

7868
K-88
Серія докторских диссертаций, допущенных къ защитѣ въ
ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академіи въ
1911—1912 учебномъ году.

№ 13.

БІБЛИОТЕКА
Харьковскаго Медицин. Института

№ 4868

МАТЕРІАЛЫ
КЪ ВОПРОСУ О ГЕМОФИЛИИ.

Л. ЕРЕВИНЪ

1913

Изъ Пропедевтической Хирургической Клиники проф.
В. А. Оппель.

ДИССЕРТАЦІЯ
НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ
М. Л. Лычковскаго.

55989
Цензорами диссертации, по порученію Конференціи, были: проф.
А. П. Фавицкій, проф. В. А. Оппель и прив.-доц. Н. Н. Петровъ.



С. ПЕТЕРБУРГЪ.

Типографія Штаба Отдѣльнаго Корпуса Жандармеріи

1911.

Серия докторских диссертаций, допущенных к защите в
ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академии в
1911—1912 учебном году.

БИБЛИОТЕКА

Архивного Медиц. Института

№ 13.

№ 4868

7-НОВ 2012

МАТЕРИАЛЫ

ПРЕВЪРНО
193

КЪ ВОПРОСУ О ГЕМОФИЛИИ.

83

Изь Пропедевтической Хирургической Клиники проф.
В. А. Опель.

3976
1341

ДИССЕРТАЦИЯ

НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ

М. Л. Лычковскаго.

ПРОВЕРЯНО

Цензорами диссертации, по поручению Конференции, были проф.
А. П. Фавийский, проф. В. А. Опель и прив.-доц. Н. Н. Петров.

Име. №	Исходн. Библиотека 1-го Харьк. Мед. Института	Библиотека-Читальня Харьк. Гос. Мед. Инст. и Институт Мат. кн. № 17509 Шифр. дес. 88
-----------	--	---

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Типография Штаба Отдельнаго Корпуса Жандармовъ, Стасная, 17

1911.

Перечат
1906 г.

3976-

64655

1950

Переучет-60

7 - НОЯ 2012

Докторскую диссертацию врача М. Л. Лычковского под заглавием: «Материалы к вопросу о гемофилии» печатать разрешается с тем, чтобы по описчтаніи было представлено в ИМПЕРАТОРСКУЮ Военно-Медицинскую Академию 500 экземпляров самой диссертации и 300 экземпляров краткаго резюме ея (выводов), при чем 150 экземпляров диссертации и выводы должны быть доставлены в канцелярію Академіи, а остальные 350 экземпляров диссертации — в библиотеку Академіи.

С.-Петербургъ, 29 ноября 1911 года.

Ученый секретарь, профессор А. Моисеевъ.

Всего 300 экз. ...
1) - всего, 2) ...
Имя - ...
С. Лычков - ...
Подпись: ...

Буд. и ...
С. Лычков - ...
Подпись: ...

ГЛАВА I.

Название болъзни, ея исторія и географическое распро- странение.

Гемофилией называется совершенно самостоятельное, иногда наследственное и въ большинствѣ случаевъ врожденное, общеконституціональное заболѣваніе, которое, по опредѣленію большинства современныхъ и старыхъ авторовъ, характеризуется склонностью къ неудержимымъ травматическимъ и самопроизвольнымъ кровотоchenіямъ (Virchow, Grandidier, Immermann, Recklinghausen, Подвысоцкій, Репревъ и друг.).

Въ сравнительной патологіи, какъ на это указываетъ Grandidier, повидимому, не встрѣчается аналогичнаго заболѣванія и тѣ случаи смертельныхъ носовыхъ кровоточеній у животныхъ, которые описаны подъ видомъ гемофилии, онъ считаетъ случайнымъ геморрагическимъ диатезомъ, не имѣющимъ ничего общаго съ типичной наследственной гемофилией. По этому поводу Grandidier приводитъ слова Heisingera, который говоритъ: «Chez les animaux il n'y a pas encore d'observations des hémorrhagies léthales héréditaires» (у животныхъ нѣтъ еще наблюденій относительно смертельныхъ наследственныхъ кровотоchenій).

Однако въ современныхъ учебникахъ частной патологіи и терапіи животныхъ (G. Schneidemann, Нутыга и Marek, Friedberger) описаны случаи кровотоchenности у лошадей и собакъ, причемъ въ честь прочихъ симптомовъ имѣются также указанія на возможность наследственной передачи заболѣванія и на пониженную свертываемость крови. Конечно, очень трудно

Ленин. Мед. Институт
НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА

сказать, насколько это заболевание сходно с человеческой гемофилией, но во всяком случае остается совершенно непонятным, почему излѣдователя, посвятившего столько труда на изучение гемофилии у человека, до сих пор игнорируютъ аналогичное заболевание у животных и не пробуютъ воспользоваться имъ для освѣщенія нѣкоторыхъ загадочныхъ еще сторонъ этого своеобразнаго страданія.

Переходя къ изложению краткой исторіи гемофилии у человека, необходимо прежде всего сказать, что слово «гемофилия», происходящее отъ двухъ греческихъ *αἷμα* и *φίλος*, начинается встрѣчаться въ литературѣ лишь съ 1820 года, т. е. съ того времени, какъ нѣмецкій врачъ Schönlein назвалъ этимъ именемъ совершенно самостоятельное заболевание съ опредѣленной клинической картиной и указалъ на отличіе его отъ другихъ геморрагическихъ диатезовъ. До Schönlein'a ее называли различно и этимъ объясняется, почему въ литературѣ почти всего 19-го столѣтія наряду съ названіемъ «гемофилия» еще можно встрѣтить много другихъ, какъ напримеръ: haemorrhaphilia, haematophilia, idiosyncrasia haemorrhagica, morbus haematicus, Bluterkrankheit (болѣзнь кровоточивыхъ) и т. д. Однако, въ настоящее время, почти всѣ авторы называютъ ее «гемофилией», хотя въ русскихъ работахъ наряду съ этимъ названіемъ часто встрѣчается свободный переводъ его: «кровоточивость».

Первое письменное сообщеніе объ этой болѣзни, какъ это окончательно установлено Nasse, относится къ XII-му вѣку по Р. X. и принадлежитъ арабскому врачу Abulcasis'у, который жилъ въ Кордовѣ и умеръ 1107 г. по Р. X. Этотъ врачъ, извѣстный также подъ именемъ Alshaharavi, приводитъ въ своемъ манускриптѣ описаніе «чудовищной» (monstrum) болѣзни, которая наблюдалась у мужчинъ одной арабской деревни и выражалась упорными, смертельными кровотечениями. Это описаніе настолько характерно, что Nasse, а вслѣдъ за нимъ Virchow, Grandidier, Immermann и другіе не сомнѣваются, что въ данномъ случаѣ дѣло шло о типичной наследственной гемофилии и считаютъ Abulcasis'a — первымъ описавшимъ ее въ литературѣ.

Однако Rothschild въ своей диссертациі приводитъ очень интересное мѣсто изъ Талмуда, гдѣ говорится слѣдующее: «Если женщина подверглась обрѣзанію своего перваго сына и онъ умеръ, втораго — онъ также умеръ, она не должна подвергаться обрѣзанію своего третьяго сына». Это правило, относящееся къ началу 2-го столѣтія по Р. X. и дѣйствительное только по отношенію къ дѣтямъ одной матери, авторъ считаетъ первымъ литературнымъ указаніемъ на гемофилию и поэтому думаетъ, что она должна была встрѣчаться у евреевъ значительно раньше 2-го вѣка по Р. X.

Средніе вѣка, какъ на это указываетъ Grandidier, представляютъ въ высшей степени странной пробѣль въ исторіи гемофилии, т. к. съ 1107 г. и до 1784 г. кровотоочивость почти не встрѣчается въ литературѣ европейскихъ народовъ, если не считать трехъ отдѣльных случаевъ, изъ которыхъ только одинъ, найденный Virchow'ымъ у нѣмецкаго врача Ph. Hächstetter'a (ум. въ 1675 г.), представляетъ несомнѣнный случай гемофилии.

Это обстоятельство позволяетъ Immermann'у сдѣлать заключеніе, что кровотоочивость въ средніе вѣка была по всей вѣроятности очень рѣдкимъ заболеваніемъ, т. к. характерные симптомы ея не могли не обратить на себя вниманія современныхъ врачей.

Только съ конца 18-го столѣтія въ литературѣ всѣхъ культурныхъ народовъ начинаютъ встрѣчаться правильныя сообщенія о кровотоочивости, какъ объ особенной формѣ геморрагическаго диатеза.

Такъ, въ 1784 г. англійскій врачъ Fordyce первый описалъ геморрагическое предрасположеніе, наблюдавшееся у многихъ членовъ родственныхъ семействъ. Его примѣру вскорѣ послѣдовалъ нѣмецкій врачъ Rave, сообщившій о кровотоочивыхъ семействахъ Вестфаліи. Въ 1803 г. американскій врачъ Otto далъ подробное описаніе 4-хъ семействъ Сѣв. Америки, причемъ предки одного изъ нихъ прослѣжены до 1720 года.

Ему же принадлежитъ впервые употребленное слово «bleeder» (кровотоочивые) для краткаго обозначенія людей, одержимыхъ этой болѣзью. Въ 1820 г. Nasse далъ первую

въ литературѣ монографію: «О наследственной склонности къ смертельнымъ кровоточеніямъ», гдѣ, на основаніи подробнаго изученія всѣхъ опубликованныхъ до того времени случаевъ, говоритъ уже объ этиологіи, причинахъ и исходахъ кровотоочности. Благодаря этой работѣ гемофилія сразу же сдѣлалась предметомъ усерднаго изученія, и довольно скудный до того времени казуистическій матеріалъ очень быстро сталъ обогащаться новыми случаями. Такимъ образомъ Lange въ 1849 году могъ уже насчитать въ литературѣ 100 гемофильныхъ семействъ съ 260-ю отдельными гемофиликами, причемъ на долю женщинъ приходился 31 случай. Ему же, между прочимъ, принадлежить та заслуга, что онъ первый возбуждалъ вопросъ о статистикѣ кровотоочности и много содѣйствовалъ ея осуществленію. Пять лѣтъ спустя, Grandidier напечаталъ свою первую монографію, гдѣ говоритъ уже о 152-хъ гемофильныхъ семействахъ съ 452-мя отдельными гемофиликами. Этотъ матеріалъ онъ затѣмъ пополнилъ новыми случаями, о которыхъ періодически имъ сообщалось въ *Jahrbücher Schmidt's* и къ 1872-му году могъ насчитать въ литературѣ 194 семейства съ 630-ю отдельными гемофиликами, изъ которыхъ 584 приходилось на долю мужчинъ и 46—на долю женщинъ. Къ этому же времени относятся 2 большихъ работы Wachsmuth'a и W. Legga, которыя значительно увеличили казуистическій матеріалъ цѣлымъ рядомъ новыхъ наблюденій и по праву должны быть признаны наиболѣе полными и лучшими изъ того, что намъ дала середина 19-го столѣтія.

Всгдѣ за этимъ Immermann въ 1874 г. сообщилъ о 19-ти новыхъ случаяхъ въ 6-ти семействахъ, а Dunn тогда же прибавилъ 120 случаевъ въ 37 семействахъ (цитир. по Dunn'y).

Такимъ образомъ къ 1883 году послѣдній авторъ насчитывалъ 780 случаевъ въ 246 семействахъ, причемъ на долю женщинъ приходилось 63 случая, а на долю мужчинъ 717 (1:11). Въ это же время Immermann даетъ лишь приблизительныя цифры: «Около 700 отдельныхъ случаевъ въ 220—225 кровотоочныхъ семействахъ».

Послѣ 1883 года въ литературѣ, повидному, нѣтъ пол-

ныхъ статистическихъ обзоровъ, если не считать двухъ монографій Litten'a, относящихся къ 1898 году и къ 1902 году. Поэтому, почти всѣ современные авторы (Sahli, Weil, Litten, Nolf и друг.) въ своихъ работахъ ссылаются на «старую статистику Grandidier, изъ которой слѣдуетъ, что первое мѣсто по количеству описанныхъ случаевъ занимаетъ Германія, за которой слѣдуютъ Англія, Франція, Сѣв. Америка, Россія и т. д. Привожу таблицу Grandidier полностью:

	Число семей.	Отнош. гемоф.	Мужчин.	Женщин.
Германія	93	258	236	22
Англія	46	141	134	7
Франція	20	80	75	5
Сѣв. Амер.	15	61	60	1
Россія	7	11	7	4
Швейцарія	5	48	48	—
Швеція и Норвегія	3	9	6	3
Голландія	2	9	7	2
Бельгія	1	4	4	—
Данія	1	3	2	1
Остъ-Индія	1	6	5	1
	194	630	584	46
			630	

На основании этих цифр Grandidier пришел к заключению, что гемофилия встречается главным образом в северном полушарии—приблизительно до 61-го градуса северной широты и, будучи свойственна почти исключительно кавказской расе, господствует преимущественно между народами англо-саксонского племени. Однако, уже Virchow по этому поводу говорить, что «отсутствие заболваній в южном полушарии, по всей вероятности, надо объяснить местным недостатком образованных врачей», а Immermann приводит случай кровотоичности в малайской семье и тем опровергает мнение о принадлежности гемофилии исключительно кавказской расе. Поэтому, в настоящее время большинство авторов придерживается того взгляда, что существование гемофилии не связано ни с географическим положением, ни с климатическими условиями, ни с расовыми и племенными отличиями. То же обстоятельство, что она встречается в Германии чаще, чем в других государствах, еще Immermann объясняет особенным усердием, с которым немецкие врачи разыскивали случаи кровотоичности послѣ интересных работ Nasse, Wachsmuth'a и учеников Schönlein'a.

Что касается России, то по видимому и у нас это заболевание не составляет такой рѣдкости, как это слѣдует изъ статистики Grandidier, и надо надѣяться, что тотъ интересъ, который в настоящее время снова проявился къ гемофилии, побудит и нашихъ соотечественниковъ чаще дѣлать сообщенія о своихъ наблюденияхъ надъ этимъ исключительнымъ заболваніемъ. Мы, при обзорѣ русской литературы за послѣдніе годы, удалось собрать 25 отдѣльных случаевъ, принадлежащихъ слѣдующимъ авторамъ: Завьяловъ и Мантейфель (1 сл.), Гаврилко (1 сл.), Маньковский (12 сл.), Поletaевъ (5 сл.), Рахманновъ (3 сл.), Савельевъ (2 сл.) и Чижъ (1 сл.).

Не претендуя на полную этихъ изысканій, я пока ограничиваюсь лишь указаніемъ на этотъ матеріалъ, къ которому придется еще разъ вернуться при изложеніи соответствующихъ главъ.

ГЛАВА II.

Этіологія, течение и симптомы гемофилии.

Несмотря на то, что вопросу объ этиологии гемофилии посвящено немало работъ многихъ выдающихся изслѣдователей. Однако истинная причина этого загадочнаго заболванія осталась совершенно непонятной до послѣдняго времени и только теперь, благодаря трудамъ Morawitz'a, Weil'a, Sahli, Nolfa и друг., вопросъ о сущности гемофилии начинаетъ понемногу выясняться. Темъ не менѣе, уже сравнительно давно отмѣченъ цѣлый рядъ, такъ называемыхъ, предрасполагающихъ моментовъ, которые, какъ показываютъ и наблюдения современныхъ авторовъ, играютъ важную роль въ этиологии кровотоичности. Къ числу этихъ моментовъ необходимо, прежде всего, отнести наследственное предрасположеніе, значение котораго въ дѣлѣ распространенія гемофилии впервые отмѣчено Nasse и окончательно затѣмъ установлено Grandidier. Послѣдній, на основаніи изученія большого казуистическаго матеріала, пришелъ къ заключенію, что «гемофилия есть самое наследственное изъ всѣхъ наследственныхъ заболваній» и сдѣлалъ слѣдующіе выводы относительно передачи кровотоичности отъ предковъ къ потомкамъ:

1. «Мужчины изъ кровотоичныхъ семействъ, сами одержимые кровотоичностью, далеко не часто производятъ съ женщинами изъ здоровыхъ семействъ—кровотоичныхъ дѣтей; дѣти ихъ гораздо чаще бываютъ здоровы и некровотоичны. Наоборотъ, между дѣтьми отъ кровотоичныхъ женщинъ почти всегда находятся кровотоичные».

2. «Мужчины, происходящіе изъ кровотоичныхъ семействъ, но сами некровотоичные, почти никогда не рожаютъ съ женщинами изъ другихъ семействъ кровотоичныхъ дѣтей. Напро-

тивъ того, между дѣтьми отъ женщинъ изъ кровотоочивыхъ семействъ, хотя бы сами онѣ не были кровотоочивы, почти безъ исключенія находятъ такихъ, которые одержимы вполне развитой кровотоочивостью».

Такимъ образомъ, по мнѣнiю Grandidier, женщины являются какъ бы «проводниками» или «кондукторами» кровотоочивости и, оставаясь въ большинствѣ случаевъ сами здоровыми, передаютъ это страданiе преимущественно мужскому потомству. Этотъ законъ наследственной передачи гемофилии черезъ женщинъ, установленный Grandidier слишкомъ 50 лѣтъ тому назадъ, отчасти подтверждается и многими современными наблюдателями, которымъ удалось прослѣдить родословную своихъ пациентовъ на протяжении нѣсколькихъ поколѣнiй.

Наиболѣе типичнымъ въ этомъ отношенiи примѣромъ является извѣстное семейство Mampel изъ Kirchheim'a близъ Heidelberg'a, предки котораго прослѣжены до 1827-го года и своевременно описаны Chelius'омъ въ 1827 г., Matzenbrecher'омъ въ 1841 г. и Lossen'омъ въ 1876 и 1905 годахъ. Въ четырехъ поколѣнiяхъ этого семейства Lossen насчитываетъ 212 членовъ, причемъ всѣ дочери здоровы, а изъ 111-ти мужчинъ — 37 гемофилика, что составляетъ 33%. Аналогичный примѣръ мы имѣемъ и въ русской литературѣ у доктора Нестеровскаго, который приводитъ описанiе одного еврейскаго семейства, состоящаго изъ 38-ми членовъ съ 10-ю гемофиликами, причемъ кровотоочивостью были поражены исключительно мужчины, а передатчиками служили только женщины, оставаясь сами вполне здоровыми. Такой же примѣръ заимствованъ Recklinghausen'омъ у Stahel'a, наблюдавшаго одно семейство, въ которомъ на протяжении 4-хъ поколѣнiй было 24 гемофилика — исключительно мужчины. Въ противоположность этимъ примѣрамъ въ литературѣ всего 19-го столѣтiя можно найти немало случаевъ, гдѣ передача гемофилии отъ предковъ къ потомкамъ совершалась далеко не такъ правильно, какъ это полагалъ Grandidier. Такъ, въ работѣ Fischer'a сообщается объ одномъ Вюртембергскомъ семействѣ, родоначальникомъ котораго былъ гемофиликъ мужчина, женившiйся на здоровой женщинѣ. Изъ 114-ти членовъ

этого семейства въ 4-хъ поколѣнiяхъ отмѣчено 17 гемофиликовъ, причемъ 13 изъ нихъ приходилось на долю мужчинъ и 4 на долю женщинъ, что составляетъ приблизительно 30%. Такой же случай передачи гемофилии черезъ мужчину описанъ и въ русской литературѣ докторомъ Савельевымъ, который приводитъ генеалогическое дерево одного еврейскаго семейства съ мужчиной-гемофиликомъ во главѣ. Женщины на здоровой женщинѣ, этотъ родоначальникъ имѣлъ шестерыхъ дѣтей, изъ которыхъ всѣ 3 мальчика были гемофилики, 2 дѣвочки остались совершенно здоровыми, а третья — страдала типичной кровотоочивостью. Во второмъ поколѣнiи всѣ трое мужчинъ дали совершенно здоровое потомство, тогда какъ всѣ три женщины, выйдя замужъ за здоровыхъ субъектовъ, дали типичныхъ кровотоочивыхъ дѣтей.

Еще болѣе страннымъ и, по всей вѣроятности, не единственнымъ является случай Reinert'a, заимствованный мною изъ монографiи Immermann'a, гдѣ приведено описанiе семейства, въ которомъ гемофилией страдали всѣ дочери и никто изъ сыновей. Довольно похожий случай описанъ въ работѣ Limbeck'a, который наблюдаетъ одно гемофильное семейство съ проявленiями кровотоочивости у прабабки, бабки, ея дочерей и только въ четвертомъ поколѣнiи у сыновей этихъ дочерей (цит. по Гаврилко).

Такимъ образомъ, этихъ немногихъ примѣровъ вполне достаточно, чтобы показать, что роль женщинъ, какъ «проводниковъ» кровотоочивости, не можетъ считаться исключительной и восприимчивость ихъ къ унаследованiю гемофилии отъ предковъ, по всей вѣроятности, не такъ мала, какъ это полагалъ Grandidier (1 женщина на 13 мужчинъ).

Чтобы покончить съ вопросомъ о наследственности, остается еще указать, что Grandidier въ большей части собранныхъ имъ случаевъ не могъ найти никакихъ указанiй на наследственное приобрѣтенiе кровотоочивости. Объясняя это обстоятельствомъ недостаточной осведомленностью пациентовъ о здоровiи своихъ родственниковъ и предковъ, Immermann считалъ тѣмъ не менѣе и эти случаи чисто наследственными. Однако въ настоящее время въ литературѣ имѣется уже немало примѣровъ, показывающихъ, что у совершенно здоровыхъ

родителей, происходящих изъ заведомо здоровыхъ семействъ, могутъ родиться дѣти — гемофилики, которые въ дальнѣйшемъ производятъ типичное кровотоичное потомство (Litten). Ссылаясь на послѣднее обстоятельство, Tremblay, наблюдавшій подобный случай, считаетъ его наследственнымъ, хотя Litten предлагаетъ называть эту форму врожденной, а Virchow относитъ ее къ числу приобретенныхъ. Такъ какъ обѣ эти формы совершенно идентичны по своимъ симптомамъ и обыкновенно проявляются съ ранняго дѣтства у нѣсколькихъ членовъ одного и того же семейства, то Noll называетъ ихъ общимъ именемъ «familial» гемофилия въ отличіе отъ третьей формы, которая по Weill'у характеризуется полнымъ отсутствіемъ всякихъ указаній на наследственность и, поражаъ одного какого-нибудь члена совершенно здороваго семейства, можетъ впервые проявиться въ различные годы его жизни.

Такимъ образомъ въ настоящее время нужно считать окончательно установленнымъ существованіе двухъ формъ гемофилии: наследственной и ненаследственной, причемъ вторую изъ нихъ, названную Weill'емъ — спорадической или случайной, Dahlgren подраздѣляетъ еще на врожденную и неврожденную. Что касается третьей формы, которую Litten называетъ несомнѣно удачно «врожденной», то проявленіе ея у нѣсколькихъ членовъ одного и того же семейства является, какъ мнѣ кажется, достаточнымъ основаніемъ, чтобы считать ее, по примѣру Nolla, также наследственной.

Второе мѣсто въ числѣ предрасполагающихъ моментовъ занимаетъ полъ, значеніе котораго въ дѣлѣ распространенія гемофилии отчасти уже разобрано при изложеніи вопроса о наследственности. По даннымъ Grandidier изъ 630 собранныхъ имъ случаевъ гемофилии, 584 приходилось на долю мужчинъ и 48 — на долю женщинъ, что составляетъ отношеніе 1 : 13. Болѣе поздняя статистика, принадлежащая Dupuy, показываетъ нѣкоторую наклонность къ увеличенію процента заболеваемости женщинъ, такъ какъ изъ 780-ти собранныхъ имъ случаевъ, на долю послѣднихъ приходится 63, что составляетъ отношеніе 1 : 11. По даннымъ Маньковского, который изучалъ гемофилию въ дѣтскомъ возрастѣ, это отношеніе

должно быть уменьшено до 1 : 3, что вполне согласуется съ цифрами Etlinger'a (1 : 3,6), установленными для того же возраста. Такимъ образомъ, процентъ заболеваемости женщинъ по отношенію къ заболеваемости мужчинъ, повидимому, не такъ малъ, какъ это полагалъ Grandidier, хотя отсутствіе полныхъ статистическихъ обзоровъ въ современной литературѣ и не позволяетъ утверждать этого окончательно. Нѣкоторымъ доказательствомъ въ этомъ отношеніи могутъ служить данныя Immermann'a, который пришелъ къ заключенію, что симптомы кровотоичности у женщинъ очень часто выражаются гораздо слабѣе, чѣмъ у мужчинъ и потому эти случаи остаются совершенно неотмѣченными въ литературѣ. Существованіе такихъ abortивныхъ формъ подтверждаются и многими другими авторами (Müller, Townsend и друг.), которые въ усиленныхъ менструаціяхъ и большихъ потеряхъ крови во время родовъ склонны видѣть проявленія гемофилии у женщинъ, и менѣе, такимъ образомъ, рѣдкой, чѣмъ у мужчинъ.

Въ заключеніе этого отдѣла остается еще сказать нѣсколько словъ о возрастѣ и той роли, которую онъ играетъ въ качествѣ предрасполагающаго къ кровотоичности момента.

Судя по наблюденіямъ большинства современныхъ и старинныхъ авторовъ, первая проявленія гемофилии, какъ правило — обнаруживаются съ самаго ранняго дѣтства. Въ подтвержденіе этого можно сослаться на цифры Grandidier, данныя имъ относительно 95-ти случаевъ, для которыхъ ему удалось точно установить срокъ перваго проявленія гемофилии: изъ 58-ми случаевъ, т. е. въ 61%, первое кровотеченіе появилось на первомъ году жизни; въ 8-ми случаяхъ, т. е. въ 8,5%, оно обнаружилось на 2-мъ году, что вмѣстѣ съ предъидущимъ составляетъ 69,5% для первыхъ двухъ лѣтъ жизни; остальные 30,5% приблизительно правильно распределяются на слѣдующіе годы жизни, причемъ крайнимъ срокомъ, до котораго гемофилия можетъ оставаться скрытой, онъ считаетъ 22 года. Современные наблюденія въ большинствѣ случаевъ подтверждаютъ приведенное значеніе возраста въ этиологіи гемофилии, хотя признанное въ настоящее время существованіе такъ называемыхъ «спорадическихъ» формъ,

говорить повидимому за возможность первого проявления болезни и в более пожилом возрасте (что, между прочим, наблюдалось и мною в одном из приводимых ниже случаев).

Что касается других предрасполагающих моментов, как например: конституционального сложения, темперамента, цвета кожи и положения сосудов, которых прежде исследователи (Oito, Nasse, Wachsmuth, Schönlein, Virchow, Grandidier и друг.) придавали известное значение в этиологии гемофилии, то в настоящее время они имеют лишь исторический интерес и современными авторами во внимание не принимаются.

Таким образом, на основании этих данных приходится прийти к заключению, что в этиологии гемофилии до последнего времени не установлено ни одного надежного момента, который можно было бы считать постоянным и характерным для этого заболевания.

Почти то же самое приходится сказать и относительно патолого-анатомических изысканий, которые до сих пор не могли отметить никаких изменений, исключительно свойственных кровотоочности.

Правда, уже на первом вскрытии, относящемся к 1817 году, Blagden'омъ было обращено внимание на тонкость стѣнки наружной сонной артерій и бѣловатую мутьность ея внутренней оболочки. Спустя 23 года Ноорег и вслѣдъ за нимъ Fischer (1855 г.) отметили такія же изменения другихъ сосудовъ кровотоочныхъ, а въ 1859 г. Virchow сдѣлалъ подробное сообщеніе о вскрытіи одного 24-хъ лѣтняго гемофилика, у котораго ему удалось найти: слишкомъ узкую и очень эластичную аорту, широкія вены, тонкостѣнные артеріи съ жировымъ перерожденіемъ intimaе, гипертрофію лѣваго желудочка и совершенно нормальные капилляры. Подобныя же изменения въ сосудахъ и сердцѣ были найдены и многими современными исследователями (Lossen, Tremburg, Маньковскій), однако другіе, какъ напримеръ Dahlgren, не могли отметить ничего подобнаго, за исключеніемъ жирового перерожденія стѣнокъ сосудовъ, которое является обычнымъ спутникомъ малокровія, такъ часто

бывающаго причиной смертельныхъ исходовъ при кровотоочности. Къ этому надо прибавить, что и микроскопическое изслѣдованіе органовъ гемофилика, произведенное въ текущемъ году Tremburg'омъ, также не обнаружило никакихъ особенныхъ изменений, хотя въ свое время Buhl, Birch-Hirschfeld и друг. указывали на чрезвычае разращеніе нетель капилляровъ, утолщеніе въ нихъ эндотелия и зернистое перерожденіе intimaе.

Такимъ образомъ, если не принимать во вниманіе этихъ немногихъ и далеко несовершенныхъ изменений, которыя между прочимъ самъ Virchow неоднократно встрѣчалъ и при другихъ заболѣваніяхъ (напр. при хлорозѣ), то приходится согласиться съ мнѣніемъ Litten'a, который говоритъ, что патологическая анатомія не дала до сихъ поръ никакихъ положительныхъ результатовъ для объясненія причинъ неудержимыхъ кровотооченій у гемофиликовъ.

Тѣмъ не менѣе этимъ измененіямъ въ свое время придавалось огромное значеніе и въкоторыя изъ нихъ легли въ основу многихъ теорій, при помощи которыхъ многіе изслѣдователи старались объяснить сущность кровотоочности.

Изъ этихъ теорій прежде всего необходимо остановиться на теоріи Virchow'a, который, на основаніи отмѣченнаго имъ служенія просіятой аорты и увеличенія лѣваго желудочка, высказалъ предположеніе, что причиной кровотооченій у гемофиликовъ является повышенное кровяное давленіе, обуславливающее легкую разрываемость мелкихъ сосудовъ.

Исходя изъ тѣхъ же соображеній, Imtze и Anп пришелъ къ заключенію, что въ этиологии кровотоочности важную роль играетъ несоотвѣтствие между количествомъ крови и вмѣстимостью сосудистаго аппарата, что, въ свою очередь, и является главной причиной повышеннаго кровяного давленія у гемофиликовъ.

Къ этимъ теоріямъ близко примыкаетъ теорія Oetting'a, который объяснялъ гемофилию такъ называемою «гидрамической плеторой» (hydrämische Plethora), полагая такимъ образомъ, что, кромѣ повышеннаго кровяного давленія, причиной кровотоочности является особенная водянистость крови. Эти три теоріи, объяснявшія кровотоочность измененіемъ чисто

механических условий кровообращения, в настоящее время совершенно утратили свое значение, послѣ того какъ многие современные авторы (Sahli, Tremburg, Мантейфель и другіе) пропавели точныя измѣренія кровяного давления (сфигмоманометромъ Riva-Rocci) и показали, что оно у гемофиликовъ нисколько не превышаетъ цифру, установленныхъ для нормальныхъ субъектовъ (115 mm. Hg въ случ. Sahli, 105 mm. Hg въ случ. Tremburga, 100 mm. Hg въ случ. Мантейфеля). Однако эти теоріи не могли удовлетворить и многихъ прежнихъ изслѣдователей, которые поэтому стали искать разрѣшенія задачи въ измѣненіяхъ сосудистой стѣнки и, послѣ цѣлаго ряда микроскопическихъ изслѣдованій, построили собственную теорію, объясняющую кровоточивость ненормально повышенной локкостью сосудовъ (Hooper, Fischer, Liston). Но такъ какъ подобныя же измѣненія сосудовъ были неоднократно отмѣчены и при другихъ заболѣваніяхъ (напр. при склерозѣ по Liiten'у) и совершенно отсутствовали въ нѣкоторыхъ случаяхъ гемофилии (Tremburg), то эта теорія въ настоящее время также потеряла свое значение, тѣмъ болѣе что точное измѣреніе проницаемости сосудовъ, произведенное недавно у гемофилика Morgawitz'омъ и Lossen'омъ, не могло установить никакой разницы по сравненію съ нормальнымъ субъектомъ.

Очень близко къ этой теоріи подходит теорія W. Koss'а, который на основаніи сходаства гемофилии со скорбутомъ, высказалъ предположеніе, что первая является также инфекционно-токсическимъ заболѣваніемъ, на почвѣ котораго развивается пониженная сопротивляемость сосудистой стѣнки. Но такъ какъ ни самъ авторъ и никто изъ послѣдующихъ наблюдателей, дѣлавшихъ посѣвы крови гемофиликовъ (напр. Tremburg), не могли найти специфическаго микроба гемофилии, то и эта теорія не встрѣтила себѣ сочувствія въ текущей литературѣ.

Совершенно отдѣльно стоитъ теорія Recklinghausen'a, который отнесъ кровоточивенія гемофиликовъ къ разряду невропатическихъ, но не будучи въ состояніи объяснить продолжительность этихъ кровоточивеній, все же въ основѣ ихъ предполагалъ ненормальное питаніе и пониженное сопротивленіе сосудистой стѣнки. Этотъ взглядъ заслуживаетъ извѣст-

наго вниманія уже потому, что и многие другіе авторы отмѣчали въ наблюдавшихся ими случаяхъ гемофилии тѣ или нныя разстройства нервной системы. Однако, въ этомъ отношеніи скорѣе можно присоединиться къ мнѣнію Sahli, который полагаетъ, что названныя разстройства скорѣе являются слѣдствіемъ укасающихъ кровоточивеній, чѣмъ ихъ причиной.

Въ заключеніе этого отдѣла остается еще сказать нѣсколько словъ о взглядахъ старинныхъ авторовъ, которые отождествляли гемофилию то съ подагрическимъ діатезомъ, то съ золотухой, то съ ревматическими заболѣваніями. Не касаясь совершенно первыхъ двухъ, какъ въ имѣющихъ подѣ собой никакой научной обоснованности, считаю необходимымъ остановиться на мнѣніи Grandidier, который пытался доказать близкое родство между кровоточивостью и ревматизмомъ. Основаніемъ для такого предположенія ему служила частота, съ которой наблюдались у гемофиликовъ заболѣванія различныхъ суставовъ, въ высшей степени напоминающія ревматизмъ. Такъ какъ въ настоящее время характеръ этихъ заболѣваній тщательно изученъ König'омъ и не остается больше сомнѣнія, что въ основѣ ихъ лежатъ внутрисуставныя кровоизліянія, то взглядъ Grandidier уже данно потерялъ свое значеніе, хотя и до сихъ поръ въ современныхъ учебникахъ частію патологій и терапій (Strümpell) въ числѣ симптомовъ гемофилии упоминается о «ревматическомъ» страданіи мышцъ и суставовъ.

Такимъ образомъ ни одна изъ приведенныхъ теорій, послѣ тщательной проверки ихъ позднѣйшими наблюдателями, не могла удовлетворительно объяснить всѣхъ явленій, свойственныхъ кровоточивости, и только за послѣднее десятилѣтіе тщательныя изслѣдованія современныхъ гематологовъ нѣсколько освѣтили сущность этого заболѣванія.

Но такъ какъ ученіе объ измѣненіяхъ крови при гемофилии составятъ предметъ отдѣльной слѣдующей главы, то сейчасъ остается еще разсмотрѣть симптомы, теченіе и діагностику кровоточивости.

Единственнымъ симптомомъ гемофилии, какъ показываютъ наблюденія большинства изслѣдователей, является наклонность къ кровоточивеніямъ, отличительной чертой которыхъ служитъ

их упорный характер и трудность прекращения при помощи обычных средств. Появляясь в большинстве случаев уже в самом раннем детском, эти кровотечения почти всегда имеют характер капиллярных и очень редко зависят от нарушения целостности крупных сосудов. С течением возраста частота таких кровотечений, их сила и продолжительность постепенно ослабевают, хотя и в каждом отдельном случае степень кровоточивости бывает индивидуально различной.

Поэтому, наряду с примерами сравнительно небольших и коротких кровотечений, в литературе нередко можно встретить случаи колоссальных кровоотер, достигавших иногда 3—4 и 24-х фунтов в сравнительно небольшой промежуток времени (Immermann, Litten).

Причиной этих кровотечений в большинстве случаев бывает травма, хотя иногда они, повидимому, могут появляться и совершенно самостоятельно, почему многие авторы (Grandidier, Virchow, Immermann, W. Koch, Litten и друг.) разделяют их на травматическая и самопроизвольных.

Первые из них обыкновенно бывают на местах, наиболее подверженных различным insultам (голова, руки, ноги), тогда как вторые более свойственны слизистым оболочкам и, по статистическим данным Grandidier, чаще всего наблюдаются из слизистой оболочки носа (в 50%), из десен (в 12%), из кишечника (в 12%) и гораздо реже из кожи. Причиной первых могут служить самые незначительные insultы (укол булавки, укус пиявки, прикосновение складки платя), причем величина кровоотери обыкновенно не соответствует степени поранения; причины вторых — почти не выяснены и до настоящего времени, если не принимать во внимание теории Recklinghausen'a, который в совпадении этих кровотечений с явлениями эятелими со стороны нервной системы (необъяснимый страх, головокружение, шум в ушах, пульсация сосудов) находить основание, чтобы отнести их к разряду невропатических.

Как травматическая кровотечения гемофиликов, так

равно и самопроизвольных — в свою очередь подразделяются теми же авторами (Grandidier, Virchow, Immermann, W. Koch, Litten) на поверхностная и интерстициальная, причем под именем первых они понимают такая, которая сопровождается излиянием крови на свободную поверхность кожи и слизистых оболочек, а вторыми называют те, когда кровь пропитывает ткани и межтканевые промежутки. Тогда как первая почти всегда является опасными для жизни и здоровья гемофиликов, втория носят сравнительно невинный характер и имеют вид обыкновенных кровоизлияний, отличающ от них большей легкостью возникновения и более продолжительным существованием. Эти последние чаще всего встречаются в коже и подкожной клетчатке гемофиликов, гораздо реже их находят в слизистой оболочке желудка, кишечника и мочевого пузыря и очень редко — в толще внутренних органов, за исключением, может быть, почки (Strümpell). Достигая иногда колоссальных размеров, такая кровоизлияния могут служить причиной нарушения функций соседних органов, и, сдавливая течение долгого времени окружающая ткани, обуславливают их омертвление и очень опасны — вторичны кровотечения (Virchow, Immermann, Litten).

Этим кратким очерком, собственно говоря, и исчерпывается вся симптоматология кровоточивости, так как во всех остальных отношениях гемофилики не представляют ничего характерного для этой болезни.

Остается только сказать несколько слов об упомянутых раньше заболванях суставов, которые представляют частный вид интерстициальных травматических кровоизлияний и особенно интересны для хирургов, так как нередко уже служили поводом для диагностических ошибок и в высшей степени рискованных операций.

Как показали тщательная патолого-анатомическая исследование König'a и Böckelmann'a, течение заболваний суставов у гемофиликов может быть разделено на три последовательных стадий, причем каждая из них имеет свои характерны особенности, при помощи которых довольно

189/10

Имя
ИЗДАНИЕ
1-го издания, изд. Император

ТРЕВЕРЬ ПО
193

БИБЛИОТЕКА
Харьковского Медицинского Института
№ 4868

7 24

легко дифференцируется от других, сходных по клинической картине страданий.

Так, отличительным признаком первой, которая названа К ö n i g'ом «стадией обыкновенного гемартроза», является внезапное появление и довольно быстро исчезновение опухоли сустава, которая—как правило—вначале не оставляет послѣ себя сколько-нибудь замѣтных функциональных разстройств.

При вскрытии такого сустава в полости его сумки всегда находится жидкая кровь, отчасти смѣшанная съ рыхлыми сгустками, причем сама сумка обыкновенно утолщена, набухла, окрашена пигментом въ бурый цвѣтъ и покрыта порядочнымъ количествомъ также пигментированныхъ ворсинокъ. При появлении такихъ кровоизліяній, у больныхъ обыкновенно наблюдается нѣкоторое повышение температуры, общее недомоганіе, отекъ, краснота кожи и временное нарушение отправления сустава, связанное съ болѣзненностью. Однако, все это очень быстро проходитъ съ тѣмъ, чтобы вновь повториться черезъ извѣстный промежутокъ времени, причемъ количество такихъ повторныхъ кровоизліяній у одного и того же больного можетъ быть весьма значительнымъ (напр., 50 въ случ. Мантейфеля, 45 въ случ. Litten'a изъ клиники Hoffa). Съ теченіемъ времени расасываніе такихъ кровоизліяній постепенно удлиняется и страданіе сустава мало по малу переходитъ во вторую стадію, которую К ö n i g называетъ «стадией своеобразнаго воспаления» и которая очень похожа на бугорковое воспаление сочлененій (*hydrops tuberculosus fibrinosus*). Въ этой стадіи функции сустава уже значительно нарушены, появляются продолжительныя боли, но почти никогда не наблюдается образованія свищей, чѣмъ это пораженіе отличается отъ *tumor albus*. При вскрытіи такого сустава в полости его сумки обыкновенно находится кровянисто-серозный, или чисто-серозный, окрашенный въ бурый цвѣтъ выпотъ.

Внутренняя поверхность сумки покрыта массою ворсинокъ, синовиальная оболочка сѣро-бурого цвѣта, хрящъ потерялъ обычный блескъ и мѣстами замѣненъ организующейся соединительной тканью, которая подготавливаетъ будущія сращенія и переходъ къ третьей стадіи.

Въ этой послѣдней, которую К ö n i g называетъ: «стадией регрессивнаго метаморфоза», наблюдаются уже стойкія деформация сочлененій, обусловленная разрушеніемъ суставныхъ концовъ костей и ихъ послѣдующимъ неправильнымъ сращеніемъ. При вскрытіи такихъ суставовъ въ нихъ обыкновенно уже не находятъ полости, хотя иногда удается открыть еще остатки сумки, содержащія бурюю серозную жидкость. Суставные концы костей обыкновенно совершенно лишены хряща и мѣстами сращены вполне, или только отчасти, причемъ, какъ показываютъ Roentgen'овскіе снимки, характерной особенностью ихъ является почти полное отсутствіе гипертрофическихъ костныхъ процессовъ (*Gocht, Sahli*).

Такимъ образомъ, мы видимъ, что въ основѣ заболѣваній суставовъ гемофиликовъ лежатъ кровоизліянія, на почвѣ которыхъ возникаютъ дальнѣйшія измѣненія. Ближайшей причиной этихъ кровоизліяній *Gocht, Linser, Lossen* считаютъ травму, хотя послѣдній авторъ однимъ изъ важныхъ этиологическихъ моментовъ признаетъ еще переутомленіе сустава и, въ доказательство, приводитъ собственное наблюденіе надъ однимъ пациентомъ, у котораго можно было констатировать опухоль доктового сустава, всякій разъ послѣ продолжительной биллиардной игры.

Диагностика этихъ пораженій не представляетъ никакихъ затрудненій, если, при наличности признаковъ гемофилии, удастся возстановить изъ распироваго пациента приведенную картину заболѣванія. Въ противномъ случаѣ возможны крупныя диагностическія ошибки, подтвержденіемъ чего и являются операціи того же К ö n i g'a, который потерялъ двухъ гемофиликовъ отъ неудержимаго кровотеченія послѣ резекціи суставовъ. Трудность распознаванія такихъ случаевъ заключается главнымъ образомъ въ томъ, что подобныя заболѣванія, особенно во второй стадіи, въ высшей степени напоминаютъ туберкулезное пораженіе суставовъ, отъ котораго отличаются лишь отсутствіемъ свищей. Въ качествѣ подспорья для дифференціальной диагностики *Matsuoka* горячо рекомендуетъ пробный проколъ сустава, хотя *March*, на основаніи собственныхъ наблюденій, предостерегаетъ отъ прижизненія его, ввиду возможности неудержимыхъ послѣдующихъ кровотеченій.

Впрочем и самъ по себѣ пробный проколъ едва-ли можетъ дать какія-нибудь цѣнные указанія во 2-й и 3-й стадіи заболѣванія, когда бывшія въ суставахъ кровоизліянія уже замѣнены обыкновеннымъ воспалительнымъ выпотомъ.

Для полноты очерка о симптоматологіи гемофиліи остается еще упомянуть о такъ называемой мѣстной кровоточивости, о которой впервые сообщилъ Senator, наблюдавшій случай изолированного почечного кровотечения у одной девятнадцатилѣтней дѣвушки. Происхождение этой болѣзней изъ гемофилической семьи въ связи съ упорнымъ характеромъ кровотеченій, не покидавшихъ ее втеченіе нѣсколькихъ лѣтъ, заставили автора предположить «почечную гемофилию»: несмотря на это, ввиду безнадежнаго положенія была предпринята nephrectomia. Прекрасное послѣоперационное теченіе, окончившееся полнымъ выздоровленіемъ, въ связи съ результатами микроскопическаго изслѣдованія, которое не открыло почти никакихъ измѣненій въ удаленной почкѣ, подтвердили поставленный вначалѣ діагнозъ и случай окончательно былъ названъ Senator'омъ мѣстной «почечной гемофилией» (venale Nephrophilie).

Не вдаваясь въ критическую оцѣнку этого новаго понятія, которое однако является нѣкоторымъ противорѣчіемъ установившемуся взгляду на гемофилию, какъ на общее конституціональное заболѣваніе, необходимо тѣмъ не менѣе указать, что аналогичные случаи описаны уже и многими другими авторами (Klemperer, Groszlick), хотя Litten полагаетъ, что лишь въ очень незначительномъ количествѣ этихъ случаевъ кровотеченія изъ почекъ можно было объяснить действительно гемофилической подкладкой. Всѣ подобныя наблюденія скорѣе можно отнести къ группѣ такъ называемыхъ эссенціальныхъ гематурій, группѣ все болѣе и болѣе суживающейся по мѣрѣ открытія истинныхъ причинъ того или другаго почечнаго кровотечения (Петровъ, Караффа-Корбутъ). Очень возможно, что и отъ понятія «почечной гемофилии» — въ смыслѣ исключительно почечныхъ кровотеченій у людей въ остальномъ не кровоточивыхъ — современемъ можно будетъ совершенно отказаться.

Возвращаясь къ типичнымъ формамъ общей гемофиліи,

необходимо еще остановиться на ихъ клиническомъ теченіи и дифференціальной діагностикѣ.

Какъ указано раньше, первыя проявленія кровоточивости обыкновенно наблюдаются уже съ самаго ранняго дѣтства и предѣломъ, до котораго гемофилия можетъ еще оставаться въ скрытомъ состояніи, многими авторами принимаются 22 года. (Grandidier, Immermann, Litten).

Въ подтвержденіе возможности такого запоздалаго проявленія типичной кровоточивости можно указать на 2 случая Steiner'a (заимствованные мною у Dahlgen'a), гдѣ наследственная гемофилія у отца и сына впервые обнаружилась на 22-мъ году жизни каждаго. Болѣе позднее проявленіе первыхъ симптомовъ кровоточивости, повидимому, дѣйствительно составляетъ большую рѣдкость, хотя въ работѣ Matsuoka приведенъ случай Limbeck'a, которому пришлось наблюдать такое проявленіе у одной пожилой женщины въ шестидесятилѣтнемъ возрастѣ. Такіе случаи, по всей вѣроятности, должны быть отнесены къ разряду такъ называемыхъ «спорадическихъ» гемофилій, возможность существованія которыхъ подтверждена Weilemъ и Nolfomъ.

Поводомъ для перваго проявленія кровоточивости обыкновенно служитъ травма или какое-нибудь хирургическое вмешательство, причемъ нерѣдко уже при перевязкѣ пуповины, а еще чаще во время ритуальнаго обрѣзанія, впервые констатируются признаки гемофиліи. Однако, въ большинствѣ случаевъ (въ 69,5% по Grandidier, въ 43% по Ettinger'у) первые симптомы этой болѣзни обращаютъ на себя вниманіе лишь въ концѣ перваго и втеченіе втораго года жизни дѣтей, когда послѣдніе, благодаря началу самостоятельныхъ движеній, больше всего подвергаются различнымъ травматическимъ инсультамъ.

Интенсивность проявленій гемофиліи въ каждомъ отдельномъ случаѣ бываетъ различною и потому, наряду съ примѣрами небольшихъ и сравнительно короткихъ кровотеченій, очень часто наблюдаются случаи колоссальныхъ кровопотерь за тотъ или иной промежутокъ времени. Такъ, Higginbothamъ имѣлъ случай, когда болная со 2-го мая 1848 года

до 16-го августа 1849 года, т. е. в течение 470-ти дней, потеряла 235 фунтов крови.

Одна из пациенток Cohen'a потеряла каждый час по 1 фунту крови, другой его гемофилик в течение 11-ти дней потерял 24 фунта.

В одном из случаев Sahli, кровотечение из пальца послѣ порѣза бритвой продолжалось 13 дней, въ другомъ его случаѣ кровь из укуса пиявки сочилась непрерывно 4 дня.

Такия огромныя кровопотери обыкновенно сопровождаются развитіемъ острыхъ анемій, отъ которыхъ впрочемъ гемофилики скоро оправляются, благодаря, вѣроятно, способности быстро восстанавливать морфологическій составъ своей крови (Immermann).

Частота припадковъ въ каждомъ отдѣльномъ случаѣ также бываетъ различною и съ примѣрами единичныхъ кровотеченій, въ подавляющемъ большинствѣ случаевъ, наблюдаются примѣры безконечныхъ кровопотерь в течение, главнымъ образомъ, первыхъ лѣтъ жизни. Съ возрастомъ какъ частота, такъ и интенсивность проявленій обыкновенно уменьшаются, но какъ правило, не покидаютъ больного до конца его жизни, за исключеніемъ, можетъ быть, случаевъ, такъ называемыхъ, абортивныхъ формъ, наблюдающихся преимущественно у женщинъ (Immermann, Nolf).

Продолжительность самой болѣзни, обыкновенно, совпадаетъ съ продолжительностью жизни больныхъ и причиной ихъ смерти въ большинствѣ случаевъ являются тѣ же неукротимыя кровотечения. По статистикѣ Granddidier, вычисленной для 53-хъ случаевъ, наибольшій процентъ смертельныхъ кровотеченій падаетъ на первые годы жизни (39 умерло въ возрастѣ 1—7 лѣтъ), меньше умираетъ въ среднемъ возрастѣ (13 умерло въ 7—50 л.) и лишь немногіе погибаютъ въ глубокой старости (1 ум. въ 70 л.). Съ этими цифрами вполне согласуются данныя Lossen'a, собранныя относительно 18-ти погибшихъ гемофиликовъ (изъ сем. Mampel), причемъ 13 изъ нихъ умерло въ возрастѣ 1—7 лѣтъ, а остальные 5 не пережили 40 лѣтъ.

Причиной смертельныхъ кровотеченій, помимо случайной травмы, нерѣдко являются различныя хирургическія вмѣ-

шательства, начиная отъ самыхъ невинныхъ (экстракція зуба, смазываніе глотки) и кончая большими операціями (resectio articulo-rum laryngotomia). Кромѣ указанныхъ случаевъ König'a, въ этомъ отношеніи заслуживаютъ вниманія хирурговъ сравнительно недавніе (1909 г.) случаи Dahlgren'a, который потерялъ отъ кровотеченія двухъ гемофиликовъ послѣ операціи по поводу appendicit'a. Она же приводитъ очень характерный случай Müller'a, который потерялъ новорожденного ребенка отъ кровотеченія изъ conjunctivae глаза, послѣ смазыванія ея растворомъ argenti nitrici. Подобно König'у, Рейеръ наблюдалъ случай неукротимаго кровотеченія послѣ операціи на колѣнномъ суставѣ, окончившейся смертью, несмотря на перевязку arteriae femoralis подъ паупартовой связкой. Подобно Dahlgren'у, Denk и Hellmann не могли справиться съ кровотеченіемъ послѣ операціи по поводу appendicit'a.

Эти немногіе примѣры, помимо указанного значенія, являются также прекрасной иллюстраціей того безпощаднаго положенія, въ которомъ находится даже современные хирурги, не будучи въ состояніи своевременно распознать опасныя формы кровоточивости. Трудность дифференціальной диагностики этихъ послѣднихъ заключается, главнымъ образомъ, въ томъ, что они съ одной стороны могутъ существовать въ скрытомъ или слабо-выраженномъ состояніи (абортивныя формы), а съ другой — нерѣдко напоминаютъ менѣ опасныя формы геморрагическаго діатеза (скорбутъ, purpura, Werthof'a болѣзнь, септицемія, анемія, болѣзнь печени), которыя иногда являются причиной болѣе или менѣ значительныхъ кровотеченій. Приводимые въ этихъ случаяхъ опорные пункты для дифференціальной диагностики, обыкновенно, имѣютъ ввиду лишь вполнѣ выраженныхъ формы гемофилии, своевременное распознаваніе которыхъ дѣйствительно не представляетъ особенныхъ затрудненій; но въ основныхъ работахъ по этому вопросу (Immermann, W. Koch, Litten) почти совершенно не имѣется сколько-нибудь полезныхъ указаній для отличія слабо-выраженныхъ, такъ называемыхъ, «абортивныхъ» формъ. Между тѣмъ, опасность смертельныхъ кровотеченій при этихъ послѣднихъ является несколько не меньшей по сравненію съ вполнѣ выраженными формами, въ доказательство чего можно

сослаться на наблюдёнія Имшерманна, который говорит: «Случалось не раз, что геморрагическое предрасположеніе, слабо выраженное или даже скрытое, сверх ожиданія проявлялось обильнымъ кровотеченіемъ, которое подвергало больного опасности истеченія кровью и даже обусловливало смерть».

Вотъ причины, почему новѣйшія данныя относительно измененія крови при гемофилии заслуживаютъ общаго вниманія врачей, не только съ точки зрѣнія ихъ теоретическаго интереса, но также съ точки зрѣнія практической цѣнности для хирурговъ и клиники.

ГЛАВА III.

Главнѣйшая литература о свертываніи нормальной крови.

Прежде чѣмъ перейти къ изложенію современнаго ученія объ измененіяхъ крови при гемофилии, необходимо остановиться на тѣхъ главнѣйшихъ теоріяхъ свертыванія нормальной крови, которыя легли въ основу этого ученія и необходимы для пониманія нѣкоторыхъ деталей интересующаго насъ вопроса.

Уже въ 1861 году Al. Schmidt, послѣ десятилѣтняго изученія вопроса, опубликовалъ результаты своихъ многочисленныхъ опытовъ, на основаніи которыхъ пришелъ къ заключенію, что для свертыванія нормальной крови необходимы минимумъ 2 вещества. Изъ нихъ одно онъ открылъ въ сыровоткѣ и назвалъ фибринопластическимъ, а для другого, найденнаго въ водянистыхъ жидкостяхъ, оставилъ Virchow'sкое названіе «фибриногена». Вначалѣ онъ думалъ, что взаимодѣйствіе этихъ веществъ, въ результатѣ котораго получается нерастворимый фибринъ, имѣетъ характеръ химическаго соединенія, но послѣ того, какъ ему удалось открыть фибринъ-ферментъ, отказался отъ этого мнѣнія и на основаніи цѣлаго ряда дальнѣйшихъ работъ въ 1876 году опубликовалъ свою вторую теорію, которая въ общихъ чертахъ состояла въ слѣдующемъ:

При свертываніи выпущенной изъ сосудовъ крови приимаютъ участіе четыре агента: фибриногенъ, фибриноластическое вещество, фибринъ-ферментъ и нейтральныя соли щелочныхъ металловъ; два первыхъ «фибриногенатора» подъ влияніемъ третьяго даютъ жидкій промежуточный фибринъ,

который при помощи нейтральных солей переходит в твердое—нерастворимое состояние; циркулирующая в сосудах кровь остается жидкой, так как в ней отсутствуют фибрин-фермент и фибрино-пластическое вещество, которые по всей вероятности происходят из распадающихся во время свертывания белых кровяных тельц; красная кровяная тьльца, повидимому, не принимают активного участия в этомъ процессѣ, хотя находящийся в нихъ гемоглобинъ можетъ ускорять свертываніе, тогда какъ излишекъ минеральныхъ солей замедляетъ образованіе сгустка.

Такимъ образомъ, получился очень стройное ученіе, которое сравнительно хорошо объяснило всѣ важнѣйшія детали сложнаго процесса свертыванія крови.

Однако еще за годъ до опубликованія этой теории Нам-шарстен предпринялъ цѣлый рядъ пробѣрныхъ опытовъ надъ свертываніемъ чистаго фибриногена и доказалъ, что фибрино-пластическое вещество, представляющее загрязненіе параглобулина фибрин-ферментомъ, будучи выдѣлено в чистомъ видѣ, является излишнимъ для свертыванія фибриногена. Отрицательные результаты такихъ же опытовъ Al. Schmidt'a онъ объяснилъ слабостью его растворовъ фибрин-фермента и присутствіемъ въ фибриногенныхъ жидкостяхъ противосвертывающихъ веществъ, дѣйствіе которыхъ быть можетъ и ослабляется прибавкой параглобулина.

Въ это же приблизительно время Frédéricig, въ опроверженіе мнѣнія Al. Schmidt'a относительно происхожденія фибрино-пластическаго вещества (resp. параглобулина) изъ лейкоцитовъ, показалъ, что кровяная плазма, собранная ассептическимъ путемъ изъ перевязанной *venae jugularis* лошади, содержитъ массу параглобулина, который, такимъ образомъ, по всей вероятности, находится также и въ циркулирующей крови и не связанъ съ распадомъ белыхъ кровяныхъ тѣлецъ.

Тогда Al. Schmidt со своими многочисленными учениками предпринялъ цѣлый рядъ дальнѣйшихъ изысканій, въ результатѣ которыхъ долженъ былъ измѣнить и значительно пополнить высказанное раньше ученіе и въ 1892—1895 годахъ опубликовалъ свою послѣднюю (третью) теорію, которая въ окончательномъ видѣ состояла въ слѣдующемъ:

Въ циркулирующей въ сосудахъ крови, кромѣ фибриногена, находятся такъ называемый «протромбинъ», который представляетъ предварительную недѣятельную стадію фибрин-фермента. При соприкосновеніи вышущенной крови съ иными поверхностными происходитъ обильный распадъ лейкоцитовъ, причемъ выдѣляется особое «зимопластическое вещество», которое активируетъ известное количество протромбина и переводитъ его въ дѣятельный тромбинъ (фибрин-ферментъ по старой терминологіи). Послѣдній превращаетъ фибриногенъ въ жидкую промежуточную стадію фибрина, которая подъ вліяніемъ, всегда имѣющихся въ плазмѣ, среднихъ минеральныхъ солей, переходитъ въ твердое нерастворимое состояние—или окончательный фибринъ. Выдѣляющаяся послѣ свертыванія сыворотка содержитъ небольшое количество активного тромбина и, по всей вероятности, довольно много недѣятельнаго протромбина, такъ какъ прибавленіе къ ней зимопластическихъ веществъ повышаетъ ея свертывающую силу въ 20—30 разъ. Подобно лейкоцитамъ и другія ядренныя клетки организма содержать зимопластическія вещества, способныя активировать протромбинъ, но по своей химической натурѣ они не похожи другъ на друга и отмѣчаются отъ тромбина, ибо въ противоположность ему могутъ быть экстрагированы алкоголемъ и не разрушаются при высокой температурѣ. Въ клеткахъ тѣхъ же тканей содержитсяъ еще такъ называемый «цитоглобинъ», который обладаетъ способностью задерживать свертываніе крови, являясь антогонистомъ зимопластическихъ веществъ. Такимъ образомъ жидкое состояніе циркулирующей крови легко объясняется предположеніемъ наличности въ ней цитоглобина, который нейтрализуетъ зимопластическія вещества распадающихся (въ организмѣ) клетокъ и тѣмъ самымъ препятствуетъ образованію дѣятельнаго тромбина. Въ организма происходитъ сразу обильный распадъ лейкоцитовъ, благодаря чему нарушается равновѣсіе зимопластическихъ веществъ съ цитоглобиномъ и образуется тромбинъ, влекущій свертываніе фибриногена.

Эта теорія, прекрасно объясняющая всѣ главнѣйшія стороны процесса свертыванія крови, не могла тѣмъ не менѣе удовлетворить современныхъ изслѣдователей, которые, рабо-

тая параллельно съ Al. Schmidt'омъ, нерѣдко встрѣчалась съ фактами, несомнѣнными съ точки зрѣнія этого ученія и требовавшими дальѣйшаго разъясненія.

Такъ Hammarsten еще въ 1875 году обратилъ вниманіе на то обстоятельство, что хлористый кальцій особенно благоприятствуетъ процессу свертыванія крови; тоже самое подтвердилъ въ 1889 году Feud относительно фосфорнокислаго кальция, на основаніи чего построилъ собственную теорію, объясняющую сложный процессъ простымъ механическимъ осажденіемъ фибрина подъ влияніемъ выпаденія нерастворимаго фосфата. Хотя эта теорія и была вскорѣ опровергнута Rekelharing'омъ, который не могъ получить внутрисосудистаго свертыванія выпрыскиваніемъ въ кровь фосфорнокислаго кальция, тѣмъ не менѣе вопросъ о роли известковыхъ солей заинтересовалъ многихъ изслѣдователей и былъ окончательно выясненъ лишь въ девяностыхъ годахъ прошлаго столѣтія. Главная заслуга въ этомъ отношеніи принадлежитъ Arthus и Pagés, которые первые доказали абсолютную необходимость участія солей кальция въ процессѣ свертыванія крови. Вначалѣ оба эти автора полагали, что соли известны необходимы для второй фазы свертыванія, т. е. для превращенія фибриногена въ фибринъ, но послѣ того какъ Rekelharing, а вслѣдъ за нимъ Hammarsten доказали противоположное, примкнули къ ихъ мнѣнію и такимъ образомъ было окончательно установлено, что роль солей кальция специфична, что ихъ нельзя замѣнить никакими другими солями (какъ это думалъ Al. Schmidt) и что онѣ необходимы для первой фазы, т. е. для превращенія протромбина въ тромбинъ.

Оставалось непонятнымъ одно явленіе, которое въ свое время отмѣтилъ Al. Schmidt, показавшій, что протромбинъ, находящійся въ сыровоткѣ, можетъ быть активированъ при помощи кислотъ и щелочей безъ участія солей кальция. Это противорѣчіе заставило Morawitz'a въ 1903 году высказать предложеніе о существованіи двухъ протромбиновъ а и б, изъ которыхъ одинъ, находящійся въ плазмѣ, требуетъ для своего активированія участія солей извести, другой—открытый Al. Schmidt'омъ въ сыровоткѣ, можетъ быть переве-

денъ въ дѣятельное состояніе при помощи щелочей и кислотъ.

Такимъ образомъ, цѣлымъ рядомъ работъ, изъ которыхъ здѣсь упомянуты только главнѣйшія, было выяснено значеніе минеральныхъ агентовъ въ процессѣ свертыванія нормальной крови и вторымъ пунктомъ, который потребовалъ дальѣйшаго освѣщенія, явилось ученіе о фибриногенѣ.

Послѣ работъ Müller'a, подтвержденныхъ впоследствии изслѣдованіями Frederic'a и самого Al. Schmidt'a, не оставалось больше сомнѣній, что фибриногенъ находится въ циркулирующей плазмѣ, но его химическое строеніе и мѣсто образованія въ организмѣ почти не были затронуты въ ученіи послѣдняго.

Первая часть этого пробѣла вскорѣ была пополнена Hammarsten'омъ, который окончательно установилъ принадлежность фибриногена къ группѣ глобулиновъ, опредѣливъ его химическій составъ и разработавъ способъ выдѣленія въ чистомъ видѣ при помощи осажденія поваренной солью. Вторая часть пробѣла, касающаяся источниковъ происхожденія и мѣста образованія хотя и составила предметъ многочисленныхъ дальѣйшихъ изысканій, но окончательно осталась не выясненной и до настоящаго времени.

Дѣйствительно, тогда какъ Al. Schmidt полагалъ, что источникомъ фибриногена является цитоглобинъ, который при своемъ дальѣйшемъ распадѣни проходитъ стадію параглобулина и превращается въ фибриногенъ, Morawitz недавно отнесъ цитоглобинъ къ разряду нуклеопротеидовъ и тѣмъ исключилъ возможность превращенія его въ фибриногенъ.

Новѣйшія изслѣдованія Bärcker'a снова отмѣтили связь фибриногена съ количествомъ распадающихся форменныхъ элементовъ, являясь такимъ образомъ тѣмъ, которымъ подтвержденіемъ взгляда Al. Schmidt'a, но Loeb недавно опровергъ это мнѣніе, показавъ, что плазма, собранная со всѣми предосторожностями противъ распада лейкоцитовъ, содержитъ нисколько не меньше фибриногена, чѣмъ контрольная. Такимъ образомъ, этотъ вопросъ и въ настоящее время остается невыясненнымъ, хотя о мѣстахъ образованія фибриногена имѣются уже болѣе опредѣленные данныя.

Въ этомъ отношеніи прежде всего заслуживаетъ вниманія работа И. П. Павлова, который первый указалъ на то обстоятельство, что, послѣ исключающаго брюшной полости изъ общаго круга кровообращенія, кровь, протекала черезъ легкія и сердце собаки, постепенно терла способность свертываться. Занимаясь совершенно другимъ вопросомъ, И. П. Павловъ высказалъ тѣмъ же мѣтѣмъ предположеніе, что, быть можетъ, легкія содержатъ вещества, препятствующія свертыванію. Однако дальнѣйшія изслѣдованія Douon, Gautier и Moger'a, которые различными способами исключали печень изъ общаго круга кровообращенія, показали, что наступающая въ этихъ случаяхъ плохая свертываемость крови зависитъ, главнымъ образомъ, отъ обѣдненія ея фибриногеномъ, на основаніи чего они пришли къ заключенію, что печень играетъ важную роль въ дѣлѣ образованія послѣдняго. Съ этимъ выводомъ согласны взгляды и большаинство современныхъ авторовъ, хотя опыты Mathews'a, Müller'a и Nolfa указываютъ, что въ образованіи фибриногена нѣкоторое участіе принимаютъ также кишечникъ и, можетъ быть, костный мозгъ. Что касается причинъ исчезновенія фибриногена изъ крови послѣ исключенія изъ кровообращенія печени, то въ этомъ отношеніи нѣкоторый свѣтъ проливаютъ изслѣдованія Jacoby и Douon'a, которые показали, что эндотелій сосудовъ, а по Nolffу также и лейкоциты, содержатъ особая тѣла, такъ называемыя «фибринолизины», которыя растворяютъ фибринъ или такъ изменяютъ фибриногенъ, что онъ теряетъ способность къ свертыванію. Такимъ образомъ, въ настоящее время можно согласиться съ мнѣніемъ Словцова и Подобацкаго, которые полагаютъ, что количественныя колебанія фибриногена въ крови находятся въ зависимости по крайней мѣрѣ отъ двухъ обстоятельствъ: отъ врожденнаго образованія его въ печени и растворенія подъ вліяніемъ фибринолизиновъ.

Еще болѣе запутанъ и почти не выясненъ до сихъ поръ вопросъ о происхожденіи фибринъ-фермента и его отношеніи къ различнымъ форменнымъ элементамъ крови и тканей.

Al. Schmidt, которому принадлежитъ честь открытій фибринъ-фермента, первый указалъ на способъ его полученія

изъ сыворотки при помощи осажденія ея фибринамъ алкогольемъ и послѣдующаго извлеченія осадка водою. Доказательствами ферментативной природы полученнаго такимъ образомъ вещества онъ считалъ его способность въ мнимальныхъ количествахъ свертывать фибриногенъ и потерю этого свойства послѣ нагрѣванія до 100°.

Такъ какъ изъ свѣже-выпущенной крови, путемъ такого же осажденія алкогольемъ, не удалось получить фибринъ-фермента, то Al. Schmidt пришелъ къ заключенію, что послѣдній отсутствуетъ въ циркулирующей плазмѣ и фибриномъ образуется внѣ сосудовъ изъ распадающихся въ нихъ кровяныхъ тѣлецъ.

Основаніемъ для послѣдняго вывода послужили многочисленные опыты ученыхъ Al. Schmidt'a (Hoffmann, Samson-Himmelstierna, Birk, Heyl, Groff и друг.), которымъ удалось установить связь между распадаемъ бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ и увеличеніемъ количества фибринъ-фермента въ циркулирующей крови (послѣ впрыскиванія вещества, обуславливающихъ убыль лейкоцитовъ). Кромѣ того, и прямой подсчетъ этихъ послѣднихъ, производившійся до и послѣ свертыванія крови (Hoffmann, Heyl, Krüger и др.), всегда показывалъ уменьшеніе ихъ количества главнымъ образомъ на счетъ полинуклеаровъ. Наконецъ, подтвержденіемъ служило и то обстоятельство, что свертываніе отстоявшейся лошадиной крови всегда начиналось со слоя лейкоцитовъ, распадъ которыхъ, будучи прибавленъ къ жидкой фильтрованной плазмѣ, обуславливалъ моментальное свертываніе послѣдней.

Такимъ образомъ, не оставалось больше сомнѣнія, что лейкоциты и, главнымъ образомъ, ихъ полинуклеарныя формы, являюся источникомъ фибринъ-фермента. Однако, въ это же время Rauschenbach окончательно установилъ фактъ, что кромѣ лейкоцитовъ и другія клетки различныхъ тканей содержатъ какія-то вещества, которыя также могутъ вызывать быстрое свертываніе крови, хотя совершенно не похожи на фибринъ-ферментъ, т. к. не могутъ быть добыты при помощи осажденія алкогольемъ по способу Al. Schmidt'a. Это обстоятельство послужило причиной, почему Al. Schmidt долженъ

быть коренным образом изменить свое первоначальное учение и высказать предположение, что как лейкоциты, так и клетки различных тканей содержат лишь предварительную стадию фибрин-фермента, которая под влиянием плазмы превращается уже в окончательный фермент. Однако, дальнейшее изучение вопроса не могло подтвердить высказанного предположения, так как из некоторых сорта плазмы, в которых по всем данным отсутствовали проферменты, оставались жидкими и после прибавления форменных элементов крови и тканей. Это обстоятельство окончательно заставило Al. Schmidt'a прийти къ заключению, что как лейкоциты, так и протоплазма клеток различных тканей содержат особые «зимопластическія» вещества, которые лишь активируют находящийся в плазмѣ готовый протромбинъ.

Таким образом, школа Al. Schmidt'a за время своего существования высказала три совершенно противоположных заключения относительно происхождения ф.-фермента и его отношения къ различным форменным элементам и плазмѣ.

Это обстоятельство послужило поводомъ для многочисленных дальнейшихъ изысканий, которые однако и до настоящего времени не привели еще къ вполне согласнымъ результатамъ.

Изъ относящихся сюда работъ прежде всего необходимо отметить работы тѣхъ немногихъ исследователей (Lillienfeld, Wooldridge, Wright, Nolf), которые совершенно исключили участие фибрин-фермента и отнесли его къ числу продуктовъ, получающихся лишь въ результатъ процесса свертыванія крови. Также совершенно отдѣльно приходится указать на работы Arthus'a и Dastre'a, которые пришли къ заключению, что источникомъ ф.-фермента являются живые лейкоциты. Большинство остальныхъ многочисленныхъ исследований въ этихъ отношеніяхъ остались вполне согласными съ взглядами Al. Schmidt'a и, предпринимая свои исследования, имѣли лишь целью окончательно разъяснить другія сомнительныя стороны учения послѣдняго.

Первымъ пунктомъ, который потребовалъ дальнѣйшаго разъясненія, явился вопросъ о томъ, какіе изъ компонентовъ фибрин-фермента выделяются при распадѣ бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ.

Предпріянія въ этомъ направленіи исследования привели однако различныхъ наблюдателей къ различнымъ результатамъ и тогда какъ одни изъ нихъ (Dastre, Stassano, Pekelharing) пришли къ заключенію, что въ лейкоцитахъ содержится протромбинъ, другіе (Morawitz, Fuld, Spiro) не могли этого подтвердить собственными опытами. Правда, вначалѣ и самъ Morawitz, на основаніи изучения свойствъ фтористой плазмѣ, пришелъ къ заключенію, что форменные элементы крови содержатъ протромбинъ, однако послѣ того какъ Bordet и Gengou доказали наличность послѣдняго въ указанной плазмѣ, онъ долженъ былъ изменить свой взглядъ и присоединиться къ третьей теоріи Al. Schmidt'a. Подтвержденіемъ послѣдней въ этомъ отношеніи явились и дальнѣйшія исследования Morawitz'a, которому не удалось обнаружить протромбина въ форменныхъ элементахъ крови, за исключеніемъ кровяныхъ пластинокъ.

Однако наличность его и въ этихъ послѣднихъ, несмотря на положительныя исследования Schittenhelm'a и Bordong'a, оставлена Morawitz'омъ подъ сомнѣніемъ и такимъ образомъ вопросъ объ источникахъ протромбина приходится считать неразрѣшеннымъ и до настоящаго времени.

Вторымъ пунктомъ, который потребовалъ дальнѣйшихъ исследованийъ, явился вопросъ о наличности протромбина въ циркулирующей плазмѣ. Изъ работъ, относящихся къ этому вопросу, прежде всего заслуживаетъ вниманія работа Arthus'a, который показалъ, что въ плазмѣ крови, къ которой тотчасъ послѣ выпусканія изъ сосудовъ прибавленъ фтористый натрій (3⁰/₁₀), отсутствуютъ какъ тромбинъ, такъ и протромбинъ. Эти данныя, подтвержденныя вначалѣ и Morawitz'емъ, позволили Arthus'у прийти къ заключенію, что въ циркулирующей плазмѣ протромбинъ отсутствуетъ. Однако, послѣ того какъ Bordet и Gengou выдѣлили протромбинъ изъ фтористой плазмы (осажденіемъ его фтористымъ кальціемъ), Morawitz и Arthus должны были отказаться отъ своего заключенія, тѣмъ болѣе, что уже давно былъ установленъ фактъ возможности полученія внутри-сосудистыхъ тромбозовъ путемъ введенія въ кровь тканевыхъ соковъ, несодержащихъ (по послѣднимъ исследованиямъ Morawitz'a) протромбина.

Возникал такимъ образомъ новый вопросъ о томъ, какіе органы живого организма принимаютъ участіе въ выработкѣ протромбина. Первые указанія въ этомъ отношеніи были сдѣланы самимъ *Morganwitz'em* (на основаніи изученія свойствъ крови холемиковъ), но окончательно вопросъ освѣщенъ лишь *Noifomъ* и *Loeb'омъ*, которые пришли къ заключенію (на основаніи опытовъ надъ животными), что важная роль въ дѣлѣ образованія протромбина принадлежитъ печени, исключеніе которой изъ общаго круга кровообращенія влечетъ за собой уменьшеніе въ крови не только фибриногена, но также и протромбина.

Третьимъ пунктомъ, который потребовалъ дальѣйшаго освѣщенія, являлось ученіе *Al. Schmid'ta* о химической натурѣ тромбина и способъ его образованія изъ составныхъ компонентоу; но несмотря на большое количество посвященныхъ этому вопросу работъ, мнѣнія различныхъ авторовъ въ этомъ отношеніи оказались далеко несогласными.

Самъ *Al. Schmid't*, на основаніи способа полученія тромбина, отрицалъ его бѣлковую природу и въ своемъ послѣднемъ ученіи пришелъ къ заключенію, что тромбинъ есть активированный зимопластическими веществами протромбинъ.

Съ открытіемъ специфическихъ свойствъ солей кальция былъ введенъ, такимъ образомъ, третій компонентъ, значеніе котораго въ процессѣ свертыванія нормальной крови было несомнѣнно, но роль въ образованіи тромбина оставалась сначала несомнѣнною. Предпріятыя въ этомъ направленіи изслѣдованія *Pekelharin'g'a* показали, что изъ жидкой щавелево-кислой плазмы можно изолировать протромбинъ, который, не будучи въ состояніи свернуть чистый растворъ фибриногена, приобретаетъ эту способность послѣ обработки хлористымъ кальціемъ. На основаніи этого факта *Pekelharin'g* пришелъ къ заключенію, что тромбинъ есть известковое соединеніе протромбин'а и, исходя изъ своихъ дальѣйшихъ изслѣдованій, отнесъ его къ разряду нуклеоальбуминовъ. Однако этому заключенію противорѣчили изслѣдованія *Haliburto'va*, которому удалось добыть изъ лимфоцитовъ дѣятельный глобулинъ, по своимъ свойствамъ совершенно сходный съ фибринъ-ферментомъ (гепс. тромбиномъ). Такимъ же

противорѣчіемъ явились изслѣдованія *Hammarste'n'a*, который въ тромбинѣ могъ открыть лишь слѣды нуклеоальбумина, что подтвердилъ и *Loeb*, не нашедши замѣтныхъ слѣдовъ тромбина въ выдѣленныхъ изъ крови нуклеопротеидахъ. Такимъ образомъ, вопросъ о химической натурѣ тромбина и даже о его принадлежности къ бѣлковымъ тѣламъ остался почти не выясненнымъ и до послѣдняго времени.

Противорѣчіемъ первому выводу *Pekelharin'g'a*, относительно роли солей кальция въ образованіи тромбина, явился фактъ, установленный еще *Al. Schmid't'омъ* и затѣмъ подтвержденный почти всѣми остальными изслѣдователями, фактъ, что протромбинъ, находящійся въ сывороткѣ можетъ быть переведенъ въ дѣятельное состояніе при помощи щелочей и кислотъ безъ участія солей известія. Но такъ какъ и приведенный выводъ *Pekelharin'g'a* былъ подтвержденъ изслѣдованіями многихъ другихъ авторовъ, то *Morganwitz'u* пришлось притти къ заключенію о существованіи минимумъ двухъ протромбиновъ, изъ которыхъ одинъ— α , находящійся въ щавелевой плазмѣ, можетъ быть активированъ солями кальция и принимаетъ участіе въ свертываніи нормальной крови, а другой— β , имѣющійся лишь въ сывороткѣ, нормально не принимаетъ участія въ свертываніи крови и можетъ быть переведенъ въ дѣятельное состояніе щелочами и кислотами безъ участія солей кальция.

Оставалось, такимъ образомъ, еще объяснить роль распада форменныхъ элементовъ, въ значеніи котораго при образованіи тромбина большинство изъ названныхъ авторовъ не сомнѣвалось.

Исходнымъ пунктомъ въ этомъ отношеніи послужили наблюденія *Al. Schmid't'a*, который показалъ, что прибавленіе зимопластическихъ веществъ къ нормальной сывороткѣ можетъ повысить ея свертывающую силу въ 20—30 разъ. Вторымъ цѣннымъ фактомъ явились указанныя выше изслѣдованія *Pekelharin'g'a* относительно значенія солей кальция въ дѣлѣ активированія протромбина. Окончательнымъ освѣщеніемъ послужили изслѣдованія *Morganwitz'a*, *Fuld* и *Spigo*, которые доказали, что комбинація сыворотки, солей кальция и тканевыхъ экстрактовъ обладаетъ наибольшей свер-

тывающей силой, чѣмъ каждый изъ названныхъ элементовъ въ отдѣльности, или въ соединеніи попарно. Такъ какъ, кромѣ того, было выяснено, что тканевые экстракты сами по себѣ не въ состояніи вызвать свертыванія чистаго фибриногена, тогда какъ этой способностью въ слабой степени обладаетъ нормальная сыворотка, то все это, вмѣстѣ взятое, привело названныхъ авторовъ къ заключенію, что сыворотка содержитъ большой запасъ протромбина, что въ тканевыхъ экстрактахъ вмѣются лишь активирующие его вещества и что специфическое дѣйствіе послѣднихъ на тромбинъ можетъ проявляться только при наличности солей кальция.

Въ своихъ дальнѣйшихъ изслѣдованіяхъ Морауицъ не могъ изолировать названныхъ активирующихъ агентовъ по способу А. I. Schmidt'a, указанному имъ для змеепластическихъ веществъ (экстрагированіе алкоголемъ) и, назвавъ ихъ «тромбокиназами», окончательно установилъ ихъ наличность въ кровяныхъ пластинкахъ и лейкоцитахъ (что подтвердили Fuld и Spiro, назвавъ ихъ цитозимами).

На основаніи тѣхъ же опытовъ Морауицъ пришелъ къ заключенію, что часть протромбина плазмы, который онъ назвалъ «тромбогеномъ», переходитъ въ сыворотку въ неизмѣненномъ видѣ, гдѣ и можетъ быть активирована при помощи тромбокиназы, въ присутствіи солей кальция. Но такъ какъ послѣ этой активации удавалось еще повысить свертывающую силу сыворотки прибавленіемъ къ ней целочной и кислотъ, то Морауицъ окончательно считалъ доказаннымъ фактъ наличности второго протромбина, который могъ быть открытъ только въ сывороткѣ и который онъ обозначилъ β —протромбинъ. Наконецъ, на основаніи того обстоятельства, что въ сывороткѣ нормальной крови можно было открыть и третій недѣятельный агентъ, который легко переводился въ дѣятельное состояніе целочаши, но отличался отъ первыхъ двухъ большей стойкостью, Морауицъ высказалъ предположеніе, что часть тромбина послѣ свертыванія крови переходитъ въ недѣятельную модификацію, которую онъ назвалъ «метатромбиномъ». Что касается природы тромбокиназы, которую Морауицъ, Fuld и Spiro удалось изолировать и изъ крови—при помощи охлажденія пентон-плазмы,

то эти авторы отнесли ее къ разряду нуклеопротеидовъ въ противоположность тромбогену, который не могъ быть добытъ такимъ же способомъ и природа котораго осталась не выясненной.

Такимъ образомъ, Морауицъ послѣ нѣлаго ряда собственныхъ изслѣдованій, а также на основаніи изученія и критической оцѣнки фактовъ, добытыхъ другими авторами, пришелъ къ заключенію, что въ образованіи тромбина, во время свертыванія нормальной крови, принимаютъ участіе слѣдующіе три компонента:

1. Протромбинъ, который находится въ готовомъ видѣ въ циркулирующей плазмѣ и который онъ назвалъ тромбогеномъ.
2. Тромбокиназа, которая поступаетъ въ плазму изъбесудисто въдѣствие распада, главнымъ образомъ, кровяныхъ пластинокъ и въ меньшей степени — лейкоцитовъ (въвиду ихъ большей стойкости).
3. Соли кальция, специфическое участіе которыхъ несомнѣнно, но роль которыхъ не выяснена (можетъ быть амбоцентроръ).

Оставался только непонятнымъ еще одинъ фактъ, отмѣченный Freund'омъ и затѣмъ окончательно установленный Bordet и Gengou, которые показали, что нормальная кровь, будучи собрана въ сосудѣ, покрытый вазелиномъ или парафиномъ, можетъ оставаться жидкой неопредѣленно долгое время, если ее предохранить отъ загрязненія, высыханія и нагреванія. Это обстоятельство нельзя было объяснить отсутствіемъ распада форменныхъ элементовъ, такъ какъ и получавшаяся въ результатѣ отстаиванія или центрифугированія плазма, оставалась долгое время жидкой, но подобно крови тотчасъ свертывалась отъ соприкосновенія съ инородными тѣлами, непокрытыми парафиномъ. Этотъ фактъ, провѣренный и самимъ Морауицъ, заставилъ послѣдняго прийти къ заключенію, что кромѣ трехъ названныхъ компонентовъ, для образованія дѣятельнаго тромбина необходимо еще участіе смачиваемыхъ поверхностей, отсутствіе которыхъ въ кровеносныхъ сосудахъ (по Bordet и Gengou)

быть может и является также одним из условий жидкого состояния циркулирующей крови.

Впрочем, последний вопрос и сам по себе являлся предметом многочисленных дальнейших изысканий, после соответствующих указаний в учении Al. Schmidt'a.

Выше уже упомянуто, что Al. Schmidt, при помощи извлечения водою алкогольного осадка некоторых тканей, добыл особое вещество, которое назвал «цитоглобином» и которое, после прибавления его к крови *in vitro* и *in vivo*, обладало способностью задерживать свертывание последней.

Кроме того и Lillienfeld'y удалось изолировать (0,8% соляной кислотой) из *glandulae thymus* особое белковое основание, названное им *gustone*, которое, как показали и дальнейшие исследования некоторых авторов (Криличевский), обладало несомненной способностью замедлять свертывание крови.

Наконец и Konrad'i, при помощи асептического аутолиза тканей, мог обнаружить в этих последних субстанции замедляющие свертывание.

Однако, ни один из этих авторов, применяя те же методы по отношению к нормальной крови, не был в состоянии констатировать в ней найденных противосвертывающих агентов (за исключением Lillienfeld'a).

Некоторым доказательством в этом отношении мог служить факт, отмеченный еще Al. Schmidt'ом, который показал, что свежая сыворотка, будучи прибавлена к сыворотке, активированной щелочью, значительно ослабляет свертывающую силу последней. Однако, еще более доказательными явились опыты Loeb'a, который установил, что при помощи нормальной сыворотки можно связать значительные количества тканевой тромбоназы. Таким образом, не осталось больше сомнения, что в нормальной сыворотке имеются какая-то противосвертывающая вещества (антитромбины по Moga-witz'u, антикоммулины по Loeb'y), которым, впрочем, и сам Loeb не решился приписать исключительной роли в вопросе о жидком состоянии циркулирующей крови.

Итак, после всего сказанного относительно главнейших пунктов учения Al. Schmidt'a, мы постепенно подошли к учению Moga-witz'a, который после целого ряда собственных опытов и на основании тщательного изучения и критической оценки многочисленных фактов, добытых другими авторами, пришел к следующему заключению:

«В плазме циркулирующей крови находится фибриноген, соли извести, вбродно также тромбоген и небольшое количество тель, представляющих свертыванию — антитромбинов. Форменные элементы, кровяные пластинки и лейкоциты содержат тромбоназу. Благодаря постоянно происходящему распаду форменных элементов в циркулирующей крови, тромбоназа в плазму поступает, вбродно, в небольшом количестве. Это количество либо настолько мало, что находящиеся на лицо антитромбины достаточны по своей силе, чтобы воспрепятствовать действию образующегося тромбина, либо тромбоназа не может соединиться с солями кальция и тромбогеном в тромбин, так как отсутствуют смачивающие посторонния тла».

«Если кровь вытекает из сосудов, то она приходит в соприкосновение со смачиваемыми посторонними тлами, все равно будут-ли это ткани, или другая поверхность. Пронеходит прилипание пластинок и отчасти лейкоцитов. Если раздражение посторонним тлом продолжается долго, то пронеходит отдача большого количества тромбоназы в плазму. Кровь приходит в соприкосновение с разрушенными тканями, с раной, а потому тромбоназа образуется не исключительно из форменных элементов крови: она может пронеходит и из разрушенных клеток тканей, благодаря чему еще скорбе наступает свертывание». Переходящая в плазму тромбоназа активизируется находящаяся в плазме тромбоген только в присутствии солей извести. Этому благоприятствует присутствие посторонних тель, механическая воздйствия и т. д. Образуется фибрин-фермент (resp. тромбин) в таком количестве, что присутствующия на лицо тла, замедляющия свертывание, являются уже недостаточными по своему количеству, чтобы прекратить действие фибрин-фермента. При нормальном свертывании

только часть тромбогена переходить в тромбинъ. Образованный, такимъ образомъ, ферментъ начинаетъ дѣйствовать на фибриногенъ; причемъ правдоподобно, что сначала образуется жидкій промежуточный, а затѣмъ плотный фибринъ. Еще во время продукціи фермента появляются первые признаки свертыванія. Но тогда быстро прекращается образование фермента либо потому, что запасъ тромбוכиназы исчерпанъ, либо потому, что факторы, препятствующие свертыванію, опять пересиливаютъ. Большой запасъ тромбина, образующійся при свертываніи, очень скоро исчезаетъ опять и остается только незначительное его количество.

Часть фермента, приставшая плотно къ образовавшемуся свертку, удаляется съ нимъ, а большая часть переходитъ въ недѣятельную модификацію фибринъ-фермента — въ метатромбинъ. Кровяная сыворотка, такимъ образомъ, содержитъ въ себѣ дѣятельный тромбинъ въ незначительномъ количествѣ, тромбогенъ — въ большомъ количествѣ, и кромѣ того — большой запасъ метатромбина. Въ сывороткѣ, вѣроятно, находятся еще тѣльца, замедляющія свертываніе, и тромбוכиназа, которая, очевидно, держится въ равновѣсіи.

Наряду съ этимъ ученіемъ, которое явилось дальнѣйшимъ развитіемъ взглядовъ Al. Schmid'a и принято теперь большинствомъ современныхъ авторовъ, необходимо еще остановиться на ученіи Nolf'a, которое явилось развитіемъ теоріи Wooddridge, опубликованной имъ еще въ 1884 г.

Wooddridge, на основаніи своихъ опытовъ, пришелъ къ заключенію, что нормальная плазма крови содержитъ всѣ необходимые для свертыванія элементы, а лейкоциты, если и вмѣшиваются въ этотъ процессъ, то только въ качествѣ вспомогательныхъ агентовъ. Онъ полагалъ, что въ плазмѣ имѣются два фибриногена А и В, которые при нѣкоторыхъ условіяхъ соединяются между собою и образуютъ фибринъ, причемъ возбuditелемъ свертыванія является А — фибриногенъ, который можно получить экстрагированіемъ тканей растворомъ хлористаго натрія, а свертывается В — фибриногенъ, который имѣется въ плазмѣ. Сторонникомъ этой теоріи явился впоследствии Wright, который высказалъ предположеніе, что фибринъ-ферментъ представляеть известковое соединеніе кль-

точного фибриногена; подтвержденіемъ ея послужило отчасти указаніе Bordet и Gengou и отчасти самого Nolf'a, который могъ путемъ центрофугированія крови, заключенной въ перевязанной вѣтѣ, получить плазму, лишенную всякихъ ферментныхъ элементовъ, но прекрасно свертывающуюся при соприкосновеніи съ инородными тѣлами. Такъ какъ изъ этихъ послѣднихъ наилучшимъ свертывающимъ дѣйствіемъ обладали мелко-истолченные индифферентные порошки (стекло) и коллоидные растворы, то къ этой же категоріи Nolf отнесъ и большинство тканевыхъ экстрактовъ, вліяніе которыхъ на плазму ничѣмъ не отличалось отъ первыхъ.

Изучая далѣе свойства нормальной жидкой плазмы, лишенной ферментныхъ элементовъ, Nolf равно какъ и Wooddridge не могли въ ней найти и слѣдовъ тромбина, который тѣмъ не менѣе всегда появлялся въ моментъ образованія фибрина, на основаніи чего оба эти автора пришли къ заключенію, что тромбинъ не есть причина свертыванія крови, а только — продуктъ его.

При дальнѣйшихъ своихъ изысканіяхъ Nolf пришелъ къ заключенію, что въ нормальной плазмѣ имѣются три слѣдующіе агента:

1. Фибриногенъ Al. Smid't'a и Hammarsten'a.
2. Тромбогенъ Morawitz'a.
3. Тромбозимъ — особенное оригинальное вещество.

Такъ какъ далѣе удалось доказать, что послѣ свертыванія исчезаютъ фибриногенъ и тромбозимъ, вмѣсто которыхъ получаются фибринъ и тромбинъ, то Nolf предложилъ слѣдующую формулу для свертыванія плазмы:

Фибриногенъ + тромбогенъ + тромбозимъ = фибринъ + тромбинъ.

На основаніи же того факта, что растворы фибрина обладаютъ всѣми свойствами тромбина и являются самыми активными изъ всѣхъ модификацій послѣдняго, Nolf вывелъ заключеніе, что тромбинъ есть часть фибрина, оставшаяся растворенной въ сывороткѣ, причемъ отмѣтилъ 2 слѣдующихъ способа его дѣйствія:

1. Если тромбинъ прибавляется къ раствору чистаго фи-

бриногена, лишенаго извести, то происходит прямое соединеніе этихъ агентовъ и получается фибринъ.

2. Если тромбинъ прибавляется къ нормальной плазмѣ, содержащей все необходимое для свертыванія, то онъ является механическимъ агентомъ, способствующимъ соединенію названныхъ веществъ. Этотъ процессъ Nolf назвалъ тромбопластическимъ.

Относительно происхожденія каждаго изъ названныхъ элементовъ Nolf доказалъ, что источникомъ тромбогена, равно какъ и фибриногена, является печень, тогда какъ тромбозимъ содержится только въ лейкоцитахъ, кровяныхъ пластинкахъ и клеткахъ эндотелія сосудовъ, но совершенно отсутствовать въ другихъ тканяхъ. Жидкое состояніе циркулирующей плазмы Nolf объяснилъ содержаніемъ въ ней антитромбиновъ и, исходя изъ своихъ опытовъ надъ пентонизированными животными, также установилъ связь этихъ веществъ съ функцией печени.

Такимъ образомъ, по мнѣнію Nolf'a, процессъ свертыванія нормальной крови долженъ быть представленъ въ слѣдующемъ видѣ:

Въ циркулирующей плазмѣ имѣются тромбогенъ, фибриногенъ, тромбозимъ и антитромбины, причемъ послѣдніе обуславливаютъ жидкое ея состояніе; при выхождѣ крови изъ сосудовъ дѣйствіе антитромбиновъ пересиливается образованіемъ новыхъ тромбозимовъ изъ лейкоцитовъ и пластинокъ, причемъ сюда прибавляется, такъ называемое, тромбопластическое дѣйствіе инородныхъ поверхностей. Начинается свертываніе, освобождается тромбинъ, который дѣйствуетъ также чисто механически (тромбопластически). Получающаяся сѣть фибрина еще больше разрушаетъ лейкоцитовъ, освобождается больше тромбозима, исчезаетъ антитромбинъ, свертываніе ускоряется и процессъ, такимъ образомъ, очень напоминаетъ калталитическій.

Эта теорія, отрицающая ферментативныя свойства тромбина и объясняющая сложный процессъ чисто химическимъ соединеніемъ и выдѣленіемъ продуктовъ свертыванія, отличается отъ теоріи Moga witz'a еще и своимъ взглядомъ на лейкоциты, кровяныя пластинки и эндотелій сосудовъ, какъ

на исключительныхъ носителей специфическаго тромбозима, тогда какъ другія клетки тканей (по этой теоріи) содержатъ лишь особая тромбопластическаго вещества, дѣйствіе которыхъ ничѣмъ не отличается отъ мелко истолченаго стекла.

Чтобы показать, насколько въ этомъ отношеніи теорія Nolf'a отличается отъ взглядовъ большинства другихъ авторовъ, мнѣ остается еще остановиться на главнѣйшихъ фактахъ, установленныхъ до Nolf'a относительно свертывающихъ веществъ тканей.

Еще въ 1845 году Buchanan показалъ, что прибиленіе къ крови соковъ различныхъ тканей можетъ сильно ускорить ея свертываніе. Вслѣдъ за тѣмъ Naunyn установилъ возможность полученія внутрисосудистыхъ тромбовъ путемъ введенія въ кровообращеніе продуктовъ разрушенія (замораживаніемъ и оттаиваніемъ) крови и различныхъ тканей, причемъ наряду съ тромбами отмѣтилъ наличность въ сосудахъ порибавшихъ животныхъ небольшого количества жидкой крови. Въ 1883 году Foà и Pellacani, извлекая водою измельченные свѣжіе органы животныхъ добыли особые вещества, которые, при введеніи въ кровь другого животнаго, обуславливали смерть послѣдняго, вследствие обширныхъ тромбозовъ сосудовъ. Установивъ разрушаемость этихъ веществъ при 60°C, названные авторы отнесли ихъ къ разряду ферментовъ и показали, что различные органы содержатъ различное ихъ количество, при чемъ самымъ слабымъ по дѣйствию является мозгъ, за которымъ по порядку слѣдуютъ: надпочечники, яички, почки, различныя железы, печень. Кромѣ того, они также отмѣтили, что наряду съ тромбами въ сосудахъ остается жидкая темная кровь, потерявшая способность свертываться.

Сравнительную оптику свертывающей силы различныхъ органовъ по отношенію къ нормальной крови предпринялъ недавно и Arthus, поступившій слѣдующимъ образомъ: послѣ обезкровливанія собаки, онъ промывалъ ея сосуда 1% хлористымъ натріемъ до обезличиванія вытекавшей жидкости и вынулъ главнѣйшіе внутренніе органы, измельчалъ ихъ въ ступкѣ, обдывалъ 1% NaCl, и въ послѣднемъ настаивалъ 24 часа; послѣ этого онъ отфильтровывалъ настои и получалъ экстракты, прибавленіе которыхъ въ одинаковыхъ коли-

чествахъ къ нормальной крови вліяло слѣдующимъ образомъ на свертываемость послѣдней:

5 сс. NaCl + 10 сс. норм. крови	свертыв. въ	2'7"
» экстр. печени	»	1'5"
» » мускул.	»	1'10"
» » селезенки	»	0'45"
» » почки	»	0'50"
» » gl. thyreoid.	»	1'00"
» » кишечника	»	0'45"
» » сердца	»	0'50"

Прибавляя тѣ же экстракты, даже въ соединеніи съ хлористымъ кальціемъ (3^o/₁₀₀), къ фтористой плазмѣ, Arthus не могъ получить свертываніе послѣдней, на основаніи чего пришелъ къ заключенію, что ткани не содержатъ ни профермента, ни фермента.

Этимъ же вопросомъ еще въ 1883 году занимался Rauschenbach, приходившій къ заключенію, что всякая протоплазма содержитъ такъ называемый «протозимъ», который является проферментомъ, такъ какъ не въ состояніи свернуть фибриногенныхъ жидкостей и пріобрѣтаетъ эту способность лишь подъ вліяніемъ плазмы крови.

Съ этимъ взглядомъ вначалѣ согласился и Al. Schmidt, но затѣмъ долженъ былъ отказаться отъ своего мнѣнія, такъ какъ установилъ, что тканевыя вещества совершенно не похожи на фибринъ-ферментъ (по отношенію къ t°) и въ противоположность послѣднему могутъ быть добыты при помощи экстрагирования крѣпкимъ алкоголемъ. Такъ какъ дальнѣйшіе опыты показали, что эти вещества не въ состояніи свернуть чистыхъ растворовъ фибриногена, но обладаютъ замѣчательной способностью повышать свертывающую силу нормальной сыворотки въ 20—30 разъ, Al. Schmidt назвалъ ихъ «эмпластическими» и приписалъ имъ роль активаторовъ протромбина.

Подобно Al. Schmidt'у и многіе другіе изслѣдователи, пытавшіеся выяснитъ природу тканевыхъ веществъ, пришли къ самымъ противоположнымъ результатамъ:

Такъ, Arthus, установивъ отсутствіе въ тканяхъ какъ

протромбина, такъ и тромбина, показать, что тканевые экстракты, не вызывая свертыванія фтористой плазмы, прекрасно свертываютъ фтористую кровь. Такъ какъ ему далѣе не удалось установить при этомъ разрушенія форменныхъ элементовъ, то онъ пришелъ къ заключенію, что ткани содержатъ особыя вещества, побуждающіе лейкоциты къ отдачѣ протромбина. Pechelharing, исходя изъ того факта, что нуклеопротенды, добытые изъ различныхъ тканей, въ соединеніи съ солями кальция вызываютъ свертываніе фибриногена, пришелъ къ заключенію, что ткани содержатъ проферментъ, и отнесъ его къ разряду нуклеопротендовъ, но считалъ его неидентичнымъ съ проферментомъ (различное отношеніе къ высокой t°). Delezenne, послѣ изученія свойствъ крови у птицъ, также считалъ доказанной ферментативную натуру дѣятельныхъ веществъ тканевыхъ экстрактовъ, такъ какъ установилъ, что плазма крови (птицы), собранная послѣ тщательнаго центрофугирования послѣдней, можетъ оставаться жидкой въ теченіе очень долгаго времени и тотчасъ свертывается послѣ прибавленія сока тканей. Wright, ставъ на точку зрѣнія Wooldridge, пришелъ къ заключенію, что ткани содержатъ особый фибриногенъ, который тѣмъ не менѣе съ солями кальция даетъ фибринъ-ферментъ. Loeb, ссылаясь на опыты Fuld'a, который показалъ, что ткани ускоряютъ свертываніе гусиной плазмы пропорціонально корню квадратному изъ количества прибавленнаго экстракта, пришелъ также къ заключенію, что ткани содержатъ фибринъ-ферментъ, но не вполне идентичный съ плазматическимъ и назвалъ его коагулиномъ. Въ противоположность этому Lilienfeld выделилъ, при помощи 0,8% соляной кислоты, изъ нуклеопротенда glandulae thymus особое вещество, которое назвалъ лейкоцукленномъ, и ему приписалъ исключительную роль въ дѣлѣ свертыванія фибриногена. Наконецъ, Morawitz, Fuld и Spiro совершенно исключили въ водныхъ тканевыхъ экстрактахъ наличность какъ протромбина, такъ и тромбина, ибо не могли получить свертыванія чистаго фибриногена, даже послѣ прибавленія солей кальция. Но такъ какъ тѣ же экстракты прекрасно вызвали пептонную и гирудиную плазму, такъ какъ они рѣзко повышали свертывающую силу

нормальной сыворотки по отношению к фибриногеным жидкостям, Morawitz, Fuld и Spiro отнесли дѣятельныя вещества тканей къ разряду активнѣющихъ протромбинъ и Morawitz назвалъ ихъ тканевыми тромбозинами, а Fuld — тканевыми цитозамами.

Такимъ образомъ, большинство изъ приведенныхъ авторовъ объяснило свертывающее дѣйствіе тканевыхъ экстрактовъ участіемъ ихъ въ образованіи активнаго тромбина, тогда какъ Nolf только въ лейкоцитахъ, кровяныхъ пластинкахъ и эндотелии сосудовъ нашелъ свои тромбозины и, отрицая ферментативную натуру тромбина, остальнымъ тканямъ приписалъ тромбобластическую роль.

Наряду со свертывающимъ дѣйствіемъ тканевыхъ экстрактовъ, которое всѣ названные авторы окончательно установили по отношению къ нормальной крови (in vitro и in vivo), тѣ же авторы подтвердили и наблюденія прежнихъ изслѣдователей относительно противоположнаго эффекта, получавшагося при введеніи этихъ экстрактовъ прямо въ кругъ кровообращенія. Выпрыскивая въ вены животныхъ какъ цѣльныя клѣтки и ихъ распадъ (Rauschenbach), такъ, равнымъ образомъ, и различныя экстракты тканей (Woodridge), эти изслѣдователи всегда могли отмѣтить, что вслѣдъ за быстро проходившимъ повышеніемъ свертываемости циркулирующей крови, наступало рѣзкое ея пониженіе, причемъ, наряду съ тромбами въ сосудахъ погибавшихъ животныхъ оставалась жидкая почти несвертывающаяся венозная кровь.

Для выясненія причинъ этого интереснаго явленія Lilienfeld — одинъ изъ первыхъ въ 1895 году предпринялъ цѣлый рядъ изслѣдованій на собакахъ и кроликахъ, причемъ свои экстракты онъ получалъ изъ glandulae thymus, лимфатическихъ железъ, эпителия кишечника, сперматозоидовъ и лимфоцитовъ. Измельчая указанныя ткани, высушивая названныя клѣтки, Lilienfeld настаивалъ ихъ 24 часа водою, послѣ чего получалъ экстракты, изъ которыхъ при помощи повторнаго осажденія слабой уксусной кислотой и послѣдующаго растворенія промытаго осадка въ слабыхъ щелочахъ, получалъ особое вещество, названное имъ «нуклеогистономъ».

При выпрыскиваніи 50%-наго раствора этого послѣдняго въ

шейную вену собаки Lilienfeld, подобно всѣмъ другимъ авторамъ, получалъ быструю смерть животнаго при явленияхъ асфиксии и, тотчасъ дѣлая вскрытіе, наряду съ тромбами, находилъ въ сосудахъ жидкую несвертывающуюся кровь. Изслѣдуя послѣднюю, онъ установилъ ея несвертываемость подъ влияніемъ фибринъ-фермента, прибавляя же in vitro нуклеогистонъ къ различнымъ жидкостямъ — первый отмѣтилъ его два совершенно противоположныхъ свойства по отношенію къ свертыванію фибриногена и жидкой фильтрованной плазмы. Этотъ фактъ далъ ему право предположить въ нуклеогистонѣ наличность двухъ несвязанныхъ веществъ, обладающихъ различными свойствами и въ дальнѣйшихъ своихъ изслѣдованіяхъ онъ подтвердилъ сдѣланное предположеніе, разложивъ нуклеогистонъ при помощи 0,8% солиной кислоты на «лейкокукленъ» и «гистонъ». Lilienfeld установилъ за лейкокукленомъ несомнѣнную способность ускорять свертываніе крови in vitro и in vivo и доказалъ совершенно противоположное для гистона. Прибавляя лейкокукленъ къ растворамъ чистаго фибриногена, онъ не могъ получить свертыванія послѣдняго, но при этомъ показалъ, что фибриногенъ подъ влияніемъ лейкокуклена расщепляется на два вещества, изъ которыхъ одно, названное имъ тромбозимомъ, выпадаетъ въ видѣ осадка, и, будучи вновь растворено въ слабыхъ щелочахъ, прекрасно свертывается подъ влияніемъ только солей кальция. Гистонъ, какъ показали дальнѣйшія изслѣдованія, являясь органическимъ основаніемъ, сильно замедляетъ свертываніе крови in vivo и in vitro и обладаетъ замѣцательной способностью предохранять лейкоциты отъ распада. На основаніи этихъ данныхъ Lilienfeld представилъ себѣ механизмъ свертыванія крови и, въ частности, дѣйствіе тканевыхъ экстрактовъ въ слѣдующемъ видѣ:

При соприкосновеніи выпущенной крови съ шнородными поверхностями происходитъ обильный распадъ лейкоцитовъ, причемъ выделяющіяся нуклеиновая вещества растворяются въ щелочной плазмѣ и встрѣчаютъ фибриногенъ; тогда подъ влияніемъ лейкокуклена фибриногенъ плазмы отщепляетъ тромбозимъ, который съ солями кальция даетъ фибринъ, а остающійся свободнымъ гистонъ является продуктомъ замед-

БІБЛІОТЕКА
Харьківського Мѣдич. Інст.
№

люющим свертывание остальной крови; при вырскивании вены тканевых экстрактов, богатых нуклеиновыми веществами, наступающая измененная крови происходит на счет введенных продуктов (лейконуклеин, гистон), тогда как при вырскивании других экстрактов, источником этих продуктов являются разрушающиеся бѣлыя кровяныя тѣльца.

Эта теория, прекрасно объяснявшая процесс свертывания нормальной крови, объяснявшая причины наличности в сосудах тромбов наряду съ жидкою кровью, не могла тѣмъ не менѣе объяснить тѣхъ случаевъ, когда, послѣ введения въ вены экстрактовъ, животное продолжало жить и взятыя отъ него пробы крови оказались потерявшими способность хорошо свертываться.

Разрѣшеніе этого вопроса было предпринято двумя годами позже—Delezenne, который для этой цѣли воспользовался экстрактами изъ мускуловъ, главнымъ образомъ, низшихъ животныхъ и, установивъ полную аналогію ихъ дѣйствія съ последнимъ, прежде всего, онъ подтвердилъ наблюденія въ всѣхъ остальныхъ исследователей, что послѣ вырскивания вены животного, какъ пентона, такъ и различныхъ тканевыхъ экстрактовъ наступаетъ въ циркулирующей крови рѣзкое уменьшеніе количества бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ и, на основаніи своихъ дальнѣйшихъ исследований, пришелъ къ заключенію, что при этомъ наступаетъ несомнѣнный распадъ лейкоцитовъ (очень спорный вопросъ, вызвавшій громадную литературу—см. дисс. И. И. Манухина).

Исключая затѣмъ изъ круга кровообращенія печень, Delezenne установилъ, что послѣдующее введеніе вены животного названныхъ веществъ не сопровождается улучшеніемъ свертываемости крови; поступающій же сѣкъ пентона (resp. тканевыхъ экстрактовъ) съ дефибрированной кровью, показать, что только при этой комбинаціи вытекавшая изъ нея жидкость обладала способностью понижать свертываемость нормальной крови. На основаніи этихъ фактовъ, а также на основаніи данныхъ опытовъ Lilienfeld'a, Delezenne

представилъ себѣ механизмъ дѣйствія тканевыхъ экстрактовъ (resp. пентона) въ слѣдующемъ видѣ:

При вырскивании названныхъ веществъ въ циркулирующую кровь происходитъ распадъ лейкоцитовъ и выделяется нуклеогистонъ, который проходя черезъ печень распадается на свои составныя части, причемъ ускоряющіе свертываніе агенты задерживаются печенью, а замедляющіе—проходятъ насквозь безъ измененія и обуславливаютъ плохую свертываемость циркулирующей крови.

Съ заключеніемъ Delezenne относительно важной роли печени въ дѣлѣ выработки противосвертывающихъ веществъ согласилось и большинство позднѣйшихъ исследователей (Loeb, Nolf). Что же касается его мнѣнія относительно пассивнаго ея участія въ этомъ процессѣ и идентичности явленій, наступающихъ послѣ введения въ кровь пентона и тканевыхъ экстрактовъ, то въ этомъ отношеніи взгляды различныхъ авторовъ оказались далеко не согласными. Такъ Morawitz прежде всего считаетъ невыясненнымъ вопросъ, поступаютъ ли противосвертывающія вещества въ организмъ вмѣстѣ съ вводимыми тканевыми тромбокиназами, или органы такъ или иначе вырабатываютъ новыя. Въ противоположность мнѣнію Pekelharing'a и Wright'a которые придерживаются взглядовъ Delezenne, Morawitz считаетъ киназо-плазму неидентичной съ пентоно-плазмой и въ доказательство ссылается на опыты Boggs'a, который показалъ, что киназо-плазма очень плохо свертывается отъ прибавленія тканевыхъ экстрактовъ и очень быстро—отъ прибавленія пентоно-плазмы.

Наконецъ, онъ считаетъ невыясненной и роль различныхъ органовъ въ дѣлѣ сохраненія жидкаго состоянія циркулирующей крови и не сомнѣвался въ наличности въ ней противосвертывающихъ веществъ, отъ которыхъ данъ определенное заключеніе, есть ли это «антитромбины» или «антитромбокиназы».

Заканчивая этимъ свой обзоръ главнѣйшей литературы по вопросу о свертываніи нормальной крови, я долженъ еще остановиться на «гирудинѣ»—веществѣ, которое съ давнихъ поръ и само по себѣ являлось объектомъ многихъ

исследований, а кроме того послужило ценным реагентом для выяснения некоторых сторон интересующего нас вопроса.

«Гирудинъ», названный такъ Jacoby и Franz'емъ, по исследованиямъ Ray-Lankester'a, находится въ эпителии, выступающемъ оботокъ и глоточную полость медицинской пиявки и въ настоящее время получается въ сухой видъ по методу Franz'a изъ воднаго экстракта, консервированныхъ въ алкоголь и стертыхъ въ порошокъ головокъ названныхъ пиявокъ.

Въ продажѣ онъ имѣется въ видѣ сухихъ блестящихъ коричневатого-сѣраго цвѣта чешуекъ, приготовленныхъ фабричнымъ путемъ фирмой Sachse и K^o подъ названіемъ «Hirudin Jakoby» и развѣшенъ въ стеклянныхъ запаянныхъ трубочкахъ по 0,1, 0,02, 0,01 grm.

По химической натурѣ гирудинъ относится некоторыми исследователями къ разряду вторичныхъ альбуминовъ (Deuteroalbumose), хорошо растворяется въ водѣ, трудно диализируется, значительно повреждается при продолжительномъ нагреваніи до 100° C. и постепенно теряетъ свою силу, если остается въ растворѣ на свѣту при комнатной температурѣ (Loeb). По указаніямъ фирмы, гирудинъ будучи прибавленъ in vitro въ количествѣ 1,0 grm. къ 7,5 с. с. нормальной крови, совершенно уничтожаетъ ея свертываемость, съ чѣмъ, приблизительно согласны и цифры, данныя некоторыми исследователями (Zeller — 0,8 grm. на 5 сс. крови, Baum — 1,0 grm. на 5 сс. крови), хотя многие изъ нихъ неоднократно могли убедиться въ большомъ неспособствѣ силы продажныхъ препаратовъ. Это послѣднее особенно рѣзко замѣтно при введеніи гирудина въ циркулирующую кровь животныхъ, причемъ для примѣра можно указать на цифры Baum'a: впрыскивая въ вены кроликамъ каждый разъ 0,4%-ный растворъ гирудина въ 0,8% NaCl съ расчетомъ 1 сс. на 200 gr. вѣса животного, онъ получилъ у отдѣльныхъ кроликовъ (47) колоссальную разницу во времени свертыванія выпущенной (черезъ одинаковые промежутки времени) крови, достигавшую 21 часа и больше (3 ч. 3 м. — 24 часа). Такъ какъ въ опытахъ Baum'a не имѣется ука-

заний на разницу въ свертываніи крови у отдѣльныхъ животныхъ при примѣненіи одного и того же препарата, то нельзя сдѣлать вывода, играетъ ли какую нибудь роль индивидуальность каждаго, но, повидимому, отрицать этого также нельзя, принимая во вниманіе тѣ же цифры.

При введеніи гирудина въ кругъ кровообращенія степень получающагося пониженія свертываемости крови зависитъ также и отъ дозы введеннаго препарата, прекраснымъ доказательствомъ чего могутъ служить тщательные опыты Rimann и Wolf'a; работая на большомъ количествѣ кроликовъ, эти авторы установили, что послѣ впрыскиванія такъ называемой нормальной дозы гирудина (0,02 grm. сух. гир. на 1 kilo вѣса по Kaposi), свертываніе крови исследовавшаеся прямо въ венахъ животнаго (при сопркосновеніи съ однороднымъ тѣломъ) начинается приблизительно черезъ 4 часа; послѣ впрыскиванія $\frac{1}{2}$ -нормальной — черезъ $1\frac{1}{2}$ часа, впрыскиваніе $\frac{1}{3}$ нормальной — не оказываетъ замѣтнаго задерживающаго коагуляцію дѣйствія и наступаетъ, также какъ и у контрольнаго животнаго черезъ 1 часъ. Такимъ образомъ этими изслѣдованіями выясненъ отчасти и другой важный вопросъ, т. е. сколько времени остается въ организмѣ эффектъ дѣйствія гирудина, но въ этомъ отношеніи мнѣнія другихъ авторовъ не согласны между собою и тогда какъ одни изъ нихъ и черезъ 4 часа находили почти несвертывающуюся кровь (Bodong) — другие уже черезъ полчаса отмѣчали почти полное возвращеніе къ нормѣ (Kaposi). Причиной такихъ различныхъ результатовъ конечно прежде всего является доза введеннаго препарата (оп. Rimann и Wolf), сила его (оп. Baum'a) и, можетъ быть, индивидуальность животнаго, но несомнѣнно, что сюда же надо отнести и энергію, съ которой организмъ освобождается отъ чуждаго ему элемента. Это послѣднее, по указанію большинства исследователей, происходитъ черезъ почки, но количество найденныхъ въ мочѣ (послѣ гирудинизаціи) задерживающихъ свертываніе веществъ такъ мало, что Zeller высказываетъ предположеніе объ участіи и другихъ органовъ, роль которыхъ, можетъ быть, состоитъ въ выработкѣ противоположныхъ веществъ. Впрочемъ послѣдній вопросъ остается невыясненнымъ и до сего времени и

тогда как несколько исследователей находили выработку своего рода иммунитета по отношению к гирудину (Conte-jean), другие не могли добиться невосприимчивости и тот же Zeller не видел обратной реакции в смысле последующего повышения свертываемости крови у того же животного.

Что касается механизма действия гирудина на кровь, то и в этом отношении результаты опытов различных авторов приводили их к различным заключениям: одни объясняли все дело действием гирудина на форменные элементы в смысле прекращения способности последних отдавать в плазму необходимые для свертывания элементы (Pekelharing), другие видели причину в связывании гирудином солей кальция (Кузнецов, Криличевский), третьи полагали, что гирудин изменяет фибриноген.

Лишь новейшие наблюдения Morawitz'a, Fuld и Spiro, Словцова, Подобанского, Ренарда привели их к согласному заключению, что объектом действия гирудина является тромбин.

Первые указания в этом отношении были получены Morawitz'ем, который заметил, что гирудин обладает способностью прекращать свертывающее действие нормальной сыворотки в совершенно правильном количественном отношении: чем больше взято сыворотки, тем больше требовалось гирудина, чтобы нейтрализовать указанное действие первой. Больше тщательно опыты были поставлены Подобанским, который работал с чистыми компонентами свертывания плазмы, и комбинируя их в различных соотношениях, показал, что свертываемость фибриногена, замедленная прибавлением одного и того же количества гирудина, совершенно правильно возрастает по мере прибавки увеличивающихся доз тромбина и не зависит от изменения количества солей кальция.

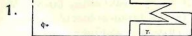
Однако Подобанскому удалось заметить и другое явление: уравнив количество фибриногена, фибрин-фермента, солей кальция и гирудина в 5-ти пробирках и прибавляя возрастающие количества эмульсии из белых кровяных шариков, он наблюдал соответствующее (почти пропорцио-

нальное) ускорение свертывания. Первый опыт дал ему право сделать вывод, что гирудин связывает определенное количество тромбина, второй опыт привел его к заключению, что в белых кровяных шариках находится по всей вероятности фибрин-фермент (тромбин). Таким образом Подобанский, после целого ряда исследований, согласился с первым учением Al. Schmidt'a, полагавшего тогда, что лейкоциты являются носителями готового фибрин-фермента. Аналогичные опыты Morawitz'a, Fuld и Spiro, поставленные над гирудиновой кровью и плазмой для изучения свойств тканевых тромбкиназ, также показали, что последние очень резко ускоряют свертывание первых, но только в том случае, если количество прибавленного гирудина не превышает известных максимальных доз; в противном же случае, как показали и опыты Loeb'a, свертывание крови и плазмы не наступает, несмотря даже на большие дозы прибавляемой тромбкиназы, тогда как сыворотка действует всегда и тем сильнее, чем больше ее примешать. По данным того же Loeb'a смесь фибриногена и гирудина не свертывается под влиянием тканевых тромбкиназ (разница с опытами Подобанского), но прекрасно свертывается от прибавки сыворотки, хотя примесь тромбкиназы и солей Са к сыворотке не улучшает ее свертывающего свойства.

Все эти данные позволили большинству из названных авторов прийти к заключению, что объектом действия гирудина является тромбин, связывая который гирудин и обуславливает жидкое состояние как цельной крови, так и ее плазмы.

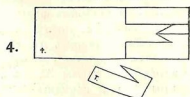
В заключение этой главы я привожу диаграммы, занимающую мною из работы Schwarza и Ottenberg'a, которые в нескольких рисунках очень удачно представили весь процесс свертывания нормальной крови, придерживаясь точки зрения теории Morawitz'a:

Отношение тромбогена к фибриногену.



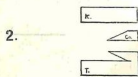
Ф. — Фибриноген.
Т. — Тромбогенъ.

Процесс свертывания и освобождения тромбогена.



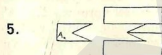
Ф. — Фибриногенъ.
Т. — Тромбогенъ.

Компоненты тромбина.



К. — киназа; Са — кальцій;
Т. — Тромбогенъ.

Нейтрализация тромбина; освобождение жидкого состояния циркулирующей крови.



А. Антиромбинъ.

3.



Готовый тромбинъ
(фибринъ-ферментъ).

6.



Нейтрализованный тромбинъ.

ГЛАВА IV.

Новѣйшія данныя по вопросу объ измѣненіяхъ крови при гемофилии и современныя способы леченія ея проявленій.

Вопросъ объ измѣненіяхъ крови при гемофилии затронуть почти каждымъ авторомъ, измѣшившим поводъ писать объ этомъ заболѣваніи. Тѣмъ не менѣе и до послѣдняго времени результаты многочисленныхъ изслѣдованій въ этомъ направленіи были далеко несогласны между собою, и Litten, монографія котораго относится къ 1903 году, разбирая названный вопросъ, говоритъ слѣдующее:

«Изслѣдованія крови гемофиликовъ въ микроскопическомъ и въ химическомъ отношеніяхъ давали до сихъ поръ въ большинствѣ случаевъ нормальные результаты. Нельзя было объяснить гемофилію ни процентнымъ содержаніемъ соли въ крови, ни количествомъ образателей фибрина, ни соотношеніемъ въ крови гемоглобина. Единственнымъ объясненіемъ гемофилии оставалась свертываемость крови, которая однако являлась предметомъ многочисленныхъ преній и тогда какъ одни (Grandidier, Lossen) говорили объ уменьшеніи ея, другіе—(Hoffman) утверждали, что это наступаетъ лишь въ дальнѣйшихъ стадіяхъ, когда уже были большія потери крови, третьи—наоборотъ, приходили къ заключенію, что по мѣрѣ длительныхъ кровотеченій наступаетъ ускореніе свертываемости крови (Grawitz) причемъ остатки ея, вытекающіе при смертельныхъ кровотеченіяхъ, часто свертываются почти моментально».

Собственныя изслѣдованія Litten'a, касавшіяся исключительно морфологическаго состава крови гемофиликовъ, также не дали чего-нибудь характернаго въ этомъ направле-

ни: в нескольких его случаях число красных и белых шариков было нормально, число кровяных пластинок было как будто увеличено; в 2-х других случаях, сопровождавшихся сильной анемией, в крови можно было найти только симптомы последней и ничего больше: отсутствие мотных столбиков, уменьшение гемоглобина, макроциты, микроциты, пойкилоциты, некоторое увеличение числа кровяных пластинок и полное отсутствие сколько-нибудь выраженного лейкоцитоза.

Принимая во внимание результаты этих исследований, а также имея в виду противоречивые данные других исследователей, Litten говорит дальше: «все гипотезы происхождения гемофилии от ненормального состава крови лишены всякого научного основания; настоящие причины этого заболевания нам до сих пор совершенно неизвестны и даже предположения насчет недостаточной свертываемости крови и незормального строения стенок сосудов лишены прочного основания».

Между тем, уже в 1896 году Wright, установив при помощи своего оригинального метода предельных колебаний свертываемости крови у нормального человека ($2\frac{1}{2}$ — $4'$ при 18°C), предпринял целый ряд исследований ее у гемофиликов и во всех 4-х наблюдавшихся им случаях типичной наследственной кровоточности, отыскал следующие отклонения от нормы: $5\frac{1}{4}'$, $9\frac{1}{4}'$, $29'$, $8'$ (при 18°C). Кроме того, установив при помощи другого своего оригинального метода (титрование растворами щавелево-кальевых солей) зависимость свертываемости крови от количества растворенных в ней солей кальция, он предпринял ряд обратных исследований на 2-х первых гемофиликах и давая им ежедневно 2 раза по 2 грамма хлористого кальция, мог наблюдать резкое изменение свертываемости крови в сторону удлинения ($25'$ вместо $5\frac{1}{4}'$, $13\frac{1}{2}'$ вместо $25'$, $6\frac{1}{4}'$ вместо $14'$ —постепенное удлинение у 1-го гемофилика).

Наконец, изучая морфологический состав крови, он «всегда» находил недостаток в ней многоядерных белых кровяных шариков и рассуждая чисто логически, пришел к заключению, что это может служить причиной уменьшения

в циркулирующей крови количества нуклеоальбуминов. Поступая обратно, т. е. прибавляя добытые им из glandulae thymus, testiculorum, слизистой оболочки желудка,—нуклеоальбумины к жидкой крови гемофиликов, он наблюдал быстрое и очень энергичное свертывание последней (на рану) и таким образом отчасти подтвердил сделанное им предположение.

Таким образом Wright нашел, что свертываемость крови у наследственных гемофиликов резко понижена по сравнению с нормой, что введение внутрь солей Са может значительно исправить этот дефект, что в крови по всей вероятности мало нуклеоальбуминов, которые энергично ее свертывают, будучи прибавлены экстрасосударно.

Эти данные, относящиеся, как сказано, к 1896 году, позволяют думать, что Wright'y—первому принадлежит мысль найти разгадку кровоточности в разложении процесса свертывания крови гемофиликов на его составные части.

Впрочем в этом отношении некоторые указания уже были сделаны и Al. Schmidt'ом с тою только разницей, что последний не нашел измененной свертываемости крови у гемофилика по сравнению с нормой, но также мог отметить ускорение ее под влиянием прибавки своих зиннастических субстанций (с $4\frac{1}{2}'$ до $10''$).

Спустя 5 лет после Wright'a—наш соотечественник—доктор Завьялов предпринял тщательное исследование крови гемофилика, (описанное отчасти Магтейфельм) и получил значительно раньше других авторов совершенно определенные результаты, которые тем не менее остались почти незамеченными в иностранной литературе.

Подобно Wright'y, Завьялов прежде всего отметил плохую свертываемость крови гемофилика, едва окончившуюся через $1\frac{1}{2}$ часа в пробирке, и, прибавляя ее вместе с нормальной сывороткой к жидкости hydrocele, показал, что последняя оставалась жидкой после этого втечения 24-х часов, тогда как в контрольной пробирке, где к ней была прибавлена та же сыворотка, но без крови гемофилика, свернулась уже через 2 часа. Эти 2 факта позволили За-

вьялову сдѣлать предположеніе о наличности въ крови гемофилика противосвертывающихъ веществъ. Чтобы проверить указанія другихъ изслѣдователей относительно измѣненій въ количественномъ составѣ крови гемофилика, Завьяловъ кромѣ того произвелъ тщательный химическій анализъ ея и далъ слѣдующія цифры, которая сравнилъ съ соответствующими цифрами для нормальнаго человѣка, взятыми изъ работы Becquerel et Rodier:

Кровь гемофилика		Кровь нормальнаго человѣка	
Воды	82,30°/о	Воды	77,90°/о
Тверд. вещ.	17,70°/о	Глобул. . . .	14,11°/о
Бѣлковъ, кро- мѣ фибрина, }	16,14°/о	Альбум. . . .	6,94°/о
Фибрина . . .	0,22°/о	Фибрина . . .	0,22°/о
Раств. минер. солей }	0,57°/о	Раств. минер. солей. }	0,84°/о

Не найдя такимъ образомъ рѣзкихъ отклоненій отъ нормы, Завьяловъ предпринялъ дальнѣйшія изслѣдованія съ цѣлью объяснить причины плохой свертываемости крови гемофилика, и, изъ осадка красныхъ кровяныхъ шариковъ послѣдней, послѣ обработки его спиртомъ и эфиромъ, ему удалось извлечь бѣлковое тѣло, которое по всемъ даннымъ было очень похоже на цитоглобинъ Al. Schmidt'a. Впрыскивая это вещество въ кровь собаки, онъ отмѣтилъ замедленіе свертываемости до 3'55" вмѣсто бывшихъ до этого 1'15", прибавляя его вмѣстѣ съ нормальной сывороткой къ жидкости hydrocele, установилъ замедленіе свертываемости послѣдней до 3 часовъ, вмѣсто 1/2 часа наблюдавшагося въ контрольной пробѣ.

На основаніи этихъ данныхъ Завьяловъ пришелъ къ заключенію, что красные кровяные шарики крови гемофилика содержатъ замедляющія свертываніе вещества, подобныя цитоглобину Al. Schmidt'a (химическое сходство), и шарики эти, разрушаясь въ циркулирующей плазмѣ, обуславливаютъ плохую свертываемость послѣдней. Но такъ какъ по нѣкоторымъ даннымъ цитоглобинъ Schmidt'a приходило отнестъ къ ряду нуклеопротеидовъ (4,5°/о Ph.), и Завьялову не уда-

лось (повидимому) найти достаточнаго количества ядерныхъ эритроцитовъ, то онъ высказалъ предположеніе, что можетъ быть ядра этихъ послѣднихъ при своемъ исчезновеніи все же оставляютъ нѣкоторыя количества нуклеиновыхъ субстанцій, распределяющихся по стромѣ красныхъ кровяныхъ шариковъ.

Съ этимъ взглядомъ, три года спустя, согласился и другой нашъ соотечественникъ—докторъ Гейеръ, но въ подтвержденіе могъ привести лишь свои изслѣдованія морфологическаго состава крови гемофилика, показавшія наличность въ ней большаго количества ядерныхъ эритроцитовъ съ различными стадіями разрушенія ядра. На основаніи этого онъ пришелъ къ заключенію, что хотя кровь гемофилика и богата молодыми формами эритроцитовъ, но по всей вѣроятности эти послѣдніе мало стойки, быстро разрушаются и, можетъ быть, отдають цитоглобинъ въ плазму (свертываемость крови не изслѣдована).

Въ противоположность этому можно указать на работу д-ра Гаврилко, который при изслѣдованіи морфологическаго состава крови у одного гемофилика не могъ, такъ же какъ Завьяловъ, найти ядерныхъ эритроцитовъ и при подсчетѣ формулы крови отмѣтилъ лишь 26,3°/о мононуклеаровъ (общ. число бѣлыхъ 9271 свертываемость крови не изслѣдована).

Третьей основательной работой по интересующему насъ вопросу явилась работа Sahli, опубликованная имъ въ 1905 году. Имѣя въ своемъ распоряженіи четверыхъ гемофиликовъ съ типичной наследственной кровоточностью, Sahli у всѣхъ изъ нихъ опредѣлилъ время свертыванія крови, причемъ пользовался для этой цѣли методикой Vierordt'a и каждый разъ производилъ контрольныя изслѣдованія надъ здоровыми субъектами. Цифры, полученныя имъ въ періоды, свободные отъ кровотеченій у данныхъ лицъ, были слѣдующія:

	Гемофилики		Здоровые-контрольные	
	Свертываемость		Свертываемость	
	Начало	Конецъ	Начало	Конецъ.
I сл.	20'	47'	8 $\frac{1}{2}$ '	10'
II сл.	21'	33'	5'	7'
III сл.	20'	90'	7'	11'
IV сл.	16'	27'	4'	6'

Такимъ образомъ Sahli установилъ несомнѣнное замедленіе свертываемости крови во всѣхъ четырехъ, наблюдавшихся имъ случаяхъ. При изслѣдованіи морфологическаго состава ея, онъ не могъ отмѣтить ничего характернаго по отношенію къ краснымъ кровянымъ шарикамъ и гемоглобину, то же касается бѣлыхъ шариковъ и пластинокъ Vizzozero, то имъ представлены слѣдующія цифры:

	Общее количество лейкоцитовъ.	полнуклеары.	мононуклеары.	эозинофилы.	пластинки.
I сл.	6200	63%	31%	4%	—
II сл.	7400	—	—	—	—
III сл.	6700	54%	42%	2,4%	150000
IV сл.	3600	42,5%	44%	7,5%	170000

Принимая во вниманіе нормальныя цифры, установленныя для этихъ элементовъ, Sahli пришелъ къ заключенію, что количество пластинокъ Vizzozero не представляетъ рѣзкихъ отклоненій отъ нормы; что же касается бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, то отмѣтивъ некоторое уменьшеніе ихъ общаго

числа и процентное увеличеніе количества мононуклеаровъ, онъ не придавъ этому явленію никакого значенія. Чтобы исключить участіе другихъ моментовъ и вмѣстѣ съ тѣмъ проверить данныя прежнихъ изслѣдователей, онъ кромѣ того опредѣлилъ количество сухого осадка въ сывороткѣ (10,26‰), осмотическое давленіе (0,56°C точка замера сыворотки) и количество фибрина (3,5‰—6,6‰) и не найдя въ этомъ отношеніи рѣзкихъ отклоненій отъ нормы, обратилъ главное свое вниманіе на причины плохой свертываемости крови.

Для опредѣленія степени участія въ этомъ явленіи солей кальція, онъ произвелъ титровальный анализъ $\frac{1}{75}$ норм. растворомъ щавелевой кислоты и не найдя никакихъ отклоненій по сравненію съ кровью нормальнаго субъекта (въ обоихъ случ. 0,5 сс. раств. щавел. кисл. на 0,50 грм. крови) занялся изученіемъ другихъ компонентов свертыванія. Такъ какъ послѣ химическаго анализа предполагать какія-нибудь измѣненія въ фибриногенѣ также не было никакихъ основаній, то Sahli поставилъ рядъ опытовъ in vitro съ цѣлью опредѣлить вліяніе фибринъ-фермента на свертываемость крови гемофиликовъ. Для этого онъ воспользовался дефибринированной кровью нормальнаго человѣка и смѣшивая ее въ равныхъ количествахъ съ кровью гемофиликовъ, или только смачивая ею стѣнки капилляра Viegord'ta, опредѣлялъ затѣмъ время свертыванія по сравненію съ контрольными чистыми пробамъ гемофильной крови. При этомъ онъ получилъ слѣдующія цифры:

	Чистый капилляръ.		Смоченъ дефибринированной кровью.	
	начало	конецъ	начало	конецъ
II случай	14'	33'	4 $\frac{1}{2}$ '	6'
III случай	30'	60'	—	1'
IV случай	15'	30'	4'	9'
	свертыванія.		свертыванія.	

Таким образом, прибавление к крови гемофилика даже незначительных доз дефибрированной крови нормального человека вызвало очень резкое ускорение свертываемости первой. Так как Sahli относительно дефибрированной крови придерживался точки зрения учений Al. Schmidt'a—Mogawitz'a, то он должен был далее разрешать вопрос о том, готовый-ли тромбин (фибрин-фермент) обуславливает это ускорение свертывания или только какой-нибудь из его компонентов: тромбоген, тромбокиназа, зимопластическая субстанция (соли Са исключены). В этом отношении Sahli не мог получить каких-нибудь прямых экспериментальных указаний и все свои дальнейшие выводы обосновал на следующем единственном наблюдении: у второго его гемофилика в период сильного кровотечения свертываемость крови, взятой из свежего укола пальца, была повышена по сравнению с таковой же у нормального субъекта; несмотря на это кровотечение из ранки продолжалось. Спустя 8 дней после остановки его свертываемость была замедлена. У того же гемофилика свертываемость крови при тех же условиях была резко замедлена по сравнению с той же нормой; цифры, полученные Sahli для этого случая, были следующие:

	Гемофилик.		Нормальный субъект.	
	Свертываемость.		Свертываемость.	
	Начало.	Конец.	Начало.	Конец.
1. Кровь из поранения	—	1'30"	3'	4'
2. Кровь из свежего укола	3'	4'	5'	6'
3. Через 8 дней	21'	32'	5'	7'

Это наблюдение позволило Sahli прежде всего сделать заключение, что причиной неустойчивых кровотечений у гемофиликов, помимо плохой свертываемости крови, являются также, по всей вероятности, и какие-то изменения в стенках сосудов.

Так как из учения Mogawitz'a следовало, что все клетки тканей содержат ускоряющие свертывание крови вещества, которые должны быть признаны за тромбокиназу, то Sahli пришел к выводу, что роль пораненных сосудов при остановке кровотечения должна состоять в выделении этой последней. Два эти вывода послужили в свою очередь основанием для предположения, что кровотечение у второго гемофилика могло быть объяснено только недостатком тромбокиназы в стенках сосудов и приняв во внимание эмбриональное родство клеток последних с форменными элементами крови, Sahli и им приписал тот же дефект. Таким образом получилась стройная теория, объясняющая сущность кровоточивости, может быть, врожденным недостатком в клетках тканей гемофилика необходимого компонента для свертывания крови—тромбокиназы. Однако, коснувшись вопроса о веществах, замедляющих свертывание крови, Sahli не был в состоянии привести каких-нибудь строго-обоснованных аргументов в доказательство того или иного их участия в процессе свертывания крови гемофиликов. Он не мог также объяснить удовлетворительно причину повышения свертываемости крови в период больших кровотечений у гемофиликов, когда, следовательно, надо было думать, что форменные элементы крови непонятным образом запасаются большим количеством тромбокиназы. Наконец, почти остался без объяснения и следующая факт, наблюдавшийся очень резко у того же второго гемофилика Sahli: в период, свободный от кровотечений, у больного была взята проба крови из свежего укола пальца и определено начало свертывания в 21'—конец его в 33'; через одиннадцать минут после нанесения укола из той же ранки была взята другая проба, давшая начало свертывания через 2' и конец его через 5'. Таким образом, получилось, что кровь гемофилика, плохо свертывающаяся от

того, что в ее форменных элементах мало тромбוכиназы, проходя мимо пораненных клеток тканей, которая страдают тѣм же недостатком тромбוכиназы, приобретает большую запась последней через 11' послѣ нанесенія укола. Въ этомъ фактѣ Sahli могъ лишь усмотрѣть подтвержденіе своихъ прежнихъ опытовъ, показавшихъ, что кровь, взятая изъ несовсѣмъ свѣжей ранки, свертывается гораздо скорѣе той, которая берется тотчасъ послѣ нанесенія пораненія; однако при объясненіи причинъ этого явленія—онъ имѣлъ лишь основаніе придти къ выводу, что кровь въ этомъ случаѣ получаетъ возможность какимъ-то образомъ запастись нѣкоторымъ количествомъ фибринъ-фермента или «другихъ» ускоряющихъ свертываніе веществъ.

Итакъ, въ результатѣ своихъ наблюденій Sahli пришелъ къ слѣдующимъ окончательнымъ выводамъ:

Свертываемость крови у гемофиликовъ въ періодъ, свободный отъ кровотеченій, значительно замедлена, но можетъ превышать цифры для нормальныхъ людей во время сильныхъ кровопотерь. Довольно часто въ крови гемофиликовъ наблюдается нѣкоторое уменьшеніе числа бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ съ процентнымъ увеличеніемъ (сравнительно съ нормой) количества мононуклеаровъ. Помимо плохой свертываемости крови, причиной неустойчивыхъ кровотеченій гемофиликовъ является измѣненіе стѣнки сосудовъ, которое, также какъ и свертываемость крови, можетъ быть объяснено уменьшеніемъ или слабымъ отдѣленіемъ въ ихъ клеткахъ—тромбוכиназы. Быть можетъ, послѣдній дефектъ является объясненіемъ и самопроизвольныхъ кровотеченій гемофиликовъ, если предположить, что и остальные клетки кровотоочиваго организма страдаютъ тѣм же порокомъ отъ рожденія.

Нѣкоторымъ подтвержденіемъ выводовъ Sahli явились наблюденія Tremburg'a, произведенныя имъ надъ одной гемофиличкой въ теченіе нѣсколькихъ мѣсяцевъ. Не найдя, подобно Sahli, никакихъ отклоненій отъ нормы со стороны кровяного давленія (105 мм. Hg. Riva-Rocci), Tremburgъ отмѣтилъ прежде всего рѣзкое замедленіе свертываемости венозной крови, едва окончившейся въ простой пробиркѣ (при 18°C) черезъ 8 часовъ. При повторныхъ численіяхъ форменныхъ элемен-

товъ и формулы крови, онъ нашелъ нѣкоторое увеличеніе процента мононуклеаровъ (32,1%), но не могъ найти уменьшенія общаго числа бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ. Отмѣнивъ отсутствіе патологическихъ формъ въ морфологическомъ составѣ крови, онъ, кромѣ того, произвелъ посѣвы ея на обыкновенныя и кровяныя питательныя среды, но нашелъ ихъ совершенно стерильными. Черезъ 4 мѣсяца, теченіе которыхъ больная не подвергалась никакой спеціальной терапіи, онъ повторилъ свои изслѣдованія, причемъ опредѣлить уже нѣкоторое увеличеніе общаго числа бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ (10341), при томъ же соотношеніи поли и мононуклеаровъ и нѣкоторое лишь замедленіе свертываемости крови по сравненію съ нормой (5'10" по Bürker'у).

Такъ какъ вскорѣ послѣ этого у больной случилось сильное кровотеченіе, онъ еще разъ произвелъ численіе форменныхъ элементовъ, причемъ нашелъ сильное увеличеніе количества лейкоцитовъ (17860), главнымъ образомъ на счетъ полинуклеаровъ (84,4%) и рѣзкое ускореніе свертываемости крови—выше нормы (2'30"), несмотря на то, что кровотеченіе все-таки продолжалось и больная погибла.

Эти данныя позволили Tremburg'у вполне присоединиться къ выводамъ Sahli и кромѣ того сдѣлать заключеніе, что ускореніе свертываемости крови послѣ значительныхъ кровопотерь происходитъ на счетъ усиленнаго образованія организмомъ бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ. Къ совершенно другому заключенію въ этомъ отношеніи пришли Schwarz и Ottenberg, которые высказали предположеніе, что ускореніе свертываемости крови послѣ сильныхъ кровопотерь зависитъ отъ обдѣненія ея фибриногеномъ, такъ какъ свертываемость послѣдняго (по даннымъ Mellanby) при прочихъ равныхъ условіяхъ находится въ прямой и почти пропорціональной зависимости отъ ея количества. Подтвержденіемъ этого вывода явились и недавніе опыты Подобанскаго, который, пользуясь сравнительно чистыми препаратами, показалъ, что увеличеніе количества фибриногена при постоянномъ, одномъ и томъ же количествѣ фибринъ-фермента и солей кальція, замедляетъ процессъ свертыванія. Однако сами Schwarz и Ottenbergъ соотвѣтствующаго опредѣленія количества фибриногена

въ периодъ кровотеченій у своихъ больныхъ не произвели и высказали свое предположеніе главнымъ образомъ на основаніи теоретическихъ соображеній, хотя отметили, что количество фибриногена было по всей вѣроятности достаточнымъ, такъ какъ прибавка сыворотки нормальнаго человѣка обуславливала свертываніе жидкой крови ихъ гемофиликовъ въ 2—4 минуты.

Почти одновременно съ Sahli изученіемъ вопроса объ измененіяхъ крови при гемофилии занялся и Weil, но, послѣ цѣлага ряда изслѣдованій, пришелъ къ другимъ и совершенно оригинальнымъ заключеніямъ.

Weil имѣлъ возможность излѣчить шесть случаевъ гемофилии, изъ которыхъ 4 отнесъ къ разряду семейныхъ или наследственныхныхъ, а 2 оставилъ вначалѣ под сомнѣніемъ, такъ какъ въ анамнезѣ ихъ не могъ найти никакихъ соответствующихъ указаній. Когда онъ затѣмъ произвелъ изслѣдованія крови этихъ послѣднихъ и сравнилъ полученные результаты съ такими же у первыхъ четырехъ гемофиликовъ, то нашелъ довольно рѣзкія отличія и выдѣлилъ эти два случая въ новую группу, которую назвалъ группой спорадическихъ гемофилиі.

Подобно другимъ авторамъ, свои изслѣдованія крови Weil началъ съ морфологическаго состава ея и, не найдя никакихъ патологическихъ формъ, замѣтилъ тѣмъ не менѣе въ первыхъ четырехъ случаяхъ рѣзкую лейкопенію съ относительнымъ увеличеніемъ количества мононуклеаровъ, причемъ цифры полученные имъ были слѣдующія:

Фамильная гемофилия.	Общ. число бѣл. кр. шар.	%	
		мононуклеар.	полинуклеар.
I случай	4.500	54,4	45,6
II случай	3.400	28,0	62,0
III случай	3.400	33,5	67,5
IV случай	3.600	41,0	59,0

Къ сожалѣнію онъ не далъ такихъ же цифръ для двухъ другихъ случаевъ, но и въ этихъ послѣднихъ ему удалось наблюдать очень интересное явленіе, на которое онъ обратилъ вниманія: въ случаѣ V во время кровотеченія количество лейкоцитовъ было понижено, затѣмъ оно возросло до гиперлейкоцитоза и быстро снова упало до лейкопеніи съ относительнымъ преобладаніемъ мононуклеаровъ (цифры не дано, въ VI случаѣ отмѣченъ лейкоцитозъ на счетъ главнымъ образомъ полинуклеаровъ). Впрочемъ, не придавая вообще никакого значенія указаннымъ измененіямъ, онъ занялся главнымъ образомъ изученіемъ свертываемости крови и для этой цѣли у каждого изъ 6-ти больныхъ производилъ слѣдующія 4 опредѣленія: 1) свертываемость чистой веной крови, 2) свертываемость той же крови съ прибавленіемъ 2—3 капелъ нормальной сыворотки, 3) свертываемость ея-же съ прибавленіемъ 2—3 капелъ 1% CaCl₂, 4) свертываемость крови, взятой изъ укола пальца. При этомъ Weil получалъ слѣдующіе интересные результаты:

	Чистая кровь изъ вены.	Венная кровь + Норм. сыв.		Венная кровь + CaCl ₂ .		Кровь изъ укола пальца.		
		Свертываем.		Свертываем.		Свертываем.		
		Нач.	Кон.	Нач.	Кон.	Нач.	Кон.	
Фамильная гемофилия.	I сл. 2 ч. 10'	9 ч.	—	9 ч.	—	6 ч.	35'	45'
	II сл. 3 × 30'	12 >	1½ ч.	12 ч.	1½ ч.	12 ч.	—	2 ч. 20'
	III сл. 2 >	4½ ч.	2 ч.	—	2 ч.	3½ ч.	2 ч.	4 ч.
	IV сл. 45'	2¼ ч.	—	6 ч.	30'	45'	—	22'
Спорадическая гемофилия.	V сл. —	75'	—	5'	—	25'	—	5'
	VI сл. 27'	45'	2'	5'	15'	27'	—	5'

БИБЛИОТЕКА
Харьковск. ун-та

Сравнивая полученные данные для двух форм гемофилии, Weil прежде всего отметил довольно большую разницу во времени свертывания как веной, так и пальцевой крови и обратил внимание на то обстоятельство, что свертываемость последней в случаях спорадической гемофилии была совершенно нормальной, тогда как у фамильных гемофиликов всегда представляла рбзкия уклонения в сторону минуса. На основании тех же данных он пришел к выводу, что прибавление небольших доз нормальной сыворотки может совершенно исправить свертываемость крови в спорадических случаях и лишь несколько улучшает ее в случаях фамильной гемофилии. Наконец из тех же цифр он мог прийти к заключению, что прибавление солей Са не представляет ничего характерного для отличия названных групп и лишь несколько улучшает свертываемость крови *in vitro*, тем не менее никогда не доводит ее до нормальных цифр. Кроме того ему попутно удалось установить и разницу во вязкости крови, о которой он судил по времени поступления последней через иглу шприца: вена кровь V-го и VI-го гемофиликов была жидкая, набиралась быстро, почти самостоятельно, кровь остальных четырех поступала из шприца с трудом, часто задерживаясь и была очень густой. Покончив с кровью, Weil занялся изучением сывороток: ее и в них нашел такие характерныя отличия, которыя окончательно позволили ему выделить два последних случая (V и VI) в особую группу «спорадических гемофилий»: сыворотка больного № III (фамильная гемофилия), послѣ ея прибавления в количествѣ 3-х капель къ 3-мъ с. с. крови нормальнаго человѣка, замедлила свѣртываніе послѣдней (по сравненію съ контрольной пробой) съ 5' до 1 ч. 30', тогда какъ сыворотка больного № V (спорадич. гемоф.) при тѣхъ же условіяхъ не оказала никакого вліянія на свертываемость нормальной крови. Это послѣднее обстоятельство позволило Weil'ю прийти къ заключенію, что причиной плохой свертываемости крови въ случаяхъ фамильной гемофилии является, по всей вѣроятности, наличность въ ней противосвертывающихъ веществъ, тогда какъ въ случаяхъ спорадической кровото-

ности то же явленіе скорѣе можно объяснять отсутствіемъ какихъ то частей фибринъ-фермента.

Такъ какъ, кромѣ того, Weil'ю удалось исправить свертываемость крови гемофиликовъ путемъ выпрыскиванія извѣстныхъ количествъ нормальной сыворотки, причѣмъ клинически послѣ этого почти всегда наступало соответствующее улучшеніе симптомовъ кровотоочности, то Weil пришелъ къ заключенію, что въ основѣ гемофилии лежитъ только плохая свертываемость крови, которой и можно объяснить всѣ проявленія этого страданія.

Результаты изслѣдованія Weil'я, показавшія въ нѣкоторыхъ случаяхъ наличность замедляющихъ свертываніе веществъ въ крови гемофиликовъ, явились полной противоположностью выводамъ Sahli и это обстоятельство послужило поводомъ для дальнѣйшихъ провѣрочныхъ работъ.

Первыя изысканія въ этомъ направленіи были произведены Morawitz'омъ и Lossen'омъ, которые, въ противоположность Weil'ю нашли, что сыворотка крови типичнаго послѣдственнаго гемофилика (изъ сем. Marnel), будучи прибавлена къ раствору чистаго фибриногена, свертываетъ послѣдній гораздо скорѣе, чѣмъ контрольная сыворотка нормальнаго человѣка.

Такъ какъ можно было предполагать, что какъ та, такъ и другая сыворотка содержитъ только различныя количества противосвертывающихъ веществъ, то Morawitz и Lossen поставили опытъ со смѣсью ихъ (въ равномъ количествѣ) и нашли, что послѣдняя обладаетъ не суммою задерживающаго вліянія, а наоборотъ—свертываетъ фибриногенъ также хорошо, какъ и чистая нормальная сыворотка. Цифры, полученные ими были слѣдующія:

3 сс. фибриногена	+ 5 кап. гемоф. сыв. при 37°С	свертыв. въ 1 ч. 05 м'
3 сс. »	+ 5 кап. норм. сыв. »	» 3 ч. 20 м'
3 сс. »	+ 10 кап. смѣсь обѣихъ »	» 1 ч. 50 м'

Этотъ опытъ позволилъ названнымъ авторамъ отвергнуть мнѣніе Weil'я и прийти къ заключенію, что кровь гемофиликовъ или совсѣмъ не содержитъ противосвертывающихъ веществъ, или, во всякомъ случаѣ, содержитъ ихъ меньше по сравненію съ кровью нормальныхъ людей.

Въ дальнѣйшихъ поискахъ причинъ плохой свертываемости крови у гемофиликовъ Morawitz и Lossen не удовлетворились приведенными доказательствами Sahli и, подобно другимъ авторамъ, начали свои изслѣдованія съ морфологическаго состава (крови). Не найдя никакихъ патологическихъ формъ, (несмотря на бывшее кровотеченіе изъ десенъ) они не могли также отмѣтить ни лейкопеніи, ни лимфоцитоза (71,2% полинукл. нейтроф.). Не придавая вообще особеннаго значенія отмѣченнымъ другими авторами измѣненіямъ въ количествѣ и составѣ бѣлыхъ шариковъ, они затѣмъ все свое вниманіе обратили на свертываемость крови, при чемъ, подобно Weill'ю, добывали ее въ большихъ количествахъ шприцемъ изъ вены. Для измѣренія скорости свертыванія они пользовались своимъ собственнымъ методомъ, причѣмъ отмѣчали только конецъ этого процесса, и наблюденія вели при комнатной температурѣ (у нормальнаго человѣка свертываніе крови наступало черезъ 15').

Кромѣ чистыхъ пробъ крови, они опредѣляли скорость ея свертыванія послѣ прибавки солей кальція, гирудина и сока изъ человѣческой почки, которая, по ихъ мнѣнію, являлась органомъ, содержащимъ наибольшее количество тромбоназы. Поступая такимъ образомъ, они полагали, что имъ удастся выяснитъ вопросъ о томъ, чего не хватаетъ въ крови гемофилика, такъ какъ было извѣстно, что гирудинъ связываетъ готовый тромбинъ, а соли Са и /тромбоназа необходимы для его образования. Прежде чѣмъ приступить къ этому опыту, они произвели совершенно аналогичное изслѣдованіе на здоровомъ человѣкѣ и нашли, что гирудинъ въ малой дозѣ замедляетъ свертываніе 2-хъ се. крови съ 15' до 1-го часу, почечный сокъ свернулъ ее въ 1', а соли Са почти не оказали никакого свертывающаго вліянія. Параллельно съ этимъ они произвели при тѣхъ же условіяхъ изслѣдованіе крови гемофилика и нашли слѣдующее:

чист. венная кровь	—	свернулась въ 1 ч. 50'
венная кровь + СаСл ₂	»	1 ч. 50'
венная кр. + почечный сокъ	»	1'
венная кр. + гирудинъ	»	24 часа.

На основаніи этихъ данныхъ они пришли къ заключенію, что количество солей Са не уменьшено, что фибриногена и тромбонага вполне достаточно, что не хватаетъ тромбоназы прибавленіе которой въ маломъ количествѣ можетъ вполне исправить *in vitro* плохую свертываемость гемофилической крови. Такимъ образомъ, имъ чисто объективнымъ путемъ впервые удалось подтвердить предположеніе Sahli и поставить достаточно убѣдительные опыты для опроверженія выводовъ Weill'я. Кромѣ того они впервые сдѣлали попытку опредѣленія ранимости кровеносныхъ сосудовъ у гемофилика, для чего воспользовались небольшимъ колпачкомъ и, приставивъ его къ кожѣ спины больного, разрывали въ немъ воздухъ до появленія первыхъ признаковъ кровоизліяній. Сравнивая затѣмъ по манометру цифры разрывенія воздуха, они могли убѣдиться на нѣсколькихъ контрольныхъ субъектахъ, что проницаемость и ранимость стѣнокъ сосудовъ у гемофилика не представляетъ почти никакихъ отклоненій отъ нормы.

Ихъ опыты съ прибавленіемъ тканевой тромбоназы были затѣмъ проверены Kottmann и Lidsky, которые пользовались для этого водной вытяжкой изъ печени кролика и также отмѣтили ея сильное свертывающее дѣйствіе на кровь гемофилика.

Однако, до сихъ поръ не было прямыхъ опытовъ, доказывающихъ пониженное содержаніе тромбоназы въ форменныхъ элементахъ крови гемофилика и разрывленіе этого вопроса взялъ на себя самъ Sahli. Имѣя въ своемъ распоряженіи два новыхъ случая типичной наследственной гемофиліи и одинъ старый, описанный имъ раньше, онъ снова отмѣтилъ въ крови ихъ пониженное количество бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ съ относительнымъ увеличеніемъ количества мононуклеаровъ. Въ виду ошибокъ, получившихся при опредѣленіи свертываемости крови, взятой изъ укуса пальца, онъ въ этотъ разъ уже пользовался веной кровью, добывая которую шприцемъ, затѣмъ изслѣдовалъ въ капиллярѣ Vi e r o r d 'a, или прямо на часовыхъ стеклышкахъ. Отмывая форменные элементы изъ крови гемофилика, къ которой были прибавлены щавелево-кислые соли и смѣшивая эти тѣльца съ кровью нормальнаго человѣка, онъ наблюдалъ, что свертываніе по-

сдѣйной наступало нѣсколько скорѣе контрольной чистой пробы, но было значительно замедлено по сравнению съ третьей пробой, куда прибавлялись отмытые шарики нормального субъекта. Этотъ опытъ далъ ему право подтвердить высказанное раньше предположеніе объ уменьшеніи количества тромбокриназы въ форменныхъ элементахъ крови гемофилика, но относительно другихъ тканей онъ повидимому отказался отъ своего прежняго мнѣнія, такъ какъ высказалъ предположеніе, что такимъ же дефектомъ обладаетъ еще только эндотелій сосудовъ.

Къ этому выводу Sahli пришелъ главнымъ образомъ подъ влияніемъ послѣднихъ работъ Nofa, который, какъ извѣстно, установилъ разницу между ускоряющими свертываніе веществами въ тканевыхъ клеткахъ и такими же въ форменныхъ элементахъ крови и эндотелія сосудовъ, (назвавъ первыя — тромбластическими, а вторыя — «тромбозимомъ»).

Исходя изъ этихъ данныхъ, Nofa не согласился съ первой теоріей Sahli, согласно которой уменьшеніе количества тромбокриназы есть общій порокъ всѣхъ клетокъ гемофильнаго организма и предрицалъ рядъ изслѣдованій съ цѣлю показать, что послѣдніе не принимаютъ участія въ этомъ страданіи.

Nofa въ своемъ распоряженіи имѣлъ трехъ гемофиликовъ съ типичной наслѣдственной кровоточностью. Провѣди повторныя счисленія количества бѣлыхъ шариковъ и формулы крови, онъ получилъ слѣдующіе результаты:

	Общ. число.	Полнукл.	Моноукл.
I случай.	15,300	77,3%	23,7%
чер. 2 недѣли.	6,500	72,0%	28,0%
чер. 6 недѣли.	9,700	62,0%	38,0%
II случай.	10,000	58,3%	42,7%
черезъ мѣсяць.	7,800	69,0%	31,0%
чер. 6 недѣль.	5,000	57,0%	43,0%
III случай.	8,300	62,0%	38,0%
чер. 3 недѣли.	9,200	64,0%	36,0%

Найдя, такимъ образомъ, довольно большія колебанія въ

количествѣ и процентномъ отношеніи бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ (даже у одного и того же субъекта) Nofa пришелъ къ выводу, что если и существуетъ постоянная формула крови — характерная для гемофилии, то она сильно маскируется реакціями со стороны организма.

Для изслѣдованія свертываемости онъ пользовался венной кровью, которую добывалъ шприцемъ Record и затѣмъ разливалъ по чистымъ стерилизованнымъ пробиркамъ, причѣмъ опредѣлялъ преимущественно время полнаго окончанія процесса. Въ противоположность замѣненію Weiff'a онъ не могъ отмѣнить при этомъ увеличенія вязкости, но, подобно всѣмъ другимъ авторамъ, получилъ слѣдующія цифры для свертываемости (кровь нормального человѣка при тѣхъ же условіяхъ свертывалась въ 5'—10'):

	Полное свертываніе:
I случ.	чер. 2 ч. 20'
II случ.	» 4 часа.
III случ.	» 8 час.

На основаніи этихъ цифръ, а также на основаніи изслѣдованій другихъ авторовъ, онъ пришелъ къ заключенію, что въ патологій кровоточности плохая свертываемость крови должна быть поставлена на первомъ мѣстѣ. Не сомнѣваясь въ данныхъ большинства изслѣдователей относительно нормального содержанія солей кальція и фибриногена въ крови гемофиликовъ, онъ все свое вниманіе обратилъ на составныя части фибринъ-фермента, причѣмъ строго уже различалъ тромбозимъ и тромбластическія субстанціи. Кромѣ того, признавая что плазма нормального человѣка содержитъ все необходимое для ея свертыванія, онъ въ своихъ дальнѣйшихъ изысканіяхъ пользовался ею исключительно. При этомъ онъ прежде всего показалъ, что плазма гемофилика свертывается in vitro нисколько не медленнѣе, чѣмъ цѣльная кровь его и тѣмъ еще разъ подтвердилъ свое мнѣніе относительно роли форменныхъ элементовъ (см. его теорію). Разбавляя затѣмъ плазму растворами солей кальція, фибриногена и тромбогена, онъ опредѣлялъ тотъ предѣлъ насыщенія ими, послѣ котораго

прекращалось свертывание и могъ такимъ образомъ приблизительно судить о количествѣ каждаго изъ компонентов. Не найдя уменьшения (по сравнению съ плазмой нормальнаго человѣка), ни фибриногена, ни тромбогена, онъ въ одномъ лишь случаѣ опредѣлялъ уменьшеніе въ гемофильной плазмѣ тромбозима, тогда какъ въ другихъ — количество его было нормальнымъ. Такимъ образомъ, теорія Sahli въ этомъ пунктѣ была опровергнута. Воспользовавшись затѣмъ индифферентнымъ тромбопластическимъ веществомъ (куриный желтокъ) и прибавляя его къ гемофильной плазмѣ, онъ показалъ, что послѣдняя, въ противоположность нормальной плазмѣ, подъ влияніемъ его не свертывается. Это обстоятельство привело Nolf'a къ заключенію, что сущность гемофилии состоитъ не въ уменьшеніи количества тромбозима, а въ качественномъ его измѣненіи: тромбозимъ не можетъ подъ влияніемъ тромбопластическихъ веществъ вступить въ необходимое соединеніе съ тромбогеномъ и фибриногеномъ. Такимъ образомъ, по теоріи Nolf'a, ткани и заключающаяся въ нихъ тромбопластическая вещества не принимаютъ участія въ томъ дефектѣ, который, безъ сомнѣнія, имѣется въ форменныхъ элементахъ крови и эндотелии сосудовъ и долженъ быть отнесенъ на счетъ качественного измѣненія ихъ специфическаго тромбозима. Однако, не будучи въ состояніи объяснить самопроизвольныхъ кровотеченій у гемофиликовъ, Nolf долженъ былъ снова возвратиться къ старому взгляду и пришелъ къ выводу, что въ стѣнкахъ сосудовъ, по всей вѣроятности, имѣются и патолого-анатомическія измѣненія, которыя могутъ быть поставлены въ связь съ указанными измѣненіями тромбозима.

Закачивая работой Nolf'a свой обзоръ главнѣйшихъ ученій по вопросу объ измѣненіяхъ крови у гемофиликовъ и могу ихъ кратко разומרивать слѣдующимъ образомъ:

Почти всѣ современные изслѣдователи пришли къ заключенію, что повышенная свертываемость крови является однимъ изъ самыхъ постоянныхъ спутниковъ гемофилии, но въ каждомъ отдельномъ случаѣ выражается далеко неодинаково. Измѣненіе въ сторону повышенія при большихъ кровотеченіяхъ (Sahli, Tremburg), она такъ же менѣе выражена въ спорадическихъ случаяхъ гемофилии и можетъ даже достигать нор-

мальныхъ цифръ въ послѣднихъ, если кровь добывается изъ укола пальца (Weil). Разница въ свертываемости веной и пальцевой крови не представляетъ ничего характернаго для различныхъ формъ гемофилии, но, какъ правило, свертываемость послѣдней всегда ускорена по сравнению съ первой (Sahli, Weil). Абсолютное и процентное измѣненіе въ числѣ бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, повидимому, не стоитъ въ связи съ плохой свертываемостью крови (всѣ — кромѣ Wright'a), хотя ускореніе послѣдней при большихъ кровотеченіяхъ можетъ быть и объясняется реактивнымъ увеличеніемъ числа полинуклеаровъ (Tremburg).

Причины плохой свертываемости крови не могутъ быть объяснены отсутствіемъ или уменьшеніемъ въ ней солей кальція (почти всѣ), хотя въ нѣкоторыхъ случаяхъ введеніе послѣднихъ внутрь большимъ значительно исправляетъ этотъ дефектъ (Wright). Почти вѣтъ сомнѣнія что и качество фибриногена не измѣнено въ крови гемофиликовъ (всѣ авторы), но колебаніе его количества можетъ быть и объясняетъ измѣненіе свертываемости при кровотеченіяхъ (Schwarz и Ottenberg). Причинами такой свертываемости крови гемофиликовъ скорее являются измѣненія въ фибринъ-ферментѣ (большинство), хотя можетъ быть иногда къ основію задержки лежать и противосвертывающія вещества (Завьяловъ, Гаврилко, Weil). Во всякомъ случаѣ, тромбогенъ почти навѣрняка не принимаетъ въ этомъ участія (большинство, кромѣ Wright'a) и центръ тяжести, повидимому, лежитъ въ уменьшеніи количества тромбозимовъ въ клѣткахъ тканей и форменныхъ элементахъ крови (Sahli, Morawitz), хотя можетъ быть этимъ недостаткомъ отличаются только послѣдніи и эндотелии сосудовъ (Nolf).

Причины неудержимыхъ кровотеченій, по всей вѣроятности, въ большей степени связаны съ измѣненіями свертываемости крови (всѣ авторы), хотя нельзя отрицать и измѣненій стѣнокъ сосудовъ (Nolf), а можетъ быть и всѣхъ тканей гемофильнаго организма (Sahli).

Итакъ, современные изслѣдователи, послѣ изученія патологіи кровотоочности, пришли почти къ единогласному заключенію, что однимъ изъ самыхъ частыхъ спутниковъ этого страданія является плохая свертываемость крови. Этимъ самымъ

они внесли в учение о гемофилии совершенно определенный диагностический признак, значение которого при распознавании этого заболевания, никем почти не оспаривается.

Кроме того, изучение причин плохой свертываемости крови дало возможность постепенно подойти и к вопросу о лечении кровоточивости, перед которой до последнего времени все мероприятия были бессильны.

Первая попытка в этом отношении была сделана Wright'ом, который, найдя связь между свертываемостью крови и количеством в ней солей кальция, предпринял лечение последними своих гемофиликов. Для этой цели он давал им два раза в день по 2,0 grm. хлористого кальция (в порошок) per os. и действительно мог убедиться, что вместе с улучшением клинических симптомов кровоточивости, параллельно улучшалась и свертываемость крови. Однако и в его собственной практике встретились такие случаи, когда лечение солями кальция не достигало своей цели и кровотечение продолжалось, несмотря даже на повысившуюся свертываемость крови. Поэтому, исходя из своего предположения об уменьшении в крови гемофиликов количества нуклеоальбуминов, он для местной терапии пользовался еще и водными экстрактами из *gl. thymus, testicularum*, слизистой оболочки желудка, настаивая их 1 час в 2% растворе соды. Не получая от последних почти ни какого лечебного эффекта, он кроме того применял местно растворы солей кальция, причем действие их оказывалось несколько более надежным.

В настоящее время, когда большинство исследователей показали полную индифферентность солей кальция по отношению к свертываемости крови гемофиликов, способ этот потерял свою научную обоснованность, хотя с теоретической точки зрения могут быть очень интересными недавние исследования проф. Словонова, который вводя кроликам per os малые дозы солей кальция, неизменно получал резкое повышение свертываемости их крови.

Одним методом лечения кровоточивости, в основу которого легли результаты изучения свойства крови гемофиликов, явился сывороточный метод Weil'я.

Исходя из предположения, что причиной плохой свер-

тываемости крови является повышенное количество в ней антитромбина, Weil' думал, что введением в организм гемофилика нормальной сыворотки, как жидкости содержащей тромбин, ему удастся нейтрализовать действие противоположного агента. Отчасти увеличившись в этом *in vitro*, он предпринял целый ряд исследований *in vivo* и получил на нескольких гемофиликах не только улучшение клинической картины, но и несомненно-благоприятное влияние на скорость свертывания крови. Для своих целей он пользовался обыкновенно нормальной лошадиной сывороткой, хотя в некоторых случаях прибегал и к более старой — антидифтерийной и вводил их обыкновенно в вену в количестве 15—20 cc. или под кожу 20—40 cc. Наибольший успех при этом им был отмечен в случаях спорадической кровоточивости, хотя и у фамильных гемофиликов наблюдалось некоторое улучшение свертываемости крови и несомненно — кровоостанавливающее действие — даже при местном применении.

Эффект лечения в большинстве случаев наступал не позже 1-х суток и держался минимум 25 дней, причем в это время удавалось даже делать маленькие операции (экстракция зуба в 1 случае) и большие кровотоки не были нормальными люд.

Такой успех, подтвержденный как клиническими наблюдениями, так равным образом и исследованиями свертываемости крови, побудил в скором времени многих авторов использовать новый метод для лечения своих гемофиликов и в настоящее время накопился уже достаточно большой казуистический материал, который, однако, к сожалению, не имеет теоретической ценности, ввиду отсутствия в большинстве случаев данных о свертываемости крови. Тем не менее в литературе уже имеется немало случаев, где применение сывороточного лечения по Weil'ю не было в состоянии справиться с проявлениями кровоточивости. Из числа последних можно указать на случай Dahlge'n'a, который, испробовав массу различных средств — (в том числе и соли кальция) не мог остановить кровотечения у своего гемофилика и введением в вену 18-ти cc. нормальной сыворотки.

Правда при этомъ свертываемость крови повысилась съ 3'15" до 2'10" (по Wright'y) но кровотечение продолжалось и большой погибъ.

Не могли также остановить кровотечение въ своемъ случаѣ Schwarz и Ottenberg у 11 дневнаго ребенка, которому ввели подъ кожу 4 сс. нормальной лошадиной сыворотки; нѣсколько лучшій результатъ имъ удалось получить отъ переливанія этому ребенку крови его отца, причемъ наряду съ остановкой кровотечения они наблюдали ускореніе свертываемости.

Однако полученный успѣхъ былъ очень кратковременный и возобновившееся кровотечение повлекло за собой смерть. Очень характерными являются также результаты наблюдений Вагн'а, который получилъ несомнѣнный успѣхъ отъ сывороточнаго леченія въ 1 случаѣ спорадической гемофилии и не достигъ его у 2-хъ другихъ гемофиликовъ (ни со стороны клиническихъ симптомовъ ни со стороны улучшенія свертываемости крови).

Наряду съ этими случаями можно указать въ литературѣ на цѣлый рядъ другихъ, гдѣ введеніе сыворотки сопровождалось несомнѣннымъ терапевтическимъ успѣхомъ (Wirth 8 сл., Welch 9 сл., Trembur 1 сл., Broca 3 сл., Lommel 1 сл. и самъ Weil 6 случ.).

Эти противорѣчивыя клиническія данныя послужили въ свою очередь поводомъ для экспериментальныхъ изслѣдованій, изъ которыхъ прежде всего заслуживаютъ вниманія результаты, полученные Рубашевымъ. Экспериментарія надъ здоровыми собаками, онъ пользовался антидифтерійной сывороткой, которую вводилъ подъ кожу и въ кровь въ количествахъ $6\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ с. с. на Кіло вѣса животнаго. Кровь для изслѣдованія онъ добывалъ изъ артерія carotis обыкновенно черезъ 10—30' послѣ выскриванія и въ 15 случаяхъ изъ 17-ти могъ отмѣтить довольно рѣзкое ускореніе свертываемости (въ $1\frac{1}{2}$ —4 раза). Наибольшій эффектъ дѣйствія обыкновенно наблюдался черезъ $\frac{1}{2}$ часа послѣ введенія сыворотки, и совершенно проходилъ черезъ 24—48 часовъ. При введеніи въ 4-хъ случаяхъ свѣжей сыворотки въ количествахъ $2\frac{1}{3}$ с. с. онъ не замѣтилъ особаго преимущества передъ анти-

дифтерійной и скорѣе даже могъ наблюдать болѣе слабое дѣйствіе.

Въ противоположность Рубашеву, Вагн производилъ свои изслѣдованія на гирудинизированныхъ кроликахъ, которымъ для этой цѣли вводилъ предварительно въ вену уха 0,4⁰/₀ растворъ гирудина въ количествѣ 1 сс. на 200 грм. вѣса животнаго. Кровь онъ добывалъ изъ art. carotis, и, наливая ее въ небольшой пробирки, опыты производилъ при комнатной т°. При этомъ, онъ прежде всего выяснилъ, что прибавленіе къ такой крови нѣсколькихъ капель нормальной сыворотки in vitro — значительно ускоряетъ ея свертываніе (43' вмѣсто 3 ч. 14'). Вводя вслѣдъ за гирудиномъ обыкновенно 1 сс. нормальной сыворотки, онъ черезъ 5' послѣ этого бралъ пробу крови отъ животнаго и сравнивалъ время ея свертыванія съ временемъ свертыванія пробы, взятой тотчасъ послѣ введенія одного гирудина.

При этомъ, ему нѣразу не удалось исправить сывороткой плохую свертываемость крови гирудинизированнаго животнаго до нормальныхъ цифръ, хотя нѣкоторый успѣхъ (сокращеніе на нѣсколько часовъ) онъ все же наблюдалъ.

Доза вводимой сыворотки обыкновенно не играла особенной роли, но если гирудинъ вызывалъ совершенное несвертываніе крови, то сыворотка вообще не оказывала никакого вліянія.

Третьимъ методомъ леченія кровоточивости, основаннымъ на изученіи свойствъ крови гемофилика, явилась пептонная терапия Nolf'a.

Исходя изъ опытовъ Delezenne, Nolf пришелъ къ заключенію, что пептонъ, будучи введенъ въ кругъ кровообращенія, является энергичнымъ возбудителемъ отдѣленія тромбина, но организмъ реагируетъ на это введеніе выработкой въ печени большаго количества антитромбина, который и обуславливаетъ плохую свертываемость крови. Такъ какъ, кромѣ того, изъ его собственныхъ опытовъ слѣдовало, что эта реакція происходитъ тѣмъ слабѣе, чѣмъ медленнѣе вводится пептонъ и даже замѣняется нѣрѣдко повышеніемъ свертываемости крови, то онъ пришелъ къ заключенію, что подкожное введеніе

пептона гемофилику может явиться прекрасным возбудителем отъёления необходимого тромбозима.

На этомъ основаніи онъ испробовалъ въ одномъ случаѣ лечение типичнаго гемофилика введеніемъ ему подъ кожу 10 сс. 5⁰/₀-го пептона и получилъ слѣдующій эффектъ на крови:

Венная кровь	{ до введенія пептона сверн. въ 3 ч. — 3 ¹ / ₂ ч.
	{ черезъ 4 дня послѣ введенія — 2 ч. 55'
Пальцевая кровь . . .	{ до введенія 1 ч. 5'
	{ чер. 4 дня послѣ него 38'

Не достигнувъ такимъ образомъ почти никакой разницы въ свертываемости веной крови, Nelf затруднился объяснить (съ точки зрѣнія высказаннаго предположенія) улучшение свертываемости крови изъ пальца, такъ какъ приходилось притти къ заключенію, что введеніе пептона увеличиваетъ количество или качество тромбопластическихъ веществъ, но не тромбозима.

Тѣмъ не менѣе, испробовавъ это леченіе въ 9-ти случаяхъ спорадической кровоточности, онъ получилъ прекрасные клинические результаты, которые всегда выражались полною остановкою упорныхъ кровотеченій.

Мѣсто въ одномъ случаѣ ему удалось справиться съ упорнымъ кровотеченіемъ послѣ экстракціи зуба тампонадой луночки ватой, смоченной въ вытяжкѣ изъ селезенки, которую онъ предложилъ готовить слѣдующимъ образомъ:

Свѣжая селезенка растирается въ ступкѣ съ небольшимъ количествомъ чистаго стерилизованнаго морского песку и настаивается на смѣси равныхъ количествъ 0,9⁰/₀ раствора хлористаго натра и 0,5⁰/₀ раствора хлористаго кальція съ такимъ расчетомъ, чтобы 2 вѣсовыхъ части этой жидкости приходились на 1 вѣс. часть чистаго органа. Полученный настой фильтруется черезъ тряпочку и примѣняется на томпонѣ.

Г Л А В А V.

Собственная наблюденія.

По предложенію глубокоуважаемаго профессора В. А. Опелья я занялся изученіемъ вопроса объ измѣненіяхъ свертываемости крови при различныхъ хирургическихъ заболѣваніяхъ и съ этою цѣлью выработалъ свой собственный методъ, принципъ котораго состоитъ въ слѣдующемъ:

Выбирается тонкій стеклянный капилляръ длиною 13,5 ст. съ такимъ діаметромъ, чтобы на протяженіи каждаго сантиметра его внутренняго просвѣта умѣщалось ровно 25 с. тп. ртути. Въ одинъ конецъ такого капилляра впивается полая платиновая игла № 17 отъ шприца Record, другой его конецъ остается открытымъ и тщательно обтачивается. На поверхности капилляра наносятся три черты, отстоящія послѣдовательно отъ основанія впаянной иглы на разстояніи 2,5 ст., 10,5 ст. и 13 ст. Кроме того, изъ тонкаго стекляннаго штифтика, діаметромъ въ 0,8 тп., приготавливается особый поплавокъ длиною въ 1 ст., имѣющій форму гимнастической гири. Если описанный капилляръ наполнить дистиллированной водой или 40⁰/₀ глицериномъ, то правильно приготовленный поплавокъ при вертикальномъ положеніи капилляра начинаетъ тонуть и пробѣгаетъ разстояніе между верхними черточками (8 ст.) почти точно: въ водѣ въ 1 секунду, а въ глицеринѣ— въ 4 секунды (при 37⁰ С). Чтобы вести наблюденія при постоянной, одной и той же температурѣ, капилляръ помѣщается въ специально устроенную стеклянную ванну, которая обеспечиваетъ его вертикальное положеніе и даетъ возможность поворачивать въ одной плоскости ровно на 180⁰ (подробности техники въ моей статьѣ *).

*) Русскій Врачъ. 1910, № 51.

Перед началом исследования крови капилляр и поплавок тщательно вымываются 10%-ным нашатырным спиртом, дистиллированной водой, чистым спиртом и эфиром и высушиваются над пламенем газовой или спиртовой горелки. Капилляр считается готовым к употреблению лишь тогда, когда опущенный в него поплавок свободно скользит по стенкам. Затем плечо извлекаемого субъекта перетирается, приблизительно, на $1/2$ —1 минуту тонкой резиновой трубочкой (пульс должен ощущаться), в это время локтевой сгиб его обмывается водой, смоченной в эфире и обозначившаяся через кожу вена прокалывается иглою капилляра, на свободный конец которого надета резиновая трубочка для насасывания крови тромб. Если прокол сделан правильно, т. е. если конец иглы вполне вошел в просвет вены, то кровь быстро наполняет капилляр и лишь только коснется нижней черты, дальнейшее ее поступление прекращается прижатием пальцем резиновой трубочки. Тогда, игла быстро извлекается из вены, конец ее вкалывается в мягкую резиновую пробочку и капилляр с кровью (по силе резиновой трубочки) переносится в описанную водную ванну, нагретую до 37°C , где фиксируется при помощи другой пробочки с отверстием в центре. Вся процедура набирания крови обыкновенно требует при плавке 20". По истечении 45" носик поступления крови в капилляр делается первый поворот ванны на 180° , причем находящийся в ней капилляр снова становится в вертикальное положение. Тогда находящаяся в крови поплавок начинает тонуть и пробывает расстояние между верхним черточками (8 ст.) с известной скоростью, которая отмечается по секундомеру. Через каждые 15" повторяется поворот ванны на 180° и каждый раз отмечается скорость движения поплавка между указанными черточками.

Вначале эти движения в высшей степени равномерны и совершаются в крови нормального человека в 4—5", затем они постепенно замедляются и, наконец, поплавок совершенно останавливается.

Если в момент первого замедления движений поплавок соприкоснувшись с капилляром выпустит на пропускную бумагу, то обык-

новенно кровь цѣлкомъ всасывается и на поверхности кровяного пятна не остается почти ни одного сгустка. Если то же самое сделать в момент остановки поплавка, то кровь все же остается жидкой, но на поверхности поплавок, по стенкам капилляра и на кровяномъ пятнѣ можно всегда видѣть достаточное количество сгустковъ. Можно думать, что моментъ перваго замедленія движеній поплавка служить показателемъ наступленія очень ранней стадіи свертыванія крови, когда въ ней еще нѣтъ вполне сформировавшихся сгустковъ, но имѣлиса уже вязкость. Этотъ моментъ я отмѣчаю, какъ начало свертыванія крови.

Провѣривъ этотъ методъ на большомъ количествѣ здоровыхъ людей (ученики фельдшерской школы) я прежде всего убѣдился въ совершенной его точности (ошибки не превышали 10 — 20") и установилъ, что свертываемость крови у каждаго нормальнаго человека представляетъ величину болѣе или менѣе постоянную для него, но при сравненіи ея у отдѣльныхъ лицъ колеблется въ предѣлахъ: 2" — 2'50" для начала. Съ этими данными я приступилъ къ исполненію предложенной мнѣ темы и перешелъ къ исследованіямъ больныхъ людей. Сравнивая затѣмъ цифры, получившіяся для свертываемости крови у этихъ послѣднихъ, съ таковыми же у нормальныхъ не кровоточивыхъ людей, я не могъ въ большинствѣ случаевъ отмѣтить никакой разницы между ними. Совершенно противоположность представляютъ результаты исследований у гемофиликовъ.

Мы имѣли въ своемъ распоряженіи исследованія крови больныхъ, страдающихъ различными формами гемофилии. Общее количество больныхъ было 10. Дабы не вводить какихъ нибудь недоразумѣній мы выбираемъ 6 исторій болѣе или менѣе значительныхъ гемофиликовъ, которые были исследованы нами подробно.

Исторія болѣзней.

№ 1.

М. Я., 21 г., еврей. Обратился в клинику по поводу геморроидальных кровотечений, и сам указал на происхождение изъ кровотоочивой семьи.

Два его брата погибли отъ кровотечения послѣ ритуального обрѣзанія. Самъ больной по этому поводу не подвергся этой операци. Мать страдала сильными кровотечениями изъ десенъ, умерла отъ кровоизліянія въ мозгъ; старшій братъ, равно какъ и 2 сестры совершенно здоровы (ихъ дѣти также), относительно другихъ родныхъ ничего не извѣстно.

Съ 7-ми лѣтъ замѣтилъ кровотечения изъ десенъ, которыми постоянно возобновлялись. При пораненіяхъ пальцевъ—продолжительныя кровотечения; при малѣйшемъ ушибѣ—легко образуются синяки. Послѣ 18-ти лѣтъ эти явленія ослабли, но и до сихъ поръ кровотечения и синяки постоянно возобновляются.

Staf. pгаes. Покровы блѣдны, десны не разрыхлены, со стороны внутреннихъ органовъ отклоненій отъ нормы нѣтъ, въ мочѣ крови не замѣчалъ. Въ области заднепреходнаго отверстия 2 наружныхъ геморроидальныхъ шишки, которая слегка кровоточатъ при дотрогиваніи.

Исслѣдованіе крови.	Свертываемость.	
	Начало.	Конецъ.
20 мар. 1910 г. Чистая веналя кровь	10'	11'15"
28 » 1910 г. » » »	10'	11'30"
23 нояб. 1910 г. » » »	11'30"	12'30"
16 дек. 1910 г. » » »	8'00	10'20"
5 мар. 1911 г. 1. Чистая веналя кровь	9'15"	11'15"
2. » » + легоч. кнн.	30"	1'00"
3. » » + 1% CaCl ₂ .	8'50"	11'00"
Лейкоцит. 7.800. Поли. 65% Моно. 32%.		

№ 2.

П. П. Мальчикъ 3¹/₂ л. 25 февр. 10 г. Мать обратилась въ клинику по поводу неукротимаго кровотечения у ребенка изъ случайно порванной при паденіи уздечки между верхней губой и десной.

Изъ разспросовъ матери выяснилось, что ни она сама, ни ея мужъ не страдаютъ сколько-нибудь выраженными симптомами кровотоочивости и въ остальныхъ отношеніяхъ вполне здоровы. У своихъ родственниковъ и родителей, а также у родственниковъ мужа она не могла отмѣтить какихъ-нибудь характерныхъ данныхъ въ этомъ направленіи. Ребенокъ родился во время, ничѣмъ пока не страдалъ, но уже довольно давно мать замѣчала легкость, съ которою появлялись синяки на тѣлѣ ребенка. Это стало особенно ярко бросаться въ глаза, съ того времени, какъ мальчикъ началъ самостоятельно двигаться. Второй ребенокъ—дѣвочка, которую мать также показала въ клинику, оказалась въ этомъ отношеніи совершенно здоровой. Другихъ дѣтей мать не имѣла, выкидышей не было, желтухами не страдала. Итены по тѣлу не замѣчала, lhes отрицаетъ, мѣсячныя нормальны.

При наружномъ осмотрѣ больного, на рукахъ и бедрахъ многочисленныя довольно большіе синяки, суставы не измѣнены, голени слегка искривлены, въ области перехода реберъ въ хрищи небольшія утолщенія, роднички оплотнены. Изъ рта вмѣстѣ съ слюною идетъ кровь, ступковъ не видно, десны окрашены, но сами не поражены. Со стороны внутреннихъ органовъ измѣненій не наблюдается, моча прозрачна, окрашена въ нормальный цвѣтъ.

Изъ небольшого разрыва уздечки между верхней губой и десной сочится непрерывно кровь, попытки остановить тампонадой не удаются, перекись водорода, адреналинъ, кокаинъ не приносятъ пользы. Кровотеченіе, немного утихшее къ вечеру водъ тампономъ съ перекисью водорода, ночью возобновляется. Данъ per os Calcium lacticum 0,5 gr. на утро кровотеченіе возобновляется, продолжена дача кальция 3 раза въ день. Вечеромъ на другой день кровотеченіе возобновляется, выпрыснуто 1 сс. антидифтерійной сыворотки. Удастся

через некоторое время остановить кровотечение. На утро оно еще раз возобновляется, местно положена та же сыворотка, кровотечение утихает и не возобновляется.

Исследование крови.	Свертываемость.	
	Начало.	Конец.
1 окт. 1910 г. 1. Чист. венная кровь	25'	28'
2 мар. 1911 г. 1. Чистая венная кровь	12'15"	18'50"
2. > > > + CaCl ₂ 1%	12'00"	17'50"
3. > > > лег. кнзаза	—	00'50"

№ 3.

Р. П., 17 л., крестьянинъ.

Поступилъ въ Петропавловскую больницу съ жалобами на опухоли суставовъ и подкожныхъ кровоизлиянiя.

Относительно родителей — ничего характернаго. Старшiй братъ погибъ отъ кровотечения, у младшаго — опухоль праваго колѣна и постоянныя носовыя кровотечения.

9 мар. 1911 г. St. praes. Покровы блѣдны, железы не увеличены, кровоизлиянiя въ области большого и указательнаго пальца лѣвой руки и въ области обѣихъ лодыжекъ ногъ. Со стороны внутреннихъ органовъ отклоненiй не отмѣчено, моча нормальна.

Сколько себя помнитъ — постоянно носовыя кровотечения и синяки.

За время пребыванiя въ больницу подвергался леченiю вприскиванiями малыхъ дозъ антидифтерiальной сыворотки — отмѣчено улучшенiе клинич. симптомовъ.

Исследование крови.	Свертываемость.	
	Начало.	Конец.
12 мар. 1911 г. 1. Чистая венная кровь	6'30"	9'00"
2. > > > + смачив. 1% CaCl ₂	6'15"	9'00"
Лейкоцитовъ 4.081. Познукл. 59,4%. Моп. 36,1%.		
14 мар. 3. Чистая венная кровь	6'30"	9'30"
23 > 1. > > >	7'15"	12'50"
2. Пальцевая кровь	5'10"	8'30"
27 > 1. Чистая венная кровь	8'30"	12'55"
2. > > > + смач. лег. наст.	30"	60"
3. > > > + смач. антиди- фтер. сывор.	3'00"	7'00"
1. Чистая венная кровь	10'00"	15'30"
2. > > + смачив. лег. кнзазой	1'15"	2'00"
3. Изъ вены взято шприцемъ 10 cc. крови центрифугировано въ парафиновой про- биркѣ на электр. центрифугѣ получена плазма, которая собрана въ парафиновой пробиркѣ		
4. Чистая плазма	21'00"	32'00"
5. > > + Лег. кнзаза	3'25"	4'00"
6. Чистая плазма черезъ 5 часовъ	11'30"	15'30"
7. Чистая венная кровь норм. члов.	2'15"	2'35"
8. > > > > + плазма ге- мофилика	50"	1'30"

№ 4.

Ч. В. 43 л. Офицер.

Поступилъ въ клинику по поводу выпаденія прямой кишки, 19 сент. 10 г. Сдѣлана необходимая операція. Черезъ недѣлю—кровоотеченіе изъ раны, оставлено простой томпоной. Черезъ 2 дня кровоотеченіе возобновилось, простые тампоны не въ состояніи остановить кровоотеченія. Положенъ тампонъ съ нормальной лошадиной сывороткой. Кровоотеченіе остановилось.

Исследование крови.	Свертываемость.	
	Начало.	Конецъ.
4 дек. Чист. венная кровь	4'10"	5'30"
5 > > > >	4'00"	5'10"
6 > > > >	4'00"	4'50"
16 > > > >	4'05"	4'50"
26 > > > >	3'50"	4'30"
Лейкоцитозъ 10.000. Полинукл. 72%, мон. 26%.		
29 дек. 1. Част. венн. кровь	3'45"	4'30"
2. > > > + легочи. кии.	—	45"
3. > > > + 1% СаС12	3'30"	4'30"
4. > > > + норм. лошади сыв.	3'05"	4'00"
Въ 12 ч. 30' подъ кожу бедра впрыснута 18 cc. норм. лошадиной сыворотки, 2-хъ недѣльной давности.		
5. Чист. венн. кровь черезъ 2 часа послѣ впрыскн. сыворотки	3'25"	4'05"

При разспросахъ выяснилось: съ 12-ти лѣтъ наклонность къ носовымъ кровоотеченіямъ, которыя продолжались до 19 лѣтъ.

При порѣзахъ пальцевъ—всегда сильныя кровоотеченія, требующія тугой перевязки. Въ 27 л. первыя проявленія геморроя—сильныя кровоотеченія. Перенесъ 3 операціи, но особенныхъ кровоотеченій не было.

Родители здоровы. Братъ и сестра страдали наклонностью къ носовымъ кровоотеченіямъ. Дети здоровы.

St. praes. Со стороны внутр. органовъ отклоненій отъ нормы не найдено, покровы блѣдны, печень не увеличена.

№ 5.

С. А. 50 л. чернорабочій.

Амбулаторный больной Петропавловской больницы лежалъ раньше по поводу бывшихъ кровоотеченій изъ правой почки, что было установлено цистоскопически. Подъ влияніемъ предпринятаго леченія впрыскиваніями подъ кожу небольшихъ дозъ антидифтерійной сыворотки кровоотеченія изъ почекъ прекратились. Наблюдался только амбулаторно.

По словамъ его до 15 лѣтъ былъ совершенно здоровъ и почти никакими видами кровоотеченій не страдалъ. Со стороны родителей и родственниковъ ничего характернаго не знаетъ. Заболѣлъ въ 1905 году: появились боли въ правой подвздошной области и кровъ въ мочѣ.

Наблюдавшие врачи отмѣтили кровоотеченія изъ десенъ, синяки по тѣлу, опухоль праваго локтевого сустава. При пораненіяхъ пальцевъ особеннаго кровоотеченія не замѣчалъ.

Исследование крови.	Свертываемость.	
	Начало.	Конецъ.
20 фев. 1911 г. Чист. венная кровь	14'30"	16'10"
19 окт. 1911 г. > > >	11'00"	15'30"
2. > > > + лег. киваза	1'00"	2'35"

С. П. 36 л.

26 Мар. 1911 г. Обратился в Петропавловскую больницу по поводу сильного кровотечения из пальца, послѣ разрыва флегмоны.

10 дней назад ему былъ произведенъ разрывъ флегмоны пальца, причемъ кровотечение было настолько сильнымъ, что онъ упалъ въ обморокъ и должны были прибѣгать къ жгуту и тугой перевязкѣ. На перевязкахъ, бывшихъ черезъ день онъ также терять по его словамъ не меньше стакана крови, что сопровождалась каждый разъ полуобморочнымъ состояніемъ.

При разспросахъ могъ лишь сообщить, что всегда пораненія пальцевъ, часто бывавшія, ввиду его профессіи (плотникъ) сопровождалась очень сильными кровотечениями, требовавшими почти постоянно врачебной помощи. Относительно родныхъ узнать ничего не удалось.

28 мар. Ввиду распространенія флегмоны была предпринята 2-я операция—разрывъ на тылѣ кисти и пальца. Наступившее кровотечение не могло быть остановлено наложеніемъ сухихъ тампоновъ—они быстро промокали и кровотечение продолжалось. Тогда былъ положенъ тампонъ, смоченный въ легочной киназѣ—кровотечение сразу остановилось и больше не повторялось.

Исследование крови.		Свертываемость.	
		Начало.	Конецъ.
27 мар. 1.	Чист. венн. кр.	3'30"	4'00"
2.	> > > + 1% CaCl ₂	3'00"	3'25"
3.	> > > + леч. киназъ	—	45"

Итакъ, мнѣ пришлось встрѣтить шесть больныхъ съ той или иной степенью плохой свертываемости крови. У всѣхъ изъ нихъ наряду съ этимъ можно было отмѣтить почти пропорционально выраженныя степени кровоточивости.

Изъ этихъ больныхъ трехъ мы наблюдали въ клиникѣ проф. В. А. Оппеля, остальныхъ трехъ—въ клиникѣ проф. Г. А. Смирнова; исследования послѣднихъ производились при непосредственномъ участіи доктора Ерофеевой.

Изъ приведенныхъ выше шести исторій болѣзней одно наблюдение (№ 1) относится къ чисто наследственной гемофилиі; двое (№ 2 и 3)—семейной (врожденной) гемофилиі; и три послѣднихъ (№ 4, 5, 6)—къ спорадическимъ случаямъ. Всѣ шесть наблюдений представляютъ истинныя гемофилии, что доказывается: 1) по отношенію первыхъ трехъ, прежде всего, точными анамнестическими данными, 2) по отношенію ко всѣмъ—результатами исследованийъ свертываемости крови.

Не говоря здѣсь объ анамнестическихъ данныхъ, ибо это явилось бы повтореніемъ исторій болѣзней, мы позволимъ себѣ, однако, подвести итоги исследования крови: морфологической составъ послѣдней во всѣхъ случаяхъ оказался въ предѣлахъ нормы; незначительное отклоненіе отъ нормы можетъ быть отмѣчено лишь въ томъ, что въ исследованныхъ случаяхъ (№ 1, 3, 4) констатировано небольшое уменьшеніе числа полинуклеаровъ:

№ 1—общее количество 7800, полинуклеаровъ 65%, мононуклеаровъ 32%.

№ 3—общее количество 4081, полинуклеаровъ 59,4%, мононуклеаровъ 36,1%.

№ 4—общее количество 10000, полинуклеаровъ 74%, мононуклеаровъ 26%.

При микроскопическомъ исследованіи крови всѣхъ больныхъ никакихъ патологическихъ формъ въ крови не обнаружено.

Въ противоположность сказанному свертываемость крови оказалась рѣзко измѣненной; измѣненіе это заключалось въ значительной задержкѣ свертываемости и образованіи сгустка по сравненію съ нормой: время, протекающее отъ момента появленія первыхъ признаковъ свертываемости до остановки по-

плавка въ нашемъ приборѣ было удлинено по сравненію съ нормой. Въбсто 2—2½ минутъ, полагающихся въ нормѣ, мы имѣли:

№	Начало свертыванія.		Конѣцъ свертыванія.	
	8 минутъ	0 секундъ	11 минутъ	15 секундъ.
№ 1	8	0	11	15
№ 2	12	» 15	» 18	» 50
№ 3	6	» 30	» 9	» 0
№ 4	4	» 0	4	» 50
№ 5	14	» 30	» 16	» 10
№ 6	3	» 30	» 4	» ^{*)}

Итакъ, взявши наименьшія цифры свертываемости, какъ начала, такъ и конца, мы видимъ, что и то и другое замедлялось отъ 1½ до 6 разъ по сравненію съ нормой.

Какъ указано въ предыдущихъ главахъ, подобное замедленіе констатировано при гемофилиі долгими авторами.

Естественно, что констатировать съ другими исследователями замедленіе свертываемости крови у гемофиликовъ, и намъ пришлось задаться разрѣшеніемъ вопроса о причинахъ такой замедленной свертываемости. Чтобы подойти къ рѣшенію этого вопроса, намъ предпринять былъ рядъ исследованийъ какъ на животныхъ, такъ и на больныхъ людяхъ.

Такъ какъ исследования на животныхъ проливаютъ свѣтъ на клиническія явленія, то эти экспериментальныя исследования необходимы намъ для уясненія клиническихъ данныхъ и мы позволимъ себѣ временно оставить въ сторонѣ разборъ только что приведенныхъ исторій болѣзней и перейти къ нашимъ экспериментамъ.

Всѣ наши опыты поставлены на кроликахъ.

Приступая къ изложенію, мы должны замѣтить слѣдующее: чтобы не впасть въ заблужденіе и имѣть твердую почву подъ ногами, мы прежде всего рѣшили установить норму свертываемости крови у кроликовъ, при чемъ брали кровь изъ лѣваго сердца. Такихъ опытовъ произведено свыше 100. Техника упомянутыхъ опытовъ заключалась въ слѣдующемъ: у привязаннаго на столѣ кролика выбиралась передняя по-

*) Для точности взяты наименьшія цифры свертываемости.

верхность грудной кѣтки; слѣва отъ грудины въ одномъ изъ межреберныхъ промежутковъ то выше, то ниже оцунывался толчекъ верхушки сердца. Отмѣнивъ его пальцемъ лѣвой руки, мы правой рукой, вооруженной предложенной нами для опредѣленія свертываемости крови иглой, вкалывали послѣднюю въ лѣвый желудочекъ. При этой манипуляціи, сознаемъся, мы терѣли иногда неудачу въ томъ смыслѣ, что или не попадали въ сердце (это случалось рѣдко), или, попавъ въ полость его, недостаточно быстро и хорошо насыщали кровь. Однако въ большинствѣ случаевъ полость нашего капилляра быстро наполнялась артеріальной кровью и мы могли приступать къ опредѣленію свертываемости послѣдней.

Всѣ исследования свертываемости крови произведены при 37° С. При этомъ, оказалось, что свертываемость артеріальной крови, добытой изъ лѣваго сердца кролика въ среднемъ равна: начало черезъ 2 минуты, конецъ черезъ 3½ минуты. Колебанія свертываемости находятся въ предѣлахъ: для начала отъ 1 мин. 30 сек. до 2 мин. 30 сек. для конца—отъ 2 мин. 45 сек. до 4 мин.

Какъ видно, колебанія свертываемости крови у нормальныхъ кроликовъ не велики.

Имѣя приведенныя данныя въ рукахъ, мы задались цѣлью вызвать экспериментальную гемофилию у кроликовъ. Для достиженія этого мы воспользовались имѣющимся въ литературѣ предложеніемъ гирудинизировать животныхъ, т. е. вводить въ организмъ кроликовъ тѣмъ или инымъ путемъ растворъ гирудина.

Какъ извѣстно, пробовали два способа введенія гирудина: одинъ—подкожный, другой—внутривенный. Серія авторомъ (Ваши и др.) уже отказалась отъ подкожнаго введенія гирудина, убѣдившись въ его безцѣльности. Тѣмъ не менѣе, мы рѣшили проверить этотъ отрицательный способъ: кроликамъ мы вводили такъ называемый нормальный растворъ (0,4% гирудина въ физиолог. растворѣ) въ количествѣ 1 к. с. на 200,0 вѣса животныхъ. Черезъ 5—15—30 мин. послѣ инъекціи мы брали вышеописаннымъ образомъ кровь изъ лѣваго сердца. Никакихъ отклоненій свертываемости крови отъ предѣловъ колебаній нормальныхъ мы при этомъ

не получили. Таким образом, мы присоединяем к цитированным авторам в том же заключении, что подкожная инъекция гирудина не вызывает экспериментальной гемофилии.

Остался последний путь, путь введения раствора гирудина (0,4⁰/о) в вену животных.

Как это принято в экспериментальной патологии, мы впрыскивали гирудин в ушную вену кролика. После впрыскивания — через 5, 15, 30, 60 минут и более отдаленные сроки, даже через 24 часа — мы брали кровь из лъвго сердца и подвергали ее исследованию на свертываемость.

Нельзя не заметить, что каждый кролик подвергался неоднократному исследованию, т. е. у каждого кролика мы брали кровь через 5, 15, 30, 60 минут вплоть до 24 часов после инъекции. Так как, что приходится заметить наперед, при таком способе гирудинизации свертываемость крови значительно замедляется, то нам пришлось работать с двумя или тремя приборами. Объяснение последнего понятно: взяв, например, кровь кролика через 5 минут после инъекции и выкидая сравнительно большой промежуток времени ее свертываемость, мы волей неволей для второй порции крови, например, через 15 минут, должны были прибегать к помощи второго прибора.

Результаты внутривенной гирудинизации представляются такими: кровь свертывалась

Через 5 м.	15 м.	30 м.	60 м.	2 ч.	—
13 м.	8 м.	4 м.	—	2 м.	10 с.
1 ч.	30 м.	—	10 м.	3 м.	30 с.
45 м.	30 м.	—	2 м.	—	—

Приведенная таблица с несомнностью свидетельствует, что внутривенное введение гирудина действительно вызывает экспериментальную гемофилию. Наши опыты в этом отношении вполне совпадают с данными литературы.

Оказывается, что через 5 минут после введения гирудина в кровь животного, свертываемость крови замедляется в 10—30 раз по сравнению с нормой. Замедление свертываемости констатируется всегда. К норме свертываемость

крови возвращается приблизительно через $\frac{1}{2}$ —2 часа. Мы говорим приблизительно, ибо иногда и через большие сроки определяется некоторое замедление свертываемости крови.

Из приведенной таблицы устанавливается еще одно обстоятельство, на которое указывали авторы: оказывается, что впрыскивание одного и того же количества гирудина по расчету на вѣс животного не всегда вызывает одной и той же интенсивности гемофилию; достаточно сравнить опыты чтобы видеть довольно рѣзкую разницу в степени замедления свертываемости крови. Мы не берем на себя смѣлости решить окончательно вопрос о причинѣ такой разницы. Дѣло может сводиться или к неодинаковой силѣ препарата, или к особенностям индивидуальной реакци организмов. Не исключена возможность того и другого; точно разрешать этот вопрос не входило в задачу нашего исследования. Нам важно было лишь подтвердить известный в науке факт, что внутривенная гирудинизация животных вызывает экспериментальную гемофилию.

Важно было нам это подтвердить для того, чтобы задать слѣдующимъ болѣе труднымъ вопросамъ: отчего происходит гемофилия.

Какъ указано в предыдущемъ изложении, болшинство авторовъ пришло к тому убѣждению, что гирудинъ связываетъ тромбинъ. Это заключение нужно считать признаннымъ.

Исходя отсюда Weil предложилъ лечить человѣческую гемофилию вспръскиваниемъ нормальной сыворотки. Какъ известно, послѣдняя содержитъ тромбинъ; предполагая, по Weil'ю, в крови гемофилика антиромбинъ, естественно, конечно, нейтрализовать его тромбиномъ сыворотки. Разсуждая съ точки зрѣнiя Weil'я мы должны предполагать в крови гирудинизированныхъ животныхъ присутствие антиромбина, каковымъ и долженъ быть самъ гирудинъ.

Не будучи вообще согласенъ съ теорiей Weil'я и желая проверить ее поставить, подобно Baum'у, на экспериментальную почву, мы рѣшили поступить слѣдующимъ образомъ:

1) заранее гирудинизированнымъ животнымъ через 10 минутъ мы вспръскивали также в кровь сыворотку, преимущественно нормальную лошадиную (?—2 к. с.).

2) смѣшивали in vitro гирудинъ съ нормальной лошадиной сывороткой и эту смѣсь вырыскивали въ кровь.

Касательно первой серии опытовъ должны сказать слѣдующее: въ общемъ мы получили нѣкоторое ускореніе свертываемости. Это видно изъ слѣдующей таблицы:

Свертываемость.		
Нормальная.	Послѣ гирудина.	Послѣ прибавки сыворотки.
2 м.	40 м.	15 м.
2 > 15 сек.	1 часъ.	40 >
2 >	45 м.	30 >

Касательно опытовъ второго рода нужно имѣть въ виду, что мы смѣшивали дозу рассчитанную на кію вѣса животного съ 5 куб. с. сыворотки *). Боднѣшимъ количествомъ сыворотки мы рассчитывали нейтрализовать гирудинъ. Отвѣщая сюда опытъ показавъ намъ, что при такомъ способѣ нейтрализація гирудина не достигается.

Свертываемость:

Нормальная.	Послѣ вырыскивания смѣси.
2 м. 15 сек.	1 часъ.

Изъ приведенныхъ цифръ видно, что послѣ введенія смѣси гирудина съ сывороткой замедленіе свертываемости крови наступило совершенно такое-же, какое наблюдается послѣ введенія одного гирудина.

Если сыворотка у нашихъ животныхъ вліяла въ смыслѣ замедленія свертываемости крови, то во всякомъ случаѣ вліяло не

*) В а и ш вводилъ 1 куб. с.

рѣзко. Точку зрѣнія Weill'a такое слабое ускореніе свертываемости крови не оправдываетъ. Потому намъ казалось, что ученіе объ антитромбинѣ не выводитъ изъ существующихъ затрудненій.

Придерживаясь взгляда, что гирудинъ связываетъ тромбинъ и, имѣя въ виду, что вліяніе гирудина исчезаетъ черезъ $\frac{1}{2}$ — 2 часа, что, слѣдовательно, въ теченіе этого срока гирудинъ въ организмѣ или связывается, или изъ него выводится, мы рѣшили вступить на новый путь изслѣдованія.

Прежде всего мы рѣшили искать пути выведенія гирудина изъ организма.

Принимая во вниманіе, что главнымъ выводющимъ путемъ для различныхъ ненормальныхъ составныхъ частей крови являются почки, намъ казалось прежде всего необходимымъ обратить вниманіе именно на нихъ. Съ этой цѣлью у двухъ гирудинизированныхъ кроликовъ, въ то время, какъ свертываемость крови начинала приближаться къ нормѣ, мы дѣлали чрезовѣченіе и асептическимъ шприцемъ высасывали мочу изъ мочевого пузыря. Затѣмъ, смочивъ капилляръ нашего прибора взятой мочей, мы набирали въ капилляръ кровь нормального кролика, свертываемость котораго нами предварительно была установлена.

Сравнивая свертываемость крови въ капиллярѣ, смоченнымъ мочей, съ нормальной свертываемостью, различия не получили. Отсюда слѣдовало заключить, что гирудинъ не выводится какъ таковой изъ организма, а связывается въ немъ.

Естественно было искать мѣсто, гдѣ онъ связывается. Тутъ прежде всего опять казалось нужнымъ обратить вниманіе на почки. Опыты для разрѣшенія этого вопроса были поставлены нами въ слѣдующемъ видѣ: у кроликовъ подъ морфійнымъ усыпленіемъ поясничными разрѣзами мы доходили до почекъ и изсѣкали ихъ.

Затѣмъ, по общимъ правиламъ, кролики гирудинизировались въ ушную вену.

Нѣтъ необходимости повторять о томъ, что у каждаго такого кролика передъ изсѣченіемъ почекъ изслѣдовалась свертываемость крови. Послѣ гирудинизація свертываемость крови опредѣлялась черезъ различные промежутки времени,

иногда даже вплоть до наступления агонии. При этом нас поразило удивительный факт. Пониженная свертываемость крови держалась вплоть до смерти животного. Если и наблюдалось под конец некоторое ускорение свертываемости по сравнению съ первыми часами опыта, это ускорение было во всякомъ случаѣ незначительное. Въ подтверждение вышесказаннаго приводимъ следующую таблицу.

С в е р т ы в а е м о с т ь .				
Нормаль- ная.	Послѣ вы- сечения по- чекъ.	Послѣ гируднизации.		
		Черезъ 15 мин.	1 часъ.	2 часа.
1 м. — с.	—	23 м.	14 м.	—
2 м. 15 с.	—	не свертыв.	не свертыв.	не свертыв.
— 1 м. 15 с.	—	2 ч.	—	1 ч. 40 м.
— 1 м. 45 с.	—	2 ч. 30 м.	—	г ч. 15 м.
— 1 м. 30 с.	—	1 ч. 30 м.	40 м.	—

Если сравнить приведенныя цифры съ числами продолжительности свертываемости крови при введеніи гирудина съ сохранностью почекъ, то разница получается рѣзкая: въ первомъ случаѣ влияние гирудина исчезаетъ черезъ полчаса, во второмъ случаѣ влияние гирудина обнаруживается даже черезъ 2 часа. Отсюда можно было предположить, что почки задерживаютъ гирудинъ, можетъ быть, нейтрализуютъ его.

Разъ такая возможность имѣется по отношенію къ почкамъ, то естественно было предполагать задержку, resp. нейтрализацию гирудина и другими органами. Съ цѣлью выясненія этого вопроса нами были поставлены еще въ некоторые опыты: такъ напр. мы перевязывали подъ діафрагмой аорту

и у. сав'у и гирудинизировали животное. При этомъ мы вводили дозу гирудина въ 1-хъ обыкновенную и во 2-хъ третью нормальную. Результаты этихъ опытовъ следующие:

Опытъ 1-ый. Вѣсъ кролика 920,0. 1 куб. сан. 3⁰/₀ морфия подъ кожу. Лапаротомія. Перевязана аорт'а и у. сав'a подъ діафрагмой. Свертываемость крови 2 м. 15 сек. Гирудинъ въ вену уха 5 к. с. Свертываемость черезъ 10 м.— 1 ч. 10 м.; черезъ 1/2 часа—1 ч. 30 м.; смерть. Изъ сердца трупа взята кровь;—черезъ 1 часъ кровь не свернулась. Опытъ прекращенъ.

Опытъ 2-ой. Вѣсъ 1250,0. Подъ кожу 1 1/2 к. с. 3⁰/₀ морфия. Лапаротомія. Перевязка аорт'ы подъ діафрагмой, у. сав'a и у. porta подъ печенью Гирудинъ въ вену 2 к. с. Свертываемость крови черезъ 36 мин.—42 мин.; черезъ 1 ч. 30 мин.—45 мин.; черезъ 2 часа—45 мин.; черезъ 3 часа—40 м.; черезъ 4 часа—34 м. Выприснуто 2-к. с. нормальной сыворотки. Свертываемость черезъ 40—55 м.

Изъ приведенныхъ сейчасъ опытовъ видно, что послѣ такого, такъ сказать, выключенія половины организма, влияние гирудина сказывается длительно. Такъ какъ при упомянутой операциі кромѣ почекъ исключается изъ кровообращенія кишечника и печень, то влияние гирудина сказывается еще болѣе рѣзко, чѣмъ послѣ выключенія однихъ почекъ. Отсюда становится понятнымъ следующее: чѣмъ большее количество органовъ мы выключаемъ изъ кровообращенія, тѣмъ меньше нейтрализуется гирудинъ. Значитъ, онъ долженъ нейтрализоваться въ органахъ; нейтрализацию его въ самой крови не происходитъ.

Путемъ этихъ изслѣдованій мы пришли къ необходимости искать нейтрализующій гирудинъ вещество въ органахъ. Какъ известно, большинство современныхъ изслѣдователей полагаютъ, что кѣтки тканей и органовъ содержатъ въ себѣ тромбокиназу. Дабы испытывать влияние ея на гирудинизированную кровь, намъ пришлось обратиться къ получению тромбокиназы. Имѣя въ виду, что большинство авторовъ считаетъ за тромбокиназу нуклео-протеиды, намъ пришлось воспользоваться общимъ методомъ получения послѣднихъ изъ органовъ. Считаю болѣе подходящимъ имѣть изолированное влияние нуклео-про-

теводовъ изъ органовъ, мы считали болѣе подходящимъ, прежде чѣмъ добыть нуклео-протейды, отнять органы отъ крови. Значитъ, наши манипуляціи при добычаніи нуклео-протейдовъ, гесп. тромбо-киназы изъ органовъ, состояли въ слѣдующемъ: животное обезкровливалось кровопусканіемъ изъ *art. carotis*; затѣмъ дѣлалось кровосъсечение, вставлялись 2 стеклянные канючки въ перерѣзанную ниже почечныхъ сосудовъ аорту, и пропускался черезъ периферической конецъ аорты токъ физиологическаго раствора до тѣхъ поръ, пока изъ центрального конца не польется прозрачная жидкость. Послѣ этого, при соблюденіи асептическихъ предосторожностей, органы вынимались, отжимались между нѣсколькими слоями стерилизованной марли, вѣшивались и измельчались каждый въ отдельности въ обожженной спиртомъ ступкѣ; затѣмъ эти органы наставлялись въ теченіи 24 часовъ въ $1/4\%$ растворѣ карболовой кислоты въ дистиллированной водѣ, фильтровались черезъ стерилизованную фланель, осаждались 1% уксусной кислотой; осадокъ отцентрифугировывался, промывался нѣсколько разъ сначала въ слабомъ растворѣ уксусной кислоты, затѣмъ въ дистиллированной водѣ и растворялся въ растворѣ соды 2 про милле съ такимъ расчетомъ, чтобы на 1 граммъ взятаго свѣжаго органа приходилось 20 к. с. раствора. Для сохраненія вытяжки прибавлялась $1/4\%$ карб. кисл.

Этими экстрактами тромбо-киназы мы пользовались для опытовъ.

Изъ литературы намъ вѣдомо (Mogavitz, Nolf и др.), что экстракты нѣкоторыхъ органовъ оказываютъ на кровь животныхъ ускоряющее свертываемость влияние. Это установлено касательно большинства органовъ.

Страннымъ образомъ въ этомъ перечнѣ не упоминаются, однако, легкія. Мы считали необходимымъ проверить эти данныя. Само собой понятно, что сейчасъ рѣчь идетъ объ опытахъ *in vitro*. Мы испытывали влияние на свертываемость нормальной и гирудинизированной крови кроликровъ тромбо-киназы, полученной изъ слѣдующихъ органовъ: почекъ, печени, селезенки и легкаго.

При изслѣдованіи на свертываемость нормальной крови мы ограничивались смачиваніемъ стѣнокъ капилляровъ тромбо-

киназой. Мы полагаемъ, что прибавленіе большихъ количествъ тромбо-киназы къ крови, какъ то дѣлали другіе авторы, будетъ вмѣшательствомъ слишкомъ грубымъ. Не приводя подробно упомянутаго характера опытовъ, ибо это не можетъ прибавить ничего существеннаго къ даннымъ о гемофилизіи, мы считаемъ себя вправѣ ограничиться слѣдующими замѣчаніемъ: при большомъ количествѣ опытовъ (около 100) мы всегда находили, что наибольшее ускореніе свертываемости даетъ тромбо-киназа изъ легкыхъ; на второмъ мѣстѣ по силѣ дѣйствія оказывается экстрактъ изъ почекъ, на третьемъ — изъ селезенки. Мы должны подчеркнуть, что вытяжка изъ печени и никогда не сопровождалась хотя бы небольшимъ ускореніемъ свертываемости.

Большаго интереса, на нашъ взглядъ, заслуживаютъ опыты съ гирудинизированными животными. Въ данномъ случаѣ, въ виду рѣзкой замедленности свертываемости такой крови, мы не считали себя въ правѣ ограничиться смачиваніемъ нашего капилляра тромбо-киназой; въ параллель съ такимъ смачиваніемъ мы поставили рядъ пробирочныхъ опытовъ, въ которыхъ къ испытуемой крови прибавили тромбо-киназу по такому расчету: на 1 к. с. крови убитаго кролика — 0,1 вытяжки. Данныя опытовъ таковы.

Протоколъ опыта. Заготовлены экстракты органовъ двухъ кроликровъ. Гирудинизированный кроликъ убитъ. Собранная его кровь разлита въ восемь пробирокъ по 1 к. с. Въ каждую пробирку прибавлено по 0,1 экстракта. Въ контрольную пробирку прибавлено 0,1 $1/4\%$ карб. кисл. Результаты опыта.

Пробирка.	Что прибавлено.	Свертываемость.
№ 1	$1/4\%$ карб. кисл.	20 мин.
№ 2	легкія	30 сек.
№ 3	почки	14 мин.
№ 4	печень	19 мин.
№ 5	селезенка	14 мин.
№ 6	легкія	30 сек.
№ 7	почки	11 мин.
№ 8	печень	19 мин.
№ 9	селезенка	13 мин.

Из этой таблицы видно, что *in vitro* экстракты органов действуют на свертываемость гирудинизированной крови аналогично тому, как они действовали на негирудинизированную кровь. Чтобы доказать, что экстракт из легких действует особенно сильно, мы приведем один интересный, на наш взгляд, опыт на кролике. Протокол опыта. Вязь тела 1200,0. Без морфия. Норм. свертв. крови—2 м. 15 сек. Стенка капилляра смочена легочным экстрактом; свертываемость крови—30 сек.; стенка смочена тем же экстрактом, разбавленным во первыххъ 2 раза—свертываемость 30 сек.; 2-хъ) в 4 раза—30 сек. в 3-хъ) в 8 разъ—30 сек.; в 4-хъ) в 16 разъ—30 сек.; в 5-хъ) в 25 разъ—30 сек.; в 6-хъ) в 50 разъ—45 сек.; в 7-хъ) в 100 разъ—50 сек.; в 8-хъ) в 200 разъ—1 мин.; в 9-хъ) в 400 разъ—1 мин. 15 сек.; в 10-хъ) в 1000 разъ—1 мин. 25 сек.

Для контроля определена свертываемость опыту чистым капилляромъ—3 мин. 15 сек.

Ясно, что сила ускорения свертываемости крови легочного экстракта действительно громадна. Это тем более так, что контроль, произведенный смачиванием капилляра почечным экстрактом того же животного, показал свертываемость в 1 мин. 50 сек.

Опыт настолько очевиден, что послать ихъ намъ казалось возможным перейти къ испытанию тромбо-киназы *in vivo*. И в этом отношении мы считали правильным тот путь, чтобы сначала изучить влияние тромбо-киназы на нормальную, а затѣмъ уже на гемофилическую, т. е. гирудинизированную кровь.

Как видно, опыты съ влиянием тромбо-киназы на кровь живых животных приводят насъ въ плотную къ вопросу объ экспериментальной терапії и экспериментальной гемофилии.

Итакъ, перейдемъ къ разсмотрѣнію опытовъ влияния тромбо-киназы на нормальныхъ животных.

Протокол опыта. Кроликъ вѣсомъ 1200,0. Безъ морфия. Свертываемость крови 2 мин. 15 сек. Выринуто въ вену уха 0,3 легоч. тромбо-киназы, разбавленной до 3 к. с. соле-

вымъ растворомъ. Свертываемость крови: черезъ 5 мин.—7 мин. 15 сек. Выринуто еще 0,4 к. с. той же киназы; черезъ 5 мин. свертываемость—9 мин.

Протокол опыта. Кроликъ вѣсомъ 1200,0 грм., безъ морфия. Свертыв. кр.—2 м. 15 сек. Выринуто легочной киназы 0,5; свертыв. кр. черезъ 5 мин.—5 м. 30 с.

Протокол опыта. Кроликъ вѣсомъ 1150,0 безъ морфия. Сверт. кр.—2 м. 10 сек. Выринуто въ вену уха 2. к. с. почечного экстракта. Сверт. крови черезъ 10 м.—11 м. 25 сек.

Мы привели три примѣра опытовъ съ вырскиваниемъ тромбо-киназы. Опыты эти, повторенные нами неоднократно, столь однозначны, что вѣтъ необходимости отягчать ими изложение.

Изъ всѣхъ этихъ опытовъ съ очевидностью вытекает интересный фактъ, а именно: вырскивание тромбо-киназы въ кровь живыхъ животныхъ не только не ускоряетъ свертываемости крови, но даже ее замедляетъ—получается полное противорѣчіе съ опытами *in vitro*. Этотъ фактъ темъ болѣе интересенъ, что онъ выступаетъ и въ опытахъ съ гирудинизированными животными.

Кромѣ того, этотъ фактъ интересенъ потому, что онъ находится въ вѣкоторомъ противорѣчії съ введеніемъ большихъ дозъ тромбо-киназы.

Въ выше приведенныхъ четырехъ примѣрахъ мы вводили десятую доли куб. сант. легочной киназы и не болѣе 2 к. с. почечной; при этомъ, какъ мы видѣли, получалось замедленіе свертываемости. Наоборотъ, если ввести ту же тромбо-киназу въ количествѣ 1 к. с., даже $\frac{1}{2}$ к. с. легочной или 4—5 к. с. почечной, то животныя моментально погибаютъ. При вскрытіи же оказывается, что всѣ вены тромбированы, тромбирована аорта, тромбировано сердце, какъ правое, такъ и лѣвое. Примѣры такихъ опытовъ нижеслѣдующіе:

Протокол опыта. Кроликъ вѣсомъ 800,0. Безъ морфия; свертыв. кр.—2 м. Легочнымъ экстрактомъ смоченъ капилляръ прибора, послѣ чего свертываемость крови равна 30 сек. Въ вену уха выринуто 1 к. с. того же экстракта; моментальная смерть. Вскрытіе: тромбозъ v. cava inf., v. porta, аорта до бифуркаціи, тромбы въ сердцѣ.

Наряду съ тромбами въ венахъ брюшной полости жидкая кровь.

Протоколъ опыта. Кроликъ вѣсомъ 1220,0, безъ морфия. Свертыв. кр.—2 м. Въ вену уха — $\frac{1}{2}$ к. с. того же экстракта; моментальная смерть. При вскрытіи та же картина.

Протоколъ опыта. Кроликъ вѣсомъ — 1070,0; безъ морфия. Свертыв. кр.—1 м. 30 сек. Капилляръ прибора смоченъ легочной тромбо-киназой—свертываемость 30 сек.; другой капилляръ смоченъ почечной тромбо-киназой—свертываемость—45 сек. Въ вену уха впрыснуто 5 к. с. почечного экстракта—свертываемость—4 м. 15 сек. Въ вену уха—2 к. с. легочного экстракта, моментальная остановка дыханія. Вскрытіе: сердце еще бьется; кровь взятая изъ лѣваго сердца совершенно не свертывается. Сплоченной тромбозъ большихъ сосудовъ.

Приведенные примѣры не только иллюстрируютъ сказанное выше, но дополняютъ картину. Изъ протоколовъ опытовъ видно, что также тромбо-киназа, которая *in vitro* обязательно ускоряетъ свертываемость крови, *in vivo* сначала замедляетъ ее, а затѣмъ, при повышеніи дозъ, внезапно вызываетъ смертельный исходъ. При этомъ оказывается, что на ряду съ тромбозомъ крупныхъ сосудовъ, часть крови остается въ жидкомъ состояніи; оставшаяся жидкой, т. е. жидкій остатокъ крови, обнаруживаетъ или рѣзко замедленную свертываемость, или окончательно лишается свертывающей способности.

Очевидно, что между всѣми этими факторами должна существовать известная связь; очевидно, что связь эта должна быть разъяснена. Прежде чѣмъ пристуипить къ ея выясненію, мы позволимъ себѣ привести опыты съ вліяніемъ тромбо-киназы на кровь гирудинизированныхъ животныхъ.

Для ясности постановки опытовъ мы поступили такъ: при предварительномъ изслѣдованіи *in vitro* мы смѣшивали тромбо-киназу съ гирудиномъ въ такой пропорціи, чтобы свертываемость крови въ капиллярѣ не имѣялась; значить, мы *in vitro* нейтрализовали гирудинъ тромбо-киназой. Затѣмъ, полученную смѣсь вводили въ вену животныхъ; при этомъ мы всегда наблюдали замедленіе свертываемости крови. Подтвержденіемъ сказанному служатъ слѣдующіе примѣры опытовъ.

Протоколъ опыта. Кроликъ вѣсомъ 1100,0 Свертыв. кр.—2 м. 5 сек. Смоченъ капилляръ растворомъ гирудина; свертываемость крови—6 м. 10 сек.; смоченъ капилляръ растворомъ легочной киназы, свертыв. кр.—25 сек.; капилляръ смоченъ смѣсью 5 к. с. того же раствора гирудина + $\frac{3}{4}$ к. с. того же раствора легочной киназы; свертыв. кр.—3 м. 20 с. Къ упомянутой смѣси прибавленъ еще 1 к. с. той же легочной киназы. Полученной новой смѣсью смоченъ капилляръ; свертыв. кр.—2 м. 15 сек. Вся смѣсь впрыснута въ вену уха; черезъ 5 м. свертыв. кр.—36 м.

Протоколъ опыта. Кроликъ вѣсомъ 1100,0. Свертыв. кр.—2 м. 5 сек. Приготовлена смѣсь изъ 5 к. с. раствора гирудина + 2 к. с. легочной киназы; ею смоченъ капилляръ; свертыв. кр.—2 м. 20 сек. Вся смѣсь впрыснута въ вену; черезъ 5 мин. сверт. кр.—11 мин.

Изъ этихъ опытовъ явствуетъ, что чуждая тромбо-киназа, нейтрализующая гирудинъ *in vitro*, взятая въ смертельной дозѣ для животнаго, у животнаго одновременно гирудинизированнаго, не вызываетъ ни тромбоза, ни ускоренія свертываемости крови, не оставляетъ даже крови ея нормальной свертываемости, но непременно сопровождается замедленіемъ свертываемости.

Тотъ же самый эффектъ мы получаемъ тогда, когда впрыскиваемъ тромбо-киназу вслѣдствіе гирудиномъ. Доказательствомъ этому служитъ слѣдующій опытъ.

Протоколъ опыта: кроликъ вѣсомъ 1180,0. Сверт. кр.—2 м. 15 сек. Въ ушную вену впрыснуто 3,5 к. с. раствора гирудина; свертыв. кр.—8 м. 5 сек. Черезъ 10 м. впрыснуто 1,2 к. с. легочной киназы—свертыв. кр. черезъ 3 м.—15 м. черезъ 48 м.—свертыв. кр.—12 м.

Послѣ этихъ опытовъ приходится задать вопросомъ о выясненіи противорѣчія между опытами *in vitro* et *in vivo*.

Къ уразумѣнію этого вопроса легче всего подойти, кажется намъ, сравнивая дѣйствіе тромбокиназы на нормальную кровь *in vitro* et *in vivo*. Какъ наложено въ литературномъ очеркѣ о свертываемости крови, большинство авторовъ думаютъ—и съ этимъ нельзя не согласиться, что въ циркулирующей крови для свертыванія ея, не хватаетъ тромбокиназы. Если мы къ выпущенной крови искусственно добавляемъ послѣднюю,

то, само собой разумеется, кровь должна быстро свернуться. В этом нет ничего удивительного.

За то нас удивляло то обстоятельство, что тромбозина, введенная в кровь живого животного, не вызывает ускорения свертываемости крови.

Несомненно, что и при подобных условиях, будучи введена в достаточной дозе, тромбозина сопутствует таким свертываниям. Мы видели, что в известный момент наступает моментальное свертывание всей крови. Если теперь, будучи вводимы небольшими дозами в кровь, тромбозина не вызывает ускорения свертываемости, значит, она нейтрализуется в циркулирующей живой крови. Мы готовы допустить, что в циркулирующей крови и в тканях живого организма вырабатываются вещества, способные нейтрализовать вводимую киназу; назовем их антикиназами. Понятно, что способность их выработки простирается до известного предела; до тех пор, пока живой организм может нейтрализовать киназу, вводимую нами искусственно, до тех пор свертываемость крови не должна ускоряться.

Для нас остается загадочным тот факт, почему киназа сказывается даже замедлением свертываемости крови животного?

Для объяснения этого факта мы позволим себе прибегнуть к гипотезе. Можно думать, что при введении в кровь небольших доз киназы организм, стремясь сохранить кровь жидкой, мобилизует все силы, на введение киназы он отвлекает, так сказать, перепроизводителем антикиназы. Такая гипотеза объяснит нам и следующее явление: если живой организм пустяк в оборот все свои силы, если он произведет максимум антикиназы, то при введении киназы в повышенных дозах, наступит такой наконец момент, когда малейший избыток киназы над антикинозой заставит всю кровь животного моментально свернуться. Это мы и видим в опытах. В настоящий момент является на ум аналогия с кристаллизацией солей, их пересыщенному раствору которых достаточно прибавить маленький кристаллик, чтобы весь раствор выкристаллизовался.

Пользуясь этой гипотезой, нет ничего проще, как объ-

яснить влияние киназы на кровь гирудинизированного животного. Понятно, что при таком введении киназы влияние гирудина будет складываться с действием анти-киназы.

Разобранные опыты, касаясь вопроса терапии, между прочим проливают свет на патологию гемофилии. Согласно с исследованиями Sahxii, Moravitz'a и др. мы склонны считать, что суть гемофилии заключается в недостаточной выработке форменными элементами тканей и органов тромбозина.

К этому убеждению приводит следующий факт: при кровотечении у гемофиликов, в чем и нам пришлось раз убедиться, свертываемость крови иногда даже повышается; между тем кровотечение продолжается и продолжается потому, что, как верно думает Sahli, на месте повреждения не вырабатывается тромбозина, способная активировать тромбоген. С экспериментальной точки зрения; как по отношению к человеческой крови гемофиликов, так и к экспериментальной гемофилии животных наблюдается полное сходство: прибавление *in vitro* тромбозина в той или другой форме чрезвычайно ускоряет свертываемость.

Во всех историях болезни, приведенных нами выше, имеются опыты с прибавлением тромбозина к крови гемофилика. Во всех случаях наступало бросающееся в глаза ускорение свертываемости крови. Тоже самое мы видели в экспериментах с гирудинизированной кровью животных.

Аналогия простирается еще дальше: мы упоминали в своем месте, что состав форменных элементов крови гемофиликов мало отличается от нормы. Настоятельно отмечался только один факт: уменьшение полинуклеаров.

При экспериментальной гемофилии мы наблюдали нечто подобное. При неоднократных исследованиях морфологического состава крови после выскливания гирудина кроликам мы всегда находили падение лейкоцитоза; вместо обычных 6000—8000, мы находили 2000—3000 бляшек кровяных шариков. При этом падении лейкоцитоза шла на счет убавки полинуклеаров; их с трудом можно было найти.

Осюда вытекает, что человеческая и эксперименталь-

ная гемофилия довольно близко подходить друг к другу. Мы не берем на себя смелости отождествлять их, ибо для этого остались невыясненными некоторые частности вопроса, являющіяся, однако, большого значения, но сходство обоих процессов, нам кажется, во всяком случае очень большим.

Изучая гемофилию, изучая свойства крови гемофиликов, сравнивая свойства ее с нормальной кровью человека, с кровью гирудинизированных и нормальных животных, мы не можем не отметить некоторых характерных свойств гемофилической крови по сравнению даже с гирудинизированной:

Дѣло заключается въ следующемъ: если взять рядъ пробирокъ, наполнить ихъ до известнаго уровня гирудинизированной кровью животныхъ и затѣмъ къ этимъ пробиркамъ прибавить одинаковыя количества—къ одной гирудинизированной крови другого животнаго, ко второй—сыворотки нормальнаго животнаго, къ третьей—сыворотки нормальнаго человека и къ четвертой—сыворотки гемофилика, то въ первыхъ трехъ случаяхъ свертываемость ввидѣ правила замедляется, въ четвертомъ—ускоряется.

Желая найти разгадку этого парадоксальнаго явления мы рѣшили поступить такъ: кровь гирудинизированнаго животнаго освободили центрифугированіемъ отъ форменныхъ элементовъ, т. е. получили плазму крови. Къ этой плазмѣ прибавили упомянутыя сыворотки; теперь сыворотки первыхъ трехъ видовъ опять замедляли свертываемость плазмы; сыворотка гемофиликовъ не оказывала ни ускоряющаго, ни замедляющаго дѣйствія.

Объясненіе этого факта, какъ намъ кажется, заключается въ следующемъ. Какъ мы признали нѣсколько выше, гемофилия объясняется недостаточной выработкой киназы. Именно по этой причинѣ въ крови гемофиликовъ не вырабатывается антигистамина киназы—гипотетической анти киназы. Если ее нѣтъ, то замедленіе свертываемости гирудинизированной крови и не можетъ произойти, не спрашивается, почему наступаетъ ускореніе свертыванія?

Объяснить этотъ фактъ мы отказываемся. Несомнѣнно, кажется, однако то, что ускоряющее вліяніе на свертывае-

мость гирудинизированной крови находится въ зависимости отъ дѣйствія сыворотки гемофиликовъ на форменные элементы крови. Это заключеніе можетъ вытекать изъ того обстоятельства, что та же самая сыворотка гемофиликовъ, вліяя на плазму гирудинизированной крови, т. е. въ отсутствіе ея форменныхъ элементовъ, лишается ускоряющаго свертываемости крови свойства.

Какъ видно изъ изложеннаго, вопросъ патологій гемофилии и до сихъ поръ является темнымъ и загадочнымъ. При попыткахъ къ его научному изслѣдованію возникаетъ рядъ новыхъ и новыхъ вопросовъ, разрѣшеніе каждаго изъ которыхъ представляетъ большія, а подчасъ и непреодолимая трудности. Это и повяно; принимая во вниманіе, что такой, казалось бы, простой вопросъ, какъ вопросъ о свертываемости нормальной крови, вызываетъ пререканіе между авторитетами даннаго дѣла, нельзя и ожидать, чтобы была выяснена вся суть гемофилии.

Намъ кажется и то большимъ прогрессомъ въ вопросѣ о гемофилии выясненіе того обстоятельства, что суть дѣла, какъ съ точки зрѣнія эксперимента, такъ и съ точки зрѣнія человѣческой патологій, кроется въ отсутствіи тромбозина.

Этотъ выводъ, имѣя чисто научное значеніе, пріобрѣтаетъ на нашъ взглядъ большой практической интересъ. На самомъ дѣлѣ: если длительное кровотеченіе гемофиликовъ, не смотря даже на повышающуюся сверхъ нормы свертываемость крови, объясняется отсутствіемъ мѣстной выработки тромбозина, то вполне логиченъ будетъ слѣдующій выводъ: если нѣтъ тромбозина мѣстно, то ее къ мѣсту кровотеченія и нужно доставить.

Какъ мы in vitro прибавленіемъ тромбозина заставляемъ свернуться любую кровь—будь она отъ гемофилика—человѣка или отъ гирудино-гемофилика-кротика, такъ мы должны заставить свернуться кровь гемофилика при кровотеченіи, и также прибавленіемъ тромбозина.

Само собой разумѣется, это не есть причинное леченіе гемофилии. О причинномъ леченіи мы можемъ только мечтать; подойти къ его примѣненію мы будемъ въ состояніи только

тогда, когда раскроем всю суть гемофилии. Но и симптоматическое лечение гемофилии заслуживает самого серьезного внимания. Обширная казуистика гемофилии обнаружила уже нам, что большинство подобных больных гибнет от кровотечения: то оно является результатом случайного повреждения, то даже хирургического вмешательства и иногда, нужно сказать, вынужденного.

Из литературы мы в первых главах привели случаи, когда хирургам приходилось оперировать заведомо гемофиликов, вскрытая, напр., гнойный абсцессит. Обычные способы остановки кровотечения у гемофиликов, вплоть до внутривенного введения смывоток, иногда отказываются помогать. Потому, нам кажется, мы вправе предложить для остановки кровотечения у гемофиликов местное применение тромбокназы в том виде, в каком мы ее получали, т. е. в виде вытяжек из органов и, главным образом, из легкого. За короткий промежуток времени нам удалось местным применением тромбо-киназы остановить кровотечение у гемофилика после операции (история болезни № 6). В ряде других случаев нам приходилось останавливать кровотечения венозных и капиллярных в тех случаях, когда другие способы не помогали. Профессор В. А. Онпедь в некоторых случаях после операционного кровотечения также воспользовался тромбо-киназой, когда нельзя было применить другого способа. До сих пор нам удавалось остановить кровотечение. От подробного описания относящихся сюда случаев мы воздерживаемся, ибо нам бы хотелось посвятить этому вопросу специальную работу. Но все же на основании опытов клиники считаем вправе себя заметить, что тампон, пропитанный тромбо-киназой, способен остановить кровотечение и у гемофилика.

Всё сказанное позволяет нам прийти к следующим выводам:

1. Определение скорости свертывания крови является ценным диагностическим методом для своевременного распознавания гемофилии.

2. Как правило, при гемофилии констатируется замедленная свертываемость крови (по сравнению с нормой), хотя степени этого замедления могут быть различными и обыкновенно совпадают со степенями проявлений кровоточивости.

3. Причиной плохой свертываемости крови у гемофиликов, по видимому, не является противосвертывающая вещества, но скорее в основу ее лежит уменьшение тромбокназы.

4. Прибавление легочной тромбокназы *in vitro* к крови гемофиликов вызывает очень быстрое свертывание, тогда как прибавление солей кальция не оказывает почти никакого влияния.

5. Плохо свертывающаяся кровь гемофиликов очень напоминает по своим качествам кровь гирудинизированных кроликов, хотя отличается от нее в некоторых свойствах.

6. Прибавление *in vitro* к крови гирудинизированных кроликов их же тромбокназы вызывает ускорение свертывания, причем самой сильной в этом отношении является тромбокназа, добытая из легкого (кролика).

7. Высыкание нормальной смывотки гирудинизированным кроликам лишь очень незначительно исправляет такую свертываемость их крови.

8. Введение больших доз тромбокназы в циркулирующую кровь норм. кролика вызывает почти моментальную смерть от тромбоза больших сосудов.

9. Введение в круг кровообращения кролика небольших доз тромбо-киназы никогда не вызывает ускорения свертываемости их крови, но почти всегда сопровождается обратным явлением.

10. Плохую свертываемость крови гирудинизированного животного не удается исправить введением в кровообращение даже больших доз тромбокназы.

11. Местное применение тромбокназы, добытой из легких кролика, является ценным средством для остановки неудержимых кровотечений и у гемофиликов.

Въ заключение считаю своей приятной обязанностью выразить искреннюю благодарность Профессору В. А. Оппель, какъ за предложеніе интересной темы, такъ и за цѣнные указанія при выполненіи ея. Привать-доцента Н. Н. Петрова за постоянную готовность прити на помощь и словомъ и дѣломъ при разрѣшеніи спорныхъ вопросовъ. Профессора А. П. Фавицкаго за любезное согласіе быть цензоромъ.

Литература I главы.

- A**bulcasis-Asaharavi.—переводъ Paul. Ricci: Liber., theoticae nec non practicae. Augsburg 1519 г. 15 стр. 145 шт. по Immermann'у.
- F**riedberger. Руководство къ частной патологій и терапіи животныхъ. Русск. пер. Свѣтлова. 1906 г. стр. 647.
- D**unn. Haemophilia. The Americ. journal of the medic. sciences. т. 85 1883 г. стр. 68.
- Г**аврилко. Къ вопросу о кровоточности. Мѣтопись русской хирургіи. 1900 г. т. V стр. 551.
- F**ordyce. Fragmenta chir. et med. Lond. 1784 г. стр. 41 шт. по Grandidier.
- G**randidier a). Bericht über die Hämophilie. Schmidt's jahrbücher 1863. Bd. 117 стр. 329.
b) Die Hämophilie oder die Bluterkrankheit. Leipzig. 1877.
- H**eisinger. Recherches de pathologie comparée. т. I стр. 215.
- H**utyrá и Marek. Specielle Pathologie und Therapie der Haustiere. Jena 1909. стр. 851.
- H**öchstetter. Observat. medicinal. decades sex D. II cas. IX 1627. no Virchow'у.
- H**igginbotham. S. Petersburg' mediz Zeitschrift. т. XVI.
- З**авьяловъ. Анализъ крови гемофилика. Русский архивъ патологій Подвысоцкаго. 1901 г. т. XI стр. 320.
- I**mmermann. Ziemssen's Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. 2 изд. 1879. стр. 521.
- L**ange. Statistische Untersuchungen über die Bluterkrankheit. Zeitschr. f. d. Gesamte Medizin 1851. т. 45 стр. 45.
- W. L**egg. Treatise an haemophilia. London. 1872. шт. по Immermann'у
- L**itten. a) Hämorrhagische Diathesen. Nothnagel's Specielle Pathologie und Therapie 1898. т. VIII т. III стр. 310.
b) Die hämorrhagischen Diathesen. Deutsche Klinik. 1903. Bd. III.
- N**asse. Цитир. по Immermann'у.

- Nolf et Henry. L'Hémophilie. Revue de médecine 1909. т. 29.
 Otto. Philadelph. med. deposit. т. 6. 1803. по Grandidier.
 Маньковский. Гемофилия по данным больницы св. Ольги.
 Детская медицина 1904 г. ч. 9 стр. 7.
 Мантейфель. О солзеновых кровоизлияниях у кровотоочных.
 Русскій Врачъ 1900 г. № 26, 27, 28.
 Полетаевъ. Къ патологii и терапii гемофилии. Практическiй
 Врачъ 1911 г. № 6, 7, 8.
 Подвысоцкiй. Основы общей Патологii изд. 1905 г. глава
 о гемофилии
 Рахмановъ. Несколько случаевъ пурпуры и гемофилии у
 дтей. Медич. Обзоръ. 1904 г. № 8, стр. 533.
 Каве. Beobachtungen und Schlüsse aus der praktischen Arznei-
 wissenschaft 1798. т. 2 стр. 12. по Immermann'y.
 Recklinghausen. Allgemeine Pathologie des Kreislaufs und der
 Ernährung 1893.
 Репревъ. Основы общей и экспериментальной патологii.
 Харьковъ 1908 г. стр. 552.
 Савельевъ. Дифференціальныя діагностика и лечение внутр.
 болъзней. Юрьевъ. 1907 г. стр. 575.
 Rothschild. Ueber das Alter der Hämophilie. Inaug. Diss. Мюн-
 хенъ. 1882 г. по Завильову.
 Sahli. Ueber das Wesen der Hämophilie. Zeitschr. f. klin. Medi-
 zin. 1905. т. 56.
 Schneidmühl. Spezielle Pathologie und Therapie der Haus-
 here. 1908. стр. 327.
 Virchow. a). Ergo архивъ т. XXVIII, стр. 427.
 b). Die Bluterkrankheit. Handbuch der speziellen Pa-
 thologie und Therapie 1854. т. 1, стр. 263.
 Wachsmuth. Die Bluterkrankheit. Dubois Archiv général de
 medecin. Oct. 1849. по Immermann'y.
 Weil. Etude du sang chez les hémophiles. Bull. et Mem. d. l.
 soc. Medicale des hôp. de Paris. 1906. т. 23.
 Чижъ. Врачебныя записки. 1899 г. № 14—16.

Литература II главы.

- Blagden Medic.—chir. Transactions т. 8, 1817. (Цитиров. по
 Immermann'y.
 Cælius Heidelberger klinische Annalen Bd. III.
 Dahlgren Ueber Hämophilie. Bruns Beiträge. 1909 Bd. II.
 Denk und Hellmann Koagulationsbestimmung d. Blutes in
 der Chirurgie. (Mitteil. a. d. Grenzgeb. 1909, Bd. 20).

- Etlinger. Zur Kasuistik der Hämophilie im Säuglingsalter
 (Jahrb. f. Kinderheilk. 1901 Bd. 54).
 Fischer. Zeitschr. f. Chirurgie u. Geburtshülfe. Bd. I, 1855
 по Immermann'y.
 Гефтеръ. Къ вопросу о гемофилии. Медици. обозрѣнiе. 1904,
 т. 61.
 Gocht. Цит. по Мантейфель. Р. Вр. 1900, № 26, 27 и 28.
 Higginbotham. S. Petersb. mediz. Zeitschrift. Bd. XXI. по
 Immermann'y.
 Караффа-Корбуръ. Ueb. die sogen. essentielle Hämaturie. Folia
 Urologica. 1907. Bd. I.
 Klemperer. По рефер. Врачъ. 1897. № 15.
 W. Koch. Die Bluterkrankheit in ihren Varianten. Deutsche Chi-
 rurgie. Stuttgart. 1889.
 König. Цит. по Мантейфель. Р. Вр. 1900, № 26, 27 и 28.
 Liston. The Lancet. 1839. по Immermann'y.
 Lossen. Die Bluterfamilie Mampel Deutsche Zeitschrift. für
 Chirurgie. Bd. VII. 1876.
 Matsuoка Ueber. die Hämophilie spontanea. Deut. Zeit. f. Chir.
 1909. Bd. 102.
 Mutzenbrecher. Diss. de haemorrhagicis. Heidelberg. 1841.
 (По Immermann'y и Virchow'y.
 Неестеровскiй. Детская Медицина. 1897 т. 11.
 Петровъ. О гематурии Врачебн. Газ. 1906 № 9.
 Савельевъ. Дифференц. діагностика и лечение внутр. болъзней.
 Юрьевъ. 1907.
 Senator. Ueber reale Hämophilie. Berl. klin. Wochen. 1891.
 № 1.
 Trembur. Serumbehandlung bei Hämophilie. Mitt. a. d. Grenz-
 geb. 1909. Bd. 20. 1911 Bd. 22.

Литература III главы.

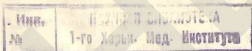
- Arthur. et Huber Action des prod. de diast. tryptiques sur
 la coagulation A. de Physiol. 1896. I, 8.
 Arthur. Sur la vitesse de la coagul. J. de phisiol. 1902, t. 4 u
 Soc. Biol vol 54.
 Онь-же. Coagulation extravasculaire. J. de physiol. t. 4, 1902.
 Онь-же. Du plasma fluoré. J. de Physiol. t. 3, 1901.
 Arthur et Pagès. Archives de Physiologie 1890. vol. 22. Com-
 tes-Rendus de l'Acad. des sciences vol 112. 1891.
 Baum. Serumbehandlung der Hämophilie Mittell. a. d. Grenzgeb.
 1909. Bd. 20.
 Bodong. Archiv f. experim. Patologie. Bd. 52. 1905,

- Boggs. Deut. Archiv f. klin. Medizin. Bd. 79.
 Bordet et Gengou. Annales de l'Institut Pasteur vol. 17, 18.
 Buchanan. On the coagulation of the Blood, (no Morawitz'y. Ergebn. d. Phys. vol. IV. 1905).
 Bücker. Pflügers Archiv. Bd. 36.
 Contejean. Archives de physiologie. 1896. vol. VIII.
 Dastre. Arch. de physiol. 1894. vol. 25, Soc. de Biologie. vol. 44 n 45—71.
 Delezenne. Formation d'une substance anticoagulante. A. de physiol. 1896. t. 8.
 ер-же. Action du serum d'anguille. ibid. 1897. t. 9.
 ер-же. Role respectif du foie et des leucocytes. A. de physiol. 98. t. 10; Kinas leucocytaires. S. Biol. 1902. t. 55.
 Doyon. Journal de Pathologie et Physiol. générale 1905. p. 639 vol 7; Soc. de Biol. 905. vol. 58 p. 852.
 Frédéricq. Цитир. по Morawitz'y. Ergebn. d. Physiologie Bd. IV.
 Freund. Mediz. Jahrb. 1888.
 Fuld и Spiro. Hofmeisters Beiträge. Bd. V.
 Foa e Pellacani. Sul fermento fibrinogeno Archivio per le scienze mediche 1883.
 Franz. Arch. f. experim. Pathologie 1902. Bd. 49.
 Groth. Farblose Elem. im kreisenden Blute. Dis. Dorpat. 1884. (no Morawitz'y).
 Haliburton. Proceedings of the royal Society 1888. Vol. 44; ер-же: Journ. of Physiol. Vol. 9 n 18.
 Hammarsten. Unters. üb. die Faserstoffgerinnung. Upsala 1875.
 ер-же. Bedeut. der lösl. kalksalze f. die Faserstoffgerinnung Z. f. phys. Chemie 1896. Bd. 22.
 ер-же. weitere Beiträge. ibid. Bd. 28.
 Hofmann. Physiol. und Pathol. d. weiss Blutkörper. Diss. Dorpat. 1882 (no Morawitz'y).
 Heyl. Zählungsresult. d. farblos. u. roth. Blutkörper. Diss. Dorpat. 1882 no Morawitz'y).
 Jacoby. Zeitschrift f. physiolog. Chemie. 1900. Bd. 30. S. 174.
 Karosi. Mittel. a. d. Grenzgebiet. 1904. Bd. 13.
 Konrad. Hofmeisters Beiträge. 1902.
 Криличевскій. О сравн. влияніи гистона и пивов. экстракта на свертыв. крови. Дисс. СПб. 1896.
 Krüger. Zeit. f. Biol. Bd. 24; Archiv f. experim. Pathologie. 1904. Bd. 51.
 Кузнецовъ. О влияніи септера пивки на свертываніе крови. Труды биол. секціи общ. охран. народ. здравія. 1894—95.
 Lillienfeld. Ueber Blutgerinnung (Zeit. f. physiolog. Chemie. 1895. Bd. 20).

- Loeb. Einige neue Arbeiten üb. die Blutgerinnung. Biochem. Centralblatt. 1906. Bd. 6.
 Mathews. Цитр. по Morawitz'y. Ergebn. d. Physiol. Bd. IV.
 Манухинъ. О лейкоцитозах. Дисс. СПб. 1911.
 Morawitz. Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebn. d. Physiologie. Bd. IV. 1905. (Здѣсь приведена громадная литература).
 Morawitz. und Lossen. Ueber Hämophilie. Deut. Arch. klin. Med. Bd. 94. 1909.
 Müller. Die Viscosität d. menschlichen Blutes. Mittheil. d. Grenzgebieten. 1910. Bd. 21.
 Наунун. Untersuch. über Blutgerinnung im lebenden Thiere. Arch. f. exper. Pathologie i Phdrmakologie. 1873. Bd. 1.
 Nolf. Archives internationales de physiologie. 1904.
 Павловъ И. П. Archiv für Physiologie. 1884.
 Pechelharing. Untersuch. üb. das Fibrinferment. Amsterdam. 1892 (no Rimann и Wolff).
 ер-же. Ueb. Gerinnung d. Blutes Deut. med. Woch. 1892. № 50.
 ер-же. Zentralbl. f. Physiologie. Bd. 9. 1895.
 Подобанскій. О влияніи лимонной кислоты и пептона на свертываніе крови. Дисс. СПб. 1909.
 Rauschenbach. Ueber Wechselwirkungen zwisch. Protoplasma und Blutplasma. Diss. Dorpat. 1883.
 Ray-Lancker. Цитир. по Криличевскому.
 Rimann und Wolff. Einfluss d. Hirudins im Thierkörper. Deut. Zeit. f. Chir. 909. Bd. 97.
 Samson-Himmelstjerna. Ueb. leukäm. Бю. Diss. Dorpat. 1885. (no Morawitz'y).
 Ренардь. О влияніи желатины на свертыв. крови. Дисс. СПб. 1910.
 Schittenhelm. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 54.
 Schmidt. Al. Ueb. den Faserstoff f. Arch. f. Anat. u. Physiologie. 1861.
 Schmidt. Al. Die Lehre v. d. fermentativen Gerinnungserscheinungen. Dorpat. 1876.
 Schmidt Al. Zur Blutelehre. Leipzig 1892 и Wiesbaden 1895.
 Schwarz и Ottenberg. Haemorrh. disease of newborne (Amer. Journ. of med. sciences. 1900. Vol. 140).
 Словцовъ. Русскій Врачъ: 1911.
 Stassano. Role des diverses espèces de leucocytes dans la coagulation. Soc. Biol. vol. 55 903.
 Woodriddle. Chemistry of blood цитир. по Morawitz'y.
 Wright, the Lancet 1905 и 1906.
 Zeller. Versuche zur Wiederbelebung von Thieren mittels arterieller Durchströmung (Deut. Zeit. f. Chir. 1908. Bd. 95).

Литература IV главы.

- Baum. Mitteil. a. d. Grenzgeb. Bd. XX. 1909.
Broca. Blutstillung bei Hämophilen durch Serum. Med. Klinik. 1908. p. 1445.
Dahlgren. Ueber Hämophilie u. s. w. Breuns Beiträge. 1909. Bd. 61.
Гавришко. Русск. Арх. Патологии. 1900, т. X.
Grauwitz. Klinische Pathologie d. Blutes. Leipzig. 1905.
Kottmann und Lidsky. München med. Woch. 1910. № 1.
Завьяловъ. Анализъ крови у гемофилика. Русск. Арх. Патологии. 1901, т. XI.
Lommel. Centralbl. f. innere Medizin. 1908.
Mollanby J. f. Physiology. 1908.
Morawitz und Lossen. Ueb. Hämophilie Deut. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 79.
Nolf. La nature et le traitement de l'hémophilie. Le Scalpel. 1909.
Поздзаевъ. Къ патологii и терапii гемофилии. Практич. Врачъ. 1911, № 6—9.
Ренардъ. О вліянii желатини на свертыв. крови. Дисс. СПб. 1910.
Рубашовъ. Эксперим. данныя о вліянii сыворотки на свертываемость крови. Харьков. медич. журналъ. 1911, т. XII.
Sahli. Zeit. f. klin. Mediz. 1905. Bd. 56 и Deut. Arch. f. klin. Mediz. 1910.
Tremburg. Mitteil. a. d. Grenzgebieten Bd. 20 1909 и Bd. 22. 1910.
Vierordt. Archiv f. Heilkunde. 1879. Bd. 19.
Weil. Sérothérapie de l'hémophilie. Centr. in. Mediz. 1906; Presse médicale. 1905 и 1906.
Welch. Amer. Journ. of med Sciences. 1910. vol. 139.
Wirth. Seramanwendung bei Blutungen. Wien. klin. Wochen. 1909.
Wright. The Lancet. 1896 часть I и 1905.



ПОЛОЖЕНІЯ

1. Внутривенный геодоналовый наркозъ имѣетъ большіе преимущества при производствѣ крупныхъ операций въ полости брюшины на ослабленныхъ больныхъ.
2. Нефректомиа при кистозной почкѣ въ періодъ нагноенія и кровотеченія даетъ лучшіе результаты, чѣмъ принято думать.
3. При перевязкѣ главной артерii конечности питаніе послѣдней можетъ быть улучшено перевязкой одноименной вены.
4. Пересадка мочеточниковъ въ кишечникъ по способу С. Р. Миротворцева, какъ операціи дающая непосредственно хорошіе результаты, показана какъ палліативное вмѣшательство (отведеніе мочи, напримѣръ, при ракѣ мочевого пузыря) и какъ первый актъ радикальнаго леченія цѣлаго ряда страдающихъ (ectopia vesicae uterinae, ракъ мочевого пузыря и т. д.).
5. Остеоміалиты пониженной вирулентности заслуживаютъ серьезнаго вниманія практическихъ хирурговъ.
6. Тщательный подсчетъ лейкоцитовъ и формулы крови, въ связи съ другими клиническими данными, можетъ служить вѣднѣннымъ подспорьемъ въ дифференціальной діагностикѣ различныхъ формъ и стадій остраго appendicit'a.



CURRICULUM VITAE.

Михаилъ Львовичъ Лычковскій, православнаго вѣроисповѣданія, родился въ 1882 году. По окончаніи Витебской классической гимназій въ 1901 году, поступилъ на математическій факультетъ С.-Петербургскаго Университѣта, гдѣ пробылъ до 1902 года и перевелся на 1-й курсъ Императорской Военно-Медицинской Академіи, которую кончилъ въ 1908 году со званіемъ лекаря съ отличіемъ. По конкурсу оставленъ при Академіи для усовершенствованія на три года, въ теченіи которыхъ работалъ въ качествѣ ординатора въ пропедевтической хирургической клиникѣ Профессора В. А. Опель. Въ 1911 году избранъ членомъ Русскаго Хирургическаго Общества Пирогова.

Имѣетъ слѣдующія печатныя работы:

1. Къ техникѣ внутривеннаго гелоналового наркоза (проф. П. П. Кравкова). Русск. Врачъ. 1910 № 41.
2. Къ техникѣ опредѣленія скорости свертыванія крови и ея вязкости. Русск. Врачъ. 1910. № 51.
3. Настоящую работу подъ заглавіемъ: «Матеріалы къ вопросу о гемофилии» представляеть въ качествѣ диссертациі на степень доктора медицины.

350