

А. Т. СИМОНЯН, А. А. АЙВАЗЯН, С. А. ПАШИНЯН

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ «ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ»

Еще в 1806 г. Д. Геберден описал особый синдром, который проявлялся в периодически наступающих отеках, пурпуре, артропатии и параличах. В дальнейшем различными авторами описаны единичные случаи клинического синдрома этой болезни.

В 1948 г. впервые под названием «периодическая болезнь» Г. А. Рейман объединил ряд наступающих временами синдромов («пароксизмальный перитонит», артропатия, нейтропения, пурпура и пр.). После этого в литературе все чаще стали появляться описания этой болезни. Существование этой болезни как отдельной нозологической единицы в настоящее время почти не оспаривается. За последнее десятилетие заболеваемость значительно повысилась, чем и объясняется все возрастающий интерес к «периодической болезни».

Однако сущность и патогенез этой загадочной до сих пор болезни пока что остаются окончательно неразрешенными.

Мы наблюдали 76 случаев «периодической болезни», из них 33 с исходом в амилоидно-липидный нефроз и хронический нефрит. Согласно нашим данным, болезнь поражает в основном юношеский и молодой возраст (в среднем около 27 лет). Она начинается обычно (свыше 66% случаев) в раннем детском возрасте или в периоде полового созревания, характеризуется длительным полициклическим течением, своеобразными стереотипными кратковременными приступами, во время которых наблюдаются сильнейшие боли в животе, грудной клетке или в пояснице и лихорадка со значительным повышением температуры (до 39—41°). Они сопровождаются обычно артропатией, ангионевротическими аллергическими отеками (реже) и другими аллергическими проявлениями, а также признаками нервно-вегетативной дистонии. Во время приступов обычно отмечается увеличение печени и селезенки, в ряде случаев и периферических лимфоузлов, что указывает на усиленную реакцию РЭС. Наблюдается также значительное изменение картины периферической крови: почти всегда наблюдается высокий лейкоцитоз (от 9800 до 33000), значительное ускорение РОЭ (до 50—65 мм/ч), эозинопения (0—1,0%), что сразу после приступов сменяется эозинофилией.

В табл. 1 излагаются данные изменения картины периферической крови во время и вне приступов.

Длительность приступов колеблется от 4—5 ч. до 3 суток, иногда и дольше. В первые годы заболевания приступы наблюдаются более редко, 2—3 раза в год, в дальнейшем они учащаются, повторяясь 1—4 раза в

месяц. В межприступном периоде (при неосложненных случаях) больные чувствуют себя вполне здоровыми, патологические отклонения исчезают почти полностью (нередко держится ускоренное РОЭ, несколько увеличены печень и селезенка).

Показатели некоторых сдвигов периферической крови Таблица 1

Фаза болезни	Колич. иссл.	Лейкоциты			Р О Э			Эозинофилы			
		от	до	в ср.	от	до	в ср.	от	до	в ср.	
Вне приступа	62	3200	13300	8080	6	47	22	0	43	6,2	
Во время приступа	31	7600	24200	13600	25	55	38	0	23	1,3	
С амилоидозом	Во время приступа	25	6600	33200	16500	46	74	51	0	10	1,4
	Вне приступа	56	9200	17800	12600	30	70	44	0	13	6,5
Всего в среднем	204	4390	22100	12700	25	61	38	0	22	4,5	

Многочисленные клинико-лабораторные и патолого-анатомические исследования исключают туберкулез, ревматизм, холецистит и другие заболевания.

Изучение 95 гемопротеинограмм с помощью электрофореза на бумаге в аппарате Тизелиуса показало, что для неосложненной стадии «периодической болезни» характерно значительное извращение альбумино-глобулинового коэффициента (0,82 против 1,49 средней нормы), относительная и абсолютная гипальбуминемия и гиперглобулинемия, в частности гипер- α_2 - и γ -глобулинемия (табл. 2, 3).

Белковые фракции сыворотки крови при «периодической болезни» (электрофорез) Таблица 2

Фракции	Колич. иссл.	От		До		В среднем		Норма	Повыш.	Пониж.
		в %	абс. колич. (гр. %)	в %	абс. колич. (гр. %)	в %	абс. колич. (гр. %)			
Общее колич. белков	86	7,2	—	11,0	—	9,12	—	52	34	—
Альбумины	41	39,04	2,93	59,18	5,19	45,23	4,31	9	—	32
Глобулины	41	40,82	3,20	60,96	5,97	54,77	4,69	9	32	—
α_1	41	2,51	0,21	8,71	0,72	4,79	0,41	17	6	18
α_2	41	6,36	0,57	27,24	2,54	15,31	1,35	13	28	—
β	41	4,56	0,45	17,07	1,78	12,06	0,90	16	4	21
γ	41	10,62	0,88	33,55	3,30	22,61	2,01	2	37	2
А/Г	41	0,63	—	1,44	—	0,82	—	9	—	32

Приведенные гематологические сдвиги, в частности гиперглобулинемия и гипер- γ -глобулинемия, отражают алергизацию организма и накопление в нем антител при «периодической болезни», так как γ -глобулины являются антителами по своей природе, а боль-

шинство антител обладает электрофоретической активностью γ -глобулинов.

Ряд исследований белковых фракций плазмы крови путем спектрографии, электрофореза, подсчета меченых атомов и серологическими методами выявили антитела не только в γ -глобулинах, но и в α_2 -и γ -глобулинах, которые также входят в группу иммуноглобулинов.

Средняя продолжительность существования антител, как и γ -глобулинов, составляет от 8 до 15 суток. Это дает основание считать, что постоянная гиперглобулинемия при «периодической болезни» указывает на непрерывность синтеза антител и, следовательно, на возможность выработки аутоантител.

Таблица 3

Белковые фракции сыворотки крови при амилоидном нефрозе с периодическим синдромом (электрофорез на бумаге)

Фракции плазмы крови	Колич. иссл.	От		До		В средн.		Норма	Повыш.	Понижен.
		в %	абс. колич. (гр %)	в %	абс. колич. (гр %)	в %	абс. колич. (гр %)			
Общее количество белков	54	3,94	—	8,28	—	5,76	—	11	—	42
Альбумины	54	5,92	0,29	54,18	4,71	28,37	1,91	2	—	51
Глобулины	54	45,82	3,69	94,01	5,55	71,63	4,03	2	51	—
α_1	54	2,00	0,12	14,37	0,83	5,56	0,32	26	8	19
α_2	54	14,00	0,76	74,08	3,72	28,48	1,64	—	53	—
β	54	3,60	0,18	24,00	2,01	14,28	0,69	30	6	17
γ	54	5,73	0,31	41,66	2,00	23,31	1,37	5	44	4
А/Г	54	—	0,06	—	1,26	—	0,39	2	—	51

Невыраженная гипер- α_2 -глобулинемия в этой стадии заболевания и ее прогрессирование при присоединении амилоидного нефроза отражает накопление в организме гликопротеинов, липопротеинов и других белков тканей организма. Это подтверждается и определением гликопротеинов плазмы крови путем электрофореза на бумаге.

Изучение клеточной структуры костного мозга у 25 больных «периодической болезнью» с помощью стерильной пункции до присоединения амилоидоза (у 13) и после показало, что для этой болезни характерна значительная плазмноклеточная пролиферация и повышение содержания эозинофилов. В стадии присоединения амилоидоза плазмноклеточная метаплазия усиливается (табл. 4). Плазматические клетки изменяются также качественно: наблюдаются переходные формы (плазмобласты по Игонину, 1962), которые являются более крупными клетками и превращаются в дальнейшем в зрелые клетки; отмечается более выраженная сетчатость и вакуолизация зрелых плазматических клеток (табл. 4).

Плазмноклеточная метаплазия клеточных структур костного мозга и накопление эозинофилов подтверждают аллергическую перестройку организма, указывают на напряженный иммунитет, активизацию иммунобиологических процессов и усиление выработки антител, так как последние синтезируются в основном плазматическими клетками. Они возни-

кают только под влиянием антигенных раздражителей. Плазмноклеточная метаплазия костного мозга указывает на усиленную плазмноклеточную метаплазию всей РЭС при «периодической болезни».

Ряд экспериментальных работ подтверждает, что плазмноклеточная пролиферация лимфоидной ткани предшествует выпадению амилоида [2, 11 и др.].

Установлен параллелизм между степенью пролиферации плазматических клеток, уровнем γ -глобулинов, гликопротеинов в плазме крови и отложением амилоида.

Электронномикроскопические и гистохимические исследования [5, 8] подтверждают непосредственное участие плазматических клеток в синтезе амилоидного вещества.

Означенные гематологические сдвиги в организме, наряду с приведенными выше клиническими проявлениями аллергизации в условиях отсутствия инфекционного начала, ряд клинико-биохимических сходств

Таблица 4

Некоторые показатели миелограмм при «периодической болезни»

Фаза болезни	Ко- лич. иссл.	Плазмоциты			Эозинофилы		
		от	до	в ср.	от	до	в ср.
Без осложнений	14	1	7,5	2,8	1,5	6,5	2,7
С амилоидозом	11	2,5	8,0	4,2	1,0	8,0	2,9
Всего в среднем	31	1	8	3,5	1,2	7,7	2,8
В норме	6	0,5	1,0	0,8	0,4	0,9	0,7

этой болезни с коллагенозами, нередкий переход в аутоаллергические страдания (амилоидоз, коллагенозы) дают основание думать об аутоаллергической природе «периодической болезни».

Изложенные выше изменения со стороны периферической картины крови (высокий лейкоцитоз, повышение РОЭ, эозинопения во время приступов «периодической болезни», видимо, связаны с аллергической реакцией между антигенами и антителами.

Весьма часто (около 85% случаев) наблюдается полное прекращение описанных выше приступов во время беременности и возобновление их после разрешения или периода лактации. Наблюдаются многие признаки эндокринопатии и нервно-вегетативной дистонии. Нередко отмечается условно-рефлекторный генез приступов. Мы установили значительное ослабление выработки глюкокортикоидов, в частности гидрокортизона, в коре надпочечников под влиянием АКТГ в период обострения болезни.

Эти данные дают основание думать, что возникновение означенных гематологических сдвигов и аутоаллергизация организма при «периодической болезни» связаны с дисфункцией нервно-эндокринной системы и нарушением адаптационных механизмов организма под влиянием различных повреждающих сверхпороговых агентов (биологического, психического, физического и пр. характера).

Гепарин (специфический ингибитор гиалуронидазы) оказывает отчетливо-благоприятное влияние на приступы: способствует ускорению ликвидации приступов, уменьшению болей и аллергических проявлений. В разгаре приступов и после них в крови больных появляется С-реактивный протеин (неспецифический ингибитор гиалуронидазы). Эти данные, наряду с накоплением в крови гликопротеинов, липопротеинов и других тканевых белков (показатель—гипер- α -глобулинемия), дают основание предполагать, что нарушение адаптационной функции нервно-эндокринной системы и диспропорция адаптационных гормонов (АКТГ, СТГ, ДОК, гидрокортизон и пр.) при этой болезни ведут к нарушению системы гепарин-гиалуронидаза-гиалуроновая кислота. Вследствие этого наступает усиление процессов деполимеризации мукополисахаридов и денатурации белков собственных тканей организма.

Аутоантигенные свойства последних ведут к аутоаллергизации организма.

При «периодической болезни» эти изменения обычно не приводят к аутоагрессии и системной дезорганизации соединительной ткани, чем и обусловлено отсутствие патоморфологических изменений.

Патологические процессы, возникающие вследствие реакции антиген-антитела и нарушения эндокринно-ферментивных процессов, останавливаются как бы в первой, функциональной стадии коллагенозов, в стадии мукоидного набухания и сосудистых реакций. Возникновение болей и всего синдрома, возможно, связано в определенной степени с ангионевротическими аллергическими явлениями и реакцией между антигенами и антителами. Периодичность и ритмика патологических проявлений, видимо, связаны с биологической ритмичностью деятельности нервно-эндокринной системы.

Наши исследования подтверждают высказывание ряда авторов (3, 6, 9) относительно функциональной нервной природы этой болезни и о том, что она является функциональной стадией коллагеновых болезней.

Механизм возникновения амилоидоза при «периодической болезни» не выяснен окончательно. Ряд авторов относит его к первичному-спонтанному амилоидозу [8], Е. М. Тареев и соавторы [3] считают возможным связывать его с возникающей диэнцефалической диспротеинемией.

В свете изложенных выше данных патогенез амилоидоза при «периодической болезни» представляется следующим образом.

При наличии определенной диспозиции и биохимической обусловленности организма под влиянием различных повреждающих агентов (стрессоров) возникает дисфункция нервной системы, нарушение адаптационной деятельности гипофизарно-надпочечниковой системы и диспропорция адаптационных гормонов, что часто приводит к нарушению системы гепарин-гиалуронидаза-гиалуроновая кислота, а возможно, и других ферментативных систем. Это приводит к усиленной деполимеризации мукополисахаридов и денатурации белков организма и плазмочеточной трансформации клеточных структур РЭС и аутоаллергизации организма. Возникает диспротеиноз, в частности дисглобулиноз и гипер- γ -глобули-

немия аутоиммунной природы, что при наличии в организме специфической патогенной ситуации вызывает извращение белково-синтетической функции плазматических клеток. Последние синтезируют и секретируют специфический для амилоидоза аутоантиген (парапротеин—структурно измененный белок) и соответствующие аутоантитела.

Реакция между амилоидным аутоантигеном и аутоантителом происходит, по представлению многих авторов, внутри плазматических клеток или на их поверхности, что ведет к образованию амилоида, который откладывается обычно внеклеточно в селезенке, печени, костном мозгу и других тканях организма.

В ы в о д ы

1. Для приступа «периодической болезни» характерно: высокий лейкоцитоз, значительное повышение РОЭ и эозинопения, что сразу после приступа сменяется эозинофилией.

2. При этой болезни обычно наблюдается относительная и абсолютная гипальбуминемия и гиперглобулинемия, в частности гипер- α_2 - и - γ -глобулинемия; увеличение содержания эозинофилов и плазматических клеток в костном мозгу, указывающее на аллергическую перестройку организма.

3. Болезнь характеризуется также нарушением системы гепарин-гиалуронидаза-гиалуроновая кислота и накоплением в крови денатурированных белков собственных тканей организма. Это в свою очередь, вероятно, связано с дисфункцией нервно-эндокринной системы и диспропорцией адаптационных гормонов.

4. Изложенные выше отклонения и ряд клинико-биохимических сходств этой болезни с коллагенозами дают основание предполагать, что она является аутоаллергическим заболеванием, по существу, нервной-функциональной стадией коллагеновых болезней.

Ереванский медицинский институт

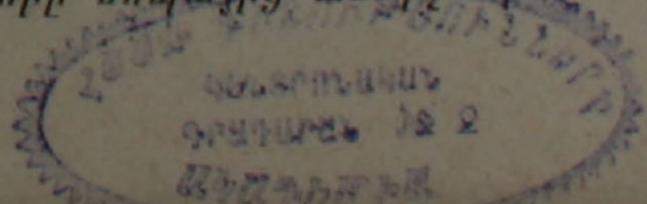
Поступило 3/XI 1964 г.

Ա. Տ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Ս. Ա. ՓԱՇԻՆՅԱՆ

ՀԵՄԱՏՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐ «ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ»

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրված է «պարբերական հիվանդությունը» տառապող 76 հիվանդներ: Հետազոտությունները ցույց տվին որ այդ հիվանդության նույն ժամանակահատվածում է լեյկոցիտների քանակի զգալի աճը (13000—15000 մինչև 33200) պերիֆերիկ արյան մեջ, էոզինոպենիա, որը նույնպիսի անմիջապես հետո վե-



71A-5587

րաճում է էոզինոֆիլիայի և ՐՕՅ-ի զգալի արագացում (մինչև 40—60 մ/մ): Թղթի վրա կատարված էլեկտրոֆորեզի օգնությամբ պարզվեց, որ հիվանդությանը բնորոշ է նաև արյան պլազմայի մեջ ալբումինային ֆրակցիայի հարաբերական և բաղադրակա քանակի պակասում և գլոբուլինների ավելացում, հատկապես α_2 և γ -գլոբուլինների շատացում: 25 հիվանդի մոտ կատարված ասկրածուծի ուսումնասիրումը պարզեց որ նրանց մոտ մի քանի անգամ (մինչև 3,5—4 անգամ) շատանում են էոզինոֆիլ և պլազմատիկ բջիջների քանակը, վերջիններս փոխվում են նաև որակապես:

Քանի որ γ -գլոբուլինների շատացումը խոսում է արյան մեջ հակամարմինների շատացման մասին, իսկ պլազմատիկ բջիջները հանդիսանում են γ -գլոբուլիններ և հակամարմիններ արտադրող հիմնական բջիջները, հիշյալ տվյալները խոսում են «պարբերական» հիվանդության ժամանակ օրգանիզմի ալերգիկ վերափոխման մասին:

Մեր հետազոտությունները թույլ են տալիս ենթադրելու, որ այս հիվանդության ժամանակ օրգանիզմի աուտոալերգիզացիան կապված է հիալուրոնիդազա-հիալուրոնաթթու սիստեմի խանգարման և դրա հետևանքով առաջացած սպիտակուցների դենատուրացիայի հետ: Ֆերմենտատիվ պրոցեսների խանգարումը իրենց հերթին հավանականորեն կապված են ներվային էնդոկրին սիստեմի դիսֆունկցիայի հետ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Серов В. В. Архив патологии, 1963, 2, стр. 33.
2. Серов В. В. Автореферат, 1963.
3. Тареев Е. М., Адо А. А., Полянцева А. Р., Сура В. В. Терапевтический архив, 1963, 11, стр. 9.
4. Тареев Е. М., Насонова В. А. Советская медицина, 1959, 11, стр. 3.
5. Battaglia S. Zur Amyloidogenese klin. Wochenscher., 1961, H. 15, 1, 795—798.
6. Bloede G. W. Maladie periodique et rythmes biologiques. Mâroc. med., 1954, 344, 7—15.
7. Caesar R. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichem Amyloid bei nerschiedepen Grundkrankheiten. Rathol. at Microbiol., 1961, s. 24, № 3, 387—396.
8. Letterer E. Mesen und pathogenelische Bedeutung der Amyloidkrankheil. Wien. med. Wochenschr, 1962, № 2, s. 43—46.
9. Memou H., Cattan R. La maladie periodique (Sur. 14 cas personels dont 8 compliques de nephropathics. Semaine hôp., 1952, 25, 1062—1070.
10. Reiman H. A. Periodic disease. Observations on old cases and report of new cases and of thrapeutic trials. Arch. of int. Med. 1953, 92, 4, 494—506.
11. Jeilum G. Studies on pathogenesis of amyloidosis. II Effect of nitroqen mustard in inducing amyloidosis. J. laborat. a. clin med, 1954, 43, 3, 367—374.