеплении хлора и образовании циклического катиона, который обладает биологической активностью.

В Советском Союзе В. Г. Немец синтезировал отечественный препарат — азотсодержащий аналог иприта — и назвал его эмбихином.

Экспериментальное и клиническое изучение проведено Л. Ф. Ларионовым в 1947 г. Первые клинические применения эмбихина показали, что, наряду с положительными его каче-

ствами, он обладал сильно выраженными побочными действиями. Поэтому в дальнейшем был предложен новэмбихин, представляющий собою гидрохлорид-2-хлорпропил-ди-(2-хлорэтил)амин с менее выраженными побочными действиями.

По данным Л. Ф. Ларионова (1951), применение больших доз эмбихина вызывало гибель животных на 3—5-й день при явлениях лейкопении, аплазии костного мозга, лимфатических узлов и селезенки. Количество лейкоцитов снижалось вначале за счет лимфоцитов, а затем гранулоцитов. При лейкопении процентное содержание лимфоцитов увеличивалось. В крови появлялись молодые формы гранулоцитов, уменьшалось количество ретикулоцитов и тромбоцитов. В костном мозге уменьшалось количество ядерных элементов, гранулоцитов и эритробластов. Наступала резкая аплазия костного мозга.

По чувствительности к эмбихину на первом месте стоит гранулоцитоз, затем — лимфоцитоз и эритроцитоз. Малые дозы эмбихина вызывали в основном изменение в тех тканях, в которых происходила интенсивная пролиферация, подавлялись митозы в регенерирующих тканях.

При больших дозах происходит нарушение созревания кровяных клеток, а затем их гибель.

Механизм действия эмбихина окончательно еще не выяснен. Л. Ф. Ларионов высказал предположение, что действие препарата сводится к инактивации ферментов, участвующих в обмене нуклеопротеидов, в частности в переносе фосфора нуклеиновых кислот, а также блокированием эмбихином сульфгидрильных групп клеточной протоплазмы.

Л. Ф. Ларионов (1951) выделяет следующие преимущества химиотерапии по сравнению с рентгенотерапией: химиотерапия оказывает действие сразу на весь организм; при ее применении быстро исчезают основные симптомы заболевания (лихорадка, потливость, зуд); возможно профилактическое применение; химиотерапия эффективна в рентгенорезистентных случаях и, наконец, прост метод ее применения.

Новэмбихин выпускается в ампулах, содержащих 10 мг чистого препарата. Содержание ампулы растворяют в растворе Рингера и вводят внутривенно. Начинают введение с 5 мг и доводят постепенно разовую дозу до 8—10 мг. Ларионов рекомендует 3 вливания в неделю. На курс — 80—120 мг новэмбихина.

Как в отечественной, так и в иностранной литературе имеется большое количество работ, посвященных применению хлорэтиламиннов для лечения лимфогранулематоза (С. А. Гаухман и сотр., 1950; Г. Ф. Довгялло, 1951; Л. Ф. Ларионов и сотр., 1950; Л. Ф. Ларионов, 1951; А. И. Хазанов, 1951; Ф. И. Ахтямова, 1953; В. С. Грицанов, 1952; Е. А. Цель, 1952; Н. М. Сорокин, 1954; А. И. Захарова, 1954; В. Д. Кожухова, 1955; Б. С. Кун,

1955; Е. М. Иванова, 1962; Я. В. Борин и соавт., 1965; Э. С. Газарян, 1965; В. Д. Горбатенко, 1966; П. Г. Раевский, 1966, и др.). Все они указывают на возможность различной продолжительности ремиссии.

Magchal и сотр. (1956) считает химиотерапию показанной только при генерализованных формах лимфогранулематоза. Противопоказанием для назначения азотных аналогов иприта он считает наличие анемии, лейкопении и острые формы заболевания.

В настоящее время предложен ряд лекарственных средств из группы азотных аналогов иприта для перорального применения. Таковыми являются допан, триэтиленмеламин и др.

Допан — 4-метил-5-ди(2-хлорэтил)аминоурацил. По химическому строению и влиянию на организм близок к новэмбихину.

При приеме внутрь большинством больных препарат переносится хорошо, но сильнее угнетает костномозговое кроветворение.

По данным А. Ф. Семиной (1958), при применении допана быстрее развивается лейкопения, что является препятствием для окончательного курса лечения. Ремиссия после допана короче, чем после эмбихина.

Новэмбитол — ортоизомер эмбитола. В. Д. Горбатенко (1966) установил, что новэмбитол эффективен во всех стадиях лимфогранулематоза. Средняя продолжительность ремиссии после новэмбитола — более 6 месяцев.

Дегранол — хлорэтиламиниманит производится в Венгерской Народной Республике.

Е-39 — (2,5-дипрокси-3,6-диэтилинимино-бензохинол-1,4) синтезирован в ФРГ и по своей терапевтической эффективности мало чем отличается от других азотных аналогов иприта.

Тиофосфамид (тиоТЭФ) принадлежит к отдаленным аналогам иприта. Применяется внутривенно или внутримышечно, разовая доза — 10—20 мг, на курс — 100—200 мг. Интервал между введениями и продолжительность курса определяются индивидуально. Систематический контроль за состоянием крови обязательен.

Leonard и соавт. (1956) сообщили о лечении 54 больных тиофосфамидом. Эффект отмечали только в тех случаях, когда были увеличены периферические лимфатические узлы, в остальных случаях применение его оказалось неэффективным.

Magchal и сотр. (1956) также отмечают более короткую ремиссию после применения тиофосфоамида по сравнению с другими препаратами.

Триэтиленмеламин (ТЭМ) обладает выраженным цитостатическим действием. Маршал указывает, что прием его должен быть строго индивидуализирован, рекомендует разовую дозу 1—10 мг, на курс от 20—100 мг.

Hemmeler (1953) при применении ТЭМ длительную ремиссию наблюдал в 30% случаев, временный эффект — в 50%, и лечение оказалось неэффективным в 20% из 172 больных.

Лечение новэмбихином

При лечении новэмбихином мы пользовались методикой, разработанной Л. Ф. Ларионовым и апробированной впоследствии на большом количестве больных. Препарат растворялся в растворе Рингера или физиологическом растворе и вводился внутривенно 3 раза в неделю. Разовая доза составляла 8 мг, первые введения начинали с 5—6 мг. На курс всего — 80—120 мг. Из наблюдаемых нами больных лечение эмбихином было применено у 64 человек, из них I стадия заболевания была у 30 больных, II — у 22 и III — у 12 человек.

В табл. 10 приведены данные о продолжительности ремиссии после лечения новэмбихином в зависимости от стадии заболевания.

ТАБЛИЦА 10

Длительность ремиссии у больных лимфогранулематозом при лечении эмбихином в зависимости от стадии заболевания

Длительность ремиссии	Всего больных	Из них		
		I стадии	II стадии	III стадии
Без эффекта	6	—	3	3
Менее месяца	11	2	6	3
От 1 до 3 месяцев	20	10	6	4
» 3 » 6 »	14	9	4	1
» 6 месяцев до 1 года	7	5	1	1
» 1 года до 3 лет	6	4	2	—
Итого	64	30	22	12

Из приведенной таблицы видно, что в результате применения новэмбихина ремиссия наступила у 58 (90,6%) больных. Лишь у 6 больных лечение оказалось неэффективным. Продолжительность ремиссии была неодинаковой, она колебалась от 1 месяца до 3 лет. Длительность ремиссии зависела от степени увеличения лимфатических узлов, генерализации процесса и стадии заболевания. Из таблицы видно, что в I стадии заболевания у всех больных наступила ремиссия, причем у 9 человек она была длительной (у 5 от 6 месяцев — до 1 года и у 4 — от 1 года до 3 лет). Во II и III стадиях заболевания появляются больные, у которых применение новэмбихина не вызывает улучшения их состояния. Таких больных во II стадии было 3 из 22,

а в III стадии — 3 из 12 больных. В далеко зашедших стадиях заболевания меняется и продолжительность ремиссии. Так, ремиссия больше 6 месяцев во II стадии наблюдалась у 3 больных из 22, а в III — лишь у 1. По мере прогрессирования заболевания лечебная эффективность эмбихина снижалась.

Представляет интерес сопоставить зависимость длительности ремиссии при лечении новэмбином больных I стадии заболевания в зависимости от генерализации процесса (табл. 11).

ТАБЛИЦА 11

Зависимость длительности ремиссии при лечении новэмбином больных I стадии заболевания от генерализации процесса

Длительность ремиссии	Всего больных	Из них	
		с локализованной формой	с генерализованной формой
Меньше 1 месяца	2	—	2
От 1 до 3 месяцев	10	5	5
» 3 » 6 »	9	5	4
» 6 месяцев до 1 года	5	1	4
» 1 года до 3 лет	4	1	3
Итого	30	12	18

Из приведенной таблицы видно, что при локализованных формах у большинства больных ремиссии продолжались от 1 до 6 месяцев, тогда как при генерализованных формах, наряду с кратковременными, наблюдались и продолжительные ремиссии. Так, ремиссии больше 6 месяцев при локализованных формах отмечены только у 2 больных из 12, а при генерализованных — у 7 из 18.

Этот факт может найти свое объяснение в том, что в I стадии, несмотря на генерализацию процесса, там, где изменения в лимфатических узлах еще неглубокие и воздействие новэмбина оказывается достаточным для более или менее полного подавления разрастающейся гранулематозной ткани, развивается более стойкая ремиссия. При очаговой форме в одном месте изменения могут быть настолько значительными, что введение препарата для данного очага оказывается не вполне достаточным; поэтому и ремиссии при очаговых формах менее продолжительны, чем при генерализованных.

Как литературные данные, так и изложенные выше результаты лечения новэмбином показывают, что его применение не приводит к излечению больных лимфогранулематозом. Лечение новэмбином обуславливает развитие различной продолжительности ремиссии. Терапевтическая эффективность препа-

рата, так же как и рентгеновых лучей, снижается при повторных его применениях и в далеко зашедших стадиях заболевания. Новэмбихин оказывает сильное воздействие на кровь, выражающееся в развитии лейкопении, тромбопении и анемии. Поэтому при его применении также необходим тщательный контроль за состоянием крови, своевременное применение стимуляторов лейкопоза и эритропоза. Так как по мере прогрессирования заболевания эффективность как рентгенотерапии, так и эмбихинотерапии снижается, появляются так называемые рентгеноустойчивые и эмбихиноустойчивые формы заболевания, то возникает необходимость их комбинированного применения.

Лечение допаном

Предложенный для перорального применения один из аналогов горчичного газа, выпускаемый под названием допан, обладает преимуществом перед новэмбихином в способе своего применения, так как этим устраняется одно из побочных действий новэмбихина, а именно: облитерация вен. Диспептические явления после применения допана, к сожалению, такие же, как и после новэмбихина. Рекомендуемая доза допана по 10 мг в течение 4—5 дней при лечении наших больных оказалась очень токсичной, быстро развивалась выраженная лейкопения и дальнейшее его применение становилось невозможным. Поэтому мы применяли его в меньших дозах — по 5 мг на прием, по 3 раза в неделю. При таких относительно малых дозах он лучше переносился больными и не так сильно сказывался на картине крови. Это отмечают и другие авторы. В настоящее время допан выпускается в таблетках не по 10 мг, а по 2 мг, что позволяет врачу варьировать дозу в зависимости от переносимости препарата.

Е. М. Иванова (1962) проследила за непосредственными и отдаленными результатами лечения лимфогранулематоза допаном. Из 110 больных, которым был применен допан, непосредственный положительный эффект наблюдался у 93 (84,5%). Из них до 3 лет дожили только 42 (45%) обольных.

Э. С. Газарян (1965) допан применил у 50 больных. Автор отмечает, что под влиянием допана лимфатические узлы полностью не исчезали. Продолжительность ремиссии при медленном и умеренном течении колебалась от 7 месяцев до 14 лет.

Н. С. Турбина (1963) провела лечение допаном в сочетании с аутогрансплантацией костного мозга. Костный мозг получали под наркозом из нескольких участков грудины, а реинфузию производили под местной анестезией через 3 часа после приема допана. Количество перелитых миелокардиоцитов колебалось от $1,1 \times 10^9$ до $4,5 \times 10^9$. Из 10 больных у 7 получена ремиссия от 2 до 6 месяцев.

Г. Э. Хуцишвили (1966) также рекомендует при сохранности костномозгового кроветворения применять повышенные дозы цитостатиков под защитой аутологического костного мозга. Однократная доза допана в таких случаях составляла 20—30 мг, дегранола — 300—700 мг.

Нами лечение допаном было применено у 16 больных, из них I стадия заболевания была у 1, II — у 9 и III — у 5 человек. У 1 больного была быстротекущая форма лимфогранулематоза. Применение допана в I стадии заболевания обусловило развитие стойкой ремиссии.

У больного отмечалось генерализованное увеличение периферических узлов размером 2×8 см, небольшое увеличение селезенки, потливость, повышение температуры. Принял 71 мг допана. Состояние улучшилось, температура стала нормальной, лимфатические узлы уменьшились в размерах. РОЭ замедлилась с 43 до 13 мм за час, показатели гемоглобина и эритроцитов существенно не изменились. Количество тромбоцитов снизилось с 268 000 до 173 000, количество лейкоцитов — с 11 750 до 4100. В лейкоцитарной форме отмечалось небольшое увеличение эозинофилов, уменьшение лимфоцитов, моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов. Количество сегментоядерных нейтрофилов увеличилось. Ремиссия продолжалась больше года.

У всех 9 больных с II стадией заболевания также отмечалось улучшение общего состояния, нормализация температуры, уменьшение в размерах лимфатических узлов. Изменения температуры и крови напоминали таковые при применении новэмбихина. Наблюдалось снижение РОЭ, показатели красной крови у большинства больных существенно не изменилось. Но у одной больной, у которой допан был применен по 10 мг один раз в 5 дней, наступило снижение гемоглобина с 57 до 44%, эритроцитов — с 3 350 000 до 2 310 000. Количество лейкоцитов снизилось до 2700, тромбоцитов с 227 000 до 43 000. У остальных больных, получавших по 5 мг через день, развития анемии и резкой тромбопении не наблюдалось. Лейкопения развивалась у всех больных, получавших допан.

Восстановление количества лейкоцитов наступало через 1½—2 месяца после отмены препарата.

У всех больных с II стадией заболевания развилась клиническая ремиссия, продолжавшаяся у разных больных от 2 до 6 месяцев.

Применение допана у больного с быстротекущей формой заболевания оказалось неэффективным. Его применением не удалось добиться улучшения состояния больного, развилась лейкопения, а затем и анемия. Больной погиб.

Применение допана в III стадии заболевания оказалось малоэффективным. У 2 больных не удалось приостановить патологического процесса, и больные погибли, у остальных 3 наступило кратковременное улучшение общего состояния. Однако добиться стойкой ремиссии ни в одном случае не удалось.

Сравнивая результаты лечения допаном с другими методами, следует отметить, что действие его аналогично новэмбихину. Идентичность наблюдается как по длительности вызываемой им клинической ремиссии, так и по изменению картины крови. Простота метода применения допана позволяет, при контроле за состоянием крови, проводить лечение в амбулаторных условиях.

Лечение тиофосфамидом

ТиоТЭФ был применен 8 больным лимфогранулематозом, из них у 6 была II стадия заболевания, у 1 — III стадия и у 1 — подострая или быстротекущая форма. Всем больным препарат вводился внутримышечно. Разовая доза у большинства больных в начале лечения составляла 20 мг, а затем после 4—5 введений — 10 мг. Введение производилось через день. В конце лечения, если развивалась лейкопения, введение препарата производилось один раз в 4—5 дней. Диспептических расстройств у большинства больных не наблюдалось, лишь у 1 больной была тошнота. Эффективность препарата была следующей. Из 6 больных с II стадией заболевания ремиссия наступала только у 2, причем у 1 больной она продолжалась всего 2 недели, а у другой — 3 месяца.

Во время применения препарата и у других больных наступало улучшение состояния, несколько уменьшалась слабость, снижалась температура. Но стойкого улучшения их самочувствия не наступало. Неэффективным оказалось применение тиоТЭФа у 2 больных с медиастинальной формой лимфогранулематоза, несмотря на то, что один из них получил на курс 400 мг препарата. У 2 больных также с II стадией заболевания применение препарата вначале вызвало некоторое улучшение состояния, но затем развилась панцитопения: анемия, лейкопения и тромбопения с развитием геморрагического диатеза. Применение переливания крови, лейкоцитарной и тромбоцитарной взвеси, препаратов железа обусловило нормализацию крови у одного из больных, а у второго наступила генерализация процесса.

При подостром течении и в III стадии лимфогранулематоза тиоТЭФ оказался неэффективным.

Несмотря на то, что тиофосфамид применен нами небольшому количеству больных, создается впечатление, что этот препарат оказывает сильное угнетающее действие на кроветворение. Чтобы избежать резких изменений крови, не следует применять на курс более 200 мг.

Разовая доза в среднем также не должна быть более 10 мг, вводить препарат вначале лучше через день, а в дальнейшем в зависимости от показателей крови. Прекращать введение тиоТЭФа следует при снижении лейкоцитов до 4000—5000, так

как наблюдается значительное их падение в течение некоторого времени после отмены препарата.

Терапевтическая эффективность триоТЭФа значительно уступает новэмбихину и допану. Это заключение согласуется и с данными Marghal и сотр. (1956), Leonard и сотр. (1956).

Лечение дипином, хлорбутином, дегранолом, циклофосфаном

Предложенный для лечения лимфогранулематоза *дипин* выпускается в таблетках по 40 мг, таблетки помещены во флаконы. Перед употреблением таблетка разводится в дистиллированной воде. Препарат вводится внутримышечно через день по 5—10—15 мг.

Дипин был применен нами для лечения 10 больных лимфогранулематозом. Из них I стадия заболевания была у 1 больной, II стадия — у 2, III — у 6 и подострая форма — у 2 больных. Применение дипина у этих больных не оказало положительного эффекта.

Хлорбутин (хлорамбуцил, лейкеран) мы применяли для лечения 12 больных лимфогранулематозом, из них I стадия заболевания была у 1 больного, II — у 5, III — у 5 больных и быстротекущая форма лимфогранулематоза — у 1 человека.

У больного I стадии заболевания состояние улучшилось, уменьшились в размерах лимфатические узлы, нормализовалась температура. Эти данные указывали на наступление клинической ремиссии. Больной был выписан для амбулаторного наблюдения.

Из 5 больных с II стадией заболевания клиническая ремиссия наступила у 3, у 1 больной не удалось добиться значительного улучшения состояния. Для нее были применены другие препараты. Лечение еще одного больного не было закончено в связи с его отъездом. Длительность ремиссии прослежена только у 1 человека. Продолжалась она всего 2 недели, после чего наступило ухудшение состояния.

Применение хлорбутина у больных с III стадией лимфогранулематоза у 4 оказалось неэффективным, а у 1 больного наступило некоторое улучшение общего состояния. Все больные хлорбутин переносили хорошо. Побочных явлений не наблюдалось.

Хлорбутин отличается более нежным влиянием на периферическую кровь. Показатели красной крови при его применении не ухудшились. При длительном приеме хлорбутина развивалась лейкопения, уменьшалось количество тромбоцитов. При подсчете лейкоцитарной формулы обращало на себя внимание уменьшение содержания лимфоцитов и моноцитов, а также палочкоядерных нейтрофилов.

Терапевтическая эффективность хлорбутина ниже допана и новэмбихина. Нам кажется, что хлорбутин может быть рекомендован для лечения лимфогранулематоза при плохой переносимости допана или новэмбихина.

Дегранол применен у 8 больных лимфогранулематозом. Из них у 3 больных была II стадия заболевания, у 4 — III стадия, у 1 — подострое течение. Препарат применялся внутривенно через день по 50 мг. На курс — 600—800 мг. Введение препарата лишь у 1 больного с II стадией заболевания обусловило возникновение клинической ремиссии, у остальных больных лечение оказалось неэффективным.

Г. И. Глезер и Е. И. Рожнова (1966) применили *циклофосфан* у 16 больных. Наилучшие результаты ими получены у больных с I стадией заболевания, а также при первичногенерализованных формах.

Я. В. Борин и сотр. (1965) отказались от применения эмбихина и новэмбихина. Из химиотерапевтических препаратов пользовались дегранолом, допаном и тиоТЭФом.

И. Г. Раевский (1966) произвел сравнительное изучение эффективности допана (25 человек), новэмбихина (22 человека) дегранола (25 человек), хлорбутина (30 человек), циклофосфана (31 человек) и тиофосфамида (11 человек). По его данным, по терапевтической эффективности указанные препараты можно расположить в такой последовательности: при I стадии заболевания — допан-новэмбихин-дегранол-хлорбутин, циклофосфан, тиофосфамид; при II стадии — допан — хлорбутин, дегранол — новэмбихин, циклофосфан, тиофосфамид; при III стадии — допан — дегранол — новэмбихин, хлорбутин, циклофосфан, тиофосфамид.

Такое распределение химиопрепаратов по их эффективности не встречает больших возражений, за исключением оценки хлорбутина. Как уже указывалось выше, по нашим данным, терапевтическая эффективность хлорбутина ниже допана и новэмбихина.

Лечение винбластином

Винбластин (винлейкобластин) — алкалоид, выделенный из растения барвинок розовый (*Vinca rosea* L.), обладает цитостатическим действием, подавляет рост опухолевых клеток. В эксперименте установлено тормозящее его влияние на рост ряда лейкозных штаммов у мышей и крыс. Препарат тормозит рост хорионкарциномы человека, трансплантированной в защечный мешок хомяка. Клиническое изучение винбластина показало эффективность препарата при лимфогранулематозе и хорионэпителиоме. Kühböck и соавт. (1967) изучали действие винбластина на костный мозг человека. Изучение костного мозга производилось у 27 больных различными заболеваниями крови, которым

применялся препарат. Авторы установили, что уже через час после введения винбластина выявлялись нарушения митоза клеток костного мозга. Максимальные изменения в ядрах наступали через 48 часов. В периферической крови снижалось количество лейкоцитов с максимальным падением на 6—8-й день после введения препарата. Понижение количества тромбоцитов наблюдалось у 2 из 10 исследуемых. Различный срок жизни эритроцитов и лейкоцитов является причиной тому, что изменения в костном мозге неодинаково отражаются на картине периферической крови. Лейкопения бывает ранней и выраженной, а изменения красной крови появляются позднее и незначительны.

В культуре тканей показано, что действие винбластина может быть нейтрализовано применением аминокислот (глутаминовой кислоты). Таким образом, винбластин оказывает антитаболитное действие, включаясь в обмен аминокислот.

В настоящее время винбластин применяется при лимфогранулематозе, лимфосаркоме, ретикулосаркоме, хроническом миелозе. Вводится внутривенно на физиологическом растворе из расчета 0,025—0,1 мг/кг веса. Выпускается в ампулах по 5 мг препарата. Доза и длительность лечения определяются индивидуально в зависимости от его терапевтической эффективности и состояния лейкопоза. При снижении лейкоцитов до 2500 введение препарата следует прекратить. Из побочных явлений, кроме лейкопении, могут появиться тошнота, рвота, легкая желтушность, альбуминурия. В некоторых случаях — выпадение волос. После отмены препарата все побочные явления исчезают. По мнению Aisenberg (1964), применение винбластина оправдано у больных с генерализованными формами лимфогранулематоза, которым ранее проведено 1—2 курса лечения алкилирующими соединениями. Kaplan и Rosenberg (1966) считают, что винбластин должен применяться после развития резистентности к алкилирующим веществам. По их данным, винбластин обуславливает развитие ремиссии в 50—85% случаев. Ремиссия наступает после 4—6 доз препарата. Bertrand и соавт. (1966) сообщили о ремиссии после винбластина, длившейся в течение 8 месяцев. После первоначального эффекта проводится поддерживающее лечение, которое позволяет удлинить ремиссию до года и более.

Ф. Ш. Ибрагимова (1968) применила для лечения лимфогранулематоза винбластин. Препарат вводили внутривенно из расчета первоначальной дозы 0,1 мг/кг веса в неделю, в дальнейшем в зависимости от клинического эффекта и состава периферической крови дозу повышали до 0,15—0,2 мг/кг (максимально 0,4 мг/кг). Десяти больным после достижения клинического эффекта проводили поддерживающее лечение в амбулаторных условиях. В этих случаях винбластин вводили 1 раз в 1 или в 2 недели в дозе 5 мг. Автор приходит к заключению, что вин-

бластин является эффективным средством в лечении лимфогранулематоза даже у больных, подвергавшихся массивной цитостатической терапии и при формах, резистентных к лечению алкилирующими веществами и рентгеновыми лучами.

Г. Д. Байсоголов и Л. Г. Ногтикова (1968) наблюдали положительный эффект от применения винбластина у больных лимфогранулематозом в генерализованной стадии.

Авторы предостерегают от переоценки эффективности препарата, так как ремиссии после применения винбластина кратковременны.

Винкрестин — препарат более токсичный, чем винбластин. Применяется внутривенно в дозе 0,05—0,15 мг/кг веса 1 раз в неделю. При его применении часто появляются нервно-мышечные расстройства, парез мышц лица, боли в животе.

В последние годы появились сообщения о применении нового синтетического средства метилгидразина (натулана) и антибиотика стрептонирина. По данным Kaplan, Rosenberg (1966), длительность ремиссии после натулана около 3 месяцев. Действие натулана аналогично эмбихину.

ЛЕЧЕНИЕ РЕНТГЕНОВЫМИ ЛУЧАМИ И НОВЭМБИХИНОМ

Выше указывалось на необходимость комбинировать применение этих двух методов лечения, так как нередко применение одного из них не вызывает желаемого результата. Такая комбинация, с одной стороны, может оказаться полезной, так как применение другого метода лечения способствует более быстрому обратному развитию патологических симптомов, главным образом уменьшению лимфатических узлов. Но с другой стороны, следует учитывать влияние этих методов лечения на кроветворные органы, так как оба они оказывают сильное воздействие на кровь. В связи с этим очень важным является вопрос о показаниях для такого метода лечения. Изложенные выше результаты лечения рентгеновыми лучами и новэмбихином показывают, что в начальной стадии удастся добиться ремиссии одним из этих методов лечения. В III стадии заболевания вследствие общего истощения, нарастания анемии, а нередко и лейкопении применение облучения и новэмбихина становится невозможным. Поэтому комбинированное лечение может быть показано главным образом во II стадии заболевания. Основным показанием для комбинации облучения рентгеновыми лучами и новэмбихином являются неэффективность рентгенотерапии, наличие при генерализованных формах отдельных резко увеличенных узлов, массивное двустороннее поражение узлов средостения. Очередность применения рентгенотерапии и новэмбихина может быть различ-

ной. Но следует учитывать, что изменения крови после рентгенотерапии менее выражены и быстрее восстанавливаются, чем после применения новэмбихина. Поэтому, как правило, лечение начинают с облучения наиболее увеличенных узлов, и при их уменьшении в дальнейшем приводят лечение новэмбихином. Хорошо известно, что после рентгенотерапии наступает кратковременный период увеличения узлов, вследствие их набухания. При массивном двустороннем поражении узлов средостения такое набухание может привести к застою в системе верхней полой вены, а нередко и к асфиксии. Поэтому в подобных случаях рационально начинать лечение азотными аналогами иприта, а затем применять облучение рентгеновыми лучами.

При лечении наших больных мы пользовались облучением рентгеновыми лучами и новэмбихином в различной последовательности, благодаря чему достигались ремиссии большей продолжительности, чем они могли быть достигнуты у этих больных только каким-либо одним методом лечения.

Естественно, при комбинации этих методов мы внимательно следили за состоянием крови и применяли параллельно с основным лечением переливания крови, препараты железа, нуклеиновокислый натрий, а у некоторых больных вливания лейкоцитарной массы.

Комбинированное лечение новэмбихином и рентгеновыми лучами было применено у 13 больных, из них у 12 была II стадия заболевания и у 1 — I стадия.

Необходимость комбинированного лечения у этого больного с I стадией диктовалась тем, что у него была медиастинальная форма лимфогранулематоза и введение новэмбихина в количестве 66 мг не привело к полному исчезновению увеличенных узлов. Поэтому новэмбихин был отменен, и произведено облучение средостения рентгеновыми лучами. Общая доза — 1200 р. При контрольной рентгеноскопии средостение было свободно, увеличенные лимфоузлы не определялись.

Из остальных 12 больных у 3 лечение оказалось неэффективным, нарастала общая интоксикация, истощение и больные погибли. У одного из них была преимущественно паховая форма лимфогранулематоза, у другого наблюдалось множественное поражение костей с разрушением турецкого седла, VIII грудного позвонка и тазовых костей. У третьего больного была преимущественно медиастинальная форма, процесс в дальнейшем распространился на паренхиму легкого с образованием каверны и трахео-пищеводного свища. У остальных 9 больных наступило улучшение общего состояния, нормализовалась температура, значительно уменьшились в размерах лимфатические узлы. Ремиссии были различной продолжительности. У 1 больной она продолжалась всего 1 месяц, у остальных 8 — от 6 месяцев до 1 года. В картине крови каких-либо отличительных осо-

бенностей установить не удалось. Также наступило замедление РОЭ, показатели гемоглобина и эритроцитов у некоторых больных не изменились, а у других несколько увеличились. У всех больных наступило уменьшение количества лейкоцитов. Уменьшалось процентное содержание лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА РЕНТГЕНОВЫМИ ЛУЧАМИ И НОВЭМБИХИНОМ

Из изложенных выше результатов лечения лимфогранулематоза рентгеновыми лучами и эмбихином, а также их комбинации следует, что оба вида лечения не являются совершенными. Применение их вызывает различной продолжительности ремиссии. Помимо своего положительного влияния, оба метода оказывают сильное влияние на кроветворные органы, что выражается в развитии анемии, лейкопении и тромбопении.

Сравнение результатов лечения рентгеновыми лучами и эмбихином поможет правильно оценить положительные и отрицательные стороны и способствовать правильному выбору метода лечения в зависимости от стадии заболевания и генерализации процесса.

Выше уже подчеркивалась различная переносимость больными лучевой терапии и новэмбихина. Если облучение рентгеновыми лучами больные переносили удовлетворительно, то в отношении новэмбихина этого сказать нельзя. После введения новэмбихина у больных появлялась тошнота и неукротимая рвота, которая сильно ослабляла больных. Это сказывалось на общем самочувствии, аппетите и прибавлении в весе. Выше уже указывалось, что после лечения рентгеновыми лучами большее число больных прибавляло в весе, чем после эмбихинотерапии. Сравнивая изменения крови при рентгенотерапии и лечении эмбихином, оказалось, что новэмбихин особенно сильно влияет на кровь. Это выражалось в том, что после лечения новэмбихином у большего числа больных наблюдалось развитие анемии, чем при рентгенотерапии; значительно сильнее была выражена лейкопения. Из изменений лейкоцитарной формулы обращает внимание более выраженное снижение количества лимфоцитов при лечении новэмбихином.

Для более объективной оценки необходимо сравнить также продолжительность ремиссий, возникающих после каждого метода лечения, в зависимости от стадии заболевания (табл. 12).

Из приведенной таблицы видно, что в I стадии заболевания применение рентгеновых лучей у 2 больных оказалось неэффективным, применение новэмбихина у всех больных обусловило возникновение различной продолжительности ремиссии. Ремис-

сии больше 6 месяцев после рентгенотерапии наблюдались у 18 человек из 44, а после новэмбихина — у 9 человек из 30. При этом после рентгенотерапии у 2 больных ремиссия продолжалась больше 3 лет, тогда как после применения новэмбихина ремиссии больше 3 лет не наблюдалось. Следовательно, в I стадии заболевания рентгенотерапия вызывала лучшие результаты, чем после новэмбихина.

ТАБЛИЦА 12

Длительность ремиссии у больных лимфогранулематозом после лечения рентгеновыми лучами и новэмбихином в зависимости от стадии заболевания

Длительность ремиссии	Число больных					
	I стадия		II стадия		III стадия	
	рентгенотерапия	эмбихин	рентгенотерапия	эмбихин	рентгенотерапия	эмбихин
Без эффекта	2	—	6	3	9	3
Меньше 1 месяца	3	2	7	6	1	3
От 1 до 3 месяцев	7	10	10	6	—	4
» 3 » 6 »	14	9	10	4	—	1
» 6 месяцев до 1 года	11	5	2	1	—	1
» 1 года до 3 лет	5	4	1	2	—	—
Больше 3 лет	2	—	1	—	—	—
Всего	44	30	37	22	10	12

Во II стадии заболевания случаи неэффективного лечения встречались как после облучения рентгеновыми лучами, так и после новэмбихина, причем несколько больше после рентгенотерапии (после облучения — у 6 из 37 и после эмбихина — у 3 из 22). Ремиссии больше 6 месяцев после рентгенотерапии наблюдались у 4 больных, а после новэмбихина у 3. Таким образом, во II стадии заболевания значительной разницы по длительности ремиссии не наблюдалось.

Применение рентгенотерапии в III стадии заболевания оказалось неэффективным, тогда как введение новэмбихина у 9 больных из 12 обусловило возникновение различной продолжительности ремиссии. Эти ремиссии были значительно короче, чем в более ранних стадиях, и составляли всего несколько месяцев и лишь у 1 — год.

Таким образом, по мере прогрессирования заболевания эффективность рентгенотерапии постепенно снижалась и в III стадии лимфогранулематоза она оказалась неэффективной. Результаты лечения новэмбихином в I стадии заболевания уступали

такowym после рентгенотерапии, во II стадии они были примерно одинаковы, а в III стадии — лучше, чем после облучения рентгеновыми лучами.

В табл. 13 показана зависимость длительности ремиссии в I стадии заболевания при различных методах лечения от генерализации процесса.

ТАБЛИЦА 1

Зависимость длительности ремиссии в I стадии заболевания при различных методах лечения от генерализации процесса

Длительность ремиссии	Число больных, получивших			
	рентгенотерапию		новэмбихин	
	локализованная форма	генерализованная форма	локализованная форма	генерализованная форма
Без эффекта	—	2	—	—
Меньше 1 месяца	—	3	—	2
От 1 до 3 месяцев	2	5	5	5
» 3 » 6 »	7	7	5	4
» 6 месяцев до 1 года	7	4	1	4
» 1 года до 3 лет	2	3	1	3
Больше 3 лет	2	—	—	—
Всего	20	24	12	18

Из приведенной таблицы видно, что ремиссии больше 6 месяцев при локализованных формах в I стадии заболевания после рентгенотерапии наблюдались у 11 человек из 20, тогда как после новэмбихина — только у 2 из 12.

При генерализованных формах после рентгенотерапии длительные ремиссии были у 7 больных из 24, а после новэмбихина — у 7 из 18. Эти данные показывают, что в I стадии заболевания после рентгенотерапии несколько более длительные ремиссии наблюдались при локализованных формах, а при лечении новэмбихином — при генерализованных формах лимфогранулематоза. Это может служить основанием для того, чтобы при первичном обращении больных в случаях локализованных форм отдавать предпочтение рентгенотерапии, а не лечению новэмбихином и его аналогами.

Следующий вопрос, выяснение которого поможет правильно оценить различные методы лечения, — это влияние их на продолжительность жизни больного.

Из наблюдаемых нами больных умерло 69 человек, из них 18 с подострым и 51 человек с хроническим течением лимфогранулематоза. Из умерших больных на протяжении всего

заболевания 14 человек лечились только рентгеновыми лучами, 10 человек — новэмбихином и 27 человек получали комбинированное лечение рентгеновыми лучами и новэмбихином.

В табл. 14 приведены данные о продолжительности жизни больных в зависимости от метода лечения.

ТАБЛИЦА 14

Средняя продолжительность жизни больных лимфогранулематозом (хроническое течение) в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Количество больных	Средняя продолжительность жизни
Рентгенотерапия	14	3 года
Эмбихинотерапия	10	2 » 5 месяцев
Рентгенотерапия и эмбихинотерапия	27	3 » 6 »

Из таблицы видно, что при лечении больных только новэмбихином средняя продолжительность жизни составила 2 года 5 месяцев, рентгеновыми лучами — 3 года, а при их комбинации — 3 года 6 месяцев. Наши данные несколько расходятся с данными Т. С. Янковской (1955), которая отмечает большую продолжительность жизни больных при лечении эмбихином по сравнению с рентгенотерапией. Правда, Т. С. Янковская не указывает, на каком количестве больных установлены сроки их жизни. Результаты наших наблюдений позволяют утверждать, что в настоящее время нет необходимости в течение всего заболевания стремиться к какому-либо одному методу лечения. Необходима их комбинация в зависимости от стадии и течения заболевания.

Выше уже указывалось, что при локализованных формах, особенно в начале заболевания, следует отдавать предпочтение рентгенотерапии.

О ПРИМЕНЕНИИ ГОРМОНОВ

Экспериментальные данные и клинические наблюдения показали благоприятное действие АКТГ и стероидных гормонов надпочечников при заболеваниях лимфатического аппарата. Так, их применение вызывало гипоплазию лимфоидной ткани и усиление эритропоэза. Эти данные послужили поводом применения АКТГ и стероидных гормонов надпочечников при лимфогранулематозе.

Rosenthal и сотр. (1951) наблюдали улучшение состояния больных при применении гормонов. Такое же улучшение у 7 из 10 больных наблюдали Straus и соавт. (1952).

Marchal и сотр. (1956) сообщают о лечении 36 больных лимфогранулематозом АКТГ и кортизоном. У 9 человек наблю-

далось значительное улучшение состояния, у 15 — незначительное улучшение и у 12 — отсутствие всякого эффекта. Улучшение общего состояния выражалось в снижении температуры, улучшении аппетита, уменьшении зуда. Размеры лимфатических узлов изменялись незначительно и не у всех больных. В большей степени уменьшались периферические узлы, большие узлы уменьшались очень мало. Размер селезенки не изменялся. Легочная инфильтрация оказалась устойчивой к АКТГ. Наблюдалось уменьшение степени анемии и уменьшение эозинофилии. Авторы указывают на учащение случаев сочетания лимфогранулематоза и туберкулеза при применении АКТГ и гормонов надпочечника.

Улучшение, обусловленное применением гормональных препаратов, по данным Magchal и сотр., нестойкое, и после их отмены общее состояние быстро ухудшается, а при последующих курсах развивается резистентность к этим препаратам.

Такие неустойчивые результаты от гормональной терапии находят свое подтверждение при гистологическом исследовании узлов больных, подвергнувшихся лечению гормонами. Оказывается, у таких больных развивается только разрежение гранулемы, а гигантские клетки Березовского — Штернберга остаются неповрежденными.

Приведенные выше литературные данные позволяют считать, что хотя гормональная терапия не может быть рекомендована как самостоятельный метод лечения, но должна быть включена в арсенал средств, применяемых для лечения лимфогранулематоза.

При лечении наших больных АКТГ, кортизон, преднизон, преднизолон, триамсинолон и другие применялись не как самостоятельный метод лечения, а совместно с рентгенотерапией или азотными аналогами иприта в качестве вспомогательного средства.

Наиболее часто применяемыми дозами для АКТГ было 40—60 ЕД в сутки, по 10—15 ЕД внутримышечно 4 раза в день, для кортизона — 75—100 мг в сутки, преднизон и преднизолон — 15—30 мг в сутки.

Показаниями для назначения гормональных препаратов являлось следующее:

1. Наличие у больных признаков функциональной недостаточности надпочечников. На недостаточность надпочечников указывали выраженная адинамия, меланодермия, гипотония, уменьшение выделения с мочой 17-кетостероидов.

2. Наличие аутоагрессии.

3. Выраженная лейкопения, развившаяся после рентгено- или химиотерапии.

4. Отсутствие эффекта от примененной рентгено- или химиотерапии.

Перед назначением гормональных препаратов производилась проба Торна. Если она выпадала положительной (после введения 30 ЕД АКТГ развивался лейкоцитоз и снижалось количество эозинофилов), применялся АКТГ, если отрицательной — кортизон или преднизон.

Назначение гормональной терапии благоприятно сказывалось на состоянии больных — улучшался аппетит, уменьшалась слабость, уменьшались в размерах лимфатические узлы, снижалась температура. У некоторых больных повышалось количество лейкоцитов.

Назначение гормональной терапии позволяло закончить курс лечения рентгеновыми лучами или химиопрепаратами. У некоторых больных удавалось добиться улучшения состояния одними гормональными препаратами.

Применение стероидных гормонов у больных с явлениями аддиссонизма благоприятно сказывалось на их состоянии. У таких больных приходится длительно применять гормональную терапию, так как ее отмена вызывает ухудшение состояния больных. Следует заметить, что при необходимости длительного применения гормональной терапии применение стероидных гормонов следует комбинировать с назначением АКТГ, так как заместительная терапия кортизоном или преднизолоном при длительном применении приводит к снижению функции надпочечников.

Хорошо известно, что длительное применение указанных гормонов может обусловить временное повышение артериального давления, задержку жидкости в организме и появление отеков вследствие задержки в организме солей натрия. Поэтому в процессе лечения необходим контроль за уровнем АД и содержанием натрия в крови. При появлении отеков доза гормона должна быть уменьшена или отменена полностью.

В главе об иммуногематологических изменениях нами приведены данные о применении гормональной терапии в случае развития аутоиммунной гемолитической анемии. Аутоиммунная гемолитическая анемия наблюдалась нами у 5 больных, лечение гормонами было применено у 3, у 2 из них была III стадия заболевания, и назначение гормонов оказалось безрезультатным. У больной (выписка из истории ее болезни подробно приведена в разделе об иммуногематологических изменениях) с II стадией заболевания применение гормонов оказало хороший терапевтический эффект.

Благоприятное влияние кортизона наблюдалось еще у одной больной, у которой развилась анемия и лейкопения после принятия допана. У нее также был положительным прямой тест Кумбса. Больная получила 1500 мг кортизона. Восстановление наступило через 3 месяца. Прямой тест Кумбса стал отрицательным.

Таким образом, применение кортизона у этих больных способствовало исчезновению аутоиммунных антиэритроцитарных антител и нормализации картины крови.

Не являясь самостоятельным методом лечения лимфогранулематоза, гормональные препараты служат ценным вспомогательным средством, а при развитии недостаточности надпочечников и аутоагрессии — средством их патогенетической терапии.

О ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

Хирургический метод лечения лимфогранулематоза в настоящее время применяется редко. Даже предположение о воспалительной природе лимфогранулематоза не может служить веским препятствием для удаления пораженного очага. Так, на примере туберкулеза, инфекционная природа которого очевидна, мы видим благоприятные результаты от удаления пораженного участка.

Тем более, предположение об опухолевой природе заболевания должно служить поводом для более активного подхода к этому заболеванию.

Лимфогранулематоз является системным страданием, но в большинстве случаев в течение длительного времени он остается локализованным и лишь в дальнейшем переходит в генерализованную форму. Естественно, что подход к этому заболеванию при локализованной форме должен быть таким, как и к злокачественной опухоли.

В литературе имеются сообщения об очень длительных ремиссиях после хирургического удаления пораженных узлов.

Lerche (1929) сообщает об оперативном удалении у 24-летней женщины пораженных узлов в 1910, 1911, 1914, 1919 и 1921 гг. В 1928 г., т. е. через 18 лет после первой операции и через 7 лет после последней, больная была свободна от рецидивов.

Viola (1914) (цит. по Marchal и др.) сообщил о случае, когда хирург при биопсии лимфатического узла больного лимфогранулематозом случайно ранил себя. У хирурга возник лимфаденит в аксиллярной области. Через 18 дней эти увеличенные узлы были удалены, при их гистологическом исследовании был установлен лимфогранулематоз. После удаления узлов рецидива не наблюдалось.

С. В. Гейнац (1930) наблюдал ремиссию в течение 5¹/₂ лет после операции, Storti (1937) — около 4 лет после удаления лимфатических узлов.

Bernard и Ossipovski (1949) сообщают о 9 случаях хирургического лечения пораженных узлов. У 6 больных рецидив был через 9—15 месяцев, у 3 — рецидив не наблюдался в течение 6—8—11 лет.

Williams и др. (1951) приходят к выводу о возможности хирургического лечения лимфогранулематоза.

М. И. Лыткин (1954) описывает благоприятные результаты после оперативного лечения изолированного поражения желудка. В течение года больной чувствовал себя практически здоровым.

Оперативные вмешательства произведены 11 наблюдавшимся нами больным. Из них у 4 больных были удалены увеличенные периферические лимфоузлы при биопсии, 5 человек были подвергнуты торакотомии. У больных последней группы при клиническом обследовании предварительные диагнозы были следующие: опухоль средостения, рак легкого, фиброкавернозный туберкулез легких. Диагноз лимфогранулематоза был установлен только после гистологического исследования удаленной опухоли. 1 больному была произведена резекция желудка по поводу предполагавшегося рака желудка, а оказался лимфогранулематоз. И у 1 больной была удалена резко увеличенная селезенка в стадии генерализации лимфогранулематоза. Течение заболевания у этих больных было следующим.

Из 4 больных, у которых были удалены пораженные периферические лимфоузлы, только у 1 наблюдалась стойкая ремиссия. Приводим краткую выписку из истории болезни.

Больной З., 42 лет, поступил в клинику 26/1 1951 г. с жалобами на утомляемость, потливость, увеличение лимфатических узлов в правой подмышечной впадине. При осмотре в правой подмышечной впадине определялся лимфоузел величиной с куриное яйцо. Отклонений от нормы со стороны внутренних органов обнаружено не было. В пунктате узла найдены типичные клетки Березовского — Штернберга. Проведено лечение новэмбином — 53 мг. Узел уменьшился до величины вишни. Больной выписан домой. В 1954 г., т. е. через 3 года, узел стал увеличиваться. Повторно был госпитализирован в хирургическую клинику, где узел был удален и на место удаления проведено рентгенооблучение (1000 р). Наступила клиническая ремиссия.

У остальных 3 больных течение ничем не отличалось от больных без удаления лимфоузлов.

Из 5 больных, подвергшихся торакотомии, только у одной больной пораженные узлы были удалены радикально. Клиническая ремиссия у нее продолжалась 2 года 4 месяца. У остальных 4 больных наступила генерализация процесса.

У больного с резецированным желудком при лапаротомии были отмечены увеличенные узлы в брыжейке и сальнике. Генерализация процесса наступила очень быстро.

Приведенные выше результаты наблюдений за больными, подвергшимися оперативному вмешательству, показывают, что только при радикальном удалении пораженных лимфатических узлов можно рассчитывать на успех.

Таким образом, само представление о лимфогранулематозе как о своеобразном опухолевом процессе и благоприятные отда-

ленные результаты, полученные у некоторых больных после хирургического удаления пораженных узлов, должны послужить поводом для более активного хирургического лечения этого заболевания, особенно в начальной стадии при локализованных формах.

Такая тактика будет оправдана до тех пор, пока не будет выяснена истинная природа заболевания и не применено этиопатогенетическое лечение.

Таким образом, следует считать, что в настоящее время основными средствами, применяемыми для лечения лимфогранулематоза, являются лучевая терапия, азотные аналоги горчичного газа и стероидные гормоны надпочечников. Анализ результатов лечения показывает, что в начальной стадии заболевания, особенно при локализованных формах, рентгенотерапия обуславливает возникновение ремиссии большей продолжительности, чем азотные аналоги иприта.

На основании наших данных продолжительность жизни больных лимфогранулематозом, подвергшихся лечению только рентгеновыми лучами или в их комбинации с химиотерапевтическими средствами, оказалась большей, чем у больных, подвергавшихся только химиотерапии. Это согласуется с данными большинства авторов, занимающихся лечением лимфогранулематоза.

Сравнивая различные методы облучения, следует указать, что местное облучение является наиболее оправданным, так как при общем облучении подвергается воздействию лучистой энергии вся ретикулоэндотелиальная система. Это ведет к понижению сопротивляемости ее и быстрому изменению состава крови. Местное же облучение пораженных лимфатических узлов не вызывает таких быстрых изменений и оказывается более эффективным. Поэтому, если процесс локализован, даже в далеко зашедших случаях и при повторных облучениях, нужно проводить местное облучение.

Однако если заболевание прогрессирует и из локализованной формы становится генерализованной, то показано применение химиотерапевтических средств, которые должны применяться также и при рентгеноустойчивых формах. Таким образом, лечение больного лимфогранулематозом должно заключаться в разумной комбинации рентгенотерапии и химиотерапевтических средств.

Применяя рентгено- и химиотерапию, необходимо помнить о их побочных действиях, в первую очередь на кроветворение. Поэтому одновременно с назначением основного лечения следует проводить общеукрепляющую терапию, применять переливание крови, стимуляторы лейкопоэза, трансплантацию костного мозга.

Изложив общие результаты лечения лимфогранулематоза различными средствами, необходимо остановиться еще на особенностях лечения различных форм и стадий заболевания, так как тактика врача в выборе метода лечения зависит от формы течения и стадии генерализации процесса. Наиболее трудной в этом отношении является острая и подострая формы лимфогранулематоза, где применение целого ряда средств становится невозможным из-за тяжелого общего состояния больного или вследствие выраженной лейкопении и анемии.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОДОСТРОЙ ФОРМОЙ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА

Выбор метода лечения подострой формы лимфогранулематоза представляет известные трудности, так как резко выраженная интоксикация, высокая температура, а иногда лейкопения являются препятствием для назначения рентгено- или специфической химиотерапии. Некоторые авторы (Л. Д. Ларионов и др., 1950) считают применение эмбихина и других аналогов иприта при быстротекущей форме вообще не показанным в силу его малой активности. Поэтому в подобных случаях приходится ограничиваться симптоматическими средствами. К ним относятся поливитамины (аскорбиновая кислота, витамин В₁, рибофлавин), стимуляторы лейкопоза (нуклеиновокислый натрий), переливание крови или эритроцитарной массы. Симптоматическое лечение получали 3 наших больных подострой формой лимфогранулематоза. Продолжительность жизни составляла у 2 больных — 4 месяца, у 1 — 10 месяцев.

5 больных были подвергнуты рентгенотерапии; облучались увеличенные лимфатические узлы. У 4 из них удалось вызвать непродолжительную ремиссию до 2—3 месяцев, при втором обострении применявшееся лечение эффекта не дало. У 1 больного и при первичном облучении не удалось добиться даже кратковременной ремиссии. Продолжительность жизни больных, лечившихся рентгеновыми лучами, в среднем — 9,6 месяца.

6 больных получали новэмбихин, у 4 из них после применения препарата были кратковременные ремиссии, у 2 ремиссии добиться не удалось. Продолжительность жизни больных, которым была применена эмбихинотерапия, в среднем — 9 месяцев. 1 больной получал мышьяк и другие симптоматические средства, продолжительность его жизни — 7 месяцев.

При сравнении результатов лечения больных, получавших новэмбихин или рентгенотерапию, с больными, которые получали только симптоматическое лечение, видно, что продолжительность жизни больных первой группы больше и что, применяя

эти средства, удается у большинства больных добиться хотя бы кратковременной ремиссии, тогда как без них ремиссия не наступала. Эти данные могут послужить основанием для вывода о том, что даже при быстротекущей форме лимфогранулематоза показано применение химиопрепаратов или рентгенотерапии, если нет противопоказаний со стороны крови.

О ВЫБОРЕ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЕГО ТЕЧЕНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Общие положения и результаты лечения лимфогранулематоза с умеренным и длительным течением изложены выше. Необходимо еще остановиться на особенностях назначения отдельных лекарственных средств и способа лечения в зависимости от стадии генерализации процесса. Так, метод лечения в I стадии заболевания, когда процесс, как правило, локализован где-либо в одном месте, а проявления общей интоксикации еще небольшие, будет значительно отличаться от лечения при генерализованной стадии, когда имеются множественные очаги поражения с резко выраженной картиной общей интоксикации и изменениями со стороны крови.

В отношении лимфогранулематоза неоспоримым является положение о том, что лечение должно начинаться как можно раньше. Как литературные данные, так и собственные наблюдения убеждают нас в том, что чем раньше начато лечение, тем лучше результаты. Приведенные выше результаты лечения показывают, что наиболее длительные ремиссии получены при лечении больных в I стадии независимо от применяемого метода лечения. Поэтому до тех пор, пока не будет выяснена истинная природа заболевания и для лечения лимфогранулематоза будут применяться существующие в настоящее время средства, план лечения больного должен строиться с учетом возможности применения различных средств на протяжении всего заболевания, а не только при первом обращении больного к врачу. Мы сталкивались с целым рядом больных, которым ранее было применено лечение новэмбихином с хорошим непосредственным результатом, но при повторных обострениях, при генерализации процесса, когда применение новэмбихина имеет прямое показание, последний применен быть не может из-за наступившей облитерации вен. Затруднительным становится также и переливание крови. Поэтому, нам кажется, более целесообразным при локализованных формах начинать лечение с облучения рентгеновыми лучами.

Хотелось бы остановиться еще на одном положении. Хорошо известно, что диагноз лимфогранулематоза всегда должен быть

подтвержден данными гистологического исследования. Поэтому, если возможно, первичная биопсия должна сочетаться с как можно более полным удалением пораженных лимфатических узлов, с последующим облучением этого места рентгеновыми лучами. Уже в I стадии заболевания необходим тщательный контроль за состоянием периферической крови, насыщением организма витаминами. Необходимо добиваться наступления полной клинической ремиссии. Если процесс с самого начала принимает генерализованный характер, то уже в I стадии показано применение химиотерапевтических средств.

При повторных обращениях, если процесс остается локализованным или имеется не больше 2—3 участков поражения, рентгенотерапия может быть применена повторно. В этих случаях необходим более тщательный контроль за кровью и при необходимости следует применить переливание крови или эритроцитарной массы. Однако при множественных очагах поражения показано применение азотных аналогов иприта.

Во II стадии заболевания, когда процесс становится генерализованным, лечение должно проводиться химиотерапевтическими средствами. Может оказаться, что для достижения полной клинической ремиссии этих средств недостаточно, тогда следует комбинировать их с применением рентгеновых лучей. Выше уже указывалось на целесообразность облучения вначале наиболее увеличенных лимфатических узлов при последующем применении химиотерапевтических средств. В зависимости от состояния периферической крови назначается переливание крови, лейкоцитарной массы.

Выше уже указывалось, что при развитии анемии или лейкопении, особенно если их генез носит аутоиммунный характер, а также при развитии недостаточности надпочечников показано применение стероидных гормонов надпочечников.

Наиболее трудным является лечение больных лимфогранулематозом в кахектической стадии заболевания, когда вследствие резких изменений периферической крови становится невозможным применить химиопрепараты или облучения рентгеновыми лучами. В таких случаях лечение должно состоять из применения переливания крови, лейкоцитарной массы, витаминотерапии и гормональных препаратов. Если позволяет картина крови, может быть рекомендовано осторожное применение химиотерапевтических средств.

Таким образом, учитывая, что рентгенотерапия и азотные аналоги иприта по своей природе в отношении лимфогранулематоза являются симптоматическими средствами, назначение их должно регламентироваться формой течения и стадией генерализации процесса.

Вышеизложенные результаты лечения лимфогранулематоза различными средствами позволяют сделать следующие выводы.

Проблема / лечения лимфогранулематоза требует своего дальнейшего разрешения. Существующие в настоящее время методы лечения не приводят к излечению болезни, а обуславливают возникновение ремиссии различной продолжительности.

Локальная рентгенотерапия и азотные аналоги иприта дают наилучшие результаты из всех применяемых методов лечения.

Рентгенотерапия в начальной стадии при локализованной форме лимфогранулематоза вызывает ремиссию большей продолжительности, чем химиотерапевтические средства. Поэтому при выборе метода лечения в начальных стадиях при локализованных формах предпочтение должно быть отдано рентгенотерапии.

При генерализованных формах в I стадии, а также во II и III стадиях лимфогранулематоза, в зависимости от степени генерализации и переносимости лечения, рентгенотерапия должна сочетаться с химиотерапией или же последняя может применяться как самостоятельный метод лечения.

Как при проведении рентгенотерапии, так и химиотерапии необходим тщательный контроль за состоянием крови.

Адренкортикотропный гормон и стероидные гормоны надпочечников могут быть рекомендованы для лечения лимфогранулематоза в комбинации с рентгенотерапией или химиотерапевтическими препаратами.

При очаговых формах лимфогранулематоза следует шире практиковать хирургическое удаление пораженных узлов с последующим облучением.

ЛИТЕРАТУРА

- Абасов И. Т. В сб. научн. работ Азербайдж. гос. научно-исслед. ин-та рентгенологии, радиологии и онкологии. Баку, 1951, 153—155.
- Абасов И. Т. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1959, 5, 45—47.
- Абдурашитов Р. В кн.: Тезисы докладов XI сессии научн. студ. об-ва. Душанбе, 1955.
- Абрамов М. Г. Цитологическая диагностика методом пункции. М., 1948.
- Абрамова А. В. Казанск. мед. журн., 1929, 1, 14—21.
- Абрамович Ф. М., Левин Я. Ф., Базлов Е. А. 1-я Всеукр. конф. рентгенологов, радиологов и онкологов. Харьков, 1934, 143—144.
- Абрикосов А. И., Струков А. И. Патологическая анатомия, ч. II. М., 1954.
- Абрикосов О., Вульф Ф. Укр. мед. архив, 1928, III, 7—19.
- Аверченко В. И. В сб. научн. работ Ростовск. дор. б-цы. Ростов-на-Дону, 1962, 72—78.
- Автономов В. И., Майофис Е. М. Сов. врач, 1936, 5, 345—349.
- Айзенштейн А. В. Вестн. рентгенол. и радиол., 1928, VI, 4, 347.
- Айрапетян М. Х. Хирургия, 1968, 1, 111—113.
- Александров Е. К. Материалы к изучению патогенеза, клиники и лечения поздних форм вирусной венерической лимфогранулемы (болезни Николая—Фавра) у женщин. Автореф. дисс. М., 1956.
- Алхутова Г. И. Лимфогранулематоз в свете современных клинико-морфологических данных. Автореф. дисс. Новосибирск, 1968.
- Амелина О. П. Труды Благовещ. мед. ин-та, т. 1. 1955, 150—153.
- Аничков Н. Н. Учение о ретикуло-эндотелиальной системе. М., 1930.
- Аничков Н. Н., Вайль С. С. Архив пат. анат. и пат. физиол., 1935, 1, 1, 187—215.
- Апросина З. Г., Беляева Н. В. Сов. мед., 1959, 1, 119—124.
- Аринкин М. И. Ретикуло-эндотелиальная система при заболевании крови и кроветворных органов. Л., 1946.
- Ариэль Б. М. Труды Лен. об-ва патологоанатомов, в. 7. Л., 1966, 165—166.
- Артишевская Н. И. Некоторые биохимические показатели крови у больных лимфогранулематозом. Автореф. дисс. Минск, 1965.
- Астрожников Ю. В., Белоусов В. Д., Федаш В. И. Тезисы докладов юбил. научно-врачебн. конф. 1-й Бельц. городск. б-цы. Бельцы, 1957, 25.
- Афиногенова Э. З. Вестн. хир., 1953, 75, 5, 59—60.
- Ахмеджаев У. Х. Мед. журнал Узбекистана, 1963, 8, 71.
- Ахтямова Ф. И. Тезисы докладов Татарск. республ. онкол. совещания. Казань, 1953.
- Байсоголов Г. Д., Ногтикова Л. Г. Вопр. онкол., 1968, 14, 7, 69—72.
- Бала Ю. М. В кн.: Медленный сепсис и ревматизм. Воронеж, 1956, 214—219.

- Балакина Н. А. Педиатрия, 1958, 8, 60—63.
- Баландер А. И. Журн. по изуч. раннего дет. возр., 1927, V, 1, 265—268.
- Балаховский С. Д., Балаховский И. С. Методы химического анализа крови. М., 1953.
- Бакбардин Ю. В. Врач. дело, 1963, 9, 150—152.
- Баркачан С. Л., Баршак Ф. Д. Врач. дело, 1941, 6, 437—440.
- Бартельсон Н. А. Здравоохр. Сов. Эстонии, 1957, 6, 188.
- Бархаш П. А. Врач. дело, 1929, 22, 1405—1409.
- Бейер В. А. Краткое пособие по гематологии. М., 1956.
- Беликова З. Ф., Косилова Р. Э., Троценко Э. К. Тер. архив, 1969, 7, 115—118.
- Белоусова А. К. Биохимия, 1955, 20, 4, 495—506.
- Бербендиева Л. Ф. Гемокоагуляция у больных лимфогранулематозом и ретикулезами. Патология свертывания крови в терапии. Куйбышев, 1968.
- Беридзе Н. А. В сб. трудов ин-та рентгенологии Грузинск. ССР, т. 2. Тбилиси, 1963, 61.
- Бердичевская П. Л. Педиатрия, 1930, 14, 2, 153—159.
- Бережкова Р. В. В сб. научн. работ Ярославск. мед. ин-та. Ярославль, 1957, 76—77.
- Березовский С. Я. Русск. мед., 1890, 38, 611—613; 40, 627—629.
- Бершнштейн О. Б. В кн.: Збірн., присв. 35-р. юбил. Стражеско. Киев, 1935, 1211—1323.
- Биргер Е. И. Сов. здравоохр. Киргизии, 1955, 5, 58—60.
- Биркун А. А., Целлариус Ю. Г. Арх. пат., 1956, 3, 81—84.
- Бланков Г. И. Дальневост. мед. журн. 1936, 5, 47—48.
- Блау Ю. И. В сб. научн. работ Витебск. мед. ин-та, т. 8. Витебск, 1957, 227—228.
- Бобоходжаев М. Х. Здравоохр. Таджикистана, 1955, 3, 19—21.
- Бобровецкая В. Н. и Порховник Я. Б. Труды Киевск. рентгено-радиол. ин-та, т. 1. Киев, 1936, 205—218.
- Богословский А. Л. В кн.: Актуальные вопросы клинической медицины. М., 1963, 170—173.
- Богословский А. Л. Клин. мед., 1957, 35, 2, 55—57.
- Богословский А. Л. В кн.: Актуальные вопросы клинической медицины. М., 1963, 170—173.
- Бойкова Н. В. Труды Лен. сан.-гиг. мед. ин-та, т. 83. Л., 1963, 71.
- Большакова М. М. Вопр. онкол., 1937, 2, 350—356.
- Бондаренко Б. А., Глузбар Б. Е. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1964, 9, 12, 54.
- Бондаренко Б. А., Максимова В. А. Клин. мед., 1965, 43, 2, 138—139.
- Бондырев А. П. Клин. мед., 1927, 8, 473—480.
- Боннер Р. Л. Вопросы онкологии. Труды АМН СССР, т. 8. М., 1955, 137—147.
- Бордюг Ф. Я. Наш опыт рентгенотерапии лимфогранулематоза. Дисс. М., 1946.
- Борин Я. В., Юркевич С. Т., Бондаренко М. Н. В кн.: Вопросы гематологии и переливания крови. Ивано-Франковск, 1965, 141—144.
- Бостик У. В кн.: Роль вирусов в возникновении опухолей. М., 1953, 384—404.
- Браше Ж. Успехи совр. биол., 1950, 29, 1, 140—144.
- Бродовский В. К., Ратнер Н. И., Чарторижский Н. А. Врач. дело, 1961, 4, 133—135.
- Бузни Н. А., Филатов В. П. Труды Одесск. онкол. ин-та, т. I. Одесса, 1932, 81—97.
- Бузни Н. А. Труды I Всеукр. конф. рентгенологов, радиологов и онкологов. Харьков, 1934, 142.
- Бузни Н. А. Труды Одесск. онкол. ин-та, т. II. Одесса, 1935, 132—198.

- Бугаенко П. А. Врач. дело, 1963, 4, 135—136.
- Булкина З. П. Врач. дело, 1959, 4, 385—388.
- Буров К. П. Изменение в лимфатических железах при железистой лейкемии, псевдолейкемии, лимфосаркоме и при некоторых злокачественных опухолях в них. Дисс. СПб., 1907.
- Бурсдорф М. В., Сидельман К. Н. В кн.: Труды Челябинск. мед. ин-та, т. 2. Челябинск, 1950, 97—101.
- Бурчинский Г. И., Шур Б. Ю. Врач. дело, 1949, 1, 79—82.
- Бялик В. А., Ерусалимский Л. М. Арх. пат., 1948, 2, 60—69.
- Бялик В. А., Варшавер Л. Г. В сб. научн. работ Киевск. воен. госпиталя, в. 5. Киев, 1964, 47—53.
- Бялик В. А., Варшавер Л. Г. Врач. дело, 1967, 4, 64—67.
- Вайнер Я. С. Сов. педиатрия, 1934, 12, 92—94.
- Вальдман А. И. Врач. дело, 1928, 20, 1567—1571.
- Василенко Д. А. В сб.: Некоторые вопросы морфологии и физиологии органов пищеварения. М., 1956, 206—211.
- Вачнадзе И. А. В сб. трудов ин-та рентгенологии и мед. радиологии Груз. ССР, т. 3—4. Тбилиси, 1967, 77—83.
- Великанов К. С. Нов. хир. архив, 1940, 46, 1, 81—83.
- Вермель Е. М. Совр. пробл. онкол. Сб. реф. и аннотаций иностр. лит. М., 1949, 11, сер. А, 5—17.
- Вермель Е. М. Совр. пробл. онкол. Сб. реф. и аннотаций иностр. лит. М., 1954, 6, 3—4.
- Вермель С. Б. Клин. мед., 1922, 2/6, 5—10.
- Вихтер А. М., Гулина Л. А. Арх. пат., 1951, 6, 77—80.
- Вишневский А. С. Вестн. рентгенол. и радиол., 1931, IX, 4, 296—303.
- Владос Х. Х., Краевский Н. А. Сов. мед., 1953, 3, 33.
- Волков С. И. Клин. мед., 1939, 2—3, 113—116.
- Волков П. Т., Давыденко В. А., Желудев С. И. Труды Лен. педиатр. мед. ин-та, т. 47, кн. 2. Л., 1967, 85—91.
- Вышегородцева В. Д. Материалы к вопросу о псевдолейкемических заболеваниях. Дисс. СПб., 1916.
- Газарян Э. С. Вопросы рентгенологии и онкологии, т. 8. Ереван, 1965, 353—363.
- Газарян Э. С. Вопросы рентгенологии и онкологии. Ереван, 1966, т. 9.
- Галибей Б. М. Лимфогранулематоз. Дисс. Львов, 1951.
- Галибей Б. М. Врач. дело, 1954, 10, 887.
- Галибей Б. М. В сб. рефератов научн. клинич. кафедр. Львовск. мед. ин-та. Львов, 1955, 20—21.
- Гамбург Р. Д. Педиатрия, 1938, 11, 121—125.
- Гаркуша В. И. В сб. научн. трудов Самаркандск. мед. ин-та, т. 11. Самарканд, 1956, 215—223.
- Гарсиашвили К. А. В сб. научных работ научн. исслед. ин-та рентгенологии и мед. радиологии Груз. ССР, т. 3—4. Тбилиси, 1967, 273—279.
- Гаспарян Э. И. Журн. exper. и клин. мед., 1964, 4, 5, 97—103.
- Гаухман С. А., Гольдберг С. М., Бергер Р. Г. В кн.: Вопр. онкологии, т. 18. М., 1950, 30—35.
- Гейнац С. В. Вестн. хир. и погр. обл., 1930, XXI, 62, 63.
- Гельштейн В. Э., Бондаренко В. А. Вестн. рентгенол. и радиол., 1966, 4, 102—104.
- Генкин А. М. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1939, 2—7, 212.
- Герасимович Г. С. Материалы 9-й респ. конф. по переливанию крови. Минск, 1964, 79—80.
- Гершалович М. Л., Чехарина Е. А., Данова Л. А. Материалы научн. конф.: 40 лет ин-та онкологии. Л., 1966, 23—26.
- Гефен Е. Г. Труды Куйбышевск. мед. ин-та, сб. III. Куйбышев, 1936, 99—107.
- Гинзбург-Дубовая Д. Е. Телерентгенотерапия лимфогранулематоза. Дисс. Одесса, 1946.

- Гинзбург-Дубовая Д. Е. Клин. мед., 1947, 25, 3, 77.
- Глезер Г. И., Рожнов Е. И. Клин. мед., 1966, 1, 103—107.
- Глориозова Т. С., Макарова К. А. Журн. невропатол. и психиатр., 1967, 67, 5, 685—690.
- Глухенький Т. Т., Галибей Б. М. Врач. дело, 1957, 3, 251—254.
- Головин В. М. В кн.: Проблемы сердечно-сосудистой патологии и онкологии. Кишинев, 1964, 151—154.
- Горбатенко В. Д. Эмбитол и новэмбитол в лечении лимфогранулематоза. Автореф. дисс. Киев, 1966.
- Гольштейн М. И. и Цукерман С. С. Казанск. мед. журн., 1933, 29, 1—2, 61—65.
- Грицанов В. С. Вопросы онкологии, т. 4. М., 1952, 201—205.
- Гуляев Е. А. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1965, 10, 2, 36—37.
- Давыдовский И. В. Патологическая анатомия. М., 1935, 345.
- Двали Л. Г., Қирвалидзе А. З. Сов. мед., 1964, 9, 123—125.
- Девидсон Д. Биохимия нуклеиновых кислот. М., 1952.
- Демин В. Н., Литвинова Е. В. Вопр. онкол., 1956, 4, 475—477.
- Движков П. П. Совр. пробл. гематол. и переливания крови. М., 1948, в. 24—25, 240.
- Дикштейн Е. А. Архив пат. анат., 1937, 2—3, 81—84.
- Дикштейн Е. А. В кн.: Труды Ростовск. мед. ин-та, т. 4. Ростов-на-Дону, 1939, 45—46.
- Довгялло Г. Х. Врач. дело, 1951, 3, 203—206.
- Донсков В. В. Мед. бюлл. Иркутск. мед. ин-та, 1947, 7, 104.
- Дудинов О. А. Сов. вестн. офтальмол., 1935, 6, 5, 642—660.
- Дульцин М. С., Осеченская Г. В., Турбина Н. С. В кн.: Современные проблемы гематологии и переливания крови, в. 36. М., 1964, 445—451.
- Дульцин М. С., Кассирский И. А., Раушенбах М. О. Лейкозы. М., 1965.
- Егоров А. П., Бочкарев В. В. Кроветворение и ионизирующая радиация. М., 1950.
- Ерусалимский Л. М. Труды IV Укр. съезда терапевтов. Киев, 1939, 358.
- Ерусалимский Л. М., Слоним И. Я. Врач. дело, 1938, 7, 315.
- Жданов Г. Л. Исследование действия эмбихина на кроветворную систему животных и человека. Дисс. Л., 1951.
- Желтов И. И. Ортопед., травматол. и протезир., 1957, 6, 46—47.
- Жуковский В. И., Пузик В. И. Пробл. туберк., 1938, 1, 127—132.
- Заков С. Б. Вестн., рентгенол. и радиол., 1953, 5, 42—49.
- Захарова А. И. XV научн. сессия Куйбышевск. мед. ин-та. Куйбышев, 1954, 49.
- Захарова Т. И., Шаблицкая Т. И., Фельдман Л. И. В сб. научн. трудов кафедры фак. хирургии АГМИ, в. 2. Алма-Ата, 1964, 179—186.
- Захарченко Т. И. Материалы 1-й обл. онкол. конф. Омск, 1964, 107—108.
- Зедгенидзе И. Ш., Дарахвелидзе М. А. В сб. трудов ин-та рентгенологии и радиологии Груз. ССР, т. 1. Тбилиси, 1961, 8—13.
- Зетлер В. А., Адливанкина Л. А., Поволоцкий Э. Л., Гольдштейн Т. А. Вопр. онкол., 1936, 10, 25—38.
- Зефирова Н. П. В кн.: Вопросы онкологии. Горький, 1962, 58.
- Зив М. А., Ларионов Л. Ф. Тезисы докладов 2-й Всесоюзн. онкологическ. конф. Л., 1958, 205.
- Зильбергольц М., Колупаева С. А. Вестн. венерол. и дерматол., 1950, 4, 45—47.
- Зонштейн И. Р. Акуш. и гин., 1958, 4, 46—49.
- Зыбина А. С. Диагностическое значение пункции периф. лимфоузлов при некоторых заболеваниях внутренних органов. Дисс. Л., 1951.

- Ибрагимова Ф. Ш. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1968, 13, 3, 23—28.
- Ибрагимова Ф. Ш. Автореф. дисс. М., 1968.
- Иванова Е. М. Вопр. онкол., 1957, 3, 5, 556—562.
- Иванова Е. М. Лечение лимфогранулематоза допаном. Автореф. дисс. М., 1962.
- Игнатьева П. А. Значение величины очаговой дозы проникающего излучения при лучевом лечении лимфогранулематоза. Автореф. дисс. Л., 1966.
- Игнатьева И. А. Сов. мед., 1966, 4, 30—34.
- Игнатьева И. А. Вопр. онкол. 1966, 12, 6, 35—39.
- Каганов А. С. Хирургия, 1952, 5, 69—71.
- Каганов А. Л. Врач. дело, 1954, 10, 885.
- Кадыров И. Г. Лимфогранулематоз. Материалы по борьбе со злокачественными опухолями, в. 10, Уфа, 1958, 3—26.
- Кадыров Ф. А., Ланин А. Н. Врач. дело, 1967, 9, 128—129.
- Каньшина Н. Ф. Архив пат., 1963, 25, 3, 78—80.
- Кальфа-Калифа М. Я. Врач. дело, 1924, 8—9, 444—447.
- Каплун М. С. Венерол. и дерматол., 1939, 6, 50—52.
- Каримов Ш. М., Кениг Э. Э. Здравоохр. Туркменистана, 1958, 1, 38—41.
- Карлин М. И. Клин. мед., 1931, 9, 19—20.
- Кассирский И. А. Тер. архив, 1968, 4, 6—16.
- Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М., 1955.
- Качаловская И. М., Курлов В. Н. В сб. научн. трудов хир. отд. Новосибирск. обл. б-цы и Новосибирск. мед. ин-та. Новосибирск, 1958, 123—127.
- Кац А. И., Юркевич С. Т. Вестн. оториноларингол., 1965, 1, 101—102.
- Квят М. А. Вестн. оториноларингол., 1949, 3, 73—75.
- Кисель А. А. Врач, 1895, 35.
- Клемпарская Н. Н. ЖМЭИ, 1952, 11, 25—34.
- Клепикова-Троицкая Т. М. В сб.: Теория и практика клинической медицины, в. 4, 1952, 247—257.
- Коваль В. П. Клин. мед., 1961, 39, 4, 136—138.
- Ключиков В. П., Баландина А. С., Кропачев В. А. Клин. мед., 1964, 2, 9, 130—133.
- Кодолова И. М. Архив пат., 1952, 5, 76—79.
- Козачук Ю. С. Врач. дело, 1956, 9, 987—988.
- Кожухова В. Д. Труды 4-го Челябинск. обл. и гор. съезда врачей. Челябинск, 1955, 181—185.
- Колесников Ю. П. Сов. мед., 1965, 1, 116—119.
- Колесников Ю. П. Тезисы итог. научн. конф. Донецк. мед. ин-та. Донецк, 1964, 56—57.
- Колосова Н. И. Вопр. онкол., 1955, 1, 5, 100—101.
- Коновалов Н. В., Кондкарьян О. А. Сов. невропатол., 1932, 5—6, 190—198.
- Коровина Ю. П. Пробл. туберк., 1938, 10, 156—160.
- Корянов Л. В. Клин. мед., 1964, 2, 110—115.
- Котиков Ю. А., Курачева Н. А. Сов. педиатр., 1936, 6, 88—93.
- Краннская-Игнатова В. Н., Воскобойников Н. М. Тезисы Укр. конф. по перелив. крови. Харьков, 1955.
- Кранифельд Б. И. Врач. дело, 1949, 5, 423—426.
- Красюкова Л. И. Лейкозы, в. 2. М., 1967, 79—99.
- Кричевский А. С. Врач. газета, 1929, 14, 2056—2060.
- Кузнецова-Сегаль С. М. Вопр. туберк., 1923, 1—2, 28—36.
- Кузнецова-Сегаль С. М. Труды Лен. туберкулезного ин-та, т. 1. Л., 1927, 176.
- Кун Б. С. Труды 4-го Челябинск. обл. и гор. съезда врачей. Челябинск, 1955, 185—187.

- Курдыбайло Ф. В. Тер. архив, 1957, 5, 37—39.
- Курдыбайло Ф. В. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1959, 5, 26—29.
- Курдыбайло Ф. В., Рухимович Г. С. Клин. мед., 1958, 7, 119—123.
- Лапин Б. А. Теоретич. и практич. вопросы медицины и биологии в эксперименте на обезьянах, М., 1956, 123—125.
- Ларионов Л. Ф. Новости мед., 1950, 18, 3—8.
- Ларионов Л. Ф. Лечение белокровия и лимфогранулематоза эмбихином. Л., 1951.
- Ларионов Л. Ф. В кн.: Конф., посвящ. вопросам химиотерапии опухолевых заболеваний, М., 1953, 3—5.
- Ларионов Л. Ф., Кузьмина Е. М., Никонова О. П., Петров Ю. В. и Цель Е. А. Новости мед., 1950, 18, 21—30.
- Ларионов Л. Ф., Лазарева А. П. В кн.: Межреспубл. совещание онкологов и рентгенологов Аз. ССР, Арм. ССР и Груз. ССР. Тбилиси, 1951, 60—61.
- Лариошченко Т. Г. Рентгенотерапия лимфогранулематоза. Дисс. М., 1945.
- Лариошченко Т. Г. Мед. радиол., 1965, 10, 11, 15—19.
- Левин А. Е., Белова И. М. В сб. научн. трудов Красноярск. мед. ин-та, т. 4. Красноярск, 1955, 358—360.
- Лейзерзон Б. С. Клин. мед., 1950, 28, 6, 75—77.
- Литова П. П. Врач. дело, 1935, 10, 867—869.
- Лифшиц Ш. И., Кулеша О. С. Сов. врач. журн., 1937, 2, 118—121.
- Лихт Л. М. Сов. врач. журн., 1937, 2, 118—121.
- Лобанов С. Д. Здравоохр. Казахстана, 1961, 12, 53—55.
- Лопатина В. Я. Эмбихинотерапия лейкозов и лимфогранулематоза у детей. Автореф. дисс. Л., 1954.
- Лукьянченко Б. Я. Распознавание опухолей и кист средостения. М., 1958.
- Лурье З. Л. Сов. психоневрол., 1939, 2, 49—57.
- Лушицкий В. О. Сов. клин., 1934, 20, 516, 677—685.
- Лыткин М. И. Сов. мед., 1954, 2, 35—36.
- Любошиц С. Е., Шапиро З. А. К вопросу о лечении эмбихином лимфогранулематоза. Тр. АМН СССР, 1952, Вопр. онкол., т. 4, 196.
- Макаров П. В. Успехи совр. биол., 1956, 42, 3, 289—303.
- Малюгина Л. Л. Новости мед., 1950, 18.
- Манкин З. В. Лимфогранулематоз. М.—Л., 1938.
- Марьева К. В. Опухолевидный и опухолевый лимфогранулематоз. Автореф. дисс. Пермь, 1953.
- Марьева К. В. В кн.: Вопросы клинич. и экспер. онкологии. Пермь, 1967, 99—106.
- Медведева О. Вопр. туберк., 1927, 5, 12, 56—58.
- Медников Э. Я., Али-Заде Ш. Р. Материалы научн.-практич. конф. республ. клин. б-цы г. Баку. Баку, 1967, 58.
- Мельник И. А. В кн.: Вопросы гематологии и переливания крови. Тернополь, 1964, 38—40.
- Милиц С. Тер. архив, 1950, 22, 4, 94.
- Митрофанова Е. А., Четчуева Т. А. Вестн. оториноларингол., 1958, 2, 122—123.
- Михлин Г. М. Врач. дело, 1939, 10/II, 657.
- Мнушкин А. С. В сб. трудов Самаркандск. мед. ин-та, в. 7. Самарканд, 1947, 77—82.
- Морозов В. В. Вопр. нейрохир., 1955, 19, 3, 56—57.
- Моткус Л. Тр. Каунасск. мед. ин-та, Вильнюс, 1957, 3, 97—103.
- Мудрик Ф. С. Педиатрия, 1937, 3, 129—130.
- Назаришвили Г. П. Вестн. рентгенол. и радиол., 1955, 2, 32—38.
- Невлер А., Фунштейн Л. Вестн. рентгенол., 1938, 266—276.
- Непряхин Г. Г. Мед. обзор. Нижн. Поволжья, 1927, 9—10, 32—42.

- Никитин С. А., Вайнштейн П. Р. В кн.: Рентгенология и онкология. Харьков, 1937, 110—119.
- Новиков В. С. Гистохимические и цитологические методы окраски. М., 1957, 58—108.
- Носалевич О. М., Колесникова Г. С. Архив пат., 1957, 19, 4, 40—46.
- Оглобина З. В. Вестн. хир., 1928, XIII, кн. 37—38.
- Ойфебах М. И., Никитова А. Н. Казанск. мед. журн., 1936, 5, 642—645.
- Окс А. А. Клин. мед., 1931, 9, 22, 1060—1068.
- Орловская Л. А. Некоторые цитохимические особенности, клиника и лечение лимфогранулематоза. Автореф. дисс. Ростов-на-Дону, 1965.
- Павлов К., Бабинов А. и Деливанов К. Архив пат., 1959, 4, 58—64.
- Пайкина М. В кн.: Труды фак. терапевт. клиники I Моск. мед. ин-та. М., 1940, 109—137.
- Панерный А. А. Днепропетр. мед. журн., 1929, 7—12, 364—376.
- Паничева Е. А. В кн.: Конф. по химиотерапии опухолей. М., 1953, 17.
- Парнес В. А. Успехи совр. биол., 1957а, XIV, 2 (5), 202—219.
- Парнес В. А. Проблемы гематол. и перелив. крови, 1957б, 6, 20—30.
- Перельштейн А. Э., Серебрина Л. А. Акуш. и гин., 1958, 2, 86—89.
- Перельштейн А. Э., Серебрина Л. Врач. дело, 1958, 3, 301—302.
- Переслегин И. А. Рентгенотерапия злокачественных опухолей средостения. Автореф. дисс. М., 1955.
- Персиц Ю. Я. Вопросы клинич. и экспер. онкологии. Пермь, 1967, 92—98.
- Перлин М. С., Авдеичева В. М. В кн.: Труды Казанск. ин-та усовершенствования врачей. Казань, 1950, 71—72.
- Петров К. Я. К оценке эффективности химиотерапии хр. лимфолейкоза, лимфогранулематоза и миеломной болезни. Автореф. дисс. М., 1966.
- Петровых В. Н. Врач. дело, 1928, 20, 1571—1574.
- Петряева А. Т. Юбилейн. сб. Смоленск. мед. ин-та. Смоленск, 1935, 247—259.
- Пирадашвили Н. З. Лимфогранулематоз. Автореф. дисс. Тбилиси, 1965.
- Пирс Э. Гистохимия. М., 1957.
- Потехин В. В. Здравоохр. Туркменистана, 1965, 6, 44—45.
- Подлящук Л. Д. Рентгенография злокачественных опухолей. М., 1952.
- Поленко В. К. Система крови при лимфогранулематозе. Автореф. дисс. М., 1957.
- Полетаев А. П. Врач. дело, 1935, 11, 957.
- Попеленская В. И. Вестн. оториноларингол., 1954, 3, 77—78.
- Попов С. Н. В сб. трудов врачей Тамбовск. обл. Тамбов, 1956, 206—212.
- Пребстинг В. Н., Шамесова Л. Г. Сов. мед., 1956, 12, 55—57.
- Протас Л. Р. Вопросы онкологии, т. 4. М., 1952, 181.
- Протас Л. Р. и Фунштейн Л. В. Вестн. рентгенол., 1938, 19, 254.
- Протас Л. Р., Шешина Г. А. Вопр. онкол., 1955, 4, 127—128.
- Проценко В. П. Динамика белкового обмена при различных формах лейкозов и лимфогранулематозе. Автореф. дисс. Ставрополь, 1963.
- Пучковский А. В кн.: 35-летие научной деятельности проф. Воячека. Л., 1936, 724—758.
- Раевский И. Г. Вопр. онкол., 1962, 8, 4, 3—11.
- Раевский И. Г. Клин. мед., 1963, 41, 5, 103—109.
- Раевский И. Г. Сравнительная оценка эффективности лечения лимфогранулематоза допаном, новэмбихином, дегранолом, хлорбутином, циклофосфаном и тиофосфамидом. Автореф. дисс. М., 1966.
- Раппопорт Я. Л. Арх. пат. анат., 1936, II, 3, 72.
- Рахманулов А. Г. Автореф. дисс. Куйбышев, 1967.

- Рейнберг С. А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. М., 1955.
- Рейнберг Г. А. В кн.: 1-й сб. работ пропед. хир. клиники Моск. гос. ун-та и ин-та для леч. опух. М., 1924, 82—93.
- Решетилло Д. Я. Руководство для врачей и студентов. М., 1906.
- Роскин Г. Докл. АН СССР, 1945, 48 и 4, 296—299.
- Рубинович А. З. Клин. мед., 1957, 5, 144—147.
- Рубинштейн Г. Р. Лимфогранулематоз легких. Диф. диагностика заболеваний легких, т. 1. М., 1949, 114, 283.
- Рудченко Н. Б. Педиатрия, 1958, 9, 58—61.
- Рябцева Т. В. Вестн. хир. 1956, 77, 111—114.
- Савченко Е. Д. Вестн. рентгенол. и радиол., 1956, 5, 60.
- Свет-Молдавский Г. Я. Вопр. онкол., 1966, 8, 32—35.
- Свинкина С. Ф. Сов. врач. журн., 1938, 4, 265—278.
- Семина А. Ф. Тезисы докладов 2-й Всесоюз. онкологической конференции. Л., 1958, 205—206.
- Сикорская Я. В. Лимфогранулематоз в Киргизии. Автореф. дисс. Фрунзе, 1967.
- Скворцов М. А. Архив пат., 1955, 2, 5—11.
- Скворцов М. А., Казанцева М. Н. Клин. мед., 1929, 7, 20, 1268—1278.
- Скворцов М. А., Усанова Е. В. Арх. пат. анат. и пат. физиол., 1935, 1, 1, 10—19.
- Скворцов М. А., Усанова Е. В. Вестн. оториноларингол., 1953, 15—6, 75.
- Слышко В. Сов. мед. на Сев. Кавк., 1927, 4, 32—36.
- Смирнова И. Н. Вестн. оториноларингол., 1953, 15, 16, 75.
- Соболь И. М. Врач. дело, 1949, 5, 869—873.
- Сокологорская Е. А. Микроэлементы в сельском хозяйстве и медицине, т. 2. Улан-Уде, 1966, 241—242.
- Солдатенков П. Ф. Успехи совр. биол., 1952, XXXIII, 3, 380—390.
- Солохова Л. А., Янковская Т. С., Папоян С. Д. Вопросы рентгенологии и онкологии, т. 2. Ереван, 1957.
- Сорокин Н. М. Клин. мед., 1954, 32, 6, 75—77.
- Сперанский С. И. Врач. газета, 1929, 14, 2053.
- Старичков М. С., Труды 8-го Междунар. противорака. конгресса, т. 5. М., 1963, 263—264.
- Степанов Н. М. Пермск. мед. журн., 1926, 4, 1, 2/3, 198—204.
- Стражеско Н. Д., Яновский Д. Н., Виноградская М. А. Пунктаты лимфатических узлов. Киев, 1953.
- Суровая А. Ф. В сб. трудов Хабаровск. мед. ин-та, в. 13. Хабаровск, 1954, 149—150.
- Сюбаева Н. И., Дыгин В. П. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1966, 11, 5, 20—24.
- Теплова Е. И. Периферическая кровь и некоторые обменные процессы на различных этапах клинического течения лимфогранулематоза. Дисс. Л., 1950.
- Тер-Григорова Е. Н. Журн. теорет. и практ. мед., 1926, 2, 1—3, 213—222.
- Терентьева Э. И., Зосимовская А. И., Казанова Л. И. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1957, 5, 24—31.
- Тур А. Ф. В кн.: Конф., посвящ. терапии опухолевых заболеваний. М., 1953, 19—20.
- Турбина Н. С. Некоторые методы лечения лимфогранулематоза. Автореф. дисс. М., 1963.
- Тушинский М. Д., Ярошевский А. Я. Болезни системы крови. М., 1959.
- Успенский А. Е. В кн.: Совр. проблемы гематологии и переливания крови. М.—Л., 1940, в. 17—18, 185—198.

- Успенский А. Е. Лимфогранулематоз. М., 1958.
- Ушин Н. П. Мед. журн. Узбекистана, 1958, 1, 77—78.
- Ферсиков В. А. Первичный лимфоногранулематоз легких. Труды Лен. сан.-гиг. мед. ин-та, т. 83. Л., 1963, 72—73.
- Форшерт Х. К. ЖМЭИ, 1955, 11, 100—106.
- Фролов Б. Ф. Труды ВМА им. С. М. Кирова, т. 97. Л., 1958, 61—86.
- Фролов Б. Ф. В кн.: Вопросы пат. анатомии, в. 1. Оренбург, 1962, 22—29.
- Фунштейн Л. В. Вестн. рентгенол. и радиол., 1935, 15, 5, 357—367.
- Фунштейн Л. В. Вестн. рентгенол. и радиол., 1936, 17, 122—139.
- Фунштейн Л. В. Вестн. рентгенол., 1938, 19, 244—253.
- Фунштейн Л. В. Вестн. рентгенол., 1940, 12, 75—86.
- Фунштейн Л. В. Лимфогранулематоз легких. Дисс. Л., 1947.
- Фунштейн Л. В. Вопр. онкол., 1952, 5, 263.
- Фунштейн Л. В. Архив пат., 1954, 16, 3, 78—79.
- Фунштейн Л. В., Воробьев Е. И., Щербань Э. И. Мед. радиол., 1967, 12, 1, 35—42.
- Хазанов А. И. Клин. мед., 1951, 2, 79—82.
- Хажинская В. А. Клинико-рентгенологические данные при лимфогранулематозе костей. Автореф. дисс. Харьков, 1966.
- Хананина Н. Б. К вопросу о клинике и лечении лимфогранулематоза у детей. Автореф. дисс. М., 1953.
- Хмельевская З. И. Рентгенотерапия лимфогранулематоза легких. Автореф. дисс. М., 1965.
- Хуцишвили Г. Э. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1967, 12, 1, 37—40.
- Цветкова Г. М. Труды Смоленск. мед. ин-та, т. 3. Смоленск, 1950, 60—63.
- Цель Е. А. Вопр. онкол., 1952, 4, 206.
- Цесельский Н. К. Акушерско-гинекологическая практика. Киев, 1952, 194—199.
- Цукерман С. С. В сб. трудов Казанск. ин-та усовершенств. врачей, т. 2. Казань, 1931, 299—310.
- Цыпкин С. М. Моск. мед. журн., 1924, 9, 11—17.
- Цыпкин С. М. Тер. архив, 1925, 3, 5—6, 125—145.
- Цыпкин С. М. Формы лимфогранулематоза. БМЭ, 1931, т. 16, 175.
- Чекалов Ф. П. Клин. мед., 1925, 3, 10/38, 311.
- Чекулаев Г. Н. Клин. мед., 1951, 4, 60—63.
- Черепнина М. О. Архив пат. анат., 1938, 4, 3, 131—135.
- Чистович Н. Я. Русск. врач, 1906, 41, 1265.
- Шалаев М. И. Труды Пермск. мед. ин-та, т. 27. Пермь, 1957, 130—131.
- Шамина З. В. В кн.: Вопросы онкологии, т. 8. М., 1955, 232—234.
- Шашлов В. И. Поражение легких и плевры при лимфогранулематозе. Автореф. дисс. М., 1966.
- Шейнбаум Э. Я. Клин. мед., 1954, 32, 7, 72.
- Шик Р. К., Таргулян А. Р. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1957, 2, 5, 61—63.
- Шифринович Р. Л. Вестн. оториноларингол., 1951, 3, 71—72.
- Шкловская Е. Н. Функциональное состояние желудка, печени, поджелудочной железы при некоторых заболеваниях системы крови. Автореф. дисс. Донецк, 1967.
- Шнейдер С. Е. Пробл. туберк., 1944, 1, 69—70.
- Штейнберг С. Я. Врач. дело, 1955, 12, 1157.
- Шур Б. Ю., Баранов В. И. Врач. дело, 1953, 10, 897.
- Шурыгин Д. Я. Изменение эндокринной системы при лейкозах и лимфогранулематозе. Автореф. дисс. Л., 1962.
- Шурыгин Д. Я., Мурчакова А. Ф. Клин. мед., 1958, 7, 99—103.
- Щерба М. Л. Общий амилоидоз. Л., 1957.
- Юровская И. И., Копельман С. П. В кн.: Совр. проблемы гематол. и перелив. крови. М., 1933, в. 5—6, 136.
- Юсуфджанов Х. И. Хирургия, 1954, 3, 84—85.
- Янева Т., Киров И. Педиатрия, 1958, 8, 63—65.

- Янковская Т. С. *Вопр. онкол.*, 1952, 4, 190—195.
- Янковская Т. С. *Лечение лимфогранулематоза эмбикином*. Автореф. дисс. Киев, 1955.
- Яновский Д. Н. *Руководство по клинической гематологии*. Киев, 1951.
- Ярыгин Н. Е., Андреев С. Ф., Пшенискова Т. В. В сб. научн. работ Ярославск. мед. ин-та за 1956 г., т. 14. Ярославль, 1957, 43—45.
- Abbatucci J., Beatty E. *Bull. Ass. franç. étude cancer*, 1953, 40, 3, 371—382.
- Ackerman E. A., Knouft R. a. Hooster H. *J. nat. cancer Inst.*, 1951, 12, 465—489.
- Ahrengot V. *Nord. Med.*, 1953, 50, 1570.
- Aisenberg A. C. *Medicine (Balt.)*, 1964, 43, 189, 23.
- Aisenberg A. C. *Blood*, 1965, 25, 6, 1037—1042.
- Alslev J. *Klin. Wschr.*, 1956, 11, 7, 163—164.
- Aldo M., Glorgio M., Vincezom. *Haematologica*, Pavia, 1953, 37, 7, 737.
- Andre R., Dreyfus B., Bessis M. *Bull. Mém. Soc. Méd. hôp.*, Paris, 1954, 11, 384—392.
- Antoloczky Z., Bretan M. *Magyar be lov. archivum*, 1955, 2, 42—44.
- Astaldi G. a. Verga L. *Acta haematol.*, 1957, 17, 3, 129—135.
- Atlee J., Roman P., Ziegler E. *Ann. Surg.*, 1951, 134, 6, 1052—1057.
- Babajantz. *La granulomatose maligne*. Genève, 1928.
- Badolle A. *Lyon méd.*, 1953, 85, 50, 381—385.
- Bärfverstedt B. *Acta derm. venerol. Stockh.*, 1953, 33, 3, 171—180.
- Bastrup-Madsen P. *Acta haematol.*, 1956, 15, 118—128.
- Bauer R. *Strahlentherapie*, 1953, 91, 1, 65—80.
- Bellesia L., Lusvarghi E. *Minerva med.*, 1956, 2, 97, 1813—1816.
- Benda R. *Verh. Dtsch. path. Ges.*, 1902, VII.
- Bensis W. et Gottas A. *Sang*, 1934, 8, 288.
- Bernard J., Ossipovski B. *Sém. hôp.*, Paris, 1949, 25, 3503—3508.
- Bernier J. J. et al. *Presse méd.*, 1967, 75, 45, 2255—2259.
- Bersack S. R. *Acta int. Med.*, 1944, 73, 232—237.
- Bersani A. *Arch. pat. clin. med.*, 1954, 31, 5, 365—379.
- Bertrano I., Lataix P. *Presse méd.*, 1952, 60, 65, 1383—1384.
- Bertoni L., Toiari E. *Riforma med.*, 1955, 69, 3, 68—72.
- Bezanson F., Weismann-Netter V., Qumonsky I. et Delarue F. *Ann. d'anat. path.*, 1931, VIII, 7 bis.
- Bertouliers P., Jaumes F., Adra A. *Sem. méd.*, 1952, 28, 45, 811—818.
- Bichel I. *Acta Radiol.*, 1948, 30, 1—2.
- Bichel I. *Nord. Med.*, 1956, 55, 8, 262—263.
- Bichel I. *Med. Bull.*, 1957, 4, 5, 157—158.
- Block, Jacobson et Neal. *J. lab. clin. med.*, 1949, 34, 1, 366.
- Bock H. E. *Strahlentherapie*, 1953, 91, 1, 46—64.
- Bolag W., Esselier A. *Schweiz. med. Wschr.*, 1954, 84, 41, 1174—1175.
- Bond L. M., Pileggi L. I. *Am. J. Roentgenol.*, 1952, 67, 4, 592—595.
- Börnstein R., Stein F. *Ärztl. Wschr.*, 1954, 9, 38, 896—901.
- Bostick W. L. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, 79, 519.
- Bostick W. L., Hanna L. *Cancer Res.*, 1951, 11, 505.
- Boudin G., Castaigne P., Lemenager. *Rev. neurol.*, 1949, 81, 1, 123—125.
- Boudin G., Castaigne P., Lemenager. *Sém. hôp.*, Paris, 1950, 65, 3455.
- Boudin G., Barbizet I., Brion S. *Bull. mém. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1955, 71, 15—16, 550—558.
- Bouroncle B., Doan Ch., Wiseman B., Frajola W. *Arch. Int. Med.*, 1956, 97, 6, 1, 703—714.
- Brabance H. *Zt. Krebsforsch.*, 1952, 58, 6, 693—697.
- Bramezza M., Cozzi P. A. *Friuli med.*, 1957, 12, 4, 548—556.
- Breitenberg H. V. *Frankf. Zt. Path.*, 1938, 51, 515.

- Brill N., Baier G., Rosenthal N. JAMA, 1925, 84, 668—671.
 Brown R. I. et Meynell M. I. Lancet, 1949, 257, 835—836.
 Brown W. E. J. Oklahoma med. ass., 1956, 49, 11, 452—457.
 Brusori G. Minerva med., Torino, 1954, 45, 77, 723.
 Buffard P. J. radiol. electrol., 1952, 33, 7—8, 458—459.
 Bufkin I., Wilburt G., Davison. J. Pediatr., 1953, 42, 5, 612—632.
 Burger R., Lehmen E. Arch. Surg., 1941, 43, 839—849.
 Burmester B. R., Gentry R. F., Waters N. F. Poultry Sci., 1955, 34, 3, 609—617.
 Busni N. A. Virch. Arch., 1928, 268, 614.
 Cahn H. N. Y. State J. Med., 1948, 48, 23, 2622.
 Cajal N. Studii cerc. informicrobiol., 1963, 5, 5, 577—581.
 Carinel M. P. Riv. anat. patol. e oncol., 1956, 11, 9, 1191—1202.
 Casiello A., Ocana T., Ciliberti E. Prensa med. argent., 1956, 43, 35, 2625.
 Cazal P., Carli G., Fischer I. Presse méd., 1956, 64, 9, 184.
 Geelen, Rabinowitz. Tuberk., 1917, 27, 175.
 Christol D. Rev. praticien, 1957, 7, 17, 1837, 1841.
 Clement F. Schweiz. med. Wschr., 1965, 95, 43, 1431—1434.
 Coldman L. B., Victor A. W. N. Y. State J. Med., 1945, 45, 1313.
 Cornell V. H., Blaun A. S. Am. J. Path., 1949, 25, 233—238.
 Croizat P. Presse méd., 1954, 62, 35, 738.
 Croizat P., Lacoste. Presse méd., 1955, 81, 1681.
 Croizat P., Creissel R., Morel P., Mornet. Sang, 1955, 26, 4, 386.
 Custer R., Bernhard W. Am. J. Med. Sci., 1948, 216, 6, 625—642.
 Dalous et Fabre G. Paris méd., 1933, 89, 39.
 Dameshek W. I. Rev. hemat., 1951, 6, 255.
 Darcis J. belge radiol., 1957, 40, 6, 763—772.
 Davidsohn I. J. Michigan Med. Soc., 1955, 54, 4, 445.
 Dausset I. Immunohematologie (biologique et clinique). Paris, 1956.
 Dausset J. et al. Sang, 1952, 23, 373—384.
 Dausset I., Neuna A. a. Brexy M. Blood, 1954, IX, 7, 696—720.
 Debre R., Chevallier P., Grumbach R., Mathe R. Sang, 1951, 22, 4, 315—323.
 Debray I. Bull. méd., 1953, 57, 11, 281—284.
 Debray Ch., Hardouin I.-P., Faye Cl.-M. Rev. praticien, 1957, 7, 17, 1891—1895.
 Devois A., Decker R. J. radiol. electrol., 1953, 34, 9—10, 701—702.
 De Lustig E. S., Sacerdote F. Pub. Centro invest. fisiol., 1953, 17, 67—75.
 Diamond Z. D. J. Indian Med. Profess., 1958, 4, 10, 1993—2001.
 Dickson R., Smitham J. Brit. J. Radiol., 1952, 25, 289, 48—52.
 Dubois-Ferriere H. Schweiz. med. Wschr., 1967, 97, 1478—1480.
 Duperie R., Revoul I., Castaing R., Martin P. L. J. radiol. electrol., 1950, 31, 1—2, 107—111.
 Eckhardt W., Hartai F., Molnar E. Orv. hetilap., 1955, 96, 42, 1168—1169.
 Eisner E., Lev A. B., Mayer K. Ann. int. Med., 1967, 66, 2, 258—273.
 Efskind L., Wexels P. J. Thor. Surg., 1952, 23, 4, 347—387.
 Erf L. A., Bauer R. D. Am. J. clin. Path., 1948, 19, 372—380.
 Essbach H. Beitr. path. Anat. u. allg. Path., 1949, 110, 507—517.
 Evans R. S. u. Daune R. T. Blood, 1949, 4, 1196.
 Fabien E. Zbl. Path., 1911, 22, 145—186.
 Falc I., Horn H. Zt. ges. inn. Med., 1945, 9, 17, 853—861.
 Falconer E., Leonard M. Ann. Int. Med., 1948, 29, 6, 1115—1131.
 Fauvert I., Pierart A. J. radiol. electrol., 1953, 34, 9—10, 699—701.
 Fejgin B., Plonskier. Med. doswiadcz. i spof., 1931, 14, 497—530.
 Fiebelkorn H. I., Scherer E., Kersten W. Arztl. Wschr., 1954, 9, 33, 781—785.

- Fischer I. Dtsch. Gesundweis., 1955, 10, 3, 97.
- Fiessinger N., Gualtier M. et Lamotte M. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris, 1941, 40.
- Fligel H. Zbl. allg. Path. path. Anat., 1950, 86, 506, 193—196.
- Fontaine R., Warter P., Raber R. J. radiol. electrol., 1953, 34, 3—4, 215—217.
- Foulon. Ann. d'Anat. path., 1931, 8, 7.
- Frajola W. I., Greider M. H., Bouroncle B. A. Proc. Soc. Exp. Biol., 1955, 88, 4, 507.
- Fraenkel E. Münch. med. Wschr., 1911, 1266.
- Fraenkel E. Dtsch. med. Wschr., 1912, S. 637.
- Fraenkel E. Berl. klin. Wschr., 1918, 971.
- Fraenkel E. Zt. Hyg., 1923, 99, 391.
- Fraenkel u. Much. Münch. med. Wschr., 1910, 685.
- Francke E. Klin. Wschr., 1940, 19, 1053—1058.
- Friedemann. Brit. med. J., 1934, 517.
- Gautier A. Praxis, 1947, 36, 590—591.
- Gehér K., Varga L. Magyar. radiol., 1957, 9, 3, 178—181.
- Genis-Calves Jose M., Casalla Chacon I. M. Med. colonial., 1953, 21, 6, 652—668.
- Gilbert R. Am. J. Roentg., 1939, 41, 198—241.
- Gilbert R., Rutishauser E. Radiol. clin., 1951, 20, 6, 382—390.
- Gilbert R. J. radiol. electrol., 1953, 34, 9—10, 688—692.
- Gilbert R. J. belge radiol., 1956, 39, 4, 637—649.
- Gillmann A., Phillips. Science, 1946, 103.
- Girolami A., Mootse G., Clifton E. E. Am. J. med. Sci., 1967, 254, 3, 334—341.
- Gordon M. H. Brit. Med. J., 1933, 1, 641.
- Gordon M. H. Mad. J., 1953, 4, 860.
- Gordon M. H. Manson Minnesota Med., 1935, 18, 263.
- Graff S. Med. Sochyerstánd., 1957, 53, 3, 49—56.
- Grand C. G. Cancer Res., 1949, 9, 183.
- Groos S. Beitr. Z. path. Anat., 1906, 39, 405.
- Gruelund S. Acta Med. Scand., 1947, 129, 361—370.
- Grumbach. Frankt. Zt. Path., 1925, 31, 530.
- Guilleman P. Presse méd., 1952, 60, 13, 274.
- Haas E. Klin. Wschr., 1953, 31, 29—30, 694—697.
- Hall A. H. Harper Hosp. Bull. Detr., 1955, 13, 13, 112.
- Hans T., Smetana a. Bernard M., Cohen. Blood, 1956, 11, 3.
- Haubrich R., Iseken G. Strahlentherapie, 1957, 103, 3, 425—427.
- Hausner W. Med. Klin., 1952, 33, 1053—1054.
- Healy R. I., Amory H. I., Friedenau M. Radiology, 1955, 64, 1, 51—5.
- Healy I. Rev. franc. Études. din. et biol., 1967, 12, 7, 635—640.
- Heckner F. Acta haemat., 1956, 16, 1.
- Heilmeyer L. u. Begemann. Klin. Wschr., 1950, 28, 521.
- Heine K. M. Münch. med. Wschr., 1965, 107, 21, 1038—41.
- Hennemann H. H. Erworbene hämolitische Anämien. Leipzig, 1957.
- Hennessy I. P., Rottino A. Am. J. obst. gynec., 1952, 63, 4, 757—65.
- Hemmeler F. Helv. med. Acta, 1953, 20A, 4/5, 261—278.
- Hemmeler F. Med. hyg., 1953, 11, 249, 309—310.
- Herbut P. A., Miller F. R., Erf L. Am. J. Path., 1945, 21, 233.
- Herzig W. F., Perchanok M. a. Weingarten M. Gastroenterology, 1955, 29, 5, 907—912.
- Hochman A., Czerniak P. Radiology, 1954, 635, 716—721.
- Hodgkin Th. Modern. chir. transaction, 1832, 17, 68.
- Hofman G. T., Rottino A., Summerill F. Bull. N. Y. Acad. Med., 1953, 29, 8, 655—657.
- Holboll S. A. Acta med. Scand., 1929, 72, 326.
- Holler G. u. Paschkis K. Wien. Arch. Inn. Med., 1927, 14, 149.

- Hoster H. A., Doan C. A. a. Schumacher M. J. *lab. clin. Med.*, 1945, 30, 678—683.
- Hoster H. A., Dretman M. B., Craver L. F., Rolnick H. A. *Cancer Res.*, 1948, 8, 1, 1—48; 2, 49—78.
- Hromec A. *Bratisl. lekar. Listy*, 1955, 1, 11, 647—654.
- Jablonski S. A propos de neuf cas de maladie de Hodgkin traitées par la colchicine intra-veineuse. Paris, 1956.
- Jackson H., jr., Parker F. *New Engl. J. Med.*, 1944, 230, 1—8.
- Jackson A. S. *Am. J. Surg.*, 1957, 94, 4, 546—550.
- Jamra et al. *Sang*, 1953, 24, 699—705.
- Jelliffe A. M. *Brit. J. Cancer*, 1955, 9, 1, 21—36.
- Johne H. O., Kroner A. *Dermatologica*, 1954, 109, 5, 286—294.
- Jahnston A. W. *Brit. Med. J.*, 1954, 916—917.
- Joseph M. *Med. J. Aust.*, 1965, 1, 22, 795—797.
- Justin-Beasonson L., Lamotte-Barillon S., Polonseni C. *Bull. Acad. méd. Belg.*, 1948, 133, 148—152.
- Kalt M., Loisillier, Decaudin. *Bull. soc. ophtalmol. France*, 1953, mars, 3, 297—300.
- Kaplan H., Rosenberg S. A. *med. clin. N. Am.*, 1966, 1, 1—8.
- Karlow L. S. *Blood*, 1955, X, 10, 1023—1029.
- Keiler I. *Acta radiol.*, 1952, 37, 3—4, 275—281.
- Klima R., Herzog E. *Wien. med. Wschr.*, 1955, 105, 5, 101.
- Kufer G. L. *Connect. st. Med. J.*, 1954, 189, 745—748.
- Kühböck, Pietschman, Rothebuchner. *Folia haemat.*, 1967, 87, 3. La Douleur provoquée par l'alcool au cours de la maladie de Hodgkin. *Presse méd.*, 1953, 61, 76.
- Lafarque P., Grailly R., Leger H., de Geyer A., Daverat. *J. med. Bordeaux*, 1954, 131, 10, 1073—1077.
- Lamarque P., Betoulières P., Pelissier M., Beltrando. *J. radiol. électrol.*, 1953, 34, 9/10, 692.
- Lawler S. D., Pentycross C. R., Reeves B. R. *Brit. med. J.*, 1967, 3, 5567, 704—708.
- Le Bihan R., Texier R., Boisot I. *J. radiol. électrol.*, 1952, 33, 7—8.
- Legrand I. *J. radiol. électrol.*, 1953, 34, 9—10, 715.
- Lehmann P. J. *J. radiol. électrol.*, 1953, 34, 9—10, 702—708.
- Leonard B. I., Israels M. C. G., Wilkinson I. F. *Lancet*, 1956, 6, 951, 1017—1021.
- Lennert K., Hippchen A. *Frankf. Zt. Path.*, 1954, 65, 3, 378—389.
- L'Esperance M. D. *Immunol. Baltimore*, february, 1930, 18, 127.
- L'Esperance M. D. *Ann. Surg.*, 1931, 1.
- Levy C. *France méd.*, 1958, 21, 1, 29—34, 37—39.
- Levinson B., Walter B. A., Wintrobe M. M., Cartwright G. F. *Arch. Int. Med.*, 1957, 99, 4, 519—535.
- Lewin I. *JAMA*, 1931, 96, 6, 421—426.
- Lichtenstein A. *Virch. Arch.*, 1910, 202, 222.
- Lichtenstein A. *Frankf. Zt. Path.*, 1921, 24.
- Limarzi L., Paul I. T. *Am. J. Clin. Path.*, 1949, 19, 10, 929—961.
- Linke A. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1955, 202, 5, 653—674.
- Löblich H. I., Wagner G. *Arch. Dermat. Syph.*, 1953, 195, 6, 33—64.
- Loew M. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1956, 202, 6, 700—725.
- Loew M., Lennert K. *Dtsch. med. Wschr.*, 1955, 80, 12, 404—406.
- Lubarch. *Berl. klin. Wschr.*, 1918.
- Lukes R., Butler I., Hicks E. *Nouv. Rev. franc.*, 1966, 6, 15.
- Maisin H. *Rev. Med. Louvain*, 1966, 85, 12, 396—412.
- Mährlein W., Böhringer V. *Zt. ges. inn. Med.*, 1956, 11, 13, 608—611.
- Magni S., Micell E. *Boll. Soc. ital. biol. sperim.*, 1953, 29, 12, 1944—1946.
- Marchal G. *Sang*, 1940, 14, 409.
- Marchal G. *Rev. Hematol.*, 1947, 2, 479—497.
- Marchal G. *Sém. Hôp., Paris*, 1954, 30, 4355—4357.

- Marchal G., Duhamel G. *Bull. Soc. méd. hôp., Paris*, 1954, 70 (26—27).
- Marchal G., Duhamel G. *Sang*, 1955, 26, 6, 542—552.
- Marchal G., Mallet L., Duhamel G. *Traitement de la maladie de Hodgkin*. Paris, 1956.
- Margini A., Menghini G., Montemagno V. *Haematologica*, 1953, 37, 7, 737—748.
- McCausland D. I. M. *Arch. Dis. Childh.*, 1941, 16, 85, 59—62.
- Mariel P., Darnaud Ch., Denard I., Claverie P. *Sang*, 1957, 7.
- Meese E. H., Doochen D. J., Elliott R. S., Timmes J. J. *Dis. Chest*, 1964, 46, 6, 699—705.
- Meyer O. *Zbl. allg. Path.*, 1956, 95, 11, 550—558.
- Mills E. S., Pritchard I. E. *Canad. Med. Ass. J.*, 1935, 33, 50—58.
- Mirowska-Stelmachowska A., Topolske P. *Polski tygod. lekar.*, 1956, 11, 15, 1916—1919.
- Mitchell I. R. *Mississippi Valley Med. J.*, 1957, 79, 6, 290—291.
- Moeschlin u. Wagner K. *Schweiz. med. Wschr.*, 1952, 82, 1104—1106.
- Morrison M., Sammick A. A. *Am. J. Med. Sci.*, 1939, 198, 758—773.
- Morris W. P. *JAMA*, 1952, 149, 16, 1460—1462.
- Much. *Münch. med. Wschr.*, 1912, 1516.
- Naegeli L. *Brit. Med. J.*, 1932, 2, 928.
- Newman B., Pushkin W. *JAMA*, 1951, 146, 4, 335—337.
- Ninni M. *Boll. Soc. Ital. Biol. sperum*, 1947, 23, 49—50.
- Ninni M. *Haematologica*, 1952, 36, 693—704.
- Ninni M. *Sang*, 1956, 7, 692—699.
- Nitsch W., Thein K. *Ther. Gegenwart*, 1955, 94, 2, 49—51.
- Oliva G. et Furbetta D. *Boll. Soc. Ital. Biol. sperum*, 1944, 9, 10—12.
- Oliva G. et Furbetta D. *Haematologica*, 1946, 29, 489—507.
- Olmer I. *Presse méd.*, 1955, 81, 1683.
- Pakesch F., Vinazzar H. *Wien. J. Nervenheilk.*, 1952, 4, 2—3, 204—209.
- Paraf A. u. Dausset I. *Sem. hôp., Paris*, 1952, 28, 8, 30, 1.
- Paterson R., Paterson E. *Brit. med. J.*, 1954, 4900, 1315.
- Pearson O. H., Elid P. *JAMA*, 1950, 1349—1353.
- Pelner L. *Am. Practitioner*, 1955, 6, 8, 1164.
- Pennati V. et Testolini M. *Haematologica*, 1932, 13, 529—560.
- Peruzzi G., Ruffato C. *Radiol. méd.*, 1955, 41, 11, 1107—1119.
- Piemonte M. J. *radiol. electrol.*, 1953, 34, 1—2, 80—82.
- Pieragnoli E. *Arch. "E. Maragliano" pat. e. clin.*, 1957, 13, 5, 1271—1336.
- Piorkowski G. *Med. Klin.*, 1956, 51, 4, 130—131.
- Piorkowski G. *Med. Klin.*, 1956, 51, 25, 1070—1071.
- Ravault P. P. et al. *Lyon med.*, 1965, 213, 14, 1039—59.
- Ravina A. *Presse méd.*, 1953, 63, 1270—1272.
- Ravina A. et Pestel M. *Presse méd.*, 1955, 63, 81, 1686.
- Reagan R. L., Palmer E. D., Delana E. C., Stewart M. T., Brueckner A. L. *Texas Rep. Biol. Med.*, Winter, 1954, 12 (4), 1061—1066.
- Reboul I., Doustre L., Delorme G., Bernard. *Toulouse méd.*, 1953.
- Reed D. M. *Johns Hopk. Rep.*, 1902, X.
- Rieman M. S., Stern I. R., Tord M. L., Hoster H. A. *Cancer Res.*, 1950, 10, 467.
- Ritter L. *Münch. med. Wschr.*, 1954, 96, 50, 1484—1485.
- Rosenfield R. E., Vogel P., Rosenthal N. *Am. J. clin. Path.*, 1951, 21, 301.
- Rosenthal a. *oth. Blood*, sept., 1951, 9, 804—823.
- Ross I. F., Crockett C. L., Finch S. C., Emerson C. P. *Boston Med. Quart.*, Mai, 1954, 5, 8—10.
- Rottino A. *N. Y. St. J. med.*, 1955, 55, 6, 794—797.
- Rottino A., Grown Ch. *Rev. Gastroenterol.*, 1950, 17, 11, 1033—1036.
- Rottino A., Hoffman G. *Am. Heart J.*, 1952, 43, 1, 115—120.
- Ruggieri P., Bolognesi G., Latte L. et Puglisi G. *Boll. Soc. Ital. Ematologia*, 1954, 2, 378.

- Russel H. *Edinb. Med. J.*, 1951, 58, 170—179.
 Russo A., Segall I. *Prensa med. Argentina*, 1955, 42, 30, 2266—2269.
 Sacks M. S., Workman I. B., Jahn E. F. *JAMA*, 1952, 150, 1556.
 Sceligier H., Lange I. *Wschr. Tropenmedizin*, July 1954, 5 (3), 356—362.
 Schiappoli F. *Minerva Med.*, 1934, 25, 575.
 Senn. *Med. J.*, 1903, 4, 665.
 Sprindrich I., Kolar V. *Scripta medica (Brno)*, 1954, 27, 1—2, 19—34.
 Schier W. W. *Blood*, Baltimore, 1954, 9, 3, Mars, 236—240.
 Schugt. *Frankf. Zt. Path.*, 1922, 26, 157.
 Schulte G. *Stralenterapie*, 1954, 94, 4, 491—496.
 Schulzer H. I. *Schweiz. med. Wschr.*, 1952, 82, 1103—1104.
 Schwennwbocher H., Hillger H. *Med. Klin.*, 1956, 51, 7, 263—265.
 Scott A. *Ann. Surg.*, 1931, 1.
 Shimkin M. B., Opperman K. C., Bostick W. L., Lom-Beer B. *Ann. Int. Med.*, 1955, 42, 1, 136—153.
 Singer K. *Med. Klin.*, 1936, 32, 179—183.
 Skinner E., Tullis I. *South. Med. J.*, 1957, 50, 6, 814—822.
 Sternberg C. *Zt. Heilkunde*, 1898, 19.
 Stoeckel W. Th. *Zbl. Gynäk.*, 1951, 73, 13, 1173—1180.
 Straus, Jacobson, Berson, Bernstein, Fadema. *Am. J. Med.*, 1952, 12, 170—189.
 Sweany H. C. *Arch. Path.*, 1928, 6, 761.
 Tapie I. *Presse méd.*, 1955, 81, 1684.
 Terplan u. Mittelbach. *Prag. Med. Klin.*, 1928, 1650.
 Teplan K. u. Mittelbach M. *Virch. Arch.*, 1929, 271.
 Teschendorf. *Stralenterapie*, 1927, 26, 4, 720.
 Tramontano V. *Pathologica*, 1932, 24, 85.
 Trinick R. H. *Lancet*, 1949, 1, 225.
 Trimpe H. *Brun's Beitr. klin. Chir.*, 1956, 193, 4, 411—422.
 Trousseau. *Clin. med. de l'Hotel-Dieu*, 1877, 111, 609.
 Trummert W., Engels C. *Med. Mschr.*, 1956, 10, 10, 684—690.
 Tullis J. *New. Engl. J. Med.*, 1953, 249, 591—595.
 Uddströmer. *Acta tuberc. Scand.*, Kopenhagen, Suppl. 1, 1934.
 Uher V. *Lek. listy*, Brno, 1954, 9, 22, 505—508.
 Uehlinger E. *Virch. Arch.*, 1933, 289, 504.
 Uhlman E. *Radiology*, 1948, 50, 147—156.
 Utz L., Keatinge L. *Med. J., M. S. Austr.*, 1931, 2, 412.
 Van der Werff I. *Acta radiol.*, 1950, 33, 1, 31—40.
 Varadi S. *Brit. J. Haemat.*, 1955, 1, 2, 184—188.
 Vasiliu T. et Iriminoiu. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCIV, 1311.
 Verloop M. C. *Acta med. Scand.*, 1955, 151, 367.
 Videback A. *Acta med. Scand.*, 1950, 136, 3, 203—208.
 Videback A. *Acta haemat.*, 1955, 14, 3, 200—202.
 Vogt A. *Fortschr. Röntgenstr.*, 1951, 74, 74, 6, 697—706.
 Wachstein M. *Blood*, 1949, IV, 1, 54—59.
 Wallhauser A. *Arch. Path.*, 1933, 16, 522—562, 672—712.
 Warzaha G. H., Goes M. *Zt. Haut u. Geschlechtskr.*, 1953, 15, 6, 182—189.
 Weil M., Jacquillat Cl. *Presse méd.*, 1967, 75, 17, 857—858.
 Wellbrock W. L., Longhery H. *Am. J. Clin. Path.*, 1931, 1, 455.
 Williams R. D., Andrews W. C., Lanes R. P. *Gynec. Obst.*, 1951, 93, 5, 636—640.
 Wislocki G. B., Rheingold I. I. a. Dempsey E. *Blood*, 1949, IV, 5.
 Wright C., McDodd B. A., Bouroncle, Doan Ch. A., Zollinger R. J. *Lab. clin. Med.*, 1951, 37, 165.
 Wüst G., Janssen W. *Münch. med. Wschr.*, 1957, 99, 33, 1175—1179.
 Zellweger H., Firzli S. *Ann. paediatr.*, 1957, 189, 6, 371—385.
 Ziegler K. *Die Hodgkinsche Krankheit*. Jena, 1911.
 Zzambeny P., Farkas E. *Orv. hetilap.*, 1955, 96, 23, 637—639.

О Г Л А В Л Е Н И Е

Введение	3
История вопроса	5
Гистогенез, этиология и патогенез	7
Гистогенез	—
Этиология и патогенез	10
Цитохимическое исследование лимфатических узлов	16
Клиника	24
Поражение отдельных систем и органов	29
Иммуногематологические изменения	57
Клиническая классификация	62
Об атипичных формах лимфогранулематоза и сочетании его с другими заболеваниями	69
Дифференциальная диагностика	75
Дифференциальная диагностика лимфогранулематоза и заболеваний, сопровождающихся увеличением периферических лимфатических узлов	76
Дифференциальная диагностика лимфогранулематоза средостения	84
Дифференциальная диагностика поражения костей при лимфогранулематозе	86
Лечение	88
Рентгенотерапия	—
Химиотерапия	101
Лечение новэмбихином	105
Лечение допаном	107
Лечение тиофосфамидом	109
Лечение дипином, хлорбутином, дегранолом, циклофосфаном	110
Лечение винбластином	111
Лечение рентгеновыми лучами и новэмбихином	113
Сравнительная оценка результатов лечения лимфогранулематоза рентгеновыми лучами и новэмбихином	115
О применении гормонов	118
О хирургическом лечении	121
Лечение больных подострой формой лимфогранулематоза	124
О выборе метода лечения лимфогранулематоза при хроническом его течении в зависимости от стадии заболевания	125
Литература	128

ADTI
AXB RESURS MARKAZ
 № 1939

*лимфо
и ретикулярно
саркома*

84579

БИБЛИОТЕКА
 Государственного
 медицинского института
 Ашхабад

ФЕДОР ВАСИЛЬЕВИЧ КУРДЫБАЙЛО

Лимфогранулематоз

**Издание второе, переработанное
и дополненное**

**РЕДАКТОР Б. Е. ШНАЙДЕР
ПЕРЕПЛЕТ ХУДОЖНИКА П. А. КУЗНЕЦОВА
ХУДОЖЕСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР А. И. ПРИМАН
ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР Т. И. БУГРОВА
КОРРЕКТОРЫ Т. Е. МАНАРОВА и А. Е. ХОМЯКОВА**

Сдано в набор 2/IX 1970 г. Подписано к печати 3/XI 1970 г.
Формат бумаги 60×90^{1/16}. Печ. л. 9,0+0,125 печ. л. цв. вкл.
Бум. л. 4,5+0,063 бум. л. цв. вкл. Учетно-изд. л. 9,77. ЛН-74
Заказ № 1933. Тираж 10 000 экз. М-48153. Цена 74 коп.
Бумага типогр. № 1, на текст, мелов.—на вклейку.

Ленинградское отделение издательства «Медицина».
Ленинград, Д-104, ул. Некрасова, д. 10

Лен. тип. № 4 Главполиграфпрома Комитета по печати
при Совете Министров СССР, Социалистическая, 14