

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

А. Д. АРБУЗОВА

**К МАТЕРИАЛАМ ОБ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ
У ДЕТЕЙ**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Свердловск, 1964 г.

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

А. Д. АРБУЗОВА

К МАТЕРИАЛАМ ОБ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ
У ДЕТЕЙ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск, 1964 г.

Свердловский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РСФСР (директор-канд. мед. наук Р. А. МАЛЫШЕВА, научный руководитель-доцент Р. Е. ЛЕЕНСОН).

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОПШОНЕНТЫ

Доктор медицинских наук, профессор А. И. МИЛОСЕРДОВА.

Кандидат медицинских наук, доцент А. В. ХАРИТОНОВА.

Дата рассылки автореферата „23“ II 1965 г.

Дата защиты диссертации „23“ IV 1965 г.

Лейкозы пока еще остаются одной из нерешенных проблем современной медицины. Невыясненность этиологии и патогенеза лейкозов затрудняет поиски рациональной терапии этого заболевания. Известные в настоящее время средства лечения лейкозов дают только временный эффект.

Применение гипофизарно-надпочечниковых гормонов и антиметаболитных препаратов позволило изменить катастрофическое до этих пор течение острых лейкозов и получить более или менее продолжительные ремиссии, при которых временно исчезают клинические проявления болезни и нормализуются гематологические показатели.

Отсутствие полного лечебного действия этих препаратов вынуждает к поискам более эффективных средств терапии лейкозов. В то же время на данном этапе сохраняет свое значение изыскание новых путей применения существующих в настоящее время противолейкозных средств.

Основным недостатком современных препаратов является временный характер действия, связанный с образованием в организме больных антител к гипофизарно-надпочечниковым гормонам (Е. И. Жарова, О. Д. Цховребова 1957, Е. И. Жарова, М. О. Раушенбах 1959) и развитием резистентности к антиметаболитным препаратам (М. С. Дульдин 1960, Л. Ф. Ларионов 1962).

Установлено, однако, что развитие резистентности к одному из противолейкемических препаратов не сопровождается образованием резистентности к другим, т. е. не существует перекрестной резистентности между ними (Л. Ф. Ларионов 1962, Burchenal и др. 1953, Fountain 1955, Gellhorn 1953, Gunz, Dameshek 1959). Это свойство противолейкозных препаратов сделало возможным их комбинированное применение в различных сочетаниях.

Единого взгляда на вопрос о наиболее эффективных методах применения противолейкозной терапии нет. Каждый из способов лечения гипофизарно-надпочечниковыми гормонами

и антиметаболитными препаратами предлагается для всех больных острым лейкозом и ни в одной из работ не учитываются возможности дифференцированного применения этих препаратов в зависимости от клинико-гематологических проявлений заболевания у отдельных больных. Между тем, индивидуальный подход к назначению противолейкозной терапии, по-видимому, может увеличить частоту и продолжительность ремиссий.

В решении этой задачи может оказать помощь всестороннее изучение особенностей леченного лейкоза. В литературе имеются лишь отдельные работы, касающиеся некоторых особенностей клинического течения острого лейкоза у детей при комплексном лечении (В. М. Педанова 1960), изменений показателей периферической крови при лечении острого лейкоза стероидными гормонами (Н. В. Кошель 1963). О морфологических особенностях леченного лейкоза имеются работы в основном о взрослых больных (В. П. Кесарева и др. 1960, М. П. Хохлова 1961).

Более подробно описаны изменения морфологии «бластных» клеток под действием комплексной терапии (Г. А. Алексеев 1960, И. А. Кассирский 1958, Л. А. Махонина 1962). Если вопросы клиники лейкозов у детей раннего возраста отражены в работах Н. С. Кисляк (1961), Э. Б. Юшкевич (1960), то о терапии лейкозов у этой возрастной группы больных сведений в литературе нет. Нет в литературе данных и о патоморфологических изменениях надпочечников при остром лейкозе у больных, леченных гипофизарно-надпочечниковыми гормонами. Между тем известно, что изменения в надпочечниках имеют место как при нелеченом лейкозе у взрослых и детей (Ю. И. Микляев 1949), так и при введении стероидных гормонов экспериментальным животным (Aso 1957, Wasama, Kalliomaki и др. 1957, Weaver 1956).

В связи с этим в задачу нашей работы входило изучение следующих вопросов:

- 1) Клинико-гематологических особенностей леченного лейкоза у детей с целью изыскания путей наиболее рационального применения современной комплексной терапии.
- 2) Клиники и терапии лейкоза у детей раннего возраста.
- 3) Анатомио-морфологических особенностей острого лейкоза у наблюдавшихся нами и умерших больных.
- 4) Патоморфологических изменений надпочечников у детей, получавших лечение гипофизарно-надпочечниковыми гормонами и умерших от острого лейкоза.

Для выяснения поставленных вопросов были использованы данные клинических наблюдений за 85 больными острым лейкозом детьми в возрасте от 3,5 месяцев до 14 лет, госпитализированными в детскую клинику Свердловского научно-исследовательского института ОММ за период с 1957 по 1961 гг.

У всех больных изучались анамнестические данные, относящиеся ко всем периодам развития ребенка, включая внутриутробный период. Проводилось непрерывное клинико-лабораторное наблюдение за состоянием больных и исследование гематологических показателей в динамике через каждые 8—10 дней.

Анатомо-морфологические особенности леченного лейкоза изучались у 36 умерших больных и у 21 из них — патоморфологические изменения надпочечников.

При анализе анамнестических данных у наших больных выяснилось, что дети, болеющие лейкозом, нередко имеют хорошее физическое развитие, не ослаблены предшествующими заболеваниями и находятся в хороших материально-бытовых условиях. Очевидно, для появления лейкоза требуются иные условия, чем для большинства других заболеваний. В то же время в анамнезе более, чем у половины матерей наших больных (51) были выявлены факторы, которые могли оказать отрицательное воздействие на внутриутробное развитие плода: токсемия 1 половины беременности, медикаментозная и гормональная терапия во время беременности, производственные вредности, неполноценное питание матери во время беременности и предшествующие аборты.

34 ребенка имели отягощенную наследственность: в семье или у родителей этих больных были туберкулез, сифилис, рак, болезни крови, врожденные пороки развития, хронический алкоголизм (у отцов). Только у 21 ребенка не удалось выявить отягчающих моментов в анамнезе и отягощенной наследственности. Возможно, имеется связь между воздействием указанных неблагоприятных факторов в периоде внутриутробного развития и последующим заболеванием этих детей лейкозом. По И. А. Кассирскому (1958) появление врожденных генетических мутаций лежит в основе развития лейкоза.

У большинства больных начало лейкоза было постепенным. Постепенное начало характерно для острого лейкоза (Г. А. Алексеев 1950, И. А. Кассирский 1955, Г. С. Мухамед-

зянова 1955, В. М. Новодворский 1948, А. Ф. Тур 1957, Оehme и др. 1958, Quaiser 1955).

Продолжительность начального периода колебалась от нескольких дней до 11 месяцев. На еще большую продолжительность начального периода острого лейкоза у детей указывают Lightwood и др. (1960), Оehme и др. (1958) — до 1 года и 1 года 2 мес.

Наблюдавшиеся у 6 наших больных за 1—3 года до начала лейкоза предвестники заболевания (боли в костях, увеличение лимфоузлов, носовые кровотечения) показывают, что острый лейкоз возможно развивается еще медленнее и начальный период его еще более продолжителен, чем принято считать в настоящее время.

Из 85 наблюдавшихся нами больных 73 поступили в периоде развернутых явлений острого лейкоза, семь — в терминальном периоде и пять с обострением заболевания после ремиссии (один из них также в терминальном периоде).

Все больные получали лечение гипофизарно-надпочечниковыми гормонами (АКТГ, кортизон, преднизон, преднизолон), 24 ребенка получали также 6-меркаптоурин. В комплексе лечебных средств применялись трансфузии эритроцитной массы, антибиотики, витамины, препараты железа, кальция, димедрол. При склонности к кровотечениям и кровоизлияниям применялся комплекс антигеморрагических средств.

Современные средства терапии изменили течение острого лейкоза. Появилась возможность выделить два основных варианта в течение заболевания: 1) течение болезни с ремиссиями и 2) течение болезни без ремиссий. Клинические симптомы острого лейкоза при первом поступлении в клинику наших больных приведены в таблице 1.

Частота различных клинических симптомов острого лейкоза при поступлении наших больных в клинику не отличалась значительно от таковой по приведенным в литературе данным (Г. С. Мухамедзянова 1961, Оehme и др. 1958, Lightwood и др. 1960). Клинические проявления заболевания были многообразнее у больных, не имевших ремиссий и только увеличение печени реже наблюдалось у этой группы больных.

Мы наблюдали ремиссии при первичной комплексной терапии у 40 из 73 больных. Состояние этих больных улучшалось в течение первых двух недель после начала комплексной терапии. В первую неделю заболевания температура снижалась до субфебрильной, улучшался аппетит. С 3—4 дня

Таблица 1.

**Основные клинические симптомы острого лейкоза
при первом поступлении больных в клинику**

Клинические симптомы	Группы больных		
	I гр. больные, имевшие ремиссии — 40	II гр. больные не имевшие ремиссий — 40	Всего больных — 80
Температура нормальная	13	9	22
» субфебрильная	15	12	27
» высокая	12	19	31
Кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки	20	24	44
Размеры лимфоузлов нормальные	16	13	29
умеренно увеличенные	16	20	36
значительно увеличенные	8	7	15
Увеличение медиастинальных лимфоузлов	2	3	5
Размеры печени нормальные	12	22	34
умеренно увеличенные	17	16	33
значительно увеличенные	11	2	13
Размеры селезенки нормальные	13	19	32
умеренно увеличенные	15	8	23
значительно увеличенные	12	13	25
Некрозы	3	7	10
Лейкемиды на коже	—	2	2
Экзофтальм	—	1	1
Изменения в легких	6	11	17

от начала лечения наблюдалось прогрессивное уменьшение лимфоузлов, к концу 2 недели размеры лимфатических желез становились нормальными. На 1—2 неделе комплексного лечения у большинства больных прекращались боли в костях, нарастала активность, начинали уменьшаться печень и селезенка. В первые дни после начала лечения еще появлялись свежие кровоизлияния на коже и слизистых оболочках, но в дальнейшем через 1—2 недели у большинства больных исчезали геморрагические проявления. Полное исчезновение клинических симптомов заболевания при первом курсе лечения происходило обычно через 4—6 недель после начала лечения, иногда позднее. Параллельно улучшению состояния больных изменялись гематологические показатели. Число лейкоцитов понижалось в течение первых трех недель после начала лечения. Исключением являлись больные, имевшие

выраженную лейкопению перед началом лечения. Число лейкоцитов у них с первых дней лечения повышалось.

При наступлении ремиссии число лейкоцитов приближалось к возрастной норме у всех больных, получавших только гипофизарно-надпочечниковые гормоны, тогда как у больных, леченных стероидными гормонами в комбинации с 6-меркаптопурином сохранялась умеренная лейкопения.

Первые изменения гемоцитобластов появлялись через 4—6 дней после начала лечения, через 2—3 недели число «бластных» форм уменьшалось, они принимали вид «лечебных» клеток (по И. А. Кассирскому) полностью или частично исчезающих при наступлении ремиссии.

Процентное содержание нейтрофилов повышалось непрерывно. При лечении гипофизарно-надпочечниковыми гормонами без 6-меркаптопурина первым признаком наступающей ремиссии со стороны периферической крови было увеличение содержания нейтрофилов более, чем на 10% через 8—10 дней после начала лечения.

Только у половины больных с первой недели лечения непрерывно повышались содержание гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов и абсолютное количество нейтрофилов. У половины больных в течение 1—3 недель после начала лечения эти показатели продолжали ухудшаться, что связано, вероятно, с сохранением в первые дни лечения факторов угнетающих гемопоэз.

Повышение уровня гемоглобина и числа эритроцитов у детей, больных острым лейкозом, в течение первой недели лечения кортикостероидными гормонами отмечает И. В. Кошель (1963).

РОЭ понижалась до нормальных цифр в течение 10—30 дней.

Клиническая картина и течение рецидива острого лейкоза после ремиссии подобны таковым при первичной комплексной терапии, однако для наступления второй ремиссии требовалось более продолжительное лечение — от 5 до 10 недель.

Динамика гематологических показателей при лечении первого рецидива острого лейкоза также была подобна изменениям этих показателей при первичном комплексном лечении, но полная их нормализация наблюдалась реже. Вторая ремиссия наступила у $\frac{2}{3}$ больных, леченных по поводу первого рецидива острого лейкоза.

Применение поддерживающей терапии в период ремиссии:

увеличивало продолжительность ремиссии и ускоряло наступление повторной ремиссии при рецидиве заболевания. Если средняя продолжительность первой ремиссии для всех больных была 63 дня, то для больных, не получавших поддерживающую терапию, она равнялась 5¼ дням. тогда как применение поддерживающей терапии увеличивало продолжительность ремиссии в среднем до 70 дней, а у отдельных больных до 1 г. и 1 г. 3 мес. На общую же продолжительность острого лейкоза применение поддерживающей терапии не оказывало существенного влияния.

Продолжительность заболевания у больных леченных и не леченных в период ремиссии была от 5 мес. до 2 лет 6 мес., исключая 2 больных, у одного из которых заболевание продолжалось 3 мес. и у другого 3 г. 2 мес. и 2 больных, у которых заболевание продолжается в настоящее время уже более 2,5 лет.

Вторая ремиссия чаще наблюдалась у больных, получавших при первичном лечении только гипофизарно-надпочечниковые гормоны, применение комбинированной терапии стероидными гормонами и 6-меркаптопуринном значительно ограничивало возможность наступления повторной ремиссии. С другой стороны, при первичном лечении только гипофизарно-надпочечниковыми гормонами ремиссии наблюдались реже, чем при комбинированной терапии стероидными гормонами и 6-меркаптопуринном.

При изучении особенностей течения острого лейкоза у больных с различными клинико-гематологическими проявлениями болезни перед началом лечения, выяснилось, что при лечении только гипофизарно-надпочечниковыми гормонами, как правило, возможны ремиссии у больных, имевших перед началом лечения лейкопению или нормальное число лейкоцитов в периферической крови (таблица 2).

Исключением являлись больные с острым началом заболевания и больные, у которых перед началом лечения не были увеличены печень и селезенка (у таких больных заболевание нередко также начиналось остро). По-видимому, лейкопения свойственна ранним стадиям острого лейкоза. Это подтверждается нашими наблюдениями и литературными данными, согласно которым лейкопенические формы острого лейкоза наблюдаются у половины больных (И. А. Кассирский 1962, Г. С. Мухамедзянова 1958, Оehme и др. 1958). В то же время в течение острого лейкоза имеется тенденция к повышению числа лейкоцитов, особенно в конечных стадиях (Г. С. Мухамедзянова 1958).

Таблица 2

Частота наступления ремиссии у больных с различным исходным числом лейкоцитов в периферической крови при разных способах лечения

Группы больных	Число лейкоцитов	Способ лечения				
		кортизон	преднизон или преднизолон	стероидные гормоны + 6-МП	АКТГ	Всего больных
Больные, имевшие ремиссии — 40	До 8 тыс.	14	6	3	2	25
	8—30 тыс.	1	1	2	—	4
	более 30 тыс.	3	—	8	—	11
Больные, не имевшие ремиссий — 33	До 8 тыс.	9	2	3	—	14
	8—30 тыс.	6	2	7	—	15
	более 30 тыс.	3	—	1	—	4

медзянова 1961, Г. С. Сулейманова 1952, О. Ф. Тарасов 1958, М. Д. Тушинский, А. Я. Ярошевский 1959, Д. Н. Яновский 1962, Naegeli 1931).

Почти у всех больных, имевших выраженный лейкоцитоз в периферической крови перед началом лечения наблюдались ремиссии в результате комбинированного применения стероидных гормонов и 6-меркаптопурина.

Комбинированное лечение стероидными гормонами и 6-меркаптопурином необходимо и при наличии умеренного лейкоцитоза (9—30 тыс. лейкоцитов в 1 мм^3) перед началом лечения. Устойчивую сублейкемическую форму острого лейкоза мы наблюдали только у одного ребенка. Умеренный лейкоцитоз может кратковременно появляться в конце начального периода острого лейкоза, если в дальнейшем у этого больного заболевание протекает с высоким лейкоцитозом. Чаще мы наблюдали умеренный лейкоцитоз в конце периода развернутых явлений или в терминальном периоде у больных, имевших в начале заболевания лейкопению. У таких больных возможность наступления ремиссии даже при комбинированном применении стероидных гормонов и 6-меркаптопурина сомнительна.

Благодаря дифференцированному применению гипофизарно-надпочечниковых гормонов и антиметаболических препара-

тов средняя продолжительность ремиссии у наших больных увеличилась от 50 дней в 1957—1959 гг. до 75 дней в 1960—1961 гг. Вторая ремиссия при этом более продолжительна, чем первая, в среднем 72 дня для всех больных и 96 дней для больных, поступивших в 1960—1961 гг., тогда как по литературным данным продолжительность второй ремиссии короче, чем первой (Human, Sturgeon 1956, Pierce 1957). Для того, чтобы не создалось ложного представления о средней продолжительности ремиссий у леченных нами больных, в расчет ее не были включены ремиссии у 2 детей, длившиеся более года, так как ремиссии такой продолжительности были единичными.

С ростом общей заболеваемости лейкозами растет заболеваемость ими среди детей раннего возраста. Во всех работах о лейкозах у детей мало уделено внимания особенностям этого заболевания у детей раннего возраста. Поэтому мы считали целесообразным выделить и отдельно представить имеющиеся у нас материалы, касающиеся лейкозов у детей раннего возраста.

Под нашим наблюдением находились 14 детей с острым лейкозом в возрасте от 9 дней до 2 лет, госпитализированных в детской клинике Свердловского института ОММ в 1957—1962 гг. В возрасте до 1 г. было 7 детей. У одного ребенка второго года жизни лейкоз сочетался с болезнью Дауна.

У детей раннего возраста лейкозы имеют некоторые клинико-гематологические особенности в отличие от более старших детей и взрослых. У детей в возрасте до года постоянными симптомами являются увеличение лимфоузлов, печени, селезенки и лейкоцитоз в периферической крови. У детей второго года жизни клинико-гематологические проявления лейкоза мало отличаются от таковых у более старших детей, только силеномегалия остается постоянным симптомом. При комплексной терапии более, чем у половины детей раннего возраста наблюдались 1-2 ремиссии, каждая из которых продолжалась от 2 мес. до 1 г. 3 мес. Побочное действие гипофизарно-надпочечниковых гормонов у этой возрастной группы больных было выражено в слабой степени и не препятствовало продолжительному лечению.

Лейкоз, несмотря на появление ремиссий в результате комплексной терапии все же остается непрерывно прогрессирующим заболеванием, развитие которого во время ремиссий только замедляется, но не прекращается полностью. Об этом свидетельствуют увеличение процентного содержания патоло-

гических клеток в периферической крови и костном мозгу при каждом рецидиве заболевания, более низкое, чем во время первой ремиссии, содержание гемоглобина, число эритроцитов и абсолютное количество нейтрофилов при наступлении второй ремиссии, быстрое развитие рецидивов заболевания. У больных, получавших лечение только гипофизарно-надпочечниковыми гормонами при каждом последующем рецидиве острого лейкоза наблюдалось увеличение не только гематологических, но и клинических проявлений болезни. Вероятно, следствием непрерывного развития острого лейкоза является также превращение терминального периода в терминальное обострение заболевания, развивающееся быстро, в течение 1—3 недель у больных, получавших комбинированную терапию стероидными гормонами и 6-меркаптопурином.

До появления гормональных и аптиметаболитных препаратов больные острым лейкозом погибали от различных осложнений, из которых основными были пневмония и геморрагические осложнения (Н. А. Краевский, Н. М. Немцова 1950, Н. А. Краевский, А. Д. Соболева 1953, В. А. Нечитайло 1955, В. С. Турусов 1955).

Применение комплексной терапии изменило течение заболевания, осложнения наблюдаются реже. Из 36 наблюдавшихся нами и умерших больных, 12 умерли при развернутой картине острого лейкоза без каких-либо осложнений.

У больных, имевших ремиссии вследствие гормональной терапии наиболее частыми осложнениями были сепсис и септико-пиемия. Кровоизлияние в мозг более часто наблюдалось у больных, поступивших в клинику в терминальном периоде заболевания. Пневмонию, которая прежде была частым осложнением терминального периода острого лейкоза (Ф. Б. Ермакова 1959, И. Л. Гурин 1961, Н. А. Краевский, Н. М. Немцова 1953, Д. Н. Яновский 1940) мы наблюдали почти исключительно у больных, не имевших ремиссий.

Анатомо-морфологические особенности острого лейкоза изучались у 36 умерших больных, из которых 7 поступили в терминальном периоде заболевания и получали комплексную терапию не более 1—3 дней, т. е. были практически нелечеными.

Наиболее характерным признаком острого лейкоза является разрастание кроветворной ткани, которое происходит не только в кроветворных органах, но и во всей мезенхиме (А. И. Абрикосов, А. И. Струков 1954, В. М. Нечитайло 1958).

При изучении патоморфологической картины острого лейкоза мы учитывали морфологическую форму лейкоза. При гемоцитобластазах и миэлолейкозах наблюдалось 3 типа лейкоэмических изменений:

1. Значительно выраженная лейкоэмическая инфильтрация в кроветворных и прочих органах. Отмечена у всех умерших больных, госпитализированных в терминальном периоде заболевания и у 16 умерших из числа больных, получавших комплексную терапию.

2. Лейкемическое превращение только кроветворных органов, в прочих органах лейкоэмическая инфильтрация отсутствовала или была слабо выражена в 1—2 органах. Изменения второго типа наблюдались у 4 умерших.

3. Умеренные или скудные лейкоэмические изменения в кроветворных органах при отсутствии лейкоэмической инфильтрации в других органах и тканях. Изменения такого типа имели место у 6 умерших. Причиной смерти трех из них были внезапно развившиеся осложнения (пневмония, кровоизлияние в мозг) в то время, когда ремиссия почти наступила. Двое больных умерли в начале рецидива заболевания после ремиссии и одна больная — во время первого рецидива заболевания, осложнившегося тяжелой септикопиемией.

Последние 6 наблюдений показали, что гипофизарно-надпочечниковые гормоны и 6-меркаптоурин подавляют лейкоэмическую инфильтрацию, однако восстановление нормальной структуры органов при этом не происходит. Наблюдается опустошение стромы органов, гемосидероз, дистрофические изменения паренхиматозных органов, дегенеративные и сосудистые нарушения в центральной нервной системе. Продолжительная комплексная терапия острого лейкоза у детей уменьшает частоту геморрагических осложнений, не увеличивая в то же время количество язвенно-некротических поражений желудочно-кишечного тракта как это наблюдается у взрослых больных.

Изучение патоморфологических изменений надпочечников у 21 больного, получавшего лечение гипофизарно-надпочечниковыми гормонами проводилось совместно с доктором мед. наук Л. И. Чернышевой. При остром лейкозе у детей всегда наблюдалось поражение надпочечников, характер и тяжесть которого зависели от остроты и длительности лейкоэмического процесса.

При длительном течении заболевания на фоне терапии

стероидными гормонами и АКТИ наблюдалось истончение коркового слоя надпочечников, обеднение его липоидами, снижение активности хромафинной субстанции и значительное утолщение сетчатой структуры, ведущее к понижению сосудисто-тканевой проницаемости.

У детей, погибающих в остром периоде заболевания (без ремиссии) при недлительном применении кортикостероидных гормонов истончение коркового слоя сопровождалось более резким обеднением липоидами и снижением активности хромафинной субстанции, чаще обнаруживалось поражение надпочечников лейкозной инфильтрацией, стазом, кровоизлиянием, отеком, очаговым некрозом или септической эмболией.

ВЫВОДЫ:

1. Как показало изучение анамнестических данных, у большинства детей больных острым лейкозом имело место воздействие различных неблагоприятных экзо или эндогенных факторов в периоде внутриутробного развития, а также влияние наследственных факторов.

2. При современной комплексной терапии острого лейкоза можно выделить 2 варианта течения заболевания: течение болезни с ремиссиями и течение болезни без ремиссий.

3. Применение при первичном лечении комбинированной терапии стероидными гормонами и 6-меркаптопурином ограничивает возможность наступления повторной ремиссии, тогда как применение только гипофизарно-надпочечниковых гормонов при первичном лечении улучшает результаты повторных курсов комплексной терапии. В то же время при первичном лечении гипофизарно-надпочечниковыми гормонами без 6-меркаптопурина ремиссия наступает реже, чем при комбинированном применении этих препаратов.

4. Наилучшие результаты терапии острого лейкоза у детей были получены при дифференцированном назначении гипофизарно-надпочечниковых гормонов и 6-меркаптопурина. Для решения вопроса о выборе терапевтических средств кроме остроты и тяжести течения заболевания можно использовать число лейкоцитов в периферической крови перед началом лечения. Лейкопения, как правило, свойственна ранним стадиям острого лейкоза, поэтому у таких больных лечение только гипофизарно-надпочечниковыми гормонами обычно приводит к ремиссии. При лейкоцитозе лучший лечебный

эффект оказывает комбинированное применение стероидных гормонов и 6-меркаптопурина.

5. Применение поддерживающей терапии в период ремиссии острого лейкоза увеличивает продолжительность ремиссии и ускоряет наступление повторной ремиссии при рецидиве заболевания. На общую же продолжительность острого лейкоза применение поддерживающей терапии не оказывает существенного влияния.

6. Современная комплексная терапия острого лейкоза оказывается почти неэффективной у больных, госпитализированных вследствие запоздалой диагностики заболевания в конце периода развернутых явлений или в терминальном периоде. У отдельных больных причина безуспешности комплексной терапии остается нам неясной.

7. Лейкозы у детей раннего возраста имеют некоторые клиничко-гематологические особенности в отличие от более старших детей и взрослых: у детей в возрасте до года постоянными симптомами являются увеличение лимфоузлов, печени, селезенки и лейкоцитоз в периферической крови. У детей второго года жизни клиничко-гематологические проявления лейкоза мало отличаются от таковых у более старших детей, только силеномегалия остается постоянным симптомом. При комплексном лечении у детей раннего возраста наблюдаются наиболее продолжительные ремиссии, побочное действие гипофизарно-надпочечниковых гормонов выражено слабее, чем у более старших детей.

8. Комплексная терапия уменьшила частоту осложнений: реже наблюдаются тяжелые геморрагические осложнения, а также пневмония, больные чаще умирают при развернутой картине острого лейкоза. Участились септические осложнения у больных, получавших только гипофизарно-надпочечниковые гормоны.

9. 6-меркаптоурин и гипофизарно-надпочечниковые гормоны подавляют процессы лейкемической пролиферации, однако при этом не происходит восстановление нормальной структуры органов: отмечаются некрозы, гемосидероз, опустошение стромы органов, дегенеративные и сосудистые нарушения в центральной нервной системе.

10. При остром лейкозе у детей всегда наблюдаются поражения надпочечников, характер и тяжесть которых зависит от остроты и длительности заболевания. Наиболее тяжелые морфологические изменения в надпочечниках наблюдаются

у детей, погибающих в остром периоде заболевания без ремиссии при недлительном применении стероидных гормонов.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНО СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клиника и комплексное лечение лейкозов у детей. Рефераты работ научной сессии Свердловского института ОММ 10—12 марта 1960 г.

2. В соавторстве с И. С. Штеренгерц: Картина периферической крови детей, больных лейкозом под влиянием комплексного лечения. Рефераты работ научной сессии Свердловского института ОММ 10—12 марта 1960 г.

3. К вопросу о терапии острого лейкоза у детей. Журнал «Вопросы охраны материнства и детства» 1961, 4, 17—22.

4. Клинико-анатомические параллели при комплексном лечении острого лейкоза у детей. Тезисы докладов на научной конференции детских врачей 29—31 января 1962 г. в гор. Горьком. Аннотация в журнале «Вопросы охраны материнства и детства» 1963, 11, 94.

5. В соавторстве с Л. И. Чернышевой: Патоморфологические изменения при комплексном лечении лейкозов у детей с применением стероидных гормонов (кортизон и преднизон) и АКТГ. Журнал «Педиатрия» 1962, 10, 38—43.

6. Некоторые особенности клиники и течения лейкозов у детей раннего возраста. Журнал «Вопросы охраны материнства и детства» 1963, 10, 8—11.