

А. М. АБЕЗГАУЗ

**РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

ЛЕНИНГРАД · «МЕДИЦИНА»
Ленинградское отделение 1975

Абезгауз А. М. Редкие заболевания в детском возрасте, 1975 г.

В книге описываются различные редкие заболевания, которые порою мало известны практическому врачу. Отдельные главы посвящены редким болезням системы крови, пищеварительного тракта, почек, костной системы, подкожной клетчатки и некоторым другим заболеваниям. Особое внимание обращается на наследственные энзимопатии и заболевания, вызванные укусами и царапинами животных (содоку, доброкачественный ретикулез). При изложении этиологии и патогенеза редких болезней обращается внимание на те их особенности, которые позволяют углубить современное представление о патогенезе сходных заболеваний (пневмонии, рахита, гипотрофии и других). С целью улучшения диагностических возможностей практического врача дифференциальный диагноз проводится не только с другими редкими, но и с более часто встречающимися заболеваниями. Материал написан на основании большого личного опыта автора, который наблюдал эти болезни в клиниках госпитальной педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института.

Издание рассчитано на врачей-педиатров.

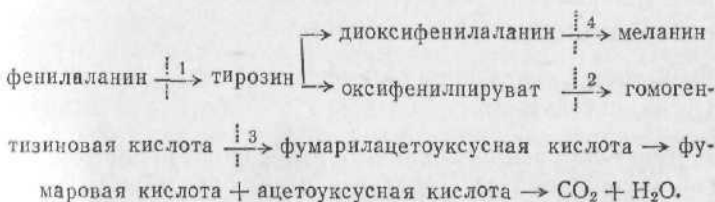
Монография содержит 13 рисунков, 6 таблиц, 83 библиографических названия

Глава I

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЭНЗИМОПАТИИ

В последнее время тщательно изучались наследственные энзимопатии. В результате этих исследований выяснилось, что имеется свыше 60 наследственных заболеваний, при которых наблюдается расстройство метаболизма, вызванное нарушением ферментативной активности энзимов. Наиболее демонстративны нарушения обмена аминокислот и, в частности, ароматических фенилаланина и тирозина.

Схематически эти изменения могут быть представлены следующим образом:



Как видно из схемы, путь их превращения может быть блокирован в 4 различных пунктах вследствие недостаточной ферментативной активности различных энзимов¹. В соответствии с блокадой метаболизма у детей развиваются следующие заболевания: 1) фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения), 2) оксифенилурия (тирозиноз), 3) алькаптонурия и 4) альбинизм.

Нарушения метаболизма ароматических аминокислот объясняются отсутствием или значительным снижением ферментативной активности определенных

¹ На схеме места блокады обозначены пунктиром.

энзимов вследствие повреждения соответствующих генов. С этой точки зрения эти заболевания могут быть отнесены к наследственным генопатиям.

Какое большое значение для детского организма имеет метаболизм фенилаланина и тирозина станет понятным, если вспомнить, что гормон щитовидной железы синтезируется из дийодтирозина, а адреналин и норадреналин — в надпочечниках из тирамина. Ароматические аминокислоты играют большую роль в белковом обмене и потому потребность в них у детей велика. В частности, потребность фенилаланина в грудном возрасте равна 90 мг на кг веса ребенка.

На основе изучения нарушений метаболизма ароматических аминокислот появился ряд ценных работ, направленных на предупреждение и лечение тяжелых осложнений при некоторых наследственных энзимопатиях. Примером такого патогенетического лечения при фенилкетонурии может служить диета с ограничением фенилаланина, которая при раннем назначении предохраняет больных от фенилпировиноградной олигофрении.

НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Фенилпировиноградная олигофрения (фенилкетонурия)

Фенилпировиноградная олигофрения представляет собою врожденное, генетически обусловленное нарушение метаболизма фенилаланина, вызывающее в конечном итоге тяжелое нервно-психическое заболевание.

Впервые это заболевание описал в 1934 г. Fölling в Норвегии. В дальнейшем заболевание наблюдалось во многих странах. По данным статистических исследований, произведенных в разных странах, частота фенилкетонурии колеблется от 2 до 6 больных на 100 000 населения. Это заболевание распределяется неравномерно. Так, оно чаще встречается в Норвегии и реже во Франции. Среди новорожденных фенилкетонурия встречается у 1 на 40 000 родившихся. Лица мужского и женского пола болеют одинаково часто. Среди больных психиатрических учреждений количество пациен-

тов с пировиноградной олигофренией колеблется от 0,5 до 1%.

Клиническая картина. Психомоторное развитие детей в течение первых месяцев жизни кажется нормальным, но затем оно начинает отставать. Больные начинают самостоятельно сидеть — к 1—2 годам. Одна треть детей не научается ходить, а остальные начинают ходить после 2 лет. Половина больных вообще не владеет речью, другие повторяют только слышимые слова (эхолалия). У говорящих детей развитие речи задержано и она появляется между тремя и четырьмя годами жизни. Иногда у больных отмечается отставание роста, веса и окружности головы. Задержка умственного развития вследствие фенилпировиноградной олигофрении может быть выражена в различной степени от дебильности и имбецильности до идиотии. Нормальное умственное развитие у нелеченных больных встречается в виде исключения. Интеллектуальная отсталость редко сопровождается чрезмерной двигательной активностью или агрессивным поведением.

Характерен внешний вид больных. У 80% детей кожа мало пигментирована, нежная, сухая, волосы светлые, глаза голубые. Сравнительно часто наблюдаются различные сыпи. У детей раннего возраста кожные поражения встречаются в 20%. Больные обычно сидят, скрестив ноги, при ходьбе голова и туловище несколько наклонены вперед, ноги широко расставлены и слегка согнуты в коленных и тазобедренных суставах. У $\frac{2}{3}$ больных обнаруживается ригидность и мышечная гипертония экстрапирамидного типа. Сухожильные рефлексы живые. В виде исключения наблюдаются спастические параплегии и положительный симптом Бабинского. Эпилептические припадки бывают у $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ больных. Затем эти припадки у старших детей становятся реже.

У больных фенилкетонурией часто отмечается «мышьяный запах», зависящий от выделения с мочой фенилуксусной кислоты.

Лабораторные исследования. Наиболее простой является реакция с хлорным железом.

К 5 мл свежей мочи добавляют несколько капель 10% FeCl_3 . Предварительно моча должна быть приведена к $\text{pH} = 6$. Через несколько минут появляется зеленое окрашивание, которое

достигает наибольшей интенсивности через 20 мин. Положительная реакция указывает на присутствие в моче фенилпировиноградной кислоты.

Применяется также проба, известная под названием Phenistix.

Фильтровальная бумага, пропитанная особым раствором (ферроаммониевый сульфат, сульфат магния и циклогексосульфоновная кислота), опускается в исследуемую мочу; при положительной реакции появляется не позже 30 с сине-зеленая окраска.

С целью массового обследования новорожденных применяется и микробиологический тест Гатри, определяющий уровень фенилаланина в крови (Б. В. Лебедев и М. Г. Блюмина).

Для этого заболевания характерно накопление в органических жидкостях фенилаланина и его дериватов. В суточной моче количество *l*-фенилаланина достигает 1 г, в то время как в норме он выделяется в количестве меньшем чем 30 мг. Кроме фенилпировиноградной кислоты, с мочой выделяется фенилмолочная и фенилуксусная кислота и ацетилфенилглутамин.

Моча содержит еще дериваты *O*-тирозина: *O*-гидрооксифенилпируват, лактат, ацетат и дериваты триптофана, индоллактат и индолацетат; последние выделяются ежедневно в количестве 0,02—0,15 мг. Количество фенилаланина в крови больных превышает в 30 раз содержание его у здоровых, норма для которых равна 0,17—1,5 мг% (Jervis). За исключением фенилпировиноградной кислоты, другие метаболиты фенилаланина, выделяемые в избытке с мочой, находятся в крови в значительно меньшем количестве, что связано с быстрым выведением их почками. Иногда при электрофорезе можно обнаружить и изменения β -липопротеинов. В спинномозговой жидкости больных имеется повышенное количество фенилаланина—до 8 мг%, вместо 1 мг% в норме. При патологоанатомических исследованиях морфологических изменений в центральной нервной системе, характерных для этого заболевания, обнаружить не удалось. У части больных, однако, отмечается более или менее выраженная демиелинизация, недоразвитие дендритов и увеличение глиоза мозга.

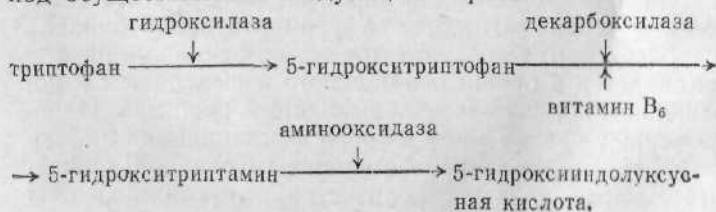
Патогенез. Фенилаланин является составной частью почти всех белков. Обычно у здоровых детей он переходит в тирозин, вследствие окисления, но при фенилкетонурии фенилаланин подвергается деаминации и переходит в пировиноградную кислоту и другие дериваты, которые выделяются с мочой. Метаболизм у больных схематически может быть представлен следующим образом:

фенилаланин → фенилпировиноградная кислота → фенилмолочная кислота → фенилацетилглутамин.

При фенилкетонурии содержание фенилаланина в различных белках организма остается нормальным, за исключением некоторых белков сыворотки крови. У больных блокирован переход фенилаланина в *p*-тирозин. Эта блокада вызывает накопление фенилаланина в жидкостях организма. Количество *p*-тирозина не увеличивается после дачи с пищей *l*-фенилаланина, как это наблюдается у здоровых людей. Однако, если больным назначается меченый фенилаланин, некоторое количество меченого тирозина можно обнаружить в крови, равное, примерно, 10% количества, получаемого у здоровых. Эти исследования показывают, что при фенилкетонурии имеется неполная блокада фенилаланина. Jervis показал, что кусочек печени, взятый у больного, не в состоянии окислить фенилаланин, в то время как инкубация при тех же условиях с печенью здоровых людей вызывает его окисление. Система гидроксирования состоит из двух фракций: I фракция, лабильная, находится только в печени и II фракция, стабильная, находится в других органах (мозг, почки). При кетонурии инактивирована или отсутствует I фракция гидроксирования.

В настоящее время установлено, что блокада фенилаланина обусловлена ферментативной недостаточностью фенилпарааминогидроксилазы. В патогенезе болезни первичным является ферментативная блокада гидроксилазы; в результате этого фенилаланин накапливается в организме больного и выделяется в повышенном количестве мочевыводящей системой. Одновременно с увеличением в крови фенилаланина наблюдается некоторое снижение уровня тирозина. Дальнейшее выравнивание количества тирозина может

происходить за счет пищи больного, если она содержит достаточное количество этой аминокислоты. Кроме первичной блокады гидроксилазы, при фенилкетонурии отмечается также инактивация тирозиназы, приводящая к снижению уровня адреналина, норадреналина и меланина. Появление в большом количестве фенилаланина и его дериватов в моче объясняется тем, что количество фильтрующегося фенилаланина и фенилпировиноградной кислоты намного превышает способность обратной реабсорбции их с мочой дериватов *o*-тирозина и соединений индола. Предполагается, что окисление фенилаланина, которое в норме ведет к образованию *p*-тирозина, может в части случаев привести к образованию *o*-тирозина. Это видоизменение реакции (фенилаланин \rightarrow *o*-тирозин), вероятно, происходит под влиянием определенного специфического фермента, пока еще не выделенного. При нормальных условиях метаболизма эта реакция имеет весьма ограниченное значение. Однако можно предполагать, что когда обычные пути обмена фенилаланина блокированы, часть его трансформируется по добавочным путям, образуя *o*-тирозин и его дериваты. В последнее время при фенилкетонурии уделяется много внимания вторичным нарушениям метаболизма триптофана. Как уже указывалось, при этом заболевании легко возникают процессы дезаминирования. Если дезаминированию подвергается триптофан, то последовательно образуются индолпировиноградная, индолуксусная и индолмолочная кислоты. Образование этих дериватов ведет к избыточному выделению их с мочой у больных фенилкетонурией. Интересно отметить, что эти индоловые соединения исчезают при назначении больным диеты, бедной фенилаланином. Дальнейшие исследования выяснили, что, кроме того, имеется нарушение перехода триптофана в серотонин. В норме этот переход осуществляется следующим образом:



Последняя выводится с мочой (Mozziconacci с соавт.). У больных фенилкетонурией установлено снижение серотонина и уменьшено выделение с мочой количества 5-гидроксининдолуксусной кислоты. Исследования Mozziconacci и др. показывают, что психоневрологические расстройства при фенилкетонурии непосредственно связаны с нарушением метаболизма триптофана, вызванного блокадой перехода фенилаланина в тирозин. Взаимоотношение между нарушением метаболизма аминокислот (фенилаланина, тирозина и триптофана) и клиническими симптомами еще недостаточно выяснены. Известно только, что при питании пищей, бедной фенилаланином, у больных улучшается неврологическое состояние и уменьшаются поражения кожи. По-видимому, клинические симптомы заболевания зависят от биохимических изменений метаболизма.

Между степенью снижения интеллекта и уровнем в крови фенилаланина и его дериватов зависимости не обнаружено. Отсутствует также корреляция между степенью умственной отсталости и количеством дериватов фенилаланина, выделенных с мочой. Кроме того, не выяснено, имеется ли какая-нибудь определенная зависимость между степенью умственной отсталости и выделением с мочой фенилацетоглутамина или индоловых соединений, а, между тем, клиническое значение последних заслуживает внимания, так как при других заболеваниях, сопровождающихся кожными, нервными и психическими поражениями (например, при пеллагре) выделение индоловых соединений тоже увеличивается. Некоторые клинические симптомы могут быть объяснены недостатком в организме тирозина, вызванным блокадой фенилаланина. Слабая пигментация волос у больных связана с недостаточным количеством тирозина, из которого образуется пигмент меланин. При увеличении в пище тирозина волосы у больных могут потемнеть. Возможно, что при фенилкетонурии имеется также понижение активности тирозиназы, которая способствует образованию меланина из тирозина. К. Ланг и др. объясняют поражение центральной нервной системы недостатком тирозина.

При фенилпировиноградной олигофрении одинаково нарушен метаболизм *L*- и *D*-фенилаланина. Среди

метаболизмов фенилаланина наиболее токсична фенилуксусная кислота, обуславливающая мышинный запах мочи больных. Однако большая часть фенилаланина, дезаминирующаяся в печени, превращается в пировиноградную кислоту, которая выделяется мочой.

Резюмируя, следует еще раз подчеркнуть, что в патогенезе фенилкетонурии основным является ферментативная блокада фенилаланина, вызывающая ряд вторичных биохимических нарушений обмена тирозина и триптофана. Нарушения метаболизма последнего вызывают снижение синтеза серотонина, играющего существенную роль в нормальной жизнедеятельности ЦНС.

Наследственность. Известно, что всякий энзим связан с определенным геном. При мутации гена энзим изменяется в своей активности или лишается специфического действия. Фенилкетонурия является одним из примеров такой зависимости между энзимом и геном. Как показали исследования Penrose и других, это заболевание генотипически рецессивное. Больные рождаются у здоровых родителей, которые являются гетерозиготными по данному гену и часто находятся в кровном родстве. Количество родственных браков при фенилкетонурии оказалось увеличенным до 6—10%; как уже указывалось, частота заболевания фенилкетонурией равна 1 на 40 000 родившихся. Исходя из этого, можно вычислить частоту гена:

$$q = \sqrt{\frac{1}{40\,000}} = \frac{1}{200}.$$

Частота для гетерозиготов $= \frac{1}{100}$; это значит, что на 100 человек населения имеется один, являющийся носителем латентного гена.

Интересно, что у женщин, больных фенилкетонурией, могут рождаться здоровые дети.

Лечение. Единственной эффективной терапией фенилкетонурии является питание пищей, бедной фенилаланином. Назначение больным тирозина, без ограничения фенилаланина, не оказывало общего благоприятного действия, хотя цвет волос при длительном лечении тирозином темнел. Назначение питания со значительным ограничением фенилаланина является

нелегкой задачей, так как эта аминокислота входит почти во все белки. Для приготовления диеты с ограничением фенилаланина применяются гидролизаты белков. Полное исключение фенилаланина из пищи оказалось вредным для больных детей. Оптимальные дозы фенилаланина: 25 мг на 1 кг веса для больных грудных детей и 5—15 мг — для детей старшего возраста (в сутки). При такой диете необходимо часто проверять количество фенилаланина в крови с целью сохранения его нормального уровня. Наряду с питанием гидролизатами белков необходимо назначать больным достаточное количество жира, углеводов (сахара), минеральных солей, микроэлементов и витаминов. Для грудных детей рекомендуется следующая диета: 1000 г гидролизата казеина, в котором резко снижена концентрация фенилаланина. Назначается гидролизат (кетонил), который содержит *l*-тирозина — 17 г, *dl*-триптофана — 7,2 г, *l*-цистина — 12,5 г, а также *dl*-метионин, *l*-гистидин, глицин и холин. Эта смесь разбавляется горячей водой и в нее добавляются соли и жир. Суточная доза делится на три приема и хранится в сухом помещении в закрытых сосудах.

Применяется также лечение отечественным препаратом — гипофенатом (Б. В. Лебедев и М. Г. Блюмина).

При приготовлении пищи для детей старшего возраста рекомендуются следующие продукты: мед, сахар, масло, печень (3 раза в неделю по 20 г), абрикосы, яблоки, груши, виноград, арбузы, салат, лук, огурцы. Запрещаются мясо, молоко, сыр, рыба, бобовые, яйца, картофель, финики, изюм, шоколад. Животные и растительные белки содержат от 4 до 6% фенилаланина. Так, например, 100 г молока содержит 150—170 мг фенилаланина; 100 г сырого мяса и печени содержит от 650 до 1200 мг фенилаланина, а 100 г гидролизата казеина содержит фенилаланина от 10 мг (цимогран) до 100 мг (кетонил). Терапевтический эффект диеты с ограничением фенилаланина весьма благоприятен: через несколько дней у больных исчезает из мочи фенилаланин и фенилпировиноградная кислота. В сыворотке крови фенилаланин снижается до нормы в течение 3—6 недель (Mazziconacci с соавт.). Отрицательными чертами диеты, содержащей гидролизаты,

является ее однообразие и неприятный вкус. Под влиянием такой диеты у детей может появиться рвота и понижение аппетита. Наблюдения Bickel и др. показали, что умственное развитие детей, леченных диетой с ограничением фенилаланина, нормально или почти нормально, если терапия начата в первом полугодии жизни. Более позднее лечение обыкновенно оказывает менее значительный эффект. Если лечение начато поздно, после 5 лет, отсталость умственного развития у больных не ликвидируется.

Для иллюстрации приводим краткие данные о девочке 4 лет, лечившейся в нервном отделении ЛПМИ.

Больная С. В., 4 лет, поступила в клинику 14 октября 1968 г. по поводу резкого отставания в психическом развитии. Девочка родилась в срок, закричала сразу и взяла грудь при первом прикладывании. Период новорожденности протекал нормально. Мать считает ребенка больным с 7—8 месяцев, когда появились судорожные припадки. В это же время замечено отставание психомоторного развития. Сидит с 8 месяцев. Самостоятельно стала ходить с 2½ лет. Первые слова произносит с 3½ лет. Припадки носят тонический характер. Последнее время они участились до 5—6 раз в день.

Родители здоровы, работают в совхозе на полевых работах. Кровное родство отрицают. Отцу 28 лет, матери 34 года. В семье имеется еще один мальчик 5,5 лет, который страдает аналогичным заболеванием. При осмотре у девочки отмечаются светлый цвет кожи, очень светлые волосы и голубая окраска радужных оболочек глаз. Внутренние органы в пределах нормы. В психическом развитии обнаружено резкое отставание. Девочка не знает матери, заданий не выполняет, самостоятельно не ест, не опрятна, у нее отмечаются однообразные автоматические движения. Активной речи нет, произносит отдельные слова. Склонна к агрессивным действиям. При исследовании нервной системы патологические рефлексы не обнаружены. Парезов и параличей нет. Мышечный тонус не изменен.

Обычные клинические исследования крови, мочи и кала нормальны. Реакция мочи с хлорным железом резко положительна, вследствие наличия в моче фенилпировиноградной кислоты.

На основании клинической картины и положительной реакции с хлорным железом, а также аутомной рецессивной наследственности, у девочки диагностирована фенилпировиноградная олигофрения.

Алькаптонурия

Это заболевание встречается редко. Частота его колеблется между 1×10^{-6} и 1×10^{-7} (Hogben с сотр.). По данным В. П. Эфроимсона, эта аномалия имеет частоту порядка $3-5 \times 10^{-6}$.

Алькаптонурия стала известна раньше других наследственных энзимопатий. Свойство мочи некоторых людей темнеть при соприкосновении с воздухом было известно уже в XVI в. Scribonius первый описал алькаптонурию в 1584 г. Baedecker в 1859 г. высказал предположение, что свойство мочи темнеть связано с наличием в ней специфических веществ неизвестной природы. Эти вещества получили название алькаптона, а аномалия выделения темнеющей мочи была названа алькаптонурией. Волков и Бауман в 1891 г. показали, что алькаптон представляет собою гомогентизиновую кислоту. Gaggod в 1902 г. доказал наследственный рецессивный характер этого заболевания. Алькаптонурия чаще встречается у мальчиков, которые болеют в 2 раза чаще, чем девочки. В литературе описано свыше 300 заболеваний алькаптонурией.

Клиническая картина. Заболевание проявляется сразу после рождения ребенка, однако диагноз алькаптонурии в период новорожденности устанавливается редко. По литературным данным, заболевание у новорожденных описано только у 12 детей.

В грудном возрасте основным симптомом болезни является изменение цвета мочи на пеленках. Вначале после мочеиспускания пеленка сохраняет нормальный желтый цвет, затем происходит изменение окраски на красный, который появляется тем быстрее, чем выше концентрация гомогентизиновой кислоты в моче. Интенсивность красной окраски различна и более выражена по периферии пятна. Через несколько часов вокруг него на пеленке появляется темноватая кайма.

Алькаптонурия чаще распознается у старших детей. Заболевание сохраняется всю жизнь и сущность его заключается в потемнении мочи вскоре после ее выделения. Общее состояние больных не нарушается. Единственным осложнением является охроноз, при котором происходит отложение темно-желтого пигмента в некоторых тканях вследствие накопления в них продуктов окисления гомогентизиновой кислоты. Эта пигментация выражена главным образом в хрящах ушей, носа и суставов. На склерах, роговице и конъюнктиве глаз появляются синеватые пятна. Значительно реже поражаются десны, кожа и ногти. Охроноз, как

осложнение алькаптонурии, появляется у больных в более позднем возрасте.

Больные охронозом большей частью чувствуют себя хорошо. Однако при значительных отложениях пигмента в суставных хрящах вторично наступают дегенеративные изменения суставных поверхностей и межпозвоноковых дисков и развивается охронозный артроз. Артрозы при алькаптонурии чаще наблюдаются у мужчин и обычно сопровождаются ригидностью позвоночника. Сильные боли при этом отмечаются только у половины больных. Наиболее часто охронозом поражаются плечевые суставы, реже коленные и тазобедренные. Мелкие суставы изменяются редко. На рентгенограммах позвоночника определяется уплощение межпозвоноковых дисков и отложение извести в поясничных и грудных отделах. Позвоночные тела не поражаются, но иногда наблюдаются остеофиты. Периартикулярные кальцинаты могут быть обнаружены также вблизи других суставов. Кроме пигментации хрящей, у больных часто отмечается темная ушная сера; эта аномалия относится к ранним проявлениям алькаптонурии и наблюдается у детей. Пот в подмышечных и паховых областях тоже может быть окрашен в черный цвет.

Лабораторные исследования. Моча больных, оставленная на воздухе, через некоторое время темнеет. Моча после подщелачивания восстанавливает реактив Фелинга даже на холоде; вначале образуется кирпично-красная окраска, которая затем темнеет и переходит в коричнево-зеленоватую. При добавлении к моче нашатыря и поташа быстро наступает стойкое потемнение. Если к моче добавляется азотнокислое серебро и нашатырь, происходит восстановление металлического серебра. Добавление полторахлористого железа изменяет желтый цвет мочи на зеленый. С реактивом Миллона образуется лимонно-желтый осадок, чернеющий при нагревании. Алькаптонурическая моча разлагает светочувствительный слой фотографической бумаги. В темноте пробирка с мочой люминесцирует. Количественное определение гомогентизиновой кислоты в моче проводится по методу Метца. Количество этой кислоты в моче больных алькаптонурией колеблется от 0,1 до 2%. Уровень гомогентизиновой кислоты на-

ходится в зависимости от количества белков в пище; при вегетарианском режиме он может значительно снизиться.

Существует определенная корреляция между выделенным количеством гомогентизиновой кислоты и количеством общего азота, поэтому отношение гомогентизиновой кислоты к общему азоту является удобным показателем для характеристики нарушения белкового обмена. Этот показатель приблизительно один и тот же у всех больных алькаптонурией при одинаковой пище. Количество гомогентизиновой кислоты возрастает при увеличении в пище фенилаланина и тирозина, а также при повышении температуры тела у больных и лечении их глюкокортикостероидами. Кроме ненормального выделения гомогентизиновой кислоты с мочой, других нарушений белкового обмена не наблюдается. Концентрация гомогентизиновой кислоты в крови при алькаптонурии окончательно не выяснена. Предполагается, что ее концентрация должна быть около 3 мг на 1 л.

У больных алькаптонурией иногда отмечается положительная реакция Вассермана, несмотря на отсутствие заболевания сифилисом.

Патогенез алькаптонурии обусловлен нарушением обмена в организме фенилаланина и тирозина. Гомогентизиновая кислота (диоксифенилуксусная кислота) является нормальным метаболитом обмена тирозина.

Работами с меченым углеродом (Greenberg) доказано, что вышеуказанные изменения фенилаланина происходят в печени, в которой благодаря воздействию специфических ферментов большую роль играют реакции переаминирования, декарбоксилирования и замены гидроксильной группы в боковой цепи.

Недавно из гомогената крысиной печени было выделено две энзимные фракции; одна из них переводила гомогентизиновую кислоту в фумарилацетоуксусную, другая фумарилацетоуксусную кислоту в фумаровую и ацетоуксусную кислоты. Suba и Taked¹ выделили из печени кролика энзим гомогентизиназу, которая переводила гомогентизиновую кислоту в фумарилацетоуксусную кислоту.

¹ Цит. по Greenberg, 1954.

При алькаптонурии не происходит конечных изменений гомогентизиновой кислоты и потому этот метаболит выделяется с мочой в неизмененном виде. У здоровых людей прием внутрь гомогентизиновой кислоты не сопровождается выделением ее с мочой, так как в организме происходят метаболические изменения этой кислоты. Дигидроксифенилаланин значительно увеличивает выделение гомогентизиновой кислоты.

Количество гомогентизиновой кислоты в крови не увеличивается при алькаптонурии и не превышает 3 мг%; клиренс гомогентизиновой кислоты у больных повышен и равен 400—500 мл в 1 мин. Предполагается, что гомогентизиновая кислота не только фильтруется через клубочки почек, но и секретуруется в канальцах. Neuberger с сотр. и Martin с сотр. считают, что при алькаптонурии имеется тубулярная аномалия почек. При дифференциальной диагностике следует иметь в виду меланурию, которая наблюдается при злокачественных опухолях.

В отличие от врожденной порфирии при алькаптонурии отсутствуют кожные изменения. От наследственной алькаптонурии следует отличать симптоматические формы, при которых увеличивается выделение гомогентизиновой кислоты с мочой вследствие недостатка витамина С, как это наблюдается у недоношенных детей в первые недели жизни.

Наследственность. Алькаптонурия представляет собою наследственное расстройство метаболизма, вызванного недостаточностью гомогентизиназы. Обычно передача происходит рецессивно (Hogben, В. П. Эфроимсон). Кровное родство родителей обнаружено в 18%. Однако в литературе имеется описание семей и с доминантной наследственностью (Milch и Milch). Для объяснения характера наследственности при алькаптонурии большинство авторов придерживаются гипотезы, что генетически существуют два варианта болезни, различить которые клинически не представляется возможным. Klein считает, что наследственность генетически связана с полом. Большинство авторов отрицает такую связь. Преобладание среди больных мальчиков ($\frac{2}{3}$) доказано статистически.

Лечение. У большинства больных можно ограничиться симптоматическим лечением. Для лучшего

окисления в организме тирозина полезно назначение аскорбиновой кислоты. Эффект от такого лечения указывает на нарушение метаболизма *l*-тирозина (Л. Рачев и сотр.). В качестве иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Больной М. А., 9 лет, поступил в клиническое детское отделение Областной больницы 30/1 1964 г. Жалобы на выделение мочи, которая затем темнеет. Родители здоровы. В семье трое сыновей, из них один здоров, а двое других (9 и 3 лет) выделяют мочу, темнеющую на воздухе и приобретающую темно-коричневую окраску. Эта особенность мочи наблюдается с рождения. Моча на пеленках приобретала коричневый оттенок и плохо отстирывалась. Среди родственников семьи такая аномалия неизвестна. При клиническом обследовании со стороны внутренних органов отклонений от нормы не обнаружено. Физическое и умственное развитие мальчика соответствует возрасту. Морфологическое исследование крови без особенностей. Холестерин — 150 мг%, RW — отрицательна. Обычное исследование мочи в пределах нормы. При дополнительном исследовании мочи получены следующие результаты: 1) на воздухе моча становится темной, буровато-черного цвета; 2) после добавления децинормального раствора NaOH моча сразу приобретала темно-коричневый цвет; 3) после добавления к моче реактива Фелинга наступало восстановление реактива как на холоду, так и при подогревании; 4) после добавления 2% раствора AgNO₃ появлялся зеленоватый оттенок мочи, а добавление нескольких капель нашатырного спирта быстро приводило к восстановлению металлического серебра.

При количественном определении гомогенизиновой кислоты по способу Метца у больного оказалось в моче 1,2% гомогенизиновой кислоты.

Больному вводилось ежедневно внутривенно 500 мг аскорбиновой кислоты, после чего реакция мочи с NaOH и реактивом Фелинга стала отрицательной, а с AgNO₃ — слабо положительной.

Альбинизм (ахромия, лейкопатия)

Это заболевание известно с древних времен и впервые было описано римскими авторами (Плинием и Помпеем). Заболевание относится к редким. Частота его равна в европейских странах 1:10 000—1:20 000 населения. Альбинизм описан среди всех народов и во всех странах мира; он встречается не только среди людей, но также в животном и растительном мире. Клинически различают универсальную или полную ахромю и частичную или ограниченную форму, когда

отсутствие пигмента наблюдается только на некоторых участках тела.

Клиническое понятие о полном альбинизме не находит подтверждения в современных исследованиях. При электронной микроскопии кожи альбиносов можно обнаружить частично меланизированные меланосомы. Имеются и небольшие количества тирозиназы.

Таким образом, правильнее говорить не о полном отсутствии тирозиназы, а о значительном уменьшении ее активности. Клиническим подтверждением этих исследований является различный по интенсивности цвет глаз и волос у больных «полным» альбинизмом. Однако термин полного альбинизма сохраняется в клинике с целью противопоставления частичному альбинизму, который тоже встречается изредка (1 : 25 000 населения).

Обычно в более раннем возрасте при альбинизме кожа и внутренние органы почти лишены пигмента, а в период полового созревания волосы и глаза становятся чуть темнее. Наследственность при полном альбинизме аутосомная — рецессивная. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. При частичном альбинизме наследственность — доминантная.

Этиология и патогенез. Альбинизм развивается вследствие врожденной недостаточности активности энзима тирозиназы в меланоцитах. Меланоциты — это специализированные секреторные клетки, от которых зависит в основном окраска кожи человека. Располагаются они в базальном слое эпидермиса. В человеческом организме около 2 миллиардов меланоцитов. В патогенезе альбинизма имеют значение число меланоцитов и распределение их в организме, а также механизм и контроль за синтезом меланина, который является секретом меланоцитов и образуется при воздействии энзима тирозиназы.

Меланин защищает кожу от патологического воздействия солнечных лучей. Кожа повреждается при облучении лучами ультрафиолетового спектра. Непосредственный эффект такого облучения выражается в кожных изменениях от эритемы до ожоговых пузырей. При продолжающемся воздействии ультрафиолетовых лучей в течение длительного времени наступают хронические изменения кожи в виде сухости, потери эла-

стичности, атрофии, телеангеэктазий, морщинистости. Механизм этих повреждений пока неизвестен. Предполагается, что в основе лежит изменение секрета, вырабатываемого меланоцитами. Меланин предохраняет кожу от вредного влияния солнечных лучей. Вероятно, он нейтрализует патологический секрет, выделяемый при радиации: усиленный меланогенез возникает при длине волны ультрафиолетового спектра — 290—320 мкм.

Однако обычный меланогенез может происходить и под влиянием видимого света с длиной волны свыше 600 мкм. При образовании меланина вначале выделяется светло окрашенный секрет, который в дальнейшем, благодаря окислению и другим изменениям, превращается в темный пигмент. Предполагается, что это происходит под воздействием спектра с длиной волны от 300 до 700 мкм. Для окраски кожи имеет значение не столько количество меланоцитов на данном участке кожи, сколько их способность продуцировать меланин.

Тирозиназа является энзимом, содержащим медь, который катализирует окисление тирозина в дегидрооксифенилаланин (Допа) и дальнейшее окисление в допахинон. Клетки меланоцитов, которые под влиянием тирозиназы могут перевести Допа в нерастворимый темный пигмент, носят название Допа-положительных клеток. Дальнейшие изменения сводятся к образованию тирозин-меланина. Этот пигмент легко соединяется с белками. Резюмируя можно сказать, что альбинизм является следствием наследственной энзимопатии, при которой отсутствуют меланоциты, способные синтезировать меланин-тирозиназу. Однако у альбиносов никаких морфологических аномалий в меланоцитах не обнаруживается даже при электронной микроскопии. Защитная роль меланина отсутствует при альбинизме, вследствие чего у больных наблюдается повышенная чувствительность кожи к солнечным лучам и понижается зрение.

Клиническая картина. Основные симптомы альбинизма у людей зависят от почти полного отсутствия меланина в различных органах. Кожа больных отличается нежностью и бледно-розовым оттенком, зависящим от просвечивания капилляров. Придатки кожи также имеют характерные особенности. Волосы на го-

лове, брови, ресницы и волосы на теле светло-белокурые. Ногти нередко ломкие. Глаза у альбиносов имеют целый ряд изменений. Зрачки у них с красноватым блеском. Радужная оболочка светло-голубая. Сосудистая оболочка и сетчатка лишены пигмента. Глазное дно оранжевого цвета и хорошо заметны хореоидальные сосуды. Всегда имеется горизонтальный нистагм, сопровождающийся понижением зрения, вследствие близорукости. Иногда имеются микрофтальмия, отсутствие хрусталика или *fovea centralis*.

У альбиносов имеется фотофобия, выраженная в различной степени, поэтому они ходят опустив голову с полужакрытыми глазами. Глаза у них быстро устают, может наступить амблиопия (Рачев с соавт.). Нередко у них наблюдаются конъюнктивиты. Обычно умственное развитие у альбиносов не страдает, но в связи с понижением зрения, оно может быть замедленным.

По данным некоторых авторов, альбиносы обычно ниже ростом, чем их сверстники. При альбинизме могут наблюдаться и другие врожденные аномалии — полидактилия, глухота, эктромелия и др.

Из лабораторных исследований отмечается поздняя пероксидазная реакция в циркулирующих лейкоцитах.

При дифференциальном диагнозе следует исключить пировиноградную олигофрению. Вторичные витилиго и лейкодерму отличить от частичного альбинизма легко, так как они являются приобретенными последствиями сифилиса, трихофитии и других заболеваний, а частичный альбинизм — врожденная аномалия, проявляющаяся уже в период новорожденности. Лечение альбинизма неизвестно.

Приводим краткую выписку из истории болезни больного, которого мы наблюдали в детской Бассейновой больнице г. Ленинграда.

Большой Б. Г., 16 лет, поступил в хирургическое отделение 18 января 1972 г. по поводу альбинизма, горизонтального нистагма и врожденного укорочения (эктромелии) правого бедра.

Болен с рождения. С 11 лет учится в специализированной школе-интернате для слабовидящих детей.

При осмотре отмечается своеобразная походка вследствие укорочения правой нижней конечности. При ходьбе опирается на пальцы правой ноги. Правая коленная чашечка ротирована кнаружи. Правое бедро с рождения укорочено и утолщено. Длина правого бедра — 29 см, левого бедра — 43 см. Мышцы правой

голени атрофичны. Осмотрен ортопедом. Установлена врожденная эктромелия правого бедра. Внутренние органы без особенностей. Горизонтальный нистагм и понижение зрения. Диска зрительных нервов бледноваты, контуры нечетки. Артериальные сосуды несколько сужены, вены слегка расширены. Скиоскопически: миопия средней степени. Острота зрения — 0,1. Стекла не улучшая зрения. Антропометрические данные: рост 162 см, рост сидя 81 см, окружность грудной клетки 92 см, окружность головы 55 см, вес 54,3 кг. Исследование крови при поступлении: эр. 4 700 000, Нб 82 ед., л. 5000, э. 3, п. 5, с. 65, лимф 23, мон. 4, РОЭ 7 мм в 1 ч. Коагулограмма без особенностей. Моча нормальна, Радужная оболочка голубого цвета с небольшим количеством пигмента.

Заключение: альбинизм, горизонтальный нистагм, частичная атрофия зрительных нервов. Миопия средней степени. В дальнейшем больному произведена операция остеотомии с целью удлинения правого бедра.

ЛИПОИДОЗЫ

К заболеваниям с нарушениями липидного обмена, или к липоидозам, относятся редко встречающиеся болезни, при которых имеются отложения специфических липоидов в ретикулогистиоцитарной системе. К этим заболеваниям относятся 4 болезни: 1) болезнь Гоше, 2) болезнь Пик-Нимана, 3) болезнь Тей — Сакса и 4) гиперхолестеринемический ксантоматоз. При болезни Гоше имеются отложения липоида-керазина во внутренних органах. При болезни Пик — Нимана в тех же органах откладывается сфингомиелин, а в мозгу ганглиозид. При болезни Тей — Сакса происходит отложение ганглиозида в мозгу и сетчатке глаза (в ганглиозных клетках и нейроглии). При гиперхолестеринемическом ксантоматозе в коже, сухожилиях и кровеносных сосудах откладывается холестерин и лецитин. Весьма вероятно, что при сфингомиелинлипоидозах (болезни Гоше, Пик — Нимана и Тей — Сакса) имеется первичное генетическое расстройство обмена веществ.

Предполагается, что при этих заболеваниях нарушается расщепление липоидов; однако не исключена возможность нарушения их синтеза, причем, возникают патологические структуры, которые не способны расщепляться; в дальнейшем они откладываются в определенных тканях, как инородные тела. По-видимому, и в том и в другом случае имеется энзимопатия, нарушающая липоидный обмен.

Болезнь Гоше

(керамидный ретикулоэндотелиоз)

Впервые эта болезнь была описана в 1882 г. Gaisner под названием изолированной первичной эпителиомы селезенки. Она развивается вследствие накопления цереброзидов в селезенке, печени и некоторых других органах. Болезнь Гоше встречается редко. В мировой литературе описано около 300 больных этой болезнью. В отечественной литературе описано только 32 больных (С. И. Рябов, 1961). Она наблюдается среди всех народов и с одинаковой частотой у мальчиков и девочек. Имеется два варианта болезни. Первый развивается хронически у старших детей и взрослых; это — локализованная форма. Вторым вариантом встречается исключительно в грудном возрасте и обусловлен неврологическими нарушениями в центральной нервной системе.

Хроническая форма болезни Гоше. Болезнь начинается обычно в 5—8 лет, но может возникнуть и позже.

Клиническая картина. Одним из ранних симптомов болезни является увеличение живота вследствие значительной спленомегалии. Гипертрофия печени менее выражена и развивается позже. Желтуха и портальная гипертензия отсутствуют. Увеличение лимфоузлов наблюдается редко. Иногда обнаруживается местная припухлость в области бедер; дети при этом жалуются на спонтанные боли в нижних конечностях. Костные поражения бывают у больных не всегда, и большей частью они обнаруживаются только рентгенологически. Отмечается диффузный остеопороз или сетчатое строение костной ткани; может наблюдаться также истончение кортикального слоя вследствие увеличения объема костного мозга. Если остеопороз носит ограниченный характер, возникают кистообразные полости, обычно расположенные в верхней части бедра. В других случаях имеются явления остеосклероза. У некоторых больных обнаруживается деформация головки бедра, напоминающая асептический некроз. Вследствие деформации и уплотнения нижних отделов бедер, они принимают колбообразный вид, напоминая по форме «бутылку». Кроме того, могут наблюдаться по-

ражения позвонков; обычно один или два позвонка в поясничной области декальцинируются и уплощаются.

В крови можно обнаружить анемию, лейкопению, гранулопению и тромбоцитопению. Количество липидов и холестерина в крови нормально.

Течение болезни. Общее состояние и вид ребенка могут длительно оставаться удовлетворительными, но в дальнейшем нередко отмечается отсталость физического развития. Далее после 10-летнего возраста может появиться бронзовый оттенок кожи лица, шеи, ладоней и стоп. Иногда эта пигментация становится диффузной и поражает также слизистые оболочки. В течение многих лет положение больного мало изменяется, затем состояние ухудшается, прогрессирует похудание, появляются боли в животе, кишечные расстройства, затруднения при мочеиспускании и отеки. В результате сдавления селезенкой области левой почки может развиваться гидронефроз. Увеличиваются и костные изменения. В некоторых костных участках усиливается деструкция и вовлекаются в патологический процесс тазобедренный, коленный и голеностопный суставы. Позже могут появиться кровоизлияния и кровотечения вследствие выраженной тромбоцитопении. Анемия и лейкопения также прогрессируют.

Болезнь Гоше легче диагностируется, если имеется изолированная спленомегалия. При пункции костного мозга в миелограмме обнаруживаются специфические клетки Гоше, которые имеют величину от 20 до 80 мкм со светлой протоплазмой; ядро клетки — круглое или овальное, расположено эксцентрично; иногда в клетке имеется несколько ядер. Хроматин ядра располагается в виде нежной сеточки. В цитоплазме различают сетчатость и фибриллярные нити, между которыми имеются большие лакуны, не воспринимающие обычную окраску. Такие же клетки можно обнаружить в спленограмме. Следует, однако, помнить, что пункция селезенки при болезни Гоше не всегда безопасна.

При дифференциальном диагнозе с тромбофлебитической селезенкой следует иметь в виду, что для нее характерны расширение вен пищевода и уменьшение размеров селезенки после кровотечений из желудка и пищевода; при циррозе печени — обычно имеется застой в области воротной вены. Иногда приходится

дифференцировать болезнь Гоше и с другими заболеваниями (хроническим лейкозом, лимфогранулематозом, ксантоматозом). В раннем детском возрасте большие трудности возникают при дифференциальной диагностике между острой формой болезни Гоше и болезнью Нимана — Пика. Прогрессирующее слабоумие более характерно для последнего заболевания.

При патологоанатомическом исследовании обнаруживают огромную селезенку, плотной консистенции. На разрезе видны нежные беловато-желтоватые пятна, следы старых и свежих геморрагий и небольшой склероз пульпы. При гистологическом исследовании находят много клеток Гоше в селезенке и печени; в последней они располагаются внутри долек, вблизи печеночных вен и в просвете разветвлений портальной вены. Характерен значительный аннулярный склероз. Лимфатические узлы брюшной полости тоже вовлечены в патологический процесс. В костях обнаруживаются деструктивные поражения и зоны некроза.

Химические исследования. Цереброзиды, выделенные из селезенки при болезни Гоше, представляют собою гликоцереброзиды. У большинства больных выделяются гликоцереброзиды, а у некоторых — галактоцереброзиды.

Патогенез. При болезни Гоше нормальные ретикулярные клетки фиксируют цереброзиды, в избытке циркулирующие в крови (Pick). Если животным впрыскивать цереброзиды в большом количестве, у них в селезенке появляются клетки, морфологически сходные с клетками Гоше. Однако после прекращения инъекций эти клетки исчезали. По данным Thannhauser, отложения цереброзидов наступают в результате нарушения внутриклеточного обмена, поэтому в сыворотке больных цереброзиды не обнаруживаются, а эритроциты содержат такое же их количество, как и у здоровых людей (0,2 мг%). Предполагается, что имеется снижение активности фермента цереброзидазы. Исследования Radin с соавт. показали, что галактоза, меченная C^{14} , быстро внедряется в состав цереброзидов мозга. По Любаршу ретикулярные клетки вилочковой железы, надпочечников, поджелудочной железы, перибронхиальной и периваскулярной ткани легких теряют способность накапливать липонидные вещества

к концу первого года жизни. В связи с этим у старших детей в легких не находят клеток Гоше (Rath).

Наследственность. При генетическом исследовании 250 больных с болезнью Гоше у 89 обнаружена семейственность этого заболевания. Изредка можно отметить болезнь Гоше у детей и их родителей. Кровное родство родителей наблюдается исключительно редко. По В. П. Эфроимсону, Herndon и Bender наследственность носит аутосомный и рецессивный характер, однако Groot относит наследственность при болезни Гоше к доминантным. Возможно, что при этой болезни имеются два генетических варианта наследования. Интересно, что острые и хронические формы в одной и той же семье не встречаются.

Лечение. При развитии анемии назначают железо, трансфузии крови, витамины. При болях в костях применяют местную рентгенотерапию. У некоторых больных приходится прибегать к спленэктомии. Показанием к оперативному вмешательству служат геморрагические явления вследствие гиперспленизма. Спленэктомия, кроме того, показана при нарушении функции кишечника и мочевыводящих органов вследствие сдавления их огромной селезенкой. После операции улучшается общее состояние больных; количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов увеличивается и прекращается кровоточивость; исчезает и характерная бронзовая окраска кожи. Однако спленэктомия не излечивает болезни Гоше; инфильтрация печени и костного мозга специфическими клетками продолжается, причем размеры печени настолько увеличиваются, что могут вести к значительному сдавлению органов брюшной полости. Смерть наступает в 20—30 лет от прогрессирующей кахексии, интеркуррентной инфекции или от кровоизлияния в жизненно важные органы.

Острая форма болезни Гоше. В настоящее время в литературе описано свыше 30 больных острой формой (Giampalmo). Заболевание наблюдается исключительно в раннем грудном возрасте. Уже при рождении отмечается повышенная сонливость детей. При обследовании можно обнаружить значительное увеличение селезенки и менее выраженное увеличение печени. Общие расстройства выявляются быстро. Наступает похудание и лихорадка. На первый план выступают

нервные расстройства: нарушение сознания, выраженная заторможенность, апатия, моторные нарушения, мышечная гипертония, опистотонус и расстройство дыхания, сопровождающееся цианозом. Нередко наступают расстройства глотания, косоглазие и слепота. Иногда развиваются параличи с различной локализацией. Все эти симптомы связаны с прогрессирующей декортикацией.

Течение болезни обычно быстрое; смерть наступает через 3—6 мес. от начала болезни и нередко обусловлена вторичной интеркуррентной инфекцией. У некоторых больных болезнь может протекать подостро.

Патологоанатомические изменения. При острой форме часто имеется инфильтрация легких, состоящая из клеток Гоше и занимающая альвеолы и перегородки, а также отмечаются поражения почек, надпочечников, вилочковой железы и лимфоидной ткани кишечника. Пигментные аномалии отсутствуют. Поражение мозга встречается только при острой форме. В больших и малых пирамидальных клетках коры головного мозга, в особенности в париетально-окципитальной области можно обнаружить много вакуолей. Клетки растянуты и мумифицированы. Клеточные вакуоли не окрашиваются красками, окрашивающими жир. В мозгу обычно не находят клеток Гоше. Изредка их находят в периваскулярной ткани мозга.

Мы наблюдали в клинике проф. А. Ф. Тура большую хронической формой болезни Гоше, краткие сведения о которой считаем полезным привести.

Больная А. Э., 11 лет, поступила в клинику 31 октября 1964 г. Родилась в срок с весом 2600. Период новорожденности и грудной возраст протекали нормально. В дальнейшем перенесла корь, краснуху, ветряную оспу и бронхопневмонию. На втором году жизни родители заметили увеличение живота, но не придали этому значения. Около четырех лет общее состояние ребенка несколько ухудшилось; увеличился больше живот, снизился аппетит, появились носовые кровотечения и стала заметной отсталость физического развития. В 7 лет впервые при врачебном осмотре было обнаружено увеличение селезенки до уровня пупка и печени — на 5 см ниже реберной дуги. 10/IX 1957 г. в хирургическом отделении ЛПМИ больной была успешно произведена спленэктомия. Вес селезенки был равен 756 г. При гистологическом исследовании среза селезенки обнаружены клетки Гоше в значительном количестве. При осмотре в 1964 г. получены следующие патологические данные. Больная значительно отстала в физическом развитии. По антропометрическим

показателям девочка соответствует 6 $\frac{1}{2}$ годам. Бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек. На лице много веснушек; отдельные пигментные округлые пятна на туловище. Усилен венозный рисунок на груди и передней стенке живота. На коже нижней челюсти сосудистые «звездочки». Резкое увеличение живота. При пальпации живота прощупывается огромная плотная гладкая безболезненная печень, которая занимает $\frac{3}{4}$ полости живота. Нижний край ее спускается в малый таз. Органы грудной клетки без особенностей. Больная жалуется на боль в верхней трети правого бедра, пальпация этой области болезненна. Походка напоминает утиную. На рентгенограммах тазобедренных суставов и бедер определяется заметное разрежение костной структуры по разлитому типу. Остеопороз в области шейки бедер больше выражен справа. В нижних отделах бедер — утолщение метафизов (колбообразный вид нижней трети бедер). В пунктате костного мозга и печени обнаружено много одно- и двухъядерных клеток Гоше. Свертывающая система крови в норме, количество тромбоцитов до операции в 1957 г. 46 970 — в 1 мм³, в 1964 г. — 316 720. Количество холестерина 170 мг%, билирубина 0,25 мг%, реакция непрямая. Общий белок 6,7%, диспротеинемия — А/Г = 1,3. Лейкоцитов — 12 200, лейкоцитарная формула в пределах возрастной нормы, РОЭ — 30 мм в 1 ч. Лечение симптоматическое.

Семейная амавротическая идиотия

(болезнь Тей—Сакса)

При семейной амавротической идиотии изменения со стороны глаз впервые были описаны офтальмологом Тау в 1881 г. Вскоре, в 1887 г., английский невропатолог Sachs дал подробное описание клинической картины и патологоанатомических изменений центральной нервной системы, характерных для этого заболевания. Он первый назвал болезнь семейной амавротической идиотией.

Клиническая картина. Заболевание встречается преимущественно в семьях с кровным родством. Мальчики и девочки поражаются с одинаковой частотой. Для больных детей характерно ожирение в первые месяцы жизни (С. Г. Берлянд и С. Л. Левин). К характерным симптомам болезни относится отсутствие интереса к окружающему и прогрессирующая мышечная слабость. Постепенно больной утрачивает приобретенные до того навыки. Движения становятся более слабыми и редкими. Он не способен сидеть, удерживать игрушки и держать голову. Дальнейшее прогрессирование болезни приводит к тому, что ребенок

лишается способности менять свое положение и лежит без движений, совершенно инертный. Столь же постепенно слабеет зрение, больной перестает различать предметы, затем наступает полная слепота, вследствие атрофии зрительных нервов. Иногда наблюдается гиперacusия, из-за которой больные становятся чувствительными к малейшему шуму. Через несколько месяцев гипотония мышц сменяется стойкой гипертонией, имеющей характер децеребрационной ригидности. Сухожильные рефлексы обычно повышены, но могут быть и пониженными. Патологические рефлексы встречаются редко. К непостоянным симптомам амавротической идиотии относятся косоглазие, нистагм, гиперкинезы, повышение возбудимости периферических нервов и глухота. Изредка наблюдаются эпилептические припадки, которые обычно протекают abortивно без клонической фазы судорог (С. С. Мнухин, Marchand с соавт.). При клиническом обследовании обнаруживаются в основном только неврологические расстройства. Со стороны внутренних органов отклонений от нормы не находят. Печень и селезенка не увеличиваются. В период развития заболевания отмечается анорексия, склонность к запорам и прогрессирующая кахексия. У некоторых больных на коже могут появляться подушкообразные утолщения и желто-канареечная пигментация на кистях, стопах и бедрах. Характерны симптомы со стороны глаз. В области *macula lutea* появляется вишнево-красное пятно, вокруг которого имеется беловатая блестящая зона. Кроме того, постепенно выявляются изменения в окраске зрительных сосочков, свидетельствующие об атрофии зрительных нервов. Сосуды сетчатки остаются нормальными. Изменения в области желтого пятна обычно мало меняются в течение болезни. В некоторых случаях офтальмологические поражения носят атипичный характер и характерное вишнево-красное пятно может отсутствовать.

На электроэнцефалограмме имеются замедленная дисритмия с увеличенными зубцами и атипичными волнами. В течение болезни развивается глубокое слабоумие и полный маразм. Кормление детей становится очень затруднительным. Ребенок погибает обычно через 1—1 1/2 года от начала болезни, однако

некоторые больные достигают 4—5-летнего возраста. При этом может изменяться картина глазного дна: исчезают изменения в области желтого пятна и остается только атрофия зрительных нервов. Впоследствии может присоединиться пигментный ретинит.

Патогенез. Предполагается, что основная роль принадлежит нарушению внутриклеточного обмена; по-видимому, нарушается катаболизм ганглиозидов. Кроме ранней детской формы амавротической идиотии, различают еще позднюю детскую форму. Для нее характерно появление заболевания в возрасте 2—4 года. Основными симптомами поздней формы являются понижение зрения, постепенно приводящее к слепоте и прогрессирующее слабоумие; кроме того, иногда присоединяется мозжечковая атаксия. Течение заболевания такое же, как при ранней форме. В течение нескольких лет развивается кахексия и маразм, приводящие больного к смерти. Поражение глаз отличается от изменений при ранней детской форме. Значительно реже наблюдается вишнево-красное пятно. Чаще отмечается пигментный ретинит или изолированная атрофия зрительных нервов. С помощью электроретинографии удается выявить дегенерацию невроэпителлия, которая офтальмоскопически не распознается.

Врожденная форма. Ногман и Mood в 1941 г. описали особую форму амавротической идиотии у девочки, умершей на 17-день жизни. В 1954 г. Brown с сотр. наблюдал у младшей сестры этой умершей девочки амавротическую идиотию, приведшую ее к смерти в возрасте 7 недель. При офтальмоскопии была обнаружена двусторонняя атрофия зрительных нервов и почти полное отсутствие сосудов сетчатки. При врожденной форме больные отличаются не только врожденным характером заболевания, но и иной природой гистохимических изменений. При этой форме амавротической идиотии обнаружены значительные скопления холестерина в белом веществе мозга. В клетках печени, селезенки, надпочечников и лимфатических узлов найдено увеличенное количество липидов.

Юношеская форма амавротической идиотии была описана в 1903 г. Batten. Sjögren в 1931 г. уточнил симптоматику и наследственный способ передачи юношеской формы амавротической идиотии потомству.

Ребенок рождается внешне здоровым и первые годы жизни хорошо развивается. Заболевание возникает между пятью и восемью годами. Первым симптомом болезни является понижение зрения. Оно постепенно прогрессирует и заканчивается полной слепотой. Одновременно выявляется умственная отсталость, которая впоследствии доходит до глубокого слабоумия. Довольно рано могут появляться судороги. Позже развиваются другие неврологические расстройства. Вначале они носят характер экстрапирамидных симптомов с ригидностью и скованностью движений, препятствующих в дальнейшем ходьбе. Позже появляются мозжечковые симптомы и особенно часто наблюдается нарушение равновесия. В конце концов развивается атаксия и гипертония мышц, которые препятствуют движениям больного. Постепенно общее состояние значительно ухудшается и смерть обычно наступает к 19 годам. Поражение глаз при юношеской форме отличается от изменений, которые обнаруживаются при детской форме амавротической идиотии. Вишнево-красное пятно отсутствует; явления дегенерации выражаются в пигментном ретините и хореоретините, которые иногда сопровождаются атрофией зрительных нервов. Изменения со стороны глаз неуклонно прогрессируют. Sjögren различает 5 этапов в течении юношеской формы заболевания: 1) глазные поражения, 2) судороги, 3) экстрапирамидные признаки, 4) умственная отсталость с расстройствами речи и мозжечковыми нарушениями и 5) терминальный период с глубоким слабоумием, спастической тетраплегией и полным маразмом.

Для клинической картины имеет значение, в каком возрасте возникает амавротическая идиотия. Чем раньше начинается заболевание, тем скорее оно прогрессирует и заканчивается летально.

Для амавротической идиотии наиболее характерными являются патологоанатомические изменения центральной нервной системы. Ганглиозные клетки набухают и принимают овальную или грушевидную форму. Ядра клеток всегда располагаются эксцентрично и часто имеют пикнотический вид. Цитоплазма содержит нежные липоидные включения и вакуоли. Тельца Ниссля разрушаются. Дендриты тоже деформируются

и набухают. Указанные изменения можно обнаружить в различных частях нервной системы. Клетки содержат в большом количестве вещество, которое окрашивается гематоксилином и липоидными красками в черный цвет. Кроме клеточных изменений, наблюдается демиелинизация нервных стволов и пролиферация невроглии со значительным увеличением числа звездчатых клеток. При ранних формах поражения центральной нервной системы имеют наибольшее распространение. При поздних формах они носят более ограниченный характер.

Следует различать два типа поражения сетчатки глаз: при первом имеется дегенерация ганглиозных клеток, при втором дегенерация зрительного эпителия с разрушением клеток. Этот процесс часто сопровождается пролиферацией глии и реакцией пигментного эпителия. При ранней детской форме болезни дегенерация сетчатки является изолированной и сопровождается уменьшением числа ганглиозных клеток и атрофией зрительных нервов. В более старшем возрасте, при юношеских формах, а иногда и при ранних детских — она может отсутствовать.

Патологоанатомические изменения сводятся к вакуолизации клеток печени, селезенки, почек, легких и лимфоцитов. Следует отметить, что по окраске эти клетки отличаются от клеток нервной системы. Вакуолизацию клеток иногда можно обнаружить и в ретикулоэндотелиальной системе. Содержание ганглиозидов в сером веществе мозга при амавротической идиотии значительно превышает их количество у здоровых детей (Cumings, Svenerholm). По Klenk, содержание ганглиозидов у больных в 5—10 раз выше, чем в норме; причем, структура ганглиозидов качественно ничем не отличается от нормальной. Увеличение ганглиозидов идет за счет содержащих гексозамины. При ювенильных и поздних детских формах ганглиозиды не увеличиваются в сером веществе мозга, а в белом веществе они совсем отсутствуют. По нарушению липоидного обмена и прогрессирующему течению в раннем детском возрасте амавротическая идиотия имеет сходство с болезнью Нимана — Пика. При дифференциальной диагностике следует иметь в виду, что при

последнем заболевании имеется увеличение печени и селезенки и гистохимически определяется увеличение сфингомиелина, а при амавротической идиотии их количество нормально.

Генетические данные. В литературе имеется описание заболевания амавротической идиотией у однояйцевых близнецов. Большинство исследователей отмечает аутомсомный рецессивный характер наследственной передачи. Действительно, больные чаще всего рождаются от здоровых родителей. Кровное родство родителей при амавротической идиотии встречается нередко и в различных комбинациях: брат и сестра (у нашего больного), двоюродные братья и сестры (С. Т. Берлянд и С. Л. Левин, Богаерт и др.), дядя и племянница (А. Фельдман). Заболевание часто наблюдается у нескольких членов семьи. По данным Falkenheim, в 13 семьях, изученных разными врачами, амавротическая идиотия была обнаружена у 37 детей (от 2 до 5 больных в каждой семье). Sjögren обнаружил в Швеции 115 заболеваний юношеской формой в 59 семьях. Кровное родство родителей отмечалось в 25,4% этих семей. По данным Klein и Ktenides, кровное родство родителей встречается при детской форме в среднем в 24,5—27,6%. В одной и той же семье не бывает чередования детской и юношеской формы болезни. Однако нередко в семьях наблюдается заболевание детской и поздней детской формой; кроме того, описаны семьи, в которых наряду с юношеской формой имелись больные поздней детской формой амавротической идиотии.

Современное лечение не в состоянии изменить трагического течения болезни Тей—Сакса. В качестве иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Больная Н. И., 1½ лет, привезена из Нарьян-Мара Архангельской области. Родители — родные брат и сестра. Отцу 20 лет, матери 14 лет. Девочка с 3½ мес. воспитывается в Доме ребенка. Родилась доношенной с весом 3 кг и ростом 48 см. Период новорожденности протекал нормально. Развивалась в Доме ребенка замедленно. Состояние девочки ухудшилось с 9 мес. после перенесенной ветряной оспы. Стала отставать в росте и весе; появились срыгивания и анорексия. Значительно снизился тонус мышц. В 1 год 2 мес. появилось сходящееся косоглазие. Первые зубы прорезались в 6 мес. Самостоятельно сидела с 1 год 2 мес.

Стояла с 1 года 1 мес., но после 1 года 3 мес. постепенно утратила эти навыки. Тургор тканей стал дряблым, развилась гипотрофия II степени, прогрессирующая гипотония мышц. При осмотре получены следующие данные: общее физическое развитие соответствует развитию 7-месячного ребенка. Лежит в кровати преимущественно неподвижно (рис. 1). Легкий тремор рук. На прикосновение и легкий массаж реагирует плачем. Голову не держит. При вдохе — втяжение межреберий. Со стороны внутренних органов — без особенностей. Печень мягкая, прощупывается на 3 см ниже реберной дуги, селезенка не прощупывается. Коленные рефлексы ослаблены, ахилловы — отсутствуют. Отсталость психомоторного и психического развития. Офтальмо-скопически — атрофия зрительных нервов обоих глаз. Область желтого пятна не изменена. Сходящее косоглазие.

Лабораторные исследования крови, мочи, кала в пределах нормы. RW — отрицательная. Миеелограмма — нормальная. Рентгенограмма костей — без особенностей. Состояние больной прогрессивно ухудшалось. За 2 мес. потеряла в весе 800 г. Гипотония нижних конечностей через 6 недель сменилась гипертонией. Симптоматическое лечение без эффекта. Выписана в Нарьян-Марский Дом ребенка по просьбе родных.



Рис. 1. Больная Н. И. Болезнь Тей—Сакса.

Прогрессирующая липодистрофия

(болезнь Барракера — Симонса,

Lipodistrophia cephalothoracica progressiva)

Прогрессирующая липодистрофия относится к самым древним заболеваниям. Известно, что живший в XIV веке до нашей эры египетский фараон Эхнатон страдал с детства прогрессирующей липодистрофией. Впервые заболевание описано в начале XVIII века Morgagni. Подробно болезнь описал Ваггаquet в

1906 г. Прогрессирующая липодистрофия — редкое заболевание; Jeep с соавт. в мировой литературе нашли описание 224 больных. В отечественной литературе описание таких больных не превышает 20. Женщины болеют в 3—4 раза чаще, чем мужчины.

По данным Оррегтапп и соавт., прогрессирующая липодистрофия начинается в 84% между 5 и 15 годами жизни больных.

Н. Б. Беленькая и другие авторы считают, что пубертатный период благоприятствует развитию болезни. Сущность заболевания заключается в постепенном безболезненном исчезновении подкожно-жирового слоя на голове, лице, шее, туловище и руках. В противоположность этому нижняя часть тела имеет нормальную или гипертрофированную жировую клетчатку. Различают три клинические формы прогрессирующей липодистрофии: 1) сочетание липодистрофии верхней половины тела с липогипертрофией нижней; 2) липодистрофия верхней половины туловища при нормальной нижней и 3) нижняя липогипотрофия. У детей чаще имеется вторая форма — изолированной верхней липодистрофии.

Этиология и патогенез окончательно не выяснены. Высказывались предположения о возможной роли наследственного предрасположения и влияния некоторых внешних факторов. Имеют значение в возникновении болезни психические травмы, энцефалит, инфекционные болезни и местные инфекционные очаги. «Эндокринный» патогенез заболевания не подтвердился.

Наиболее вероятной гипотезой является поражение гипофизарно-диэнцефальной области. В пользу такого предположения говорит важная роль, которую играет гипоталамус в жировом обмене и обнаружение анатомических изменений в этой области у некоторых больных прогрессирующей липодистрофией (Sandmann и др.). Описаны при этом заболевании опухоли межучного мозга, кальцинаты выше турецкого седла и другие поражения.

Клиническая картина. Начало болезни незаметное, постепенное. Заболевание начинается с атрофии

подкожного жира на лице, которое становится маскообразным. Поражение обычно бывает симметричным, причем характерно исчезновение и комочков Биша, которые сохраняются у детей при других видах дистрофии. Иногда атрофии подкожно-жирового слоя предшествует отечность лица и груди. Далее постепенно исчезает подкожно-жировой слой на голове, шее, грудной клетке и руках. В нижней части тела атрофического процесса не наблюдается, так что создается впечатление, что жир из верхних частей тела опустился в нижележащие отделы. Исчезновение жировой клетчатки происходит в течение $1\frac{1}{2}$ —5 лет и в любой момент может остановиться. Пораженные части тела остаются на всю жизнь атрофическими и отложения в них жира не происходит. Мышечная система на местах липодистрофии остается нормальной. Электровозбудимость мышц не претерпевает изменений. Иногда отмечаются хорееподобные движения. Наблюдаются также трофические расстройства кожи, волос, ногтей, гипертрихоз и гирсутизм. Иногда отмечается повышенная потливость при сухости кожи в подмышечных областях и усиленная секреция сальных желез. Могут отмечаться и психические нарушения со склонностью больных к депрессии. Больные жалуются на повышенную возбудимость, вялость, слабость, раздражительность и зябкость. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечается нередко анорексия, запоры, иногда поносы, а со стороны сердца выявляют функциональные нарушения. У $\frac{1}{4}$ больных обнаруживаются изменения со стороны почек в виде пиелонефрита, гломерулонефрита или аномалий развития мочевыделительной системы. Описано сочетание прогрессирующей липодистрофии с сахарным диабетом и с тиреотоксикозом. Встречается и несхаранный диабет, однако эндокринные нарушения носят вторичный характер.

При лабораторных исследованиях иногда можно обнаружить лимфоцитоз и эозинофилию, а также повышение холестерина в крови, гиперлипемиию и повышение активности липазы. Часто наблюдается транзиторная альбуминурия и диспротеинемия. Дифференциальный диагноз может потребоваться при дистрофии вследствие *anorexia nervosa*. Различие заклю-

чается в том, что при прогрессивной липодистрофии истощение распространяется только на верхнюю половину туловища, а при апогея *pergosa* дистрофия



Рис. 2. Больной С. А. Прогрессирующая липодистрофия. *

распространяется равномерно. Кроме того, при последнем заболевании сохраняются комочки Биша на лице.

Лечение прогрессивной липодистрофии представляет собою весьма неблагоприятную задачу. В последнее время рекомендуется комплексное лечение анаболическими и катаболическими гормонами, инсулином, препаратами гипофиза и щитовидной железы. Применяется также рентгенотерапия гипоталамической области. Больные принуждены также прибегать к хирургической помощи для производства пластической операции (трансплантация жировой ткани, перлоно-

вая пломба). К сожалению, через некоторое время наступает рассасывание трансплантата.

Прогноз для жизни благоприятный, но восстановления подкожно-жирового слоя в верхних отделах тела не происходит в течение всей жизни больного.

Приводим собственное наблюдение.

Больной С. А., 7 $\frac{1}{2}$ лет поступил в клинику 5/III 1968 г. с жалобами на резкое похудание лица, головокружения и переходящие боли в животе. Родился от первой беременности с весом 2800 г и длиной тела 50 см. Развивался в раннем детстве вполне удовлетворительно. С 5 $\frac{1}{2}$ лет отмечено понижение аппетита, стал худеть.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Резкое истощение лица и шеи. Кожа здесь морщинистая, комочки Биша отсутствуют. На туловище подкожно-жировой слой слегка истончен, а на нижних конечностях — нормален (рис. 2). Рост 125 см, вес 21 кг. Над областью сердца систолический шум функционального характера, в остальном внутренние органы в пределах возрастной нормы.

При биохимическом исследовании крови К, Са, Сl, NaCl, белковые фракции, билирубин крови, сахар оказались нормальными. Содержание холестерина понижено — 90 мг%. Результаты морфологического исследования крови также в норме. Функция почек нормальна. Рентгенологическое исследование грудной клетки и костей без патологических изменений. При внутривенной урографии обнаружена умеренная пиелоэктазия и расширение чашечек левой почки.

В клинике установлен диагноз прогрессирующей липодистрофии.

Лечение анаболическими и катаболическими гормонами оказалось безуспешным, дистрофические явления на лице и шее остались без перемен¹.

Аналогичный случай мы наблюдали в областной клинической больнице.

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Гликогенная болезнь

(гликогенозы)

Характерной особенностью гликогенозов является избыточное отложение нормального или патологического гликогена в различных органах (печень, сердце, мышцы, почки и др.).

Первое описание гликогеноза было сделано Рагнас и Вагнер в 1921 г. Ротре в 1932—1933 гг. обнаружил при гликогенозе патологические изменения в сердце. Большое значение имели работы Schoenheimer и Согі, посвященные изучению структуры гликогена и особенностям его обмена. В отечественной литературе вопросам гликогенной болезни у детей посвящены всего 8 журнальных статей (Н. К. Полевицкая, Е. Н. Тишина и Т. А. Прокудина, М. А. Старух, Н. С. Кисляк, Р. Е. Бронштейн, М. Г. Чухловина, М. Б. Косюра, А. И. Хазанов). Представление о па-

¹ Больной более подробно описан Р. И. Любашевским и Л. В. Эрманом в журнале «Педиатрия», М., 1969, 5, с. 91.

тогенезе, как о едином заболевании, при котором нарушается обмен гликогена, с преимущественным отложением его в различных органах (в печени, сердце, мышцах, центральной нервной системе) устарело. В настоящее время накопилось достаточно данных в пользу того, что в основе патогенеза гликогенной болезни лежат нарушения различных ферментных систем, определяющих изменения метаболизма гликогена и вызывающих различную клиническую картину гликогенозов. Для лучшего понимания сущности гликогенозов полезно вначале рассмотреть обмен гликогена.

Структура гликогена. Гликоген представляет собою полисахарид со значительным молекулярным весом — от 3 до 6 миллионов; он состоит исключительно из молекул L—D-глюкозы. Структура его древовидна и состоит из ствола и многочисленных ветвей. Молекулы глюкозы могут быть связаны между собою двояко: 1) по длине ствола и ветвей, причем связь углеродов двух молекул находится в 1—4-м положении и 2) по высоте разветвлений, когда связь имеется в положении 1—6. Процент разветвлений, определяемых ферментативным процессом, колеблется от 6 до 8 в зависимости от рода гликогена, находящегося в разных органах и тканях. Структура гликогена зависит также от возраста и характера питания. В более зрелом возрасте вновь образующийся гликоген менее разветвлен и его внешние ветви имеют большую длину, чем это было в более раннем возрасте. Длина внешних ветвей не превышает в среднем 9 молекул глюкозы, длина внутренних ветвей — до четырех молекул (C₀g₁). В отношении других углеводов известно, что амилопектин менее растворим в воде, чем гликоген и дает с йодом другую окраску; он имеет в среднем более длинные ветви, а декстрин более разветвлен, но его ветви более коротки, чем у гликогена.

Синтез гликогена происходит почти во всех органах, однако только в печени и мышцах образуются его значительные количества. В синтезе участвуют глюкоза и другие гексозы: фруктоза, манноза и галактоза. Различные аминокислоты, глицероль, молочная и пировиноградные кислоты также могут прини-

мать участие в синтезе гликогена, как это видно из схемы. Что касается образования гликогена из глюкозы, то этот синтез состоит из трех этапов:

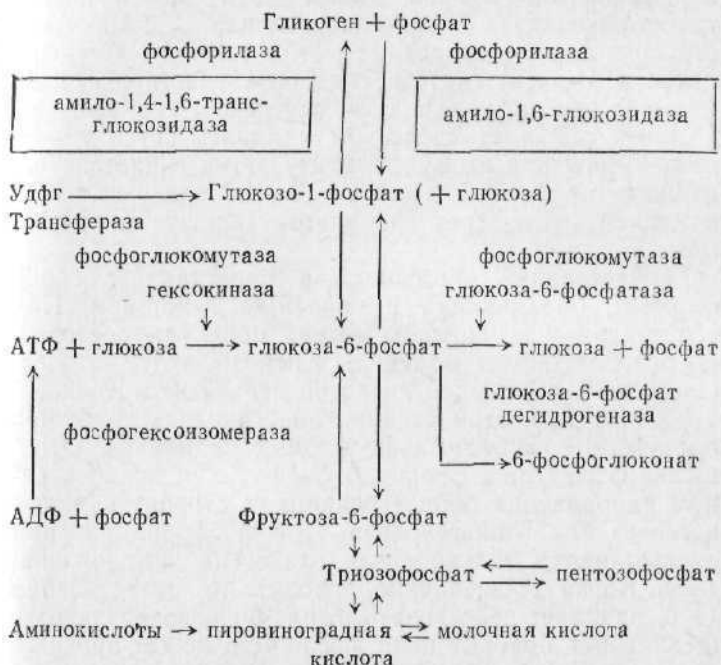


Схема. Гликогеногенез и гликогенолиз в печени.

1. Под влиянием глюкокиназы (гексокиназы) в присутствии ионизированного магния (Mg^{++}) АТФ отдает глюкозе фосфорный радикал, причем образуется глюкоза-6-фосфат.

2. Благодаря действию фосфоглюкомутазы (коферментом которой является глюкоза-1,6-дифосфат) глюкоза-6-фосфат переводится в глюкозу-1-фосфат. Эта реакция обратима.

3. Образовавшаяся глюкоза-1-фосфат представляет собою основной метаболит, необходимый для построения полисахаридов.

Далее в синтезе гликогена необходимо участие двух других энзимов, фосфорилазы, которая соеди-

няет молекулы глюкозы, связывая их в положении 1—4. При этом образуются только линейные цепи. Активность этого энзима усиливается глюкагоном и адреналином. Второй энзим — это амило-1,4-1,6-трансглюкозидаза, обеспечивающая ветвистость строения полисахаридов, при этом связь 1—4 переводится в 1—6. В синтезе гликогена участвует также фермент печени, уридиндифосфоглюкоза-трансфераза, который обладает свойством удлинять ветви гликогена. Благодаря этому ферменту ветви гликогена содержат не более девяти остатков глюкозы. Под влиянием этих трех ферментов образуется гликоген.

Гликогенолиз. Фосфорилаза представляет собой фермент, обладающий и обратным действием. Под его влиянием во внешних ветвях молекулы постепенно освобождаются молекулы глюкозы, которые в соединении с фосфорной кислотой переходят в глюкозу-1-фосфат. Для этой стадии гликогенолиза требуется присутствие свободных фосфорных радикалов. Отношение фосфатов к глюкозе-1-фосфат определяет в каком направлении пойдет реакция, в сторону гликогеногенеза или гликогенолиза. При фосфорилировании расщепляются только связи гликогена в положении 1—4. Когда расщепление доходит до разветвлений 1—6, начинает действовать амило-6-глюкозидаза, расщепляющая боковые цепи, после чего может происходить дальнейшее фосфорилирование. Амило-6-глюкозидаза является гидролитическим ферментом, освобождающим свободную глюкозу. Для его активности не требуется присутствия фосфатов. Чередование влияния этих энзимов обуславливает значительное расщепление гликогена, причем образуются глюкоза-1-фосфат, свободная глюкоза и декстрины. Под влиянием фосфоглюкомутазы глюкозо-1-фосфат в организме снова переходит в глюкозу-6-фосфат, а глюкоза-6-фосфат распадается на глюкозу и фосфаты под воздействием глюкозы-6-фосфатазы. Последняя представляет собою энзим большой специфичности, с оптимумом действия рН между 6,2 и 6,8. Этот энзим находится только в печени, почках и, возможно, в слизистой кишечника. В мышцах глюкоза-6-фосфатаза отсутствует, поэтому глюкоза в них не образуется и

глюкоза-6-фосфат под влиянием изомеразы переходит в фруктозу-6-фосфат, которая в дальнейшем расщепляется до молочной и пировиноградной кислот.

Значительное количество гликогена содержится только в печени и мышцах. Нормальный обмен гликогена плохо поддается учету ввиду его нестойкости. После смерти он быстро разрушается в течение 12—24 ч. Степень упитанности, усиленные движения и гормональные влияния изменяют содержание гликогена. Количество гликогена в печени равно 4—5%, в мышцах — 1%.

При гликоgenoзах имеется чрезмерное накопление нормального или патологического гликогена. Различают 6 форм гликогенной болезни.

Первая форма носит название гепато-рениального гликогеноза (болезнь Gierke). Она возникает вследствие отсутствия или понижения активности глюкоза-6-фосфатазы. Структура гликогена здесь остается нормальной, но содержание его значительно повышается в печени и почках.

Вторая форма — сердечный гликогеноз с поражением сердца, печени и мышц вследствие возможного дефекта α -глюкозидазы.

Третья форма — это печеночный гликогеноз вследствие отсутствия или понижения активности амило-1,6-глюкозидазы. При этой форме полисахариды накапливаются в качестве декстринов. Отложение гликогена не ограничивается только печенью, но поражаются также сердце и мышцы.

При четвертой форме имеется отложение патологического гликогена с более длинными ветвями. Структура полисахарида приближается к амилопектинам. Предполагается, что эта аномалия зависит от дефекта энзима трансглюкозидазы, однако прямых доказательств понижения активности этого фермента пока не имеется.

При пятой форме, гликогенозе мышц, имеются избыточные отложения гликогена в мышцах и отсутствие чрезмерного отложения его в печени и сердце. Структура гликогена нормальна; в мышцах отсутствует специфический фермент фосфорилаза.

При шестой форме имеется генерализованный гликогеноз. Структура гликогена нормальна. Предпола-

гается, что гликогеноз печени связан с уменьшением активности фосфорилазы в этом органе, содержание ее в мышцах оказалось нормальным.

**Печеночный гликогеноз,
гепато-ренальный гликогеноз,
болезнь Гирке**

(1-й тип гликогеноза по Cori)

Хотя эта форма гликогеноза встречается у больных чаще других, она должна быть отнесена к редким заболеваниям.

Клиническая картина. Гепато-ренальный гликогеноз может вызвать тяжелые расстройства у детей уже с первых дней жизни. При отсутствии соответствующего лечения больным может угрожать смертельный исход. В период новорожденности диагноз устанавливается редко. В это время у детей отмечают значительное падение веса, одышку и увеличение печени. Описано также появление у больных желтухи и склеремы (Lasfargues). Иногда удается выяснить, что гепатомегалия носит семейный характер. Чаще болезнь развивается постепенно. Родители обращаются к врачу по поводу задержки физического развития детей или с жалобами на увеличение живота. Наличие гипогликемии и кетоза вызывает у больных ряд функциональных расстройств. Очень часто в анамнезе имеются указания на чрезмерный аппетит, беспокойство и рвоту. В более редких случаях могут наблюдаться обмороки, кома, судороги и остановка дыхания. При осмотре больных отмечается отсталость в росте при нормальном весе, кукольное лицо, большой выпяченный вперед живот, развитая грудная клетка, короткие конечности и большая голова. Имеется избыточное отложение жира на туловище и лице, в особенности в области щек, подбородка, шеи, плеч, груди и бедер; гипотония мышц является частым симптомом гликогенной болезни. Предплечья и голени худые, ягодицы сглажены. На коже иногда отмечаются ксантоматозные сыпи. Беловато-желтоватые папулонодозные элементы этой сыпи связаны с гиперхолестеринемией и гиперлипемией. Живот резко увеличен вследствие значительной гепатомегалии

(рис. 3). Селезенка, как правило, не увеличена. На рентгенограммах конечностей видны остеопороз и задержка эпифизарного окостенения.

Биохимические исследования. Гипогликемия натощак бывает выражена в различной степени. Чаше количество сахара в крови снижается до 50—75 мг%, но может быть и ниже — от 20 до 30 мг%. Абсолютной зависимости между клинической картиной и уровнем гипогликемии отметить не удается.

Кетоз обнаруживается постоянно. Он всегда более значителен натощак, после инъекций адреналина и после употребления жирной пищи. Иногда у больных появляется специфический запах ацетона изо рта; часто имеется кетонурия, а у некоторых детей и кетонемия. Обычно щелочной резерв и рН нормальны, однако может наблюдаться и истинный ацидоз. Последний связан со значительным увеличением молочной кислоты в крови, а также повышением уровня пировиноградной кислоты.

Количество общего жира увеличено до 10 г на литр. Холестерин в крови тоже значительно повышен. Кальций, фосфор и фосфатаза в крови нормальны. В 1957 г. Жеппе с сотр. показали, что у большинства больных гликогенозом имеется увеличение мочевой кислоты в крови. У больного, которого мы наблюдали, в осадке мочи постоянно отмечались кристаллы мочевой кислоты. У больных гликогенозом отмечается

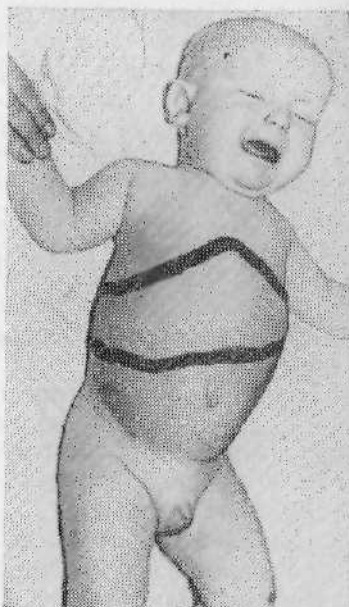


Рис. 3. Увеличение печени при болезни Гирке.

также гиперкортицизм. Интересно, что при этом имеется повышение кортикоидов в крови наряду с уменьшением их в моче. Гиперкортицизм объясняется гиперфункцией надпочечников, во-первых, вследствие гипогликемии и, во-вторых, вследствие недостаточного разрушения в печени гидрокортизона, который вызывает увеличение кортикоидов в крови и парадоксальное уменьшение их выведения с мочой.

Проба с адреналином имеет решающее диагностическое значение для этой формы гликогеноза. Введение подкожно адреналина вызывает незначительное повышение сахара в крови или вовсе не отражается на гликемии. Вместе с тем, после инъекции значительно повышается кетоз, и иногда у детей наступает рвота. Проба с алиментарной гипергликемией дает различные результаты у разных лиц и даже у одного и того же больного в разные периоды. Обычно сахарная кривая бывает высокой и нормализация уровня глюкозы происходит медленно. Иногда появляется глюкозурия.

Проба с внутримышечным введением глюкагона (по 20 мг на 1 кг веса) не вызывает повышения сахара в крови, как это бывает у здоровых детей; при этом у больных значительно увеличивается кетоз (Schulman с сотр.).

Нагрузка галактозой, введенной через рот (3 г на 1 кг веса) или внутривенно (0,3—1,0 г на 1 кг веса), не вызывает повышения уровня глюкозы, но повышает уровень молочной кислоты в крови (Schwartz с сотр.). Сахарная кривая после введения фруктозы тоже остается плоской. Все описанные биохимические изменения объясняются блокадой перехода глюкоза-6-фосфата в глюкозу вследствие отсутствия активности глюкоза-6-фосфатазы.

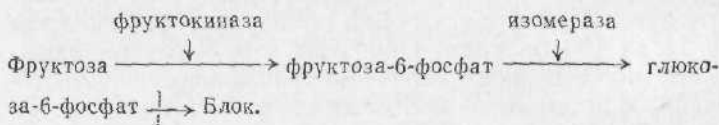
Течение гликогенной болезни при гепато-ренальной форме различно. У большинства больных после двух лет приступы гипогликемии прекращаются. Физическое развитие у них идет замедленно. Пубертатный период наступает поздно, в 15—18 лет, после чего отмечается благоприятные изменения в течении болезни. Ожирение исчезает, физическое развитие нормализуется, печень уменьшается и иногда становится

нормальной. В редких случаях отмечается дебильность больных (Lamy с соавт.). Однако, несмотря на благоприятное клиническое течение, у всех больных после инъекции адреналина сахарная кривая остается и в период ремиссии патологической. В других случаях течение болезни значительно более тяжелое; описаны смертельные исходы в раннем детстве вследствие развития тяжелой гипогликемии при присоединении вторичной инфекции, которая и при легком течении может значительно ухудшать общее состояние больного. В дальнейшем, в более позднем возрасте, могут развиваться нервные осложнения, связанные с гипогликемическими приступами, тяжелые расстройства питания и почечная альбуминурия, осложненная канальцевой недостаточностью (Fanconi и Bickel). В течении гликогенной болезни может развиваться и геморрагический синдром. Gabilan обнаружил этот синдром у 16 из 196 больных. При этом у больных наблюдалось значительное увеличение длительности кровотечения и нормальное или даже повышенное количество тромбоцитов. К очень редким осложнениям относятся сахарный диабет, узелковый диссеминированный липоматоз, падагра и злокачественная гепатома. У большинства больных отдаленный прогноз благоприятный.

Патологоанатомические изменения. При гепато-рентальной форме гликогеноза патологические отложения гликогена ограничиваются печенью и почками. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, видны печеночные клетки, увеличенные в размерах и сдавленные по краям. Их контуры хорошо очерчены. Цитоплазма очень светлая и в центре клетки имеется округлое ядро. При окраске кармином по Бесту видны капельки гликогена в печеночных клетках. В купферовых клетках гликоген отсутствует. К отложениям гликогена может присоединяться в разной степени жировая инфильтрация. Накопление гликогена в почках происходит в проксимальных отделах извитых канальцев. Количество гликогена в печени при гликогенной болезни увеличено на 8—15% по сравнению со здоровыми детьми. Структура гликогена нормальна. Основной особенностью этой формы является резкое снижение активности фермента глюкоза-6-фос-

фатазы, при нормальной активности всех других энзимов.

Патогенез. Все проявления болезни зависят, как уже указывалось, от недостатка активности глюкоза-6-фосфатазы. Этим ферментативным дефектом объясняется: 1) чрезмерное накопление гликогена в печени и почках, 2) значительное снижение гликогенолиза и 3) гипогликемия, развивающаяся вторично. Неогликогенез (образование глюкозы из белков и жиров) тоже задержан, так как образовавшиеся интермедии фруктоза и галактоза, хотя и переходят в глюкоза-6-фосфат, однако, в дальнейшем метаболизме до глюкозы не доходят из-за ферментативной блокады. В качестве примера можно привести блокаду метаболизма фруктозы:



Наследственность. Гепато-ренальная форма гликогеноза может встречаться у нескольких детей в одной семье. Больные дети рождаются от здоровых родителей. У здоровых родственников больного (отец, мать, братья) иногда отмечаются низкие гликемические кривые после инъекции адреналина, однако они бывают обычно близки к границе нормы. Кровное родство встречается редко. Наследование носит рецессивный характер.

При *дифференциальной диагностике* следует иметь в виду нарушение жирового обмена. Жировая инфильтрация печени тоже может возникнуть с первых месяцев жизни. Печень при этом значительно увеличивается; постепенно развивается отсталость физического развития. В анамнезе обычно имеются указания на семейный характер этого заболевания. Если функциональные пробы печени нормальны, то это подтверждает предположение о нарушении жирового или углеводного обмена. В отличие от гликогеноза при жировой инфильтрации печени биохимические исследования дают следующие результаты: а) отсутствует кетоз (исключением является проба с адреналином),

б) отсутствует липемия и холестеринемия и в) в моче обнаруживаются двоякопреломляющиеся тела. В крайних случаях приходится прибегать к пункции печени. При жировой инфильтрации печени химические исследования обнаруживают нейтральные жиры. Следует, однако, помнить, что и при гликогенозах можно обнаружить жировую инфильтрацию печени, иногда значительно выраженную, поэтому данные пункции этого органа имеют лишь относительную диагностическую ценность.

«Сердечный» гликогеноз

(2-й тип гликогеноза по Cori)

В 1933 г. Ротре выделил эту форму гликогеноза. Описано около 30 больных с «сердечным гликогенозом». Начало заболевания возникает рано, в разные сроки — от нескольких дней до нескольких месяцев после рождения. В дальнейшем развитие болезни прогрессирует. Появляются дыхательные расстройства в виде одышки и временами цианоз; кашель встречается непостоянно. Обычно имеются выраженная бледность, гипотония, анорексия и другие желудочно-кишечные расстройства. При исследовании сердца обнаруживается расширение границ, иногда слева виден сердечный горб, изредка слышен нежный систолический шум функционального характера на верхушке или на основании сердца. Постоянная синусовая тахикардия. Электрокардиограмма чаще бывает нормальной. Иногда отмечаются увеличение зубца *P*, высокий вольтаж *QRS* и отрицательный зубец *T* во всех отведениях. Нарушение проводимости и явления миокардита наблюдаются редко. При рентгеноскопии обнаруживается шаровидная форма сердца. Печень иногда увеличена. Кроме того, отмечается мышечная гипотония с гипертрофией мышц, в частности, наблюдается макроглоссия. Толерантность к инсулину, глюкагону, глюкозе, адреналину не нарушена. Уровень сахара натощак тоже нормален. Кетоз отсутствует.

Биопсия мышц подтверждает диагностику, причем, обнаруживается патологическая стойкость гликогена,

Прогноз плохой. Быстро развивается сердечная недостаточность. Смерть наступает на первом году жизни, редко на 2—4-м году.

Патологоанатомические исследования: сердце резко увеличено в объеме, округлой формы, стенки гипертрофированы, обнаруживается отложение гликогена в мышце сердца. Количество гликогена в сердце может достигать $\frac{1}{3}$ сухого веса. Отложение гликогена может носить как разлитой, так и ограниченный характер. Патологическое накопление гликогена имеется, кроме того, в центральной нервной системе, мышцах, печени, лимфоузлах и ретикулоэндотелиальных клетках. Структура гликогена и ферментативная система при «сердечном» гликогенозе, видимо, нормальны. Предполагается дефект фермента 1-глюкозидазы (Field). При втором типе гликогеноза в тканях имеется накопление не только гликогена, но и липидов.

Наследственность аутосомно-рецессивная, в некоторых случаях отмечается кровное родство родителей.

Болезнь Форбса

(3-й тип гликогеноза по Cori)

Первое описание болезни дано в 1953 г. Forbes. Клиническая картина такая же, как при гепато-рениальной форме. Кроме того, имеется некоторая гипотония мышц, характерны гипогликемия натощак и ацетонурия. После инъекции адреналина отмечается лишь небольшой подъем уровня сахара в крови, но сахарная нагрузка, а также нагрузка галактозой и фруктозой дают нормальные сахарные кривые. Активность глюкоза-6-фосфатазы при этой форме гликогеноза умеренно снижена, как это бывает при других неспецифических заболеваниях печени. Отложение гликогена не ограничивается печенью и почками, но происходит также в мышцы. По данным Cori, количество гликогена в мышцах достигает 4 %. Это обстоятельство может быть использовано для диагностики при биопсии мышц. Биохимическое исследование обнаруживает патологическую структуру гликогена. Процент ветвистости достигает 10 против 7—8 в

норме. Структура накапливающегося при этой форме полисахарида имеет короткие ветви и приближается по строению к лимит-декстринам. Изменение структуры полисахарида зависит от недостатка фермента амило-1,6-гликозидазы.

Наследственность. До сих пор неизвестно, появляется ли эта форма болезни у гетерозиготов или гомозиготов. Характер наследования, видимо, рецессивный.

Прогноз благоприятный.

Болезнь Андерсена

(4-й тип гликогеноза по Cori)

Впервые заболевание описано в 1956 г. Andersen. Возникает оно в грудном возрасте. При этой форме гликогеноза увеличение печени сопровождается асцитом, иногда отеками и желтухой. Функциональные пробы указывают на поражение печени. Уровень глюкозы в крови нормален. Ацетонурия отсутствует. Выражена склонность к ацидозу. Прогрессирующее течение цирроза печени с функциональным поражением этого органа приводит к смерти больных примерно в возрасте 1½ года. Накопление гликогена обнаружено в печени, селезенке и лимфатических узлах.

Активность глюкоза-6-фосфатазы в пределах нормы. Структура гликогена — патологическая и приближается по своему составу к амилопектинам. Ветви при этом более длинные, чем у нормального гликогена. Предполагается, что патогенез при 4 типе гликогеноза связан с недостатком активности амило-1,4-1,6-трансгликозидазы. Это заболевание относится к генотипическим. У брата больного, описанного Andersen, была диагностирована болезнь Гирке.

Нейро-мышечный гликогеноз

(5-й тип гликогеноза по Cori)

Эта форма гликогеноза относится к генерализованным гликогенозам и встречается очень редко. На первый план выступает поражение мышц, симулирую-

щее при дальнейшем развитии болезнь Вердинг — Гофманна. Первый больной был описан Günter в 1939 г. Болезнь возникает рано, в первые недели жизни. Главным симптомом является прогрессирующая мышечная гипотония. Если рано присоединяются бульбарные симптомы, появляется расстройство глотания. Тремор рук и спастические явления предшествуют наступлению параличей. У половины больных наблюдается макроглоссия. Иногда при наличии эпиканта дети становятся похожими на детей с болезнью Дауна. Кроме того, при этой форме изредка отмечается увеличение сердца, печени и мышечная гипертрофия. Результаты исследований крови и мочи нормальны. Сахар крови и сахарная кривая после инъекции адреналина тоже без отклонений от нормы.

Патологоанатомические исследования обнаруживают генерализованный гликогеноз. Преимущественно поражены поперечнополосатые мышцы; они бледны, желто-красного цвета. Количество гликогена в них может достигать 10% веса мышц. Структура гликогена при этой форме гликогеноза не изменена. Предполагается, что в мышцах отсутствует миофосфоорилаза.

Наследственность, по-видимому, аутосомная, рецессивная. Иногда отмечается кровное родство родителей.

Прогноз крайне тяжелый. Смерть наступает в возрасте до двух лет от бульбарных параличей или от вторичной инфекции.

Болезнь Перс

(6-й тип гликогеноза по Cori)

Эта форма гликогеноза возникает вследствие недостаточной активности фосфоорилазы в печени. В мышцах активность фосфоорилазы нормальна. Гепатомегалию вследствие гликогеноза можно обнаружить уже в раннем грудном возрасте. Кроме того, в дальнейшем наблюдается отсталость физического развития. Мышечная система развита нормально. Общее состояние больных относительно удовлетворительное. Гликемия натощак слегка понижена. Нагрузка глю-

козой и галактозой обычно дает нормальные сахарные кривые. Изредка наблюдается кетонурия. Уровень альдолазы и трансаминазы в сыворотке крови, как и при других формах гликогеноза, повышен. Глюкоза-6-фосфатаза и амило-1,6-гликозидаза нормальны. Количество гликогена в печени повышено, а в мышцах — нормально.

Лечение гликогенозов представляет большие трудности. При печеночной форме болезни следует избегать приступов гипогликемии. В раннем грудном возрасте внутривенное введение глюкозы спасает детей от этих опасных приступов. В более старшем возрасте следует назначать соответствующую диету, обеспечивающую больным достаточный калораж и более частые кормления (вводится добавочное кормление ночью). Обычно рекомендуется диета, богатая белками с нормальным количеством жиров и умеренным количеством углеводов. При этом исходят из предположения, что удастся повысить уровень глюкозы в крови за счет неогликогенеза. Однако при гепато-ренальной форме образование глюкозы за счет фруктозы и галактозы тоже блокировано и потому усиленная белковая диета не имеет преимуществ перед обычной физиологической диетой. Frontali рекомендует диету, при которой белки покрывают 15% общего калоража, а соотношение жиров и углеводов равняется 1:3. Лечение гормонами (АКТГ и кортизоном) при гликогенозах иногда усиливает приступы гипогликемии (Lamy с соавт.), так как нередко у больных имеется гиперкортицизм. Лечение глюкагоном неэффективно при гепато-ренальной форме, но может быть использовано при некоторых генерализованных формах в дозировке до 0,7 на 1 м² поверхности тела. Некоторые авторы (François) получили эффект от лечения гликогенозов препаратами тиреоидина. Однако положительные результаты от такого лечения получаются не всегда. У больных с выраженным кетозом и отложением в печени жира рекомендуется назначение липотропных средств (липокаина, метионина). При ацидозе показано назначение соды (от 1 до 4 г в сутки). Рентгенотерапия печени в отдельных случаях давала положительный результат. Печень уменьшалась в размерах, улучшался обмен углеводов и

больные давали хорошие прибавки роста (Frontali и др.). К сожалению, другие авторы не получили от рентгенотерапии таких хороших результатов (Л. Рачев с соавт.).

* * *

В заключение проводим краткие сведения о больном с гепато-ренальным гликогенозом.

Больной В. М., 4 лет 10 мес., поступил в клинику 19 марта 1963 г. Жалобы на быструю утомляемость, одышку, повышенный аппетит и увеличенный живот. Родители и сестра больного, 3 лет, здоровы. У матери в первой половине беременности отмечался токсикоз. Больной в раннем детстве перенес колит, рахит, гипотрофию, анемию и туберкулез (первичный комплекс). Увеличение живота родители заметили у мальчика в возрасте одного года. В 3-летнем возрасте на лице появились «сосудистые паучки». При осмотре в клинике получены следующие данные: отсталость физического развития. Рост 90 см (в норме 100 см). Круглая голова, короткая шея. Огромный живот (68 см в окружности). На лице, ладонях, спине и слизистой рта — «сосудистые паучки». Расширенная венозная сеть на груди и животе. Подкожно-жировой слой развит умеренно, несколько избыточен он на лице и туловище, что придает больному «кукольный» вид. Мышечный тонус значительно снижен. Границы сердца нормальны, тоны слегка приглушены. Шумов нет. Легкие в пределах нормы. Число дыханий увеличено, 36—38 в 1 мин. Пульс 100 в 1 мин удовлетворительного наполнения. Печень плотная, гладкая, безболезненная, значительно увеличена. Нижний край ее спускается в малый таз. Селезенка мягкая, прощупывается на 3 см ниже реберной дуги. Самочувствие удовлетворительное; мальчик подвижен, но быстро устает. Аппетит повышен. Психическое развитие соответствует возрасту. Физиологические отправления в норме.

Дополнительные и лабораторные исследования. Кровяное давление 90/60 мм рт. ст. При морфологических исследованиях крови обнаружена лейкопения, лимфоцитоз, ускоренная РОЭ (32—55 мм/ч) и незначительная анемия. В моче отмечались альбуминурия — до 1,65%, цилиндры гиалиновые и зернистые до 7 в поле зрения, кристаллы мочевой кислоты в большом количестве во всех исследованиях, и в некоторых анализах мочи был обнаружен ацетон. Проба Зимницкого без особенностей. Остаточный азот в крови нормален. Общий белок и альбумино-глобулиновый индекс нормальны. Количество холестерина в крови 396 мг%. Показатель эстерификации — снижен. Липиды крови увеличены — 986 мг%. Альдолаза сыворотки крови, пировиноградная и шавелевоуксусная трансминазы значительно увеличены (в 5—12 раз по сравнению с нормой). Реакции Таката — Ара, Вельмана и тимоловая проба — патологические. Свертывающая система крови в пределах нормы. Рентгеноскопия легких и рентгенограммы костей голени и предплечья без патологических изменений. Сахарная кривая с двукратной нагруз-

кой глюкозой показала следующее: натощак — 90 мг%, через 30 мин — 110 мг%, через 60 мин — 120 мг%, через 90 мин — 136 мг%, через 120 мин — 90 мг%, через 150 мин — 88 мг%. Сахарная кривая после подкожного введения раствора адреналина: натощак — 56 мг%, через 40 мин — 63 мг%, через 60 мин — 67 мг%. Самочувствие больного ухудшилось и далее больной не исследовался. Сахарная кривая после подкожного введения 4 единиц инсулина: натощак — 74 мг%, через 30 мин — 54 мг%, через 60 мин — 44 мг%, через 90 мин — 36 мг%, через 120 мин — 35 мг%, через 150 мин — 45 мг%. Самочувствие больного при этом исследовании тоже ухудшилось. Уровень сахара в крови в течение дня: в 9 ч — 74 мг%, в 11¹/₂ ч — 195 мг%, в 14 ч — 120 мг% и в 15 ч — 127 мг%. Окраска мазка крови на гликоген (по Хочкису) выявила повышенное содержание гликогена в клетках крови.

При электрокардиографии обнаружены: синусовая тахикардия, снижение вольтажа и некоторое замедление атрио-вентрикулярной проводимости ($PQ = 0,19''$).

В клинике впервые был установлен диагноз гепато-респальной формы гликогенной болезни. При ограничении питания больной становился вялым, потливым, усиливалась одышка, появлялись запах ацетона из рта и рвота. Лечение больного липотропными средствами, поливитаминами и более частыми кормлениями не оказало существенного влияния на течение гликогенной болезни.

Галактоземия

Первое наблюдение этого заболевания принадлежит Reuss (1908). Семейная форма галактоземии впервые описана в 1917 г. По данным Б. Ц. Братанова с соавт., до 1957 г. описано 105 больных галактоземией.

Клиническая картина. Галактоземия в типичных случаях возникает с первой недели жизни, обычно через несколько дней после вскармливания молоком. Раньше всего появляются желудочно-кишечные расстройства в виде анорексии, рвоты и поноса, которые не поддаются соответствующему лечению. Печень увеличивается и достигает иногда уровня пупка (рис. 4). Вскоре консистенция печени становится плотной и развивается настоящий цирроз. Увеличивается также и селезенка. В дальнейшем развивается асцит, отек нижних конечностей и коллатеральное кровообращение. Ухудшаются результаты функциональных проб печени. К 4—10-му дню нарастает желтуха, которая держится в течение нескольких недель.

Вследствие замедления свертывания крови появляются кровоизлияния на коже и слизистых оболочках. Общее состояние ухудшается. Как правило, развивается отсталость физического развития. Вес трех-пятимесячного ребенка равен весу новорожденного. Со стороны центральной нервной системы отмечается



Рис. 4. Увеличение печени при галактоземии.

общая заторможенность, доходящая иногда до коматозного состояния. Наблюдается значительная гипотония, снижены сухожильные рефлексы. Если не проводится соответствующее лечение, на 4—7-й неделе возникает катаракта, которая почти всегда бывает двусторонней. При легких формах поражается только капсула и образуется пластинчатая или частичная катаракта с возможным обратным развитием. При более тяжелых формах, когда затронут центр хрусталика, требуется хирургическое вмешательство; однако это бывает редко. В крови отмечается гипили нормохромная анемия, которая не зависит от повышенного гемолиза эритроцитов.

Диагностика заболевания основана на клиниче-

ских данных и обнаружении галактозурии, альбуминурии и гипераминоацидурии.

Полное исключение галактозы из питания коренным образом изменяет течение болезни. Быстро исчезают расстройства пищеварения, нарастает весовая кривая, улучшается общее состояние, исчезают галактозурия, альбуминурия и гипераминоацидурия. Функция печени улучшается через несколько месяцев; да-

же цирротические изменения в печени могут иногда претерпевать обратное развитие. Поражение глаз проходят более медленно. При частичной катаракте иногда восстанавливается прозрачность хрусталика, а при центральной катаракте поражение хрусталика держится стойко. Поражения нервной системы также медленно претерпевают обратное развитие. Галактоземия не всегда дает такую тяжелую картину. При среднетяжелых формах расстройства пищеварения носят более легкий характер и физическое развитие не столь замедлено. С возрастом, когда питание становится более разнообразным, общее состояние больных улучшается, однако развившиеся умственная отсталость, катаракта и цирроз печени держатся без изменений. Если в это время проходят альбуминурия и гипераминоацидурия, правильный диагноз можно установить только на основании умственной отсталости, катаракты и цирроза печени, которые развились у больного с раннего детства.

Описана еще более стертая форма галактоземии. Dupand и Semach наблюдали двух братьев, у которых была обнаружена катаракта в 4 года и в 7 лет. При хроматографическом исследовании мочи найдена галактоза, а при нагрузке галактозой у больных оказалась пониженная к ней толерантность. У этих детей физическое и умственное развитие было нормальным, отсутствовало увеличение печени и селезенки, не было альбуминурии и гипераминоацидурии. На первом году жизни у обоих больных не отмечалось желтухи и расстройств пищеварения.

Лабораторные исследования. Галактозурия. Так как сахарный диабет на первом году жизни встречается редко, обнаружение в моче восстановленного сахара у детей раннего возраста может указывать на наличие галактоземии. Для уточнения проводятся дополнительные физико-химические, химические или хроматографические исследования на бумаге. Галактозурия зависит от галактоземии. Галактоза быстро появляется в моче у больных после приема с пищей молока и исчезает из мочи через 24 ч после последнего приема этого продукта. Галактозурия никогда не сопровождается кетонурией.

Альбуминурия постоянно обнаруживается у больных детей, вскармливаемых молоком. В противоположность галактозурии, альбуминурия исчезает не сразу и держится в течение 5—6 дней после исключения молока из пищи.

Гипераминоацидурия была установлена при галактоземии в 1952 г. Holzel с соавт. Гипераминоацидурия при этом заболевании отличается от таковой при цистинозе и синдроме де Тони-Дебре-Фанкони. При галактоземии выделяются в основном аминокислоты с низким молекулярным весом (глицин, серин, треонин и аланин). Глутамин, валин, лейцин и тирозин тоже увеличиваются в моче больных, но не в такой выраженной степени. Кроме того, можно обнаружить в небольших количествах цистеиновую кислоту, фенилаланин и β -аминоизобутировую кислоту. У разных больных могут отмечаться некоторые различия в выделении аминокислот. Bickel и Thursby-Pelham обнаружили у больных выделение аспарагиновой и глутаминовой кислот и уменьшение глутаминна. Однако такое различие, по мнению других авторов (Cusworth с соавт.), зависит от условий хранения мочи. При отсутствии галактозы в пище больных выделение с мочой аминокислот нормально. Если же больной получает молоко, аминоацидурия увеличивается и появляется альбуминурия. Эти изменения в моче наступают через 5—6 дней после приема молока. Выделение с мочой α -аминного азота тоже постепенно увеличивается. Исключение из пищи галактозы ведет к постепенному уменьшению аминоацидурии и исчезновению ее к 7-му дню.

Гипераминоацидурия может служить показателем нарушения режима питания (Holzel с соавт.). Hsia с соавт. обнаружили нормальное содержание аминокислот в крови при галактоземии, а Bickel, Thursby-Pelham и Berger, напротив, обнаружили патологическое их повышение в крови. По-видимому, аминоацидурия имеет почечное происхождение (Komrower, 1953). В пользу этого предположения говорит разный вид хроматограмм при галактоземии и при заболеваниях печени. При поражении печени всегда увеличивается в крови количество цистина, таурина, β -аминоизобутировой кислоты, метилгистидина, этанод-

амина и метионина (Dent и Walshe). Предполагается, что в некоторых случаях при поражениях печени появляется аминокислурия.

У больных галактоземией на молочном вскармливании щелочный резерв повышен и наблюдается гипогликемия. При диете, не содержащей галактозы, она в крови больных не обнаруживается. Если же в питание включается молоко, уровень галактозы в крови значительно повышается и достигает через 24 ч значительной величины. Через несколько дней уровень галактозы повышается до 1 г на 1000. Если в дальнейшем молоко исключается из питания, галактоза быстро исчезает из плазмы крови. После нагрузки галактозой (1,75 г на 1 кг веса) уровень ее в крови через 90 мин достигает от 1,5 до 3 г на 1000. Затем уровень галактозы медленно снижается и через 7—9 ч достигает исходной величины. При гипергалактоземии всегда наблюдается галактозурия. Общее количество галактозы, введенное в желудок, не переходит полностью в мочу. То же наблюдается и при молочном вскармливании больного. Эти данные указывают на частичную блокаду метаболизма галактозы при галактоземии. Нагрузка с галактозой возможна только при невыраженных формах болезни или в случаях необходимости дифференциальной диагностики между галактоземией и врожденным циррозом печени. При выраженных формах галактоземии нагрузка галактозой может быть опасной вследствие значительного понижения калия, глюкозы и фосфатов в плазме крови. Гипогликемия клинически выражается в бледности, потливости и одышке.

Нагрузка глюкозой при галактоземии дает нормальные сахарные кривые.

Уровень билирубина в крови больных зависит от интенсивности желтухи; однако функциональные пробы печени обычно дают небольшие изменения даже у больных с циррозом печени. В дальнейшем может отмечаться гипопротромбинемия. Если в диете больных не содержится молока, результаты функциональных проб печени становятся нормальными.

При галактоземии может развиваться и ацидоз; при этом повышается количество хлора и несколько по-

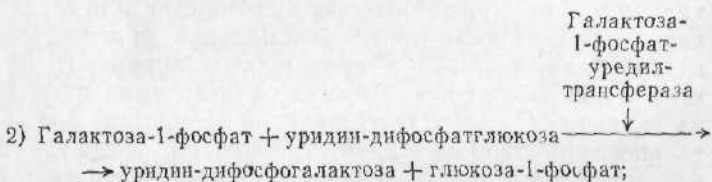
нижается содержание калия в крови. Моча становится щелочной.

Патогенез. Галактоземия вызывается блокадой метаболизма, в процессе которого галактоза должна перейти в глюкозу. Этот переход осуществляется в несколько этапов.

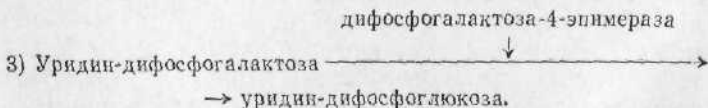
Метаболизм галактозы. На первом этапе галактоза, благодаря каталитическому действию галактокиназы, в присутствии аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) переходит в галактоза-1-фосфат и аденозиндифосфорную кислоту (АДФ).



Далее галактоза-1-фосфат связывается со специфическим нуклеотидом (уридин-дифосфоглюкозой) и образует уридин-дифосфогалактозу, причем освобождается глюкоза-1-фосфат. Эта реакция происходит при воздействии галактоза-1-фосфат-уридилтрансферазы.

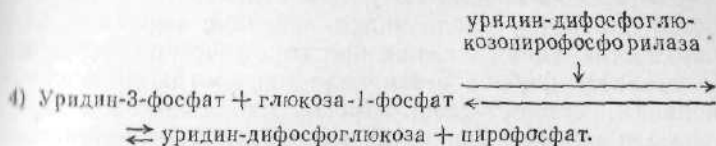


затем происходит изомеризация гидроксильной группы, связанной с четвертым углеродом галактозы. Эта инверсия осуществляется энзимом, который называется: дифосфогалактоза-4-эпимераза.



Уридин-дифосфоглюкоза необходима для метаболизма галактозы, она может образоваться из уридин-

3-фосфата и глюкозы-1-фосфата под влиянием энзима уридин-дифосфоглюкозопирофосфорилазы.



Исследования Kalckar с соотр. показали, что при галактоземии имеется недостаточная активность энзима: галактоза-1-фосфат-уридил-трансферазы. Недостаточная активность галактоза-1-фосфат-уридил-трансферазы может быть диагностирована очень рано; описана недостаточная активность этого энзима в крови, взятой из пуповины новорожденного ребенка, брат которого был болен галактоземией. У здоровых детей кровь из пуповины обладает значительной активностью этого энзима. В печени больных галактоземией также отмечается недостаток активности галактоза-1-фосфат-уридил-трансферазы. При галактоземии усваивается лишь 2—3% галактозы, принятой с пищей. Сама галактоза не обладает токсическим действием. По-видимому, токсические явления вызывают избыток в крови и внутренних органах галактоза-1-фосфата, который в норме переходит в глюкоза-6-фосфат и гликоген. Катаракта у больных объясняется отложением в хрусталике глаз галактоза-1-фосфата.

Гипогликемия при галактоземии наступает вследствие рефлекторного увеличения инсулина в крови, который снижает уровень глюкозы и не влияет на уровень галактозы. Гипераминоацидурия, вероятно, зависит от нарушения почечной реабсорбции аминокислот в канальцах.

Важное значение имеет снижение поглощения кислорода эритроцитами на 20—30% вследствие накопления в них галактоза-1-фосфата. Заслуживает внимания, что нарушение метаболизма галактозы ничем не проявляется, если в пище детей отсутствует галактоза. Основным источником галактозы у детей является лактоза молока, которая при кишечном переваривании разлагается на глюкозу и галактозу.

Отсталость умственного развития, возможно, связана с хронической гипогликемией и гипоксией.

Патологоанатомические изменения. На вскрытии обнаруживается увеличенная печень с неровной поверхностью такая же, как при атрофическом циррозе. Отмечается фиброз и жировая инфильтрация вокруг долек и перипортально. Иногда наблюдается накопление в клетках гликогена. Характер поражения печени даже в ранних стадиях развития патологического процесса может быть диагностирован при пункционной биопсии.

Некоторые изменения отмечаются и в почках. Канальцы патологически расширены, эпителиальные клетки отечны. Holzel с соавт. наблюдали гиалиноз в дистальных отделах канальцев. На срезах мозга имеется периваскулярный отек. В глазах можно обнаружить двустороннюю катаракту. Такие же поражения хрусталика наблюдаются у экспериментальных животных при диете, богатой галактозой.

Наследственность. В основе заболевания галактоземией лежит врожденное нарушение метаболизма, вследствие недостатка активности энзима галактоза-1-фосфат-уридил-трансферазы. Больные рождаются у здоровых родителей, однако иногда у последних можно обнаружить небольшие нарушения метаболизма, которые проявляются в пониженной толерантности при галактозной нагрузке. В шести семьях, обследованных Holzel с соавт., эта аномалия была обнаружена у обоих родителей дважды и у одного из них три раза. В одной из обследованных семей родители оказались двоюродными братом и сестрой. Предполагается, что галактоземия развивается у гомозиготов, а пониженная толерантность к галактозе без клинических проявлений — у гетерозиготов. В противоположность этому предположению находятся данные Kalckar с сотр., которые не обнаружили в эритроцитах гетерозиготных родителей снижения активности энзима галактоза-1-фосфат-уридил-трансферазы.

Несомненный интерес представляют генетические наблюдения над *Escherichia coli*, среди которых имеются штаммы «галактозаположительные», обладающие способностью легко переводить галактозу в глюкозу и штаммы «галактозаотрицательные», утратив-

шие эту способность. Работами Morse, Lederberg и Lederberg доказано, что нарушение метаболизма в этих случаях зависит от мутации различных генов, которые тесно связаны между собою (так называемые псевдоаллели). Химические исследования позволили разделить эти мутанты на две большие группы. В первой группе можно обнаружить дефицит галактокиназы и нормальное содержание остальных энзимов. Во второй группе имеется снижение активности галактоза-1-фосфат-уридил-трансферазы, дефект, аналогичный энзимопатии у больных галактоземией.

Лечение. Единственным эффективным методом лечения галактоземии является вскармливание больных пищей без галактозы. При этом больному назначаются белковые гидролизаты, мучные изделия, яйца, растительный маргарин и сахар, а также соли кальция и витамины. Следует отметить, что снижение галактозы в диете больного ребенка (а не отмена ее) не приводит к выздоровлению. Болезнь продолжается в скрытом виде и медленно прогрессирует; это особенно относится к церебральным нарушениям. Практическое проведение указанной диеты встречает некоторые трудности. Примесь небольших количеств галактозы в гидролизатах белка или в мучных изделиях может вызвать вредные последствия для здоровья больного галактоземией. Соевая мука содержит тетрасахарид стахиозу, которая состоит из двух молекул галактозы и одной молекулы глюкозы и фруктозы. Питание детей такой мукой при галактоземии противопоказано.

Holzel рекомендует для обнаружения нарушений диеты систематически проверять у больных галактоземией аминокислотурию.

Лечение диетой без галактозы дает отличные результаты. Симптомы болезни проходят. Улучшается физическое развитие детей. Кроме диетического лечения, иногда целесообразно назначать трансфузии крови или плазмы.

Для получения хороших результатов необходимо начинать лечение как можно раньше. По данным Holzel с сотр., изменения со стороны центральной нервной системы не наблюдаются, если лечение на-

чается с первых дней жизни. Потребность в галактозе определяется тем, что она входит в состав цереброзидов; между содержанием в пище молока и наличием в мозгу цереброзидов имеется определенная корреляция. Однако в настоящее время имеется достаточное количество данных, указывающих на возможность образования галактозы в необходимом количестве из глюкозы под влиянием энзима: уридиндифосфоглюкозы-4-эпимеразы.

При нелеченных тяжелых формах быстро наступает летальный исход от атрепсии, геморрагических явлений или от присоединения вторичной инфекции.

Рассматривая отдаленный прогноз при галактоземии, следует помнить, что у значительной части детей развивается стойкая дебильность. Благоприятное течение наблюдается не всегда. Смерть может наступить даже во время родов. Lockhart и Roboz считают, что поражение плода может наступить внутриутробно, так как галактоза свободно проходит через плацентарный барьер. Иногда летальный исход связан с развитием у больных гиперхлоремии и гипокалиемии.

Для иллюстрации приводим краткие сведения о больной галактоземией, консультированной нами в городской больнице.

Большая Ю. Ш., 1,4 мес., родилась в срок, доношенной с нормальным весом. В семье имеется еще здоровый сын 7 лет. Был еще ребенок, который умер в возрасте 4 мес. от «дистрофии и желтухи». Родители считают себя здоровыми. До пятого дня жизни девочка чувствовала себя удовлетворительно, но затем понизился аппетит, ухудшилось общее состояние, появились вялость, адинамия, рвота и усилилась желтуха. Лечение в роддоме антибиотиками и гемотрансфузиями оказалось безуспешным, и девочка была переведена в больницу в возрасте 12 дней с диагнозом «сепсис». При осмотре отмечено беспокойство, желто-серый оттенок кожных покровов, гипотрофия (потеряла в весе 750,0), анорексия, эксикоз, глухие тоны сердца, увеличение печени и селезенки на 8 см. Гипотония мышц конечностей. Наслоение вторичной инфекции выразилось в множественных абсцессах кожи, гнойном мезотимпаните и омфалите. В крови лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево и тромбоцитопения. Билирубина — 6,2 мг%, прямой билирубин — 5,7 мг%. Активность пировиноградной трансаминазы — 203 ед., альдолазы — 37 ед. В больнице у ребенка появились геморрагическая сыпь на коже, кровавая рвота и дегтеобразный стул. Проводимая антисептическая терапия была неэффективной. На грудном вскармливании продолжала развиваться дистрофия, появилось отставание психомоторного

развития. В 1½ месячном возрасте больной была сделана люмбальная пункция, и в спинномозговой жидкости обнаружено большое количество сахара — 213 мг%. В крови уровень сахара в это время был равен 243 мг%, в моче — 6,2 %. Дополнительными исследованиями установлено, что у больной имеется галактозурия, а не глюкозурия.

На основании клинической картины и обнаружения большого количества галактозы в моче и в крови поставлен диагноз галактоземии.

После установления диагноза исключено грудное молоко. Назначено вскармливание миндальным молоком, приготовленным на каротиновой смеси с добавлением творога. Девочка охотно съедала эту смесь. Положительный эффект от перемены диеты сказался очень быстро. В течение ближайших дней галактоза исчезла в моче, а к 10-му дню сахар крови стал нормальным. Ребенок начал хорошо прибавлять в весе, уменьшилась печень и селезенка, общее состояние стало вполне удовлетворительным. Септические наслоения тоже быстро прошли, и девочка была выписана в хорошем состоянии в возрасте трех месяцев.

Гарголизм

(болезнь Гурлер)

Впервые об этом заболевании сообщил в 1907 г. Berkhan. Позднее, в 1917 г., Hunter подробно описал костные изменения при гарголизме. В 1919 г. Gertruda Hurler показала, что наряду с костными изменениями у больных имеются психическая отсталость и помутненные роговицы.

В дальнейшем эта болезнь была описана во многих странах под различными названиями. В мировой литературе описано около 300 больных гарголизмом. Заболевание поражает оба пола, но чаще болеют мальчики.

Клиническая картина. Обычно дети приобретают характерный для этого заболевания вид в возрасте 1—2 лет. Черты лица становятся грубыми, лоб выпуклый, надбровные дуги утолщены, нос уплощен, у корня широкий, ноздри зияют. Глаза широко поставлены, выпуклые. Губы утолщены, язык увеличен в размерах, складчатый, зубы мелкие, поздно прорезаются. Отсталость физического развития может доходить до низма. Шея толстая, короткая. Ключицы выступают. Грудная клетка укорочена. Кифоз в нижнегрудной или поясничной областях. Живот большой, пупочная, а иногда и паховая грыжи. Печень и селезенка увели-

чены. Нередко селезенка увеличена в большей степени, чем печень. С возрастом печень и селезенка увеличиваются все больше и больше. Руки короткие и толстые; пальцы полусогнуты и полностью не распрямляются. Ноги также короткие. Обычно имеется двусторонний genu valgum. Характерна походка этих больных: они ходят, наклонившись вперед, с согнутыми коленями и отведенными в сторону бедрами. Движения в суставах часто бывают ограничены. Офтальмологический осмотр обнаруживает помутнение роговицы, которое встречается у 75% больных. Обычно оно двустороннее и располагается в глубоких слоях роговицы. При исследовании щелевой лампой можно обнаружить большое количество серых или желто-серых точек, причем, структура хрусталика не изменяется. Впервые изменения роговой оболочки становятся заметными у больных в возрасте 1—3 лет. Зрение постепенно ухудшается, вплоть до полной слепоты. У некоторых больных отмечается также увеличение размеров роговицы. Внутриглазное давление и глазное дно остаются всегда нормальными. Слух также часто нарушен, видимо, вследствие анкилоза сочленений косточек барабанной полости, но, возможно, что имеется и поражение внутреннего уха. Границы сердца могут быть расширены вправо и влево. Аускультативно иногда слышен систолический шум вследствие специфической деформации митрального клапана. В легких отклонений от нормы не обнаруживается. Изменения кожи отличаются разнообразием, наблюдаются узелки, утолщения кожи и витилиго. Обычно отмечаются нарушения со стороны центральной нервной системы. Наиболее часто имеется гидроцефалия; однако иногда она слабо выражена и для ее выявления необходима энцефалография, при которой обнаруживаются расширенные желудочки. Кроме того, у больных часто наблюдают патологические электроэнцефалограммы. В течение заболевания иногда могут возникать клонические судороги. Отсталость психомоторного развития выражена в различной степени. В первые месяцы психическое развитие в основном кажется нормальным, но в дальнейшем проявляется отсталость психомоторного развития, которая постепенно усиливается и может привести к значительной психической деградации. Нередко слепота и глу-

хота отягощают психические расстройства у больных детей.

Наше наблюдение и описания других авторов позволяют прийти к заключению, что иногда дети, больные гарголизмом, психически нормальны и могут успешно заниматься в школе.

Рентгенологическое исследование. Череп увеличен во всех размерах; черепные швы могут зарастать преждевременно или, наоборот, слишком поздно. Кости при этом истончаются; в той или иной степени имеется гидроцефалия. Основание черепа удлинено. Турецкое седло часто несколько длиннее и более уплощено, чем в норме. Характерна долихоцефалия. Зубные отростки нижней челюсти расширены, а край верхней челюсти сужен. Носовые отверстия узкие. На рентгенограммах позвоночника очень часто виден кифоз поясничного или нижнегрудного отдела позвоночника, зависящий от деформации одного или двух позвонков. Чаще всего поражается II поясничный позвонок или I поясничный и XII грудной позвонок. У некоторых больных имеется более распространенное поражение позвоночника, но такие изменения встречаются редко. Нижние ребра более широки, чем в норме; они имеют форму лопатки или весла. Конечности также имеют своеобразную форму. Диафизы длинных костей расширены, коротки и массивны. Размеры таза и лопаток уменьшены.

Точки окостенения появляются позже и долго остаются небольшими. Кости кисти и в особенности метакарпальные кости имеют клинообразный вид вследствие расширения проксимального отдела. Конечные фаланги изогнуты.

Лабораторные исследования. Биохимические исследования крови не всегда дают патологические результаты. Иногда отмечается увеличение холестерина, умеренная анемия и лейкопения. Уровень сахара и жира в крови нормален. У $1/2$ больных гарголизмом можно обнаружить зернистость Альдера в лейкоцитах. При окраске по Май-Гринвальду-Гимзе эта азурофильная зернистость окрашивается в фиолетовый цвет. По величине она превышает зернистость эозинофилов. Зернистость Альдера наблюдается чаще всего в гранулоцитах, но может быть видна в лимфоцитах и моноцитах. В костном мозгу также можно обнаружить азу-

рофильную зернистость в гранулоцитах вплоть до промиелоцитов. Вихот описал в костном мозгу больных особые большие гистиоцитарные и плазматические клетки, которые имели включения в виде зернышек, палочек и колечек. Ullrich и Wiedemann показали, что зернистость разрушается гиалуронидазой и потому может быть отнесена к дериватам гиалуроновой кислоты. Большинство исследователей рассматривает зернистость Альдера как результат генерализованного отложения в клетках мукополисахаридов. При исследовании мочи обнаруживается повышенная аминокислотурия и мукополисахаридурия.

Течение заболевания может быть различным, чаще гаргоилизм распознается в возрасте 1—2 лет и даже позже. Обычно обнаруживают у больных большой череп, кифоз, изменение черт лица и задержку психомоторного развития, которое начинается с шести—двенадцати месяцев. В возрасте от двух до четырех лет у большинства больных выявляется помутнение роговицы; зрение постепенно слабеет и через несколько лет может наступить полная слепота. Умственная отсталость большей частью постепенно прогрессирует. Ограничение подвижности суставов приводит к характерной неправильной походке.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Характерный внешний вид больных гаргоилизмом позволяет их легко отличить. При дифференциальной диагностике с болезнью Моркио следует помнить, что при этом заболевании черепно-лицевые кости нормальны, психическое развитие не страдает, не бывает помутнения роговицы и отсутствует увеличение печени и селезенки. Скелетные деформации при болезни Моркио более тяжелые. Кифоз значительно выражен, имеется генерализованная платиспондиллия. Укорочение грудной клетки и деформация грудины приводит к ладьевидной форме грудной клетки. Туловище укорочено в большей степени, чем конечности. Шея короткая и голова как бы уходит в плечи. Походка переваливающаяся вследствие ограничения подвижности в тазобедренных суставах. На рентгенограммах часто отмечаются в метафизах участки пониженной плотности вследствие наличия хрящевых включений и имеется фрагментация и неправильное развитие эпифизов

длинных костей. Кроме того, при болезни Моркио часто можно обнаружить патологическую слабость связочного аппарата. Рост у больных — небольшой.

Патологоанатомические изменения. Гаргоилизм характеризуется избыточным отложением в различных паренхиматозных органах метаболических веществ. В центральной нервной системе отмечаются значительное расширение желудочков, расширение периваскулярного пространства, утолщение мягкой и арахноидальной оболочек. Гистологически большинство нервных клеток имеет в цитоплазме особое зернистое вещество, состоящее из ганглиозидов. Ядро клеток отнесено к периферии. Тельца Ниссля уменьшены. Отложения липидов обнаруживаются в клетках коры, в ядрах основания и в меньшем количестве в клетках Пуркинье, а также в некоторых глиозных клетках. Печень увеличена. В печеночных и купферовских клетках имеется скопление жира и гликогена. Селезенка изменена в меньшей степени. Имеется вакуолизация, главным образом, лимфоидных и эндотелиальных клеток синусов. Изменения в костях отмечаются в зонах хрящевого роста. Некоторые хондроциты и периост также содержат отложения липидов. Остеогенез задержан.

В сердечных клапанах, в особенности в митральных, часто обнаруживается утолщение, вызванное альтерацией соединительной ткани; в них имеются два типа клеток с патологическими интермедиарными изменениями. Один тип содержит гликолипиды, другой мукополисахариды. В коронарных артериях иногда наблюдается значительное сужение просвета вследствие утолщения интимы. Кроме того, имеется вакуолизация клеток соединительной ткани и набухание коллагеновых волокон. Часто отмечается ранний атероматоз аорты и больших сосудов. В роговице поражается главным образом строма. Межпластинчатые клетки вакуолизированы и расширены. Наибольшие повреждения имеются на уровне Боуеновой мембраны, которая часто бывает несколько разрушена. Эпителий и эндотелий роговицы, как правило, не изменены.

Поражения могут быть обнаружены в тимусе, гипофизе и яичках. Утолщение периартикулярной ткани приводит к ограничению движений в суставах. Со сто-

роны органа слуха наблюдаются сужение внутреннего слухового прохода, изменение слуховых косточек и патологические отложения в ганглиозных клетках внутреннего уха.

Патогенез. Вначале предполагали, что патологические отложения в клетках при гаргоилизме относятся к липидам. По другим авторам (Lindsay с соавт.), клеточные отложения относятся к гликогенам или, возможно, к гликопротеидам. По данным Brante и др., патологические отложения в клетках не везде одинаковы. В нервных клетках это вещество должно быть отнесено к ганглиозидам, гликолипидному комплексу, состоящему из жирной кислоты, сфингозиновой кислоты, нейрамингексозы и гексозамина. Во внутренних органах отложения не состоят из липидов и должны быть отнесены к мукополисахаридам, приближающимся по составу к хондроитинсерной кислоте. По-видимому, при гаргоилизме имеется нарушение метаболизма мукополисахаридов. Предполагается, что эти изменения могут быть различными у разных больных. Dorfman с соавторами обнаружили мукополисахариды в моче у 15 из 16 исследованных больных. Однако характер полисахаридов не всегда был один и тот же. Следует различать, по меньшей мере, два типа полисахаридов, которые избыточно откладываются в тканях и выделяются с мочой: это сульфат гепаритина и сульфат хондроитина В. Lagunoff с соавт. показали, что при гаргоилизме можно обнаружить два типа клеток с интермедиарными изменениями. Одни клетки содержат гликолипиды, другие — мукополисахаридные кислоты. Количество мукополисахаридов, откладывающееся в тканях, и количество, выделенное с мочой, также варьирует у различных больных. Kobayashi, Wiedemann, Lagunoff и другие считают, что гаргоилизм является наследственным заболеванием, в основе которого лежат энзимные нарушения. Высказывается предположение, что в патогенезе заболевания лежит метаболический блок в области гексозаминных связей, которые имеются у сульфатных мукополисахаридов и ганглиозидов. В пользу того, что гаргоилизм следует относить к генерализованным метаболическим заболеваниям, говорит: 1) усиленные аминокислотурия и мукополисахаридурия, 2) наличие в лейкоцитах альдеров-

ской зернистости и 3) патологические отложения в клетках центральной и автономной нервной системы ганглиозидов, а в печени, селезенке, альвеолах легких, в клубочках почек, в эндокарде, в хрящевых клетках и роговице мукополисахарида — гепаритина. Эти данные сближают гаргоилизм с мукополисахаридами.

Наследственность при гаргоилизме вначале рассматривалась как аутосомно-рецессивная. Однако в дальнейшем было показано, что наряду с аутосомно-рецессивным типом возможна также рецессивная передача, связанная с полом. В настоящее время изучено девять семей, в которых заболевали гаргоилизмом только мальчики. Vammatер и Lamу обследовали пять поколений одной семьи с кровным родством, в которой оказалось шесть мальчиков, больных гаргоилизмом. Статистическая обработка результатов клинического обследования больных гаргоилизмом при аутосомно-рецессивной форме и при рецессивной форме, связанной с полом, показала, что при первой форме помутнение роговицы встречается очень часто, а при второй форме роговицы остаются нормальными. При рецессивной форме, связанной с полом, глухота и сердечные заболевания встречаются значительно чаще, чем при аутосомно-рецессивной. С генетической точки зрения несомненный интерес представляет работа Vowman с соавт., которые показали, что в лимфоцитах, выделенных в культуре от больного гаргоилизмом, длительно сохраняется альдеровская зернистость.

Эффективное лечение неизвестно. Ортопедическое лечение деформаций облегчает состояние больных.

Прогноз. Смерть обычно наступает в 10—12 лет, но описаны больные, которые доживали до 20 и даже до 36 лет. Летальный исход зависит от сердечной недостаточности или от вторичной инфекции дыхательных путей.

Приводим в качестве иллюстрации собственное наблюдение.

Больной Ф. А. (рис. 5), 13 лет, поступил в клинику для обследования в 1963 г. Родился недоношенным с весом 2100 г. В дальнейшем развивался нормально. В возрасте двух лет у мальчика диагностирован порок сердца. После двух лет перенес

корь, скарлатину, коклюш, эпидемический паротит и дизентерию. В 9 лет родители заметили у мальчика кифоз поясничной области и экзофтальм. В 10—11 лет появились боли в ногах, пояснице, головные боли, быстрая утомляемость и переваливающаяся походка. Родители больного и брат здоровы. При обследовании

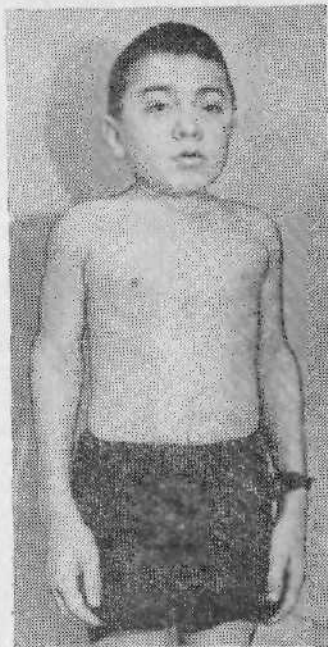


Рис. 5. Больной Ф. А. с гарголизмом.

обнаружены следующие данные. Мальчик неправильного, непропорционального сложения, отстает в физическом развитии от сверстников. Рост — 129 см, рост сидя 67 см, вес — 31 кг, окружность головы — 57 см, окружность груди — 70 см. Длина плеча — 19 см, предплечья — 23 см, кисти — 16 см. При стоянии руки достигают нижней трети бедер. Форма черепа долихоцефалическая. Головная часть черепа больше лицевой. Черты лица грубые. Широко расставленные глаза, экзофтальм. Конец носа уплощен, расширение носа в области крыльев. Верхняя челюсть несколько выступает вперед. Зубы посажены редко, мелкие. Язык большой, складчатый. Шея короткая. Ключицы утолщены, деформированы. Границы сердца перкуторно увеличены влево на 1 см. Грубый систолический шум у верхушки сердца. Акцент второго тона на легочной артерии. Живот мягкий. Пулочная грыжа. Печень и селезенка плотной консистенции, прощупываются на 3 см ниже реберной дуги. Сгибательная контрактура тазобедренных суставов — 160° . Вальгусное отклонение коленных суставов. Умственное развитие мальчика соответствует возрасту, учится удовлетворительно в 7-м классе средней школы.

Лабораторные и дополнительные исследования обнаружили следующие патологические данные. В крови — лейкопения; альдеровская зернистость лейкоцитов. В сыворотке крови увеличенные β -глобулины. На рентгенограммах черепа отмечено значительное увеличение размеров турецкого седла; в поясничном отделе позвоночника определяется кифоз, вследствие деформации второго поясничного позвонка, который уплощен, имеет трапециевидную форму и смещен каади; тела остальных поясничных позвонков тоже уплощены; в области тазобедренных суставов имеется недоразвитие крыши вертлужных впадин, головки бедер

обнаружены следующие данные. Мальчик неправильного, непропорционального сложения, отстает в физическом развитии от сверстников. Рост — 129 см, рост сидя 67 см, вес — 31 кг, окружность головы — 57 см, окружность груди — 70 см. Длина плеча — 19 см, предплечья — 23 см, кисти — 16 см. При стоянии руки достигают нижней трети бедер. Форма черепа долихоцефалическая. Головная часть черепа больше лицевой. Черты лица грубые. Широко расставленные глаза, экзофтальм. Конец носа уплощен, расширение носа в области крыльев. Верхняя челюсть несколько выступает вперед. Зубы посажены редко, мелкие. Язык большой, складчатый. Шея короткая. Ключицы утолщены, деформированы. Границы сердца перкуторно увеличены влево на 1 см. Грубый систолический шум у верхушки сердца. Акцент второго тона на легочной артерии. Живот мягкий. Пулочная грыжа. Печень и селезенка плотной консистенции, прощупываются на 3 см ниже реберной дуги. Сгибательная контрактура тазобедренных суставов — 160° . Вальгусное отклонение

уплощены, фрагментированы, наружные отделы их находятся вне суставных впадин; в области метафизов основных фаланг кисти обнаружены вдавления кортикального слоя по типу хрящевых узлов; кости фаланг укорочены и утолщены; остеопороз костей умеренно выражен. При рентгеноскопии сердца отмечена сглаженность талии. На ЭКГ обнаружены: отклонения оси сердца вправо, синусовая тахикардия, снижение вольтажа и изменения в миокарде.

При офтальмологическом исследовании у больного диагностирована гиперметропия. Глазное дно и прозрачные среды глаза нормальны.

В клинике установлен диагноз: гарголизм, недостаточность митрального клапана. Особенностью течения заболевания гарголизмом у больного является отсутствие поражения роговицы глаз и нормальное умственное развитие.

Для лечения применялись лечебная гимнастика, массаж, сон в гипсовой кровати, ходьба в корсете и метиландростендиол по 0,01 в день; общее состояние больного улучшилось, прошли головные боли и боли в пояснице и конечностях.

Глава II

КСАНТОМАТОЗНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ

При заболеваниях, относящихся к ксантоматозному гранулематозу, нарушается холестериновый обмен, поэтому вначале эти заболевания относились к липоидозам. Однако, как показали дальнейшие исследования, нарушения холестеринового обмена при ксантоматозном гранулематозе носят вторичный характер, первично возникает поражение ретикулоэндотелиальной (ретикулогистиоцитарной) системы. На этом основании большинство исследователей относят разные формы ксантоматоза к ретикулоэндотелиозам. Синонимами ксантоматозного гранулематоза являются следующие названия: ксантоматоз, ретикулоксантоматоз, ретикулогранулематоз, гистиоцитарная гранулема, липоидный гранулематоз и гистиоцитоз X. Ксантоматозный гранулематоз объединяет три клинические формы: болезнь Абт — Леттерер — Зиве, болезнь Ханд — Шюллер — Христиана и костную эозинофильную гранулему. С. А. Рейнберг и некоторые зарубежные авторы предполагают, что возможен

переход одной формы в другую. Судя по клиническому течению в детском возрасте, такой переход встречается нечасто. Болезнь Абт — Леттерер — Зиве тяжело протекает, плохо поддается современному лечению и заканчивается летальным исходом обычно через несколько месяцев, но не позже 1—1½ лет от начала болезни. При болезни Ханд — Шюллер — Христиана течение более благоприятное. Заболевание длится несколько лет и может закончиться полным выздоровлением. Костная эозинофильная гранулема имеет доброкачественное течение и при правильном лечении больные выздоравливают. Сторонники унитарной теории опираются на существование перехода одного варианта болезни в другой и на существование смешанных форм (А. А. Прохоров и Л. М. Линдер). Вместе с тем имеются и противники унитарной теории (Sacrez с соавт. и др.). По их мнению, обнаружение сходных анатомических картин при различных формах ксантоматозного гранулематоза не доказывает нозологического единства этих заболеваний, так как вполне возможно, что различные патогенные агенты могут давать сходные ответные реакции.

Wallgren впервые обратил внимание на то, что чем моложе ребенок, тем тяжелее протекает у него ксантоматозный гранулематоз. Ксантоматозный гранулематоз встречается редко. По данным А. М. Кендель и М. Л. Красновой (1942), за 20 лет в мировой литературе описано всего 100 больных ксантоматозом. По данным Н. И. Шокиной (1958 г.), в периодической советской медицинской литературе описано 18 больных с болезнью Христиана — Шюллера. Sacrez с соавт. сообщают, что на 47 056 больных, принятых в Страсбургскую клинику в течение 11 лет (с 1952 по 1962 г.), больных с различными формами ретикулеза было всего 22.

Болезнь Абт — Леттерер — Зиве

Болезнь Абт — Леттерер — Зиве (острый ретикуллоэндотелиоз) впервые описан Letterer в 1924 г. Позднее Siwe в 1933 г. подробно описал клинику этого заболевания. Abt в 1936 г. обобщил литературные дан-

ные и собственные исследования по острому ретикуло-эндотелиозу в детском возрасте и с тех пор заболевание описывается под названием болезни Абт — Леттерер — Зиве.

Клиническая картина. Заболевают дети периода новорожденности и раннего грудного возраста. Заболевание часто протекает с высокой температурой — до 40°, иногда температура — субфебрильна. Очень рано появляется обильное поражение кожи узелковой или геморрагической макуло-папулезной сыпью. В дальнейшем центр узелка некротизируется, а вокруг узелка образуется темно-коричневый венчик. Заканчивается процесс рубцеванием центра некротизированного узелка. Одновременно у большинства больных отмечается увеличение лимфатических периферических узлов и выраженная гепато-спленомегалия. Иногда отмечаются подкожные кровоизлияния на лице, шее и в подмышечных областях. Характерно множественное поражение костей. При локализации костного процесса на конечностях наблюдается увеличение объема больной конечности вследствие отека мягких тканей и боль при движении. В легких иногда отмечаются эмфизема и инфильтративные изменения. Изредка на рентгенограммах легких устанавливается явление милиаризации, зависящее от высыпания ретикулогранулем. Общее состояние детей ухудшается, они бледнеют, становятся капризными, теряют аппетит и плохо прибавляют в весе.

При лабораторном исследовании крови обнаруживается тяжелая анемия, с анизо- и пойкилоцитозом эритроцитов. Наблюдается также норма- и эритробластоз. Отмечается нейтрофилез со сдвигом влево до миелоцитов, иногда моноцитоз. У некоторых больных в периферической крови появляются единичные гистиоциты. В миелограмме обычный полиморфизм костного мозга, но иногда повышено содержание ретикулогистиоцитарных клеток. При рентгенологическом исследовании можно обнаружить множественные очаги деструкции в черепе, трубчатых костях конечностей в ребрах, ключицах, лопатках и в костях таза. В трубчатых костях нередко отмечаются перистальные изменения.

Патологоанатомически характерна системная пролиферация ретикулогистиоцитарных элементов; гиперплазия этих элементов часто сопровождается дисплазией, происходит переход к макрофагам, гигантским многоядерным клеткам и изредка липофагам (Saegez с соавт.). При биопсии можно обнаружить скопление полинуклеарных и эозинофильных клеток. В кожных элементах имеются узелки, состоящие из круглых гистиоцитов и веретенообразных фибробластов. В новообразованных клетках жировые отложения обычно отсутствуют, однако при биопсии обнаруживается накопление в клетках холестерина, хотя и мало выраженное.

При дифференциальном диагнозе с лейкозом обращают внимание на исследование костного мозга. Течение болезни острое. Иногда отмечается наслоение вторичной бактериальной инфекции, чаще всего стафилококковой. *Этиология* болезни Абт — Леттерер — Зиве окончательно не выяснена. Одни считают, что заболевание наступает в результате нарушения метаболизма, связанного с нарушением активности клеточных ферментов, другие придают этиологическое значение вирусной или бактериальной инфекции, третьи полагают, что быстрое прогрессирование болезни связано с неопластическим характером этого ретикулоэндотелиоза.

В патогенезе заболевания значительную роль играет патологическая пролиферативная реакция ретикулоэндотелиальной системы на какой-то неизвестный агент. Резко выраженную пролиферацию ретикулогистиоцитарных клеток можно объяснить нарушением регуляторных механизмов, осуществляющих контроль за ростом и размножением этих клеток. В настоящее время накопилось много данных в пользу врожденного характера болезни Абт — Леттерер — Зиве. Действительно, часто при этом заболевании можно обнаружить характерную сыпь сразу после рождения ребенка или в период новорожденности, как это было описано у больных А. М. Абезгаузом с соавт. (1964), Schafer, Badson, Shapiro, Christi, Frommer и др. Кроме раннего проявления болезни после рождения ребенка в пользу врожденного характера заболевания говорят следующие наблюдения. Ahnquist и Holyoke

описали болезнь Абт—Леттерер—Зиве у мертворожденного мальчика. В литературе имеются описания развития распространенного ретикулогистиоцитоза у однояйцевых близнецов (Kliment, Lausecker). Bass с соавт. описали в 1953 г. семью, в которой последовательно умерло 3 детей в раннем грудном возрасте от болезни Абт—Леттерер—Зиве. Эти наблюдения подтверждают, что заболевание носит врожденный характер и, кроме того, в некоторых случаях оно может быть отнесено к семейным заболеваниям. На основании раннего внутриутробного возникновения болезни, заболевания близнецов и семейного характера в некоторых случаях можно полагать, что в патогенезе важное значение принадлежит генетическому мутационному фактору.

Профилактика сводится к охране беременной женщины от неблагоприятных экзогенных влияний вирусных инфекций, ионизирующего облучения и других вредных для плода воздействий.

Лечение. Применяются трансфузии крови, рентгенотерапия, гормональные препараты (преднизолон, триамсинолон) и симптоматические средства. Под влиянием лечения удается получить ремиссию, однако выздоровление не наступает.

Прогноз остается неблагоприятным.

В качестве иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Больная И. В., 2½ мес., поступила в детское отделение областной клинической больницы в тяжелом состоянии. Родители здоровы. Девочка от 3-й беременности, сопровождавшейся ранним токсокозом. Родилась с весом 3550 г. В первый день жизни врач родильного дома заметил на теле у новорожденной обильную узелковую сыпь темно-красного цвета. Величина узелков — с просыное зерно. На второй день жизни сыпь приобрела геморрагический вид. В дальнейшем в центре узелка появлялся некроз с последующим рубцеванием, а вокруг узелка — темно-коричневый венчик. Девочка плохо себя чувствовала, побледнела и не прибавляла в весе. В возрасте 16 дней обнаружена на коже обильная папулезная сыпь и увеличение печени и селезенки. Исследование крови выявило резко выраженную анемию (Hb 40 ед., эр. 1 600 000), лейкопению — 5000 и нейтрофилез — 66%. В возрасте 3 недель у больной появилась припухлость в верхней трети левого бедра, а еще через 2 дня обнаружено гноетечение из ducti thyreoglossi. При обследовании девочки в клинике обнаружены: резкая бледность кожи и видимых слизистых оболочек; на коже лица, туловища и конечностей обильная макуло-папулез-

ная сыпь, с точечным рубцом в центре каждой папулы. Гнойные выделения из свища на шее. Гипотрофия II степени. Лимфоузлы на шее и в подмышечной области умеренно увеличены, а в левой паховой области они увеличены до размеров вишни. Левая нога у больной согнута в тазобедренном и коленном суставе. Окружность левого бедра на 1 см больше правого. Тоны сердца приглушены. Печень и селезенка плотны, пальпируются на 3 см ниже реберной дуги. В остальном внутренние органы без особенностей. Температура субфебрильная, иногда повышена до 38°.

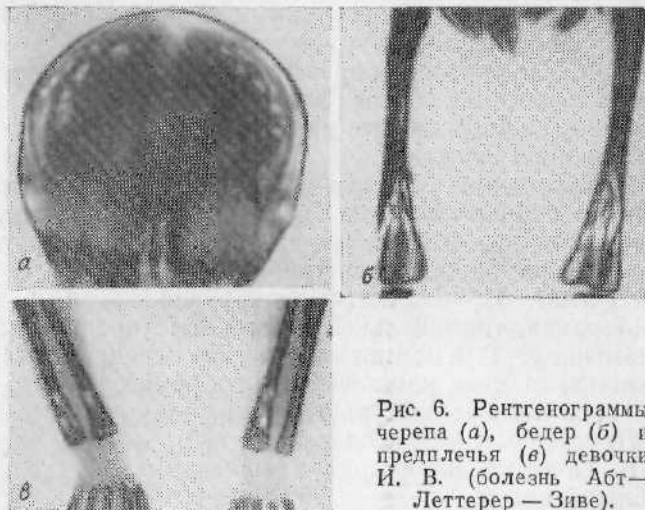


Рис. 6. Рентгенограммы черепа (а), бедер (б) и предплечья (в) девочки И. В. (болезнь Абт—Леттерера — Зиве).

В крови — значительная нормохромная анемия с анизопо-кilocитозом и полихроматофилией. Количество эритроцитов 1 700 000 — 2 520 000, гемоглобин 32—50 ед., лейкоцитов — 6600—16 800. В лейкоцитарной формуле обнаружен нейтрофилез (от 59 до 63%) со сдвигом влево. Ретикулоцитоз — 28%, нормобластов 8 на 200, тромбоцитов 136 000 в 1 мм³; белка 7,27%, альбуминов 4,93%, глобулинов 2,34%, холестерина 221 мг%, Са — 10,3 мг%, Р — 4,2 мг%. Посевы крови и гноя из свища на шее выявили культуру золотистого стафилококка. На рентгенограммах костей плеча, предплечий, бедер, голени, ключиц, лопаток, ребер, таза и черепа имеются множественные очаги деструкции с наличием выраженных периостальных изменений на бедренных и большеберцовых костях (рис. 6).

Под влиянием комплексного лечения (рентгенотерапия, гормональные препараты, трансфузия крови) удалось получить ремиссию, однако через несколько месяцев наступило обострение и девочка умерла дома.

Болезнь Ханд — Шюллер — Христиана (ксантоматоз, липоидный гранулематоз, ретикулогранулематоз)

Впервые это заболевание было описано в 1893 г. Hand. В 1915 г. венский рентгенолог Schüller сообщил о ландкартообразных дефектах черепа при ксантоматозе у детей. В 1919 г. бостонский врач Christian описал триаду, характерную для этого заболевания — поражение костей, экзофтальм и несахарный диабет. В отечественной педиатрической литературе в последние годы этому заболеванию посвящены сообщения Е. А. Бухштаба и Б. Н. Семенова, А. Н. Бойко, З. А. Болдыревой и А. И. Кононова, Г. В. Ворониной и А. С. Мищенко, Н. Н. Серебрякова, А. М. Абезгауз, Т. И. Зингер, М. А. Левиной и др.

Клиническая картина. Заболевают преимущественно дети от двух до пяти лет. Заболевание начинается постепенно; больные жалуются на недомогание, анорексию, повышенную температуру. Важное диагностическое значение имеет множественное очаговое поражение костей, экзофтальм и явления несахарного диабета. Примерно у $\frac{1}{3}$ больных можно обнаружить сыпь из плотных желтоватых или коричневатых узелков величиной с булавочную головку; нередко в дальнейшем эта сыпь приобретает геморрагический характер. Иногда у больных имеется увеличение печени и селезенки, однако у детей этот симптом может отсутствовать. Ксантоматозные поражения костей чаще всего локализируются в черепе, нижней челюсти и тазовых костях. Нередко поражаются и другие кости скелета (длинные трубчатые, ребра, позвонки). На рентгенограммах черепа чередование ограниченных ксантоматозных дефектов с нормальной костной структурой напоминает ткань, изъеденную молью, или географическую карту. Иногда дефекты черепа удается обнаружить пальпаторно. Клинические симптомы в основном обусловлены локализацией ретикулярной инфильтрации. Так, если грануляционная ткань поражает верхнюю стенку орбиты и ретробульбарное пространство, наступает пучеглазие с одной или с двух сторон. При поражении ксантоматозным процессом пирамиды височной кости развивается хро-

нический гнойный отит и глухота. Если инфильтративный процесс вызывает сдавление гипофиза и гипоталамической области, появляются симптомы несахарного диабета. У больных развивается полидипсия, полиурия, низкий удельный вес мочи (ниже 1005) и резкое похудание. При локализации деструктивного процесса в костях челюсти наблюдается язвенный стоматит, гингивит и безболезненное выпадение зубов. Разрастание грануляционной ткани в легких вызывает бронхиты и бронхопневмонии. Поражения в легких при болезни Ханд — Шюллер — Христиана могут носить распространенный характер в виде линейных тяжелей или узелковых субплевральных изменений, расположенных по ходу больших сосудов, бронхов и вблизи межальвеолярных перегородок. В результате интерстициальной пневмонии наступает эмфизематозное расширение альвеол, придающее легким вид пчелиных сот. Фиброзная фаза наступает рано. В легких развивается милиарная или субмилиарная диссеминация (Karck), которую иногда трудно отличить от туберкулезной. При дифференциальной диагностике обращают внимание на эпидемический анамнез, туберкулиновые кожные пробы, исследование мокроты на БК. Кроме того, может наблюдаться изолированное или множественное увеличение лимфоузлов. При хроническом течении болезни развивается физическая и психическая отсталость.

Лабораторные исследования. Сравнительно часто обнаруживается малокровие. Изредка имеется гиперхолестеринемия, но обычно уровень холестерина, липидов и фосфолипидов находится в пределах возрастной нормы. При пункции увеличенных лимфоузлов или в области специфических поражений костей можно обнаружить характерные псевдоксантоматозные («пенистые») клетки.

Течение болезни подострое или хроническое.

При патологоанатомическом исследовании обнаруживается характерная гранулематозная инфильтрация во многих органах: в костях, печени, селезенке, легких, желудке, кишечнике, лимфоузлах, почках, эндокринных железах, коже и других тканях. Гистологически гранулематозная ткань состоит из гистиоцитов, плазматических клеток и эозинофилов. Кроме

того, встречаются фиброциты, клетки адвентиции и гигантские клетки, которые изредка имеют сходство с клетками Березовского — Штернберга. В центре очага откладывается холестерин и холестериновые эстеры, вследствие чего клетки приобретают «пенистый» вид. Отложение холестерина в небольшом количестве может отмечаться и экстрацеллюлярно в виде капель, облачков и кристаллов. В стадии выздоровления характерным является образование фиброзной ткани. По Энгельберт — Хольм с соавторами в течении болезни Ханд — Шюллер — Христиана различаются четыре гистологические фазы: 1) гиперпластически-пролиферативная, при которой имеется пролиферация клеток эндотелия, лейкоцитов и ретикулярных клеток; 2) гранулематозная, при которой к процессу пролиферации первой фазы прибавляется значительное увеличение эозинофилов, ретикулярных клеток и появляются новые капилляры; 3) ксантоматозная, при которой появляются гистиоцитарные и адвентициальные клетки с накоплением в них холестерина. Периваскулярно можно обнаружить также мононуклеарные клетки; 4) фиброзная, при которой псевдоксантоматозные клетки замещаются фибробластами, образуя новую соединительную ткань.

Для диагностики ксантоматоза необходимо учитывать клинические, рентгенологические данные и гистологическую картину, получаемую при исследовании биоптического материала. При дифференциальной диагностике приходится иметь в виду лейкоз, лимфогранулематоз, болезнь Гоше и метастазы злокачественных опухолей в костях.

Этиология неизвестна. Заболевание не передается по наследству. Предполагается, что в основном имеется нарушение клеточного метаболизма.

Патогенез. Патологический процесс локализуется главным образом в клетках интерстициальной ткани многих органов; специфическое поражение клеток находят в легких, печени, лимфоузлах, костном мозгу, селезенке, в твердой мозговой оболочке, плевре, брюшине и периосте. Триада Христиана бывает выражена не всегда. Реже других симптомов встречается несхарный диабет. Avery с соавторами обнаружили этот симптом только у 3 больных из 29. Н. И. Шо-

кина, наблюдавшая 7 больных ксантоматозом, обнаружила костные изменения у всех больных, пучеглазие — у трех, а несхарный диабет не был обнаружен ею ни разу. Большинство авторов считает, что первично при болезни Ханд — Шюллер — Христиана развивается эссенциальный ретикулез и лишь вторично вследствие нарушения проницаемости в клетках откладывается в избытке холестерин.

Лечение. Наилучшие результаты дает рентгенотерапия. При отсутствии эффекта или появлении рецидива рентгенотерапия может быть повторена. В настоящее время рекомендуется комбинировать это лечение с гормонотерапией (преднизолон по 1—2 мг на 1 кг веса). При анемиях назначают трансфузии крови или эритроцитарной массы. Диета с ограничением холестерина не уменьшает ксантоматозные изменения в костях.

Прогноз при болезни Ханд — Шюллер — Христиана более благоприятный, чем при болезни Абт — Леттерер — Зиве. Gubler с соавт. приводит сводную статистику по летальности при этом заболевании: из 53 больных умерло 13, что составляет 25% летальности. Клинические наблюдения показывают, что прогноз тем лучше, чем в более позднем возрасте заболевает больной.

Приводим собственное наблюдение.

Больная М. И., 2½ лет, поступила в детское отделение областной клинической больницы с жалобами на гингивит и гнойные выделения из зубных лунок. В возрасте трех месяцев перенесла коклюш и с тех пор растет слабым ребенком. Настоящее заболевание началось три месяца назад. Стали выпадать зубы и развился гингивит. В весе не прибавляла. При приеме в клинику отмечены тяжелое общее состояние и вялость ребенка, бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, выраженное понижение упитанности. Вес 8970 г, рост 79 см. Тургор кожи понижен. Микрополиденит. Карлес зубов, зубы расшатаны, гингивит. Географический язык. При пальпации черепа определяются дефекты костной ткани в правой лобной области, величиной 1,5 × 1,5 см, в левой височной — 2,5 × 1,5 см и в теменной области 1,5 × 1 см. При ощупывании костных дефектов отмечается болезненность. Дефекты черепа — овальной формы с неровными краями. При ходьбе девочка щадит левую ногу. Над легкими в межлопаточном пространстве небольшое укорочение перкуторного тона, здесь же жесткое дыхание. Границы сердца нормальны, тоны приглушены. Прощупывается плотноватый край печени на 1,5 см ниже реберной дуги. Селезенка не прощупы-

вается. Стул нормальный. Анорексия. Выпивает за сутки 4,5—5 л жидкости. Полиурия. Температура субфебрильная, иногда подъемы до 38,5—39°. Исследование крови: эр. 3 710 000, Нв 57 ед., л. 6950, э. 1%, б. 1%, ю. 1%, п. 9,5%, с. 64%, лимф. 16,5, мон. 7, РОЭ 10 мм/ч. Количество холестерина в крови 166 мг%. Моча N, уд. вес 1008—1010. На рентгенограммах свода черепа ландшафтообразные дефекты в лобной, теменной и затылочной костях. Такие же изменения имеются в верхних стенках орбит. На рентгенограммах нижней челюсти определяются обширные дефекты костной ткани с обеих сторон овальной формы с неровными краями. На рентгенограмме таза — большой дефект в крыле левой подвздошной кости. На снимке V ребра справа в подмышечной области имеется разрушение костной структуры. При рентгеноскопии грудной клетки обнаружены остаточные явления бронхопневмонии. Лечение (рентгенотерапия, антибиотики и симптоматические средства) оказалось малоэффективным. В дальнейшем родители взяли девочку домой для амбулаторного лечения.

Костная эозинофильная гранулема

Впервые это заболевание описано в 1913 г. патологоанатомом Н. И. Таратыновым, который указал, что существуют гранулемы, сходные с туберкулезными, но состоящие из эозинофилов.

Клиническая картина. Болеют главным образом школьники. Костная эозинофильная гранулема может протекать бессимптомно. Заболевание обнаруживается случайно при контрольном рентгенологическом обследовании по поводу какой-нибудь травмы. У части больных в начале болезни может появляться припухлость тканей и болезненность в области поражения кости. Общие явления интоксикации и поражение внутренних органов отсутствуют. Температура нормальная. В основном поражаются плоские кости черепа и нижней челюсти, но могут изменяться и другие кости. Эозинофильная гранулема обычно бывает одиночной, но может быть и множественная локализация. Деструктивный процесс в кости имеет овальную или округлую форму; вокруг таких дефектов обычно отсутствуют реактивный склероз краев дефекта и перистальные изменения. С. А. Рейнберг придает значение слиянию дефектов друг с другом. Нередко слившиеся дефекты имеют ячеистый характер. У некоторых больных с эозинофильной гранулемой может

наступить перелом кости. Типичным является быстрый рост костных дефектов и быстрое обратное развитие костных изменений после рентгенотерапии. Изредка описываются и кожные поражения, аналогичные ксантоматозным сыпям. В исследованиях крови, как правило, отмечается умеренно выраженная эозинофилия. Иногда количество эозинофилов в крови достигает 20%. При биопсии обнаруживается разрастание грануляционной ткани, содержащей гистиоциты и эозинофильные полинуклеарные клетки. Динамические гистологические исследования показали, что вначале преобладает деструкция кости, вызванная остеокластами; одновременно имеется обильная пролиферация гранулематозных клеток; последние состоят из ретикулогистиоцитарных клеток с гомогенной ацидофильной вакуолизированной цитоплазмой. Наряду с обилием эозинофильных полинуклеаров можно обнаружить здесь сидерофаги и липофаги. В центре гранулем часто возникает некроз и среди обломков фагоцитов заметно некоторое количество кристаллов Шарко — Лейдена. В конечной стадии количество эозинофилов уменьшается, а количество ретикулярных клеток все более нарастает и начинается заметный фиброз.

Диагностика костной эозинофильной гранулемы большей частью не встречает трудностей, в особенности если она единична и располагается типично в костной ткани. В сомнительных случаях диагноз подтверждается гистологическим исследованием пункционного материала.

Лечение. Хорошие результаты дает рентгенотерапия. Реже применяется хирургическое лечение (кюретаж). Иногда наступает спонтанно выздоровление без всякого лечения.

Прогноз благоприятный. По данным одной из зарубежных статистик из 60 больных с костной эозинофильной гранулемой умерло 3, что составляет 5%.

Для иллюстрации приводим краткое изложение собственного наблюдения.

Больной М. В., 6 лет, в раннем детстве развивался нормально. На втором году жизни диагностирован хронический тонзиллит. Последнее время ангины бывают редко. Перенес скарлатину в возрасте трех лет и ветряную оспу в шесть лет. Настоящим

заболеванием заболел в июле 1959 г., появилась небольшая болезненность в правой половине нижней челюсти, в августе здесь же появилась припухлость, исчезнувшая через несколько дней. Ввиду подозрения на остеомиелит нижней челюсти была сделана рентгенограмма, на которой обнаружен костный дефект в нижней челюсти справа, округлой формы с четкими ровными краями. Исследование крови от 13/VIII 1959 г.: эр. 4 620 000, Нб 10,9 г%, цветовой показатель — 0,7, л. 7000, э. 20%, с. 31%, лимф. 44%, мон. 5%, РОЭ 6 мм в 1 ч. В дальнейшем количество эозинофилов снизилось до 7,5%, а через 4 мес. — до 2%. Самочувствие мальчика все время хорошее. Внутренние органы без особенностей. От предложенной рентгенотерапии родители отказались. Проведенное через 5 лет контрольное обследование показало, что мальчик практически здоров.

Глава III

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Целиакия

(болезнь Джи — Гертера — Гейбнера,
кишечный инфантилизм,
глютеновая энтеропатия)

Впервые заболевание описано в 1888 г. лондонским педиатром Сее, который и дал болезни название целиакия. Затем целиакия была подробно изучена Гертером и Гейбнером в начале XX века. Заболевание относится к хроническим энтеропатиям. Картина болезни типична для детей младенческого возраста. Заболевание обычно возникает в конце первого года жизни, иногда несколько позже, в возрасте 1—5 лет. Одним из кардинальных симптомов болезни является изменение характера испражнений. Одновременно развивается значительная потеря веса, доводящая ребенка до выраженной кахексии. Истощение больше заметно на конечностях, туловище и ягодицах и менее на лице. У больных отмечается склонность к отекам и задержка психо-физического развития.

В 1950 г. датский педиатр Dicke и van de Kamer обнаружили, что в патогенезе целиакии лежит непереносимость большими клейковины злаков (пшеницы,

ржи, ячменя и овса). Этиология заболевания часто неясна. Иногда оно развивается после дизентерии и других желудочно-кишечных заболеваний. Имеет значение и неправильное питание больных. Биохимические исследования показали, что белок клейковины злаков (глютен) состоит из двух частей: водорастворимой фракции и фракции, растворимой в спирту, последняя получила название глиаина, который состоит из 47% глутамина и 13% пролина. Глиаины вызывают у больных нарушения переваривания и всасывания в тонких кишках.

Клиническая картина. Дети, до того здоровые и хорошо настроенные, становятся раздражительными и постоянно недовольны. Они теряют аппетит, появляется понос, иногда рвота и происходит остановка психомоторного развития. В тяжелых случаях в течение нескольких месяцев развивается типичная клиническая картина болезни. Бросается в глаза весьма значительное исхудание, в особенности на грудной клетке и конечностях. Кожа на ягодицах висит крупными складками; живот большой, вздутый. Стул светло-желтый или сероватый, блестящий, кашицеобразный, пенистый, вонючий и объемный, но не водянистый, 3—6 раз в день. Явления псевдоасцита хорошо выражены вследствие скопления жидкости в атонически расширенных кишечных петлях. На нижних конечностях появляются безбелковые отеки. Температура нормальная. Типичны изменения характера больных, дети становятся угрюмыми, раздражительными, педантичными, капризными и эгоистичными невропатами. Обычно они неподвижно сидят в кровати, скрестив ноги, и сердито, взглядом исподлобья следят за окружающим. Под влиянием лечения невропатические черты характера и другие проявления болезни проходят в течение нескольких недель. Характерна для целиакии задержка роста. Кроме того, в разгар заболевания появляются разнообразные симптомы, вызванные нарушением всасывания из желудочно-кишечного тракта. Остеопороз зависит от недостатка кальция и витамина D, анемия от недостатка железа, кровоизлияния (петехии) и кровотечения из слизистых оболочек — от авитаминоза K, стоматит и атрофический глоссит — от недостатка рибофлавина. Вследствие

плохого всасывания кальция могут появляться также признаки спазмофилии. При биохимических исследованиях крови обнаруживается гипосидеринемия, гипофосфатемия, гипохолестеринемия и гипопроteinемия.

В копрограмме определяется большое количество жирных кислот, нейтрального жира и кальциевые мыла. В норме у здоровых детей со стулом ежедневно выделяется 1—3 г жира, а при целиакии — до 20 г и выше. Стеаторрея является важнейшим симптомом болезни. Выведение со стулом белка, солей и воды увеличено. Пеннистость стула зависит от бактериального брожения углеводов, не всосавшихся в кишечнике. Бактериальная флора кишечника состоит в основном из ацидофильной палочки и *b. bifidus*. Развитие целиакии до известной степени связано с условиями питания. Количество заболеваний увеличивается во время плохого снабжения продуктами питания населения (войны).

Течение заболевания — волнообразное. Во время обострения увеличивается количество испражнений, они становятся более водянистыми и блестящими. Живот увеличивается, наступает более резкое исхудание. Без соответствующего лечения заболевание тянется месяцами и годами. Часто присоединяется вторичная инфекция, ухудшая общее состояние ребенка. Заболевание принимает хроническое течение. Больной отстает в физическом развитии, что ведет к так называемому кишечному инфантилизму. Смерть наступает от истощения или присоединения вторичной инфекции. При благоприятном течении может наступить спонтанное улучшение. К школьному возрасту все явления проходят.

Современное лечение значительно улучшило прогноз. Однако перевод на общий режим должен проводиться осторожно, из-за опасности рецидива.

Целиакия встречается реже кистозного поджелудочной железы и сахарного диабета. По данным Carter с соавт., частота заболевания в Англии составляет 1 : 3000. Увеличение числа желудочно-кишечных заболеваний среди родственников больных целиакией указывает на значение наследственного фактора неизвестной природы. При исследовании слизистой оболочки кишки путем аспирационной биопсии McDonald

с соавт. среди родственников больных целиакией в 11% обнаружил изменения, характерные для этого заболевания.

В прежнее время (без современного диететического лечения) болезнь длилась, как уже указывалось, месяцами и даже годами. Тяжелые симптомы целиакии плохо поддавались лечению, заболевание давало рецидивы и нередко переходило в нетропическую форму спру взрослых.

В настоящее время при современно начатом и соответствующем лечении *прогноз* — благоприятный.

Все симптомы болезни, как уже указывалось, объясняются недостаточным кишечным всасыванием пищи, минеральных солей и витаминов. Вероятно, всасывание воды тоже нарушено. Особенно сильно нарушено всасывание жира. Таким образом, при целиакии имеется типичный синдром недостаточного всасывания (*Malabsorption syndrom*). Патологоанатомические исследования в большинстве случаев не обнаруживают явных патологических изменений в тонком кишечнике. Однако рентгенологические и в особенности биоптические гистологические исследования указывают на распространенные воспалительные изменения тонких кишок. Вначале отмечается отек и круглоклеточная инфильтрация слизистой оболочки, в особенности в области *lamina propria*, а затем наступает атрофия слизистой оболочки тонкой кишки. Ворсинки исчезают или укорачиваются. Промежутки между ними и криптами уменьшаются. Клетки эпителия уплощаются, а ядра располагаются базально. Интересно, что после отмены глютенных продуктов патологические изменения тонких кишок претерпевают обратное развитие и всасывательная функция кишечника восстанавливается.

Как показали некоторые исследования, глиадин содержится в пшенице, ржи, овсе, вермишели, макаронах, сосисках, колбасе и мясных супах; не содержит глиадина рис, кукуруза, овощи, фрукты, молочные продукты, свежее мясо, рыба и яйца, сахар, варенье и мед. Кроме глиадина, такое же патологическое действие оказывает на больных целиакией авенин, находящийся в овсяной муке. Если больному целиакией, находящемуся на диете без клейковины, добавить в

нищу глиадин, то снова появляются все признаки целиакии — рвота, стеаторрея, задержка роста, а у части больных может появиться даже глиадиновый шок. Назначение диеты без глиадина, в особенности в ранней стадии заболевания, полностью излечивает больных.

О механизме повреждающего действия глиадина при целиакии высказываются предположения, что имеется недостаточность ферментативного действия на глиадин пептидаз, выделяемых слизистой оболочкой кишечника, причем образуются токсические или аллергизирующие продукты расщепления, вызывающие психические изменения.

По другим предположениям, энтеропатия развивается как аллергический синдром с накоплением в организме антител. Однако эта гипотеза не может объяснить психические изменения, характерные для целиакии. Наконец, некоторые исследователи считают, что имеется необычный иммунологический ответ со стороны кишечника на глиадин, циркулирующий в крови больных.

При *дифференциальном диагнозе* следует иметь в виду заболевание, зависящее от непереносимости крахмала, при котором в копрограмме наряду с жиром определяется много крахмальных зерен, а также диспепсии грудных детей вследствие недостаточной активности ферментов, расщепляющих дисахариды (лактазы, мальтазы, инвертазы). Чаще всего приходится дифференцировать целиакию от муковисцидоза. При этом следует помнить, что при кистозном фиброзе поджелудочной железы имеет место дисферментативный процесс, а при целиакии — активность ферментов не изменена.

Диагноз целиакии в выраженных случаях не представляет затруднений, однако в начале заболевания и при латентных формах могут потребоваться дополнительные лабораторные исследования.

Для определения чувствительности больных к глютену исключается из пищи клейковина злаков в течение месяца и затем назначается глиадин по 300 мг на 1 кг веса. У больных после нагрузки глиадином появляется стеаторрея, уплощается весовая кривая и одновременно ухудшается настроение. Кроме того,

при пробе с пищевой нагрузкой глиадином у здоровых через 3—5 ч уровень глиадина в плазме крови повышается на 40%, а у больных — больше чем на 100%.

Показательна также копрограмма при целиакии, в которой обнаруживается большое количество свободных жирных кислот и нейтрального жира.

Если у больных с хронической энтеропатией не определяется повышенная чувствительность к глиадину, следует подумать о врожденной аномалии кишечника. В тех случаях, когда это возможно, следует различать первичные идиопатические и вторичные симптоматические формы целиакии, например, после острых инфекционных и кишечных заболеваний.

Лечение. Прежде всего следует назначить диету, свободную от клейковины. Диета должна быть полноценной и соответствовать возрасту ребенка. Мука и мучные блюда запрещаются и заменяются маисовыми препаратами (мондамин и др.). Из питания исключаются также овсяные хлопья, содержащие авенин; жиры можно не ограничивать. Во время обострения болезни следует назначать антидиспептическую диету, состоящую, в основном, из концентрированного рисового отвара, моркови, бананов и белкового молока. Необходимо также назначить витамины А, В и С. Витамин D назначается, когда дети начинают прибавлять в весе. В запущенных случаях у детей старшего возраста при недостаточном эффекте от диетического лечения можно назначить умеренные дозы кортикостероидных препаратов (1 мг преднизолона на 1 кг веса) и одновременно небольшие дозы антибиотиков, например, тетрациклина. Длительность лечения диетой, свободной от глиадина, должна быть продолжительной. Так как задержка роста является показателем активности болезни, рекомендуется после назначения диеты, содержащей клейковину, следить за ростом ребенка и, если имеется задержка роста, следует снова перейти на диету без глиадина.

Приводим собственное наблюдение.

Больная Е. М., 2 лет 10 мес., из г. Ухты поступила в госпитальную клинику 25/VIII 1967 г. Жалобы на плохой аппетит, похудание, изредка рвоты, боли в животе. Стул обильный, блестящий, пенистый, очень зловонный, 2—3 раза в день.

Девочка родилась с весом 3250 г, длиной тела 50 см. Период непорожденности протекал нормально; сидит с 6 мес., ходит с 10 мес., хорошо говорит. В весе плохо прибавляла и в 1 год весила 8400 г.

Перенесла клиническую дизентерию в 5 мес., корь — в 1 год 7 мес., инфекционный мононуклеоз в 2 года 5 мес. Посещает ясли с 5 мес. Материально-бытовые условия неудовлетворительные. Отец с семьей не живет. Дом барачного типа, холодный и сырой. Девочка больна с 1½ лет, стала плохо есть, похудела, появился жидкий зловонный стул. Госпитализирована в Ухтинскую детскую больницу. Улучшение не наступало и с диагнозом хроническая дизентерия она направлена в Ленинградский институт детских инфекций. Здесь больная лечилась с 24/I по 20/III 1967 г. Диагноз хронической дизентерии не был подтвержден. У девочки установлена целиакия, по поводу которой переведена в госпитальную клинику ЛПМИ. В клинике было проведено лечение целиакии диетой, лишенной клейковины злаков в течение 70 дней (с 20/IV по 29/VI) и больная была выписана в удовлетворительном состоянии для амбулаторного лечения. В течение месяца состояние девочки было удовлетворительным, но так как в дальнейшем диета не соблюдалась, наступило вновь ухудшение здоровья, появился жидкий пенистый зловонный стул 3—4 раза в день и боли в животе, резко снизился аппетит, ухудшилось настроение. В это же время появился карпопедальный спазм и девочка снова была госпитализирована в госпитальную клинику.

При осмотре состояние больной средней тяжести. Неохотно вступает в контакт, вялая, капризна. Питание резко снижено. Рост 81 см, вес 11100 г. Кожа и видимые слизистые бледны. Кожа сухая, чистая. На коже живота расширена венозная сеть. В углах рта ангулярный стоматит. Сосочки языка атрофичны. Органы грудной клетки без особенностей. Живот большой, окружность его 56 см, слегка болезнен при глубокой пальпации. Печень прощупывается на 2 см ниже реберной дуги, край печени мягкий, безболезненный, заостренный. Селезенка не прощупывается. Стул беловатый, блестящий, кашицеобразный, обильный, зловонный.

Лабораторные данные. Анализ крови от 28/VIII: эр. 4 100 000, Нв 66 ед., л. 6300, э. 1, п. 1, с. 36, лимф. 59, мон. 2, пл. кл. 1. РОЭ 3 мм в 1 ч, Са — 9,2 мг%, Р — 4,5 мг%, холестерин — 169 мг%. Протромбиновый индекс — 105%, хлориды сыворотки — 525 мг%. Общее количество белка 5,3 г. Альбумины — 48%, глобулинов: α_1 — 6,8%, α_2 — 12,5%, β — 15%, γ — 17,7%. Сахарная кривая плоская: натощак сахара 63 мг%. Хлориды пота, аммиака крови и диастаза мочи нормальны. Определение трипсина в испражнениях по Швахману с рентгенопленкой дало положительный результат.

Анализ мочи нормальный. В копрограмме много нейтрального жира (+++).

Лечение. Диета без глинадина; 10% хлористый кальций, комплекс витаминов С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, четыре гемотрансфузии, 10 внутривенных вливаний 10% глюкозы. Массаж, гимнастика, прогулки. Тепло на живот. Под влиянием лечения состояние де-

бочки значительно улучшилось. Стала подвижной, настроение хорошее, контактна. В весе прибавила 1500 г, стул 1 раз, светло-желтый, менее зловонный. Выписана с весом 12 600 г для диспансерного наблюдения.

Муковисцидоз

(кистозный фиброз поджелудочной железы, врожденная энтеро-бронхо-панкреатическая диспория)

Кистофиброз поджелудочной железы — генетически обусловленное заболевание. Наиболее частыми проявлениями болезни являются недостаточность ферментативной деятельности поджелудочной железы, прогрессирующее хроническое заболевание легких и увеличение хлоридов пота. Из других возможных проявлений болезни следует отметить мекониальный илеус, выпадение прямой кишки, хронический синусит, аденоидные разрастания в носу и цирроз печени.

Passini, Miller и Perkins в 1920 г. первые описали семейную стеаторрею с панкреатической недостаточностью, при которой анатомически имелась атрофия ацинусов поджелудочной железы и расширение экскреторных протоков. В 1935 г. Fanconi и Uehlinger описали наследственный кистофиброз поджелудочной железы, сопровождавшийся бронхоэктазами. В 1944 г. Farber отметил повышенную вязкость секретов слизистых желез при кистофиброзе и предложил для этого заболевания название муковисцидоз. Статистические исследования указывают на аутосомный рецессивный характер наследования. Мальчики и девочки поражаются с одинаковой частотой. Каждый родитель ребенка с кистофиброзом является гетерозиготом.

По исследованиям Simankowa и Varvowa, вероятность рождения второго больного ребенка в семье равна $27,5 \pm 4,8\%$. Частота заболевания среди населения колеблется в пределах 1 на 1000, 1:5000 рождений. По данным Brusilow, частота мутации гена ниже 1:25 000. Houstek и Varvowa обнаружили муковисцидоз в 1,5% среди детей, умерших до 1 года.

По данным Répešsé, частота заболевания муковисцидозом равна 1:1000, а частота гетерозигота 1:15 = 6,6%.

Патогенез. Так как большинство патологических изменений при кистофиброзе связано с органами, секретирующими слизь, можно предполагать, что в генезе заболевания важную роль играют патологические мукопротеины. Исследование мукопротеинов при кистофиброзе затруднено вследствие невозможности получения их в чистом виде. Биохимическое исследование трахеобронхиального секрета трудно оценить ввиду наличия вторичной инфекции, а дуоденальная жидкость состоит из комбинации желудочного, панкреатического, желчного и дуоденального соков. Dische при исследовании дуоденального содержимого при кистофиброзе обнаружил в нем различные мукополисахариды, в том числе и такие, которые отличались от нормальных по своей химико-физической структуре. Были найдены мукополисахариды, нерастворимые в воде, в молекуле которых содержание сиаловой кислоты и фукоз было изменено. Поэтому некоторые авторы считают, что увеличение вязкости дуоденальной жидкости при кистофиброзе связано с изменением сиаловой кислоты и фукоз в молекуле мукополисахаридов.

Дополнительным доказательством патогенетического значения молекулярного изменения мукополисахаридов при кистофиброзе служит уменьшение их количества в моче, зависящее от нарушения синтеза мукополисахаридов.

Часть клинических симптомов можно объяснить повышенной вязкостью экзогенных секретов. Наличие вязкой слизи в легких предрасполагает к застою, закупорке и инфицированию дыхательных путей микробами и клеточными обломками, а это создает благоприятную почву для развития хронической пневмонии с ателектазами.

Наличие ненормально вязкого секрета в поджелудочной железе ведет к закупорке и расширению выводящих протоков и атрофии железистой ткани с образованием кистоподобной структуры, окруженной фиброзной тканью. Постепенная деструкция экскреторных элементов железы приводит к недостаточной активности протеиназы и липазы и к развитию панкреатического нарушения всасывания (*Malabsorption*).

syndrom). Вероятно, подобная закупорка выводных протоков может повести также к частичному или распространенному циррозу печени и к увеличению слюнных желез.

Клиническая картина. В зависимости от возраста проявления муковисцидоза бывают различны. Они могут наблюдаться уже в период новорожденности или значительно позднее.

Мекониальный илеус — типичное проявление муковисцидоза у новорожденных. По данным госпиталя для больных детей в Париже, частота мекониального илеуса среди больных муковисцидозом равна 3%, а по данным Л. О. Бадаляна, В. А. Таболина и Ю. Е. Вельтищева 5—10%. У родившегося нормальным ребенка вскоре появляются ранние клинические проявления заворота. В первый день жизни меконий не отходит. На второй день ребенок отказывается от питья, живот вздувается и можно видеть через брюшную стенку кишечную перистальтику. На третий день, а иногда и раньше, появляется рвота с примесью мекония и симптомы обезвоживания. Перистальтика в дальнейшем уменьшается, тогда как вздутие живота продолжает увеличиваться все время. Изредка удается прощупать через брюшную стенку весьма уплотненное содержимое кишечных петель. Рентгенологическое исследование брюшной полости, без предварительной подготовки, позволяет иногда поставить правильный диагноз, так как при этом можно обнаружить расширенные, содержащие воздух петли тонких кишок, чередующиеся с кишечными сегментами меньшего калибра, располагающимися справа в нижней части живота. Характерна пестрая картина смеси газа и мекония в кишечнике, указывающая на мекониальный илеус, однако она, к сожалению, наблюдается только у $\frac{1}{3}$ больных. Раздутые воздухом петли тонких кишок с наличием горизонтальных уровней или без них появляются через день или через два дня от начала заболевания.

Если состояние ребенка позволяет, рекомендуется поставить ему клизму с контрастным веществом; при этом можно видеть отрезок толстой кишки до места соприкосновения контрастного вещества с меконием.

Так как истинный мекониальный илеус обычно быстро приводит к завороту кишок, показано оперативное вмешательство.

При лапаротомии можно обнаружить, что сегменты тонких кишок в начальном отрезке нормальны, в средней части более или менее расширены и содержат густой дегтеобразный меконий, который просвечивает через стенку кишки, а конечный отрезок тонких кишок находится в спавшемся состоянии. В тонком кишечнике образуются плотные мекониальные камни, продвижение которых задерживается баугиниевой заслонкой. Толстые кишки свободны от содержимого, сокращены, диаметр их не больше величины карандаша. Заболевание может осложниться заворотом кишок или перитонитом, чаще всего вторичным, вызванным перфорацией кишки, а также сегментарной атрезией кишок, вследствие перенесенного внутриутробного перитонита.

Лечение мекониального илеуса сводится к илеостомии. Послеоперационное лечение состоит из реанимационных мероприятий, антибиотикотерапии и аспирации содержимого двенадцатиперстной кишки. Кроме того, показано лечение панкреатином, который вводится через зонд в двенадцатиперстную кишку или через отверстие энтеростомы. Полезны также клизмы с экстрактами панкреатина.

Прогноз при мекониальном илеусе новорожденных серьезный.

Муковисцидоз грудных детей. В 95% болезнь начинается в грудном возрасте. У большинства больных имеются нарушение общего состояния, недостаточность ферментативной деятельности поджелудочной железы и поражение органов дыхания. Чаще всего у больных наблюдается гипотрофия и расстройство пищеварения. Гипотрофия может развиваться уже в первые месяцы жизни; характерно, что гипотрофия при этом развивается, несмотря на хороший аппетит ребенка. Рост обычно бывает нормальным, зато вес резко снижен. Лихорадка появляется с первыми признаками респираторной инфекции. Температура колеблется между 37 и 38°, иногда и выше. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются рвоты и че-

редование поносов и запоров. Испражнения становятся частыми, объемными и обильными. Они имеют светлую окраску, иногда обесцвечены, клейкие, блестящие, содержат много нейтрального жира, зловонные. Такие испражнения могут появляться с первых дней жизни, либо появление их может совпадать с переходом ребенка от естественного вскармливания на смешанное или наблюдаться после введения углеводного прикорма. Инфекция верхних дыхательных путей поражает детей, больных муковисцидозом, особенно часто: появляется сухой, спазматический, приступообразный кашель, похожий на коклюшный. Он может длиться много недель и сопровождаться влажными хрипами. Эти явления проходят через несколько дней от применения антибиотиков, но вскоре начинается рецидив. Затем появляется одышка; сначала небольшая, усиливающаяся при движениях или во время еды; одышка прогрессирует по мере ухудшения процесса в дыхательных путях. Повторные бронхиты приводят в дальнейшем к тяжелой бронхопневмонии, от которой больной может погибнуть. В других случаях течение принимает циклический характер; бронхопневмония осложняется закупоркой отдельных бронхов с образованием ателектазов. Вязкая слизистая или гнойная мокрота отходит с трудом. Постоянная одышка, субфебрильная температура, падение весовой кривой и дисфункция желудочно-кишечного тракта приводят больного к тяжелой дистрофии, которая еще больше ухудшает его состояние.

При объективном обследовании обращает на себя внимание гипотрофия больного, сухая, морщинистая землисто-серого цвета кожа. Отмечается повышенная потливость, цианоз лица, одышка и частый мучительный кашель. Грудная клетка расширена, подвижность ее значительно уменьшена. Участки тимпанита чередуются с зонами укорочения перкуторного тона. Хрипы звучные, влажные, рассеяны в обоих легких; в некоторых местах прослушиваются мелкопузырчатые звонкие хрипы. Живот большой с пупочной грыжей. Печень иногда увеличена вследствие острой респираторной инфекции, а затем она может стать нормальной. Если же имеется постоянное увеличение печени, то это объясняется хроническим течением пневмонии

и декомпенсацией сердечной деятельности (сог rip-
topale). Пальцы имеют вид барабанных палочек. На
рентгенограммах грудной клетки видно, что межре-
берные промежутки расширены и купол диафрагмы
уплощен. Кроме того, имеется затемнение вокруг кор-
ней легких и периваскулярная и перибронхиальная
инфильтрация. Ателектазы могут быть сегментарными
или более массивными. Эмфизема большей частью
генерализованная. Течение заболевания в основном
зависит от вовлечения в процесс бронхо-легочной си-
стемы. Каждое новое инфицирование дыхательных
путей может повести к тяжелой бронхопневмонии.
Диссеминированная пневмония, массивный ателектаз,
эмфизема средостения, пневмоторакс, пиопневмото-
ракс и острая сердечная недостаточность могут при-
вести больного к смерти вследствие асфиксии, гипок-
сии и ацидоза. Иногда, однако, больной обладает
большей сопротивляемостью к респираторной инфек-
ции, тогда течение болезни принимает хронический
характер с явлениями деструкции и расширения брон-
хов. Нередко развивается хроническая сердечная не-
достаточность. В 70% случаев длительность заболева-
ния не превышает 1 года. Больные муковисцидозом
особенно чувствительны к внешнему избыточному
теплу; у них появляются рвоты, высокая температура,
явления дегидратации и сердечно-сосудистый коллапс.

Наличие повышенного уровня электролитов в поте
подтверждает диагноз муковисцидоза.

Следует отметить, что в дальнейшем вследствие
недостаточности поджелудочной железы у больных
может развиваться токсикоз. Гиповитаминоз А ведет
к ксерофтальмии, гипопротромбинемия — к геморра-
гиям, а гипопроteinемия — к отекам.

У части больных (около $\frac{1}{3}$) болезнь начинается
с изолированных симптомов. Обычно первые наруше-
ния возникают со стороны желудочно-кишечного
тракта. Признаки поражения дыхательной системы
появляются вторично и позже через 2 недели — 1 год
после пищеварительных нарушений. Значительно ре-
же заболевание начинается с респираторных симпто-
мов. В настоящее время, благодаря характерным из-
менениям электролитов в поте, мы имеем возмож-
ность диагностировать медленно протекающие формы

с изолированным поражением дыхательных путей или с поражением только пищеварительной системы.

Муковисцидоз иногда может начаться в более позднем возрасте и тогда он развивается медленнее. У детей в возрасте от одного до 15 лет можно обнаружить кишечную форму заболевания. Изредка при кишечных формах могут возникать грозные осложнения в виде частичной или полной закупорки кишечного просвета, требующие неотложной оперативной помощи. В 2% случаев муковисцидоза отмечается цирроз печени. Некоторые авторы (Sant — Agnese) считают, что у $\frac{1}{3}$ всех больных циррозом печени причина развития этого осложнения связана с муковисцидозом. Циррозы печени при кистозной фиброзе протекают иногда с симптомами портальной гипертензии. Спленомегалия, асцит, коллатеральное венозное кровообращение и кишечное кровотечение характерны для таких циррозов печени и могут потребовать хирургического вмешательства.

Лабораторные исследования испражнений обнаруживают стеаторрею с преобладанием нейтрального жира. Трипсин в дуоденальном содержимом отсутствует, а само содержимое имеет повышенную вязкость. Уровень амилазы и количество витамина А в крови обычно понижены. Количество альбуминов снижено, а количество α_2 -глобулинов увеличено. В поте количество хлора колеблется от 60 до 160 мэкв/л, а у здоровых в среднем 32 мэкв/л (от 4 до 80), количество натрия у больных составляет 80—190 мэкв/л, а у здоровых 10—120 мэкв/л (в среднем концентрация хлора выше 100 мэкв/л в поте характерна для больных муковисцидозом). Повышение электролитов в поте больных встречается в 95,5% (Lamy с соавт.). При других желудочно-кишечных и респираторных заболеваниях повышения электролитов в поту не бывает.

Применяется также определение активности трипсина в испражнениях с рентгеновской пленкой (проба Швахмана). Для определения активности панкреатической липазы пользуются нагрузкой липоидом, при которой обнаруживается резкое снижение выведения йода с мочой у больных. Дифференциальный диагноз может потребоваться при меконииальном илеусе. Здесь следует исключить врожденные анома-

лии желудочно-кишечного тракта. Для выявления муковисцидозного характера илеуса у новорожденного следует определить электролиты пота у родителей и провести пробу преципитации мекония с 20% трихлоруксусной кислотой.

Установление диагноза в грудном возрасте может оказаться трудным, так как определение электролитов пота у детей раннего возраста не дает надежных результатов, а клиническая картина может быть весьма сходна с целиакией, галактоземией и др. Полезным для диагностики может быть определение электролитов пота у ближайших родственников. При выраженных респираторных явлениях следует исключить хронические пневмонии другой этиологии, врожденные аномалии легких, пороки сердца, коклюш, инородные тела дыхательных путей, гемосидероз и агаммаглобулинемию. Длительность течения респираторного заболевания и склонность к рецидивам очень характерны для больных кистофиброзом. В отличие от целиакии при кистофиброзе отсутствуют психические нарушения у больных. Микроскопически железа полнокровна, дольчатая и зернистая, на ощупь — плотной консистенции. Гистологически имеются поражения слизистой и ацинусов в виде псевдокистозного расширения и последующей атрофии; расширены также выводные протоки и отчетливо виден фиброз железистой ткани. Первично поражение локализуется в ацинусах, а железистые поражения развиваются вторично, вследствие механической закупорки ацинусов и выводных протоков густой, вязкой слизью. Патологоанатомическое исследование позволяет исключить врожденный кистоз и недоразвитие поджелудочной железы и подтверждает муковисцидозный патогенез заболевания. Со стороны пищеварительного тракта часто можно отметить гиперсекрецию слизистых желез и эозинофильные скопления. Патологические изменения часто можно обнаружить в пищеводе, кишечнике и желчном пузыре. В слюнных железах также наблюдаются нарушения слизистой и расширение выводных протоков, но без фиброзных изменений.

В печени иногда развивается гиперплазия и закупорка желчных ходов с последующим билиарным

циррозом печени, а в дальнейшем участки склероза располагаются портально и перипортально. При портальной гипертензии увеличивается и селезенка. Со стороны дыхательных путей определяется увеличение лимфоузлов средостения. Эмфизематозные участки легких чередуются с ателектатическими участками. В легких определяются, кроме того, уплотнения и абсцедирование. Гистологически имеется ретикулярная гиперплазия, а иногда и склеротические изменения медиастинальных узлов. В трахеобронхиальном дереве определяется первичная гиперплазия слизистых желез, десквамация эпителия и полиинкулеарная инфильтрация. Вследствие вовлечения в патологический процесс мышечной и эластической ткани бронхи расширяются, образуя иногда бронхоэктазы. В паренхиме легких вследствие частичной и полной закупорки бронхов образуются эмфизема и ателектазы; воспалительные изменения сопровождаются отеком, геморрагическим альвеолитом, а иногда множественными абсцессами. Часто обнаруживаются патологические изменения слизистых оболочек языка, уретры, шейки матки.

Лечение. Пища больных должна быть высококалорийной, богата белками (4,0 на 1 кг веса и выше) и углеводами и с ограничением жиров. При искусственном вскармливании грудных детей общий калораж должен быть на 50% больше, чем на естественном вскармливании. В питание вводится пища, богатая белком и углеводами (гидролизаты казеина, бананы, концентрированные смеси, мед). Для нормализации стула полезны тертая морковь и яблочное пюре. На женском молоке больные муковисцидозом развиваются более удовлетворительно, чем при искусственном вскармливании. У старших детей назначается вначале более строгий пищевой режим, который затем расширяется в зависимости от толерантности больного к пище. К пище добавляется 2,0 соли в день; в жаркие дни количество соли должно увеличиваться. Вследствие плохого всасывания жирорастворимых витаминов рекомендуется вводить их в виде спиртовых или водных растворов. Кроме того, полезно назначать препараты поджелудочной железы в больших дозах.

Для лечения респираторной инфекции применяют-

ся антибиотики широкого спектра действия. Лечение должно быть достаточно длительным до улучшения состояния больного. Кроме того, полезно вводить антибиотики и в аэрозолях; применяются также отхаркивающие микстуры, йодистый калий, постуральный дренаж и дыхательная гимнастика. При больших ателектазах показано отсасывание слизи из бронхов. В. А. Таболин и другие авторы рекомендуют ингаляции препаратов *N*-ацетилцистемна (мукомист, муколсолвин, флюимучил) 2—5 раз в день. При легочном сердце назначают препараты дигиталиса и мочегонные средства. При гипопротенемиях — трансфузии плазмы.

Прогноз кистозно-фиброзного поражения поджелудочной железы при тяжелых формах, осложненных легочным воспалением, неблагоприятный. Около половины больных погибает в грудном возрасте. При более легких формах путем систематического лечения удается достичь удовлетворительного физического развития детей и сохранить жизнь больных до 14—15 лет.

Для иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Больной М. Л., 3½ мес., поступил в детскую клиническую больницу Смольнинского района Ленинграда 18/X 1970 г. по поводу бронхопневмонии, гипотрофии II степени и рахита. Болен 1 месяц. Жалобы на плохую прибавку веса с рождения, на частый мучительный кашель и сильную потливость. При осмотре общее состояние довольно тяжелое. Активен, иногда даже улыбается. Кожа серо-бледная, резкое исхудание. Сильно истончен подкожно-жировой слой на туловище и конечностях. Выражены теменные бугры. Большой родничок 3 × 3 см; края плотные. Облысение затылка. Реберные четки пальпируются. На голове — гнейс. Тургор тканей дряблый. Зев чист. Язык географический. Расширение венозной сети на груди и животе. Небольшой пероральный цианоз, усиливающийся при кашле. Лимфатический периферический аппарат в пределах нормы. Границы сердца нормальные. Тоны отчетливы. Пульс 144, дыханий 80 в 1 мин. При дыхании — втяжение межреберий. Перкуторно над легкими определяется коробочный оттенок и слева под лопаткой укорочение перкуторного тона. Аускультативно у левой лопатки и в подмышечной области много мелкобузырчатых влажных хрипов. Аппетит понижен. Живот вздут, мягкий, безболезненный. Печень прощупывается на 1½ см ниже реберной дуги. Край селезенки у реберной дуги. Мочится редко. Стул желтый, слизистый, пенистый, вошочий.

В течение болезни бронхопневмония давала многочисленные обострения. Кашель был коклюшеподобный, битональный, мучи-

тельный. При отсасывании была получена густая вязкая слизисто-гнойная мокрота. Дыхательная недостаточность II—III степени. Антропометрические данные от 24/X 1970 г.: рост 55 см, вес 3920 г, вес при рождении 2800 г.

Лабораторные исследования крови: эр. 3 900 000, Нб 65 ед., л. 14 250, э. 6, б. 1, п. 4, с. 28, лимф. 56, м. 5, РОЭ 4 мм/ч. Посев крови стерилен. К сыворотки — 18,8 мг%, Са 11,6 мг%. Хлориды сыворотки — 273,3 мг%, NaCl — 450,4 мг%, холестерин — 130 мг%, сахар натощак — 83 мг%. Альбумины 53,5%, глобулины: α_1 — 7, α_2 — 20,5, β — 10, γ — 9. NaCl пота 70 мг% (норма до 50 мг%). В копрограмме — много нейтрального жира. Исследование мочи: белка слабые следы, лейкоциты 6—10 в поле зрения, эритроциты — единичные, неизменные, гиалиновые цилиндры — 0—1 в поле зрения. Лабораторные исследования выявили повышение NaCl пота, увеличение нейтрального жира в испражнениях; отмечалась отрицательная проба Швахмана, гипогаммаглобулинемия, гипохолестеринемия.

На рентгенограммах органов грудной клетки определяются на фоне интерстициальных пневмонических изменений местами мелкоочаговые тени. Тень корней легких усилена, фиброзно уплотнена. Выражена эмфизема легких. Сердце и подвижность диафрагмы в пределах нормы. Температура большей частью субфебрильная.

Лечение: антибиотики, преднизолон, панкреатин, этазол, аэрозоли содой, панкреатином, ДНК. Трансфузии крови, физиотерапия — УВЧ, электрофорез йодистым калием, дионином, димедролом, γ -глобулин, комплекс витаминов А, С, В₁, В₆, D. Массаж, гимнастика, постуральный дренаж и симптоматические средства дали улучшение — исчезли катаральные явления в легких, появился аппетит; в весе мальчик прибавил за 2½ месяца 1 кг, но оставалась небольшая одышка. Выписан 31/XII 1970 г. для амбулаторного лечения. В дальнейшем лечился два месяца в больнице в шестимесячном и 16 дней в восьмимесячном возрасте по поводу обострения хронической пневмонии.

Клинический диагноз: муковисцидоз, легочно-кишечная форма, хроническая пневмония II стадии, гипотрофия II, эксудативный диатез.

Глава IV

РЕДКИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПСЕВДОГЕМОФИЛИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НЕДОСТАТКА ФИБРИНОГЕНА

(гипофибриногенемия)

Геморрагическое заболевание вследствие врожденного отсутствия в крови фибриногена встречается очень редко. В мировой литературе описано только

несколько десятков больных афибриногенемией. Это заболевание характеризуется кровотечением из слизистых оболочек, подкожными кровоизлияниями и полным несвертыванием крови. Столь же редко наблюдаются геморрагические явления у детей, возникающие вследствие врожденного снижения уровня фибриногена; это так называемые врожденные гипофибриногенемии.

Раньше чем перейти к клинической картине гипофибриногенемии следует остановиться на некоторых новых данных, полученных при изучении III фазы свертывания крови. Переход фибриногена в фибрин оказался более сложным, чем предполагали раньше, и происходит в 3 этапа: 1) при протеолитическом воздействии тромбина на фибриноген от него отщепляются 2 фибрин-пептида А и В. Из оставшихся двух гемимолекул фибриногена образуется мономер-фибрина; 2) далее происходит агрегация мономеров фибрина и их полимеризация, в результате чего образуется растворимый полимер; 3) на последнем этапе растворимый полимер переходит в нерастворимый фибрин. Стабилизация фибрина происходит под влиянием фибринстабилизирующего фактора (фибриназы). Активация фибриназы происходит при воздействии тромбина в присутствии ионизированного кальция. Фибриназа представляет собою белок, в активный центр которого входят сульфгидрильные группы (SH); поэтому все вещества, блокирующие эти группы, инактивируют фибриназу. В плазме и тромбоцитах фибриназа находится в неактивном состоянии. В присутствии фибринстабилизирующего фактора кровяной сгусток становится плотным.

Протеолитическое действие тромбина на фибриноген тормозится антитромбинами I, II и IV, а полимеризация мономер-фибрина тормозится декстраном, антитромбином V и VI. Кроме того, имеются искусственные ингибиторы ФСФ, например монойодацетат и другие.

При значительном снижении фибриногена в крови или ненормальном повышении активности антитромбинов тромбинное время в плазме крови больного удлиняется.

При псевдогемофилии вследствие недостатка фибриногена геморрагические явления возникают у больных при снижении концентрации фибриногена в крови примерно до 100 мг%. Причиной выраженной гипофибриногенемии может быть недостаточный синтез в печеночных клетках или повышенная деструкция фибриногена в организме. При врожденной форме гипофибриногенемии имеется нарушение синтеза фибриногена. Доказательством служит нормальная продолжительность жизни перелитого больным фибриногена (Lagüe и соавт.). Для остановки кровотечения при гипофибриногенемии следует довести концентрацию фибриногена до уровня выше 100 мг%. При афибриногенемии с целью гемостаза требуется вливание 4,0 фибриногена. В тех случаях, когда при этом кровотечение не останавливается, нужно помнить, что у больных могут образоваться антифибриногенные антитела, которые препятствуют нормализации уровня фибриногена в крови (Brönnann).

Наследственность при гипофибриногенемии носит доминантный характер и не связана с полом. В анамнезе больных иногда отмечаются родственные браки. Первые проявления кровоточивости могут наблюдаться не сразу после рождения, а в более позднем возрасте. Нередко кровотечения появляются после хирургических операций.

Больные с врожденной фибриногенопенией по клинической картине и лабораторным данным сходны с таковыми при афибриногении. Однако симптомы болезни при гипофибриногенемии выражены в меньшей степени. Большая часть геморрагических явлений бывает после травм, но иногда они возникают спонтанно. На коже часто бывают синяки и кровоподтеки. Петехий не бывает. Часты кровотечения из носа и десен, в особенности после экстракции зубов. Кровяные рвоты наблюдаются после носовых кровотечений. В отличие от гемофилии гемартрозов не бывает. Количество тромбоцитов нормально, иногда понижено. Количество протромбина, акцелерина, конвертина, VIII, IX и XI факторов свертывания крови нормально.

Лечение сводится к заместительной терапии донорской кровью, по возможности свежей. Опыт показывает, что кровотечение удается остановить, когда

уровень фибриногена у реципиента достигает 100 мг% и выше. Рекомендуются повторные внутривенные вливания крови для создания некоторого запаса фибриногена, так как в отношении образования фибриногена трансфузии крови обычно не обладают стимулирующим действием. Фибриноген после трансфузии держится в крови недели две и затем исчезает. Кроме трансфузий крови, можно вводить внутривенно очищенный фибриноген в теплом физиологическом растворе в соотношении 3,0 : 200,0. Полезно также лечение хлористым кальцием, витаминами С и Р.

При повышенной фибринолитической активности рекомендуется вводить кровь струйным способом. Кроме того, назначается эпсилониаминокапроновая кислота внутривенно и внутрь по 5,0 на прием. При антифибриногенных антителах полезны гормональные препараты — преднизолон из расчета 1,5—2 мг на 1 кг веса больного.

Присоединение инфекционных заболеваний у больных с гипофибриногемией требует энергичного лечения, так как у них может быть снижен иммунитет. При этом желательно назначение антибиотиков внутрь, а не парентерально.

Прогноз при гипофибриногемии благоприятный.

В заключение приводим собственное наблюдение.

Больной Ю. Р. наблюдался нами в течение 11 лет с 6-летнего возраста. На протяжении этого времени мальчик часто страдал носовыми кровотечениями. Количество фибриногена колеблется у него от 50 мг% до 125 мг%. Последнее кровотечение из носа и снижение фибриногена отмечалось в 1970 г. после гриппа; кроме гипофибриногемии, в коагулограмме других отклонений от нормы не обнаружено. ЛОР-органы и внутренние органы без особенностей. Таким образом, у нашего больного был установлен диагноз псевдогемофилии вследствие недостатка фибриногена (врожденная форма). Лечение симптоматическое. Прогноз удовлетворительный.

СИНДРОМ ОЛДРИЧА

(синдром Олдрича — Вискотта)

В 1954 г. Aldrich с соавт. описал синдром, при котором у детей раннего возраста имеется тромбоцитопеническая пурпура, экзема, гнойный отит и кровавый понос. Вслед за этим последовали другие сообщения (Roberts, Smith, Schaar), подтвердившие существова-

И
Д
Е
Е
Д
К
У

Н
31

10

ние синдрома Олдрича как отдельной нозологической единицы.

Генетическая передача рецессивная, связанная полом. В родословной одной голландской семьи, описанной Aldrich, Steinberg и Cambell, из 40 обследованных родственников в трех поколениях 16 человек болели синдромом Олдрича и умерли в течение первых трех лет жизни. Болеют только мальчики.

Клиническая картина. Наряду с характерными симптомами у больных отмечается повышенная склонность к ряду инфекций — пневмониям, септикопиемиям, респираторным поражениям дыхательных путей и др. Эти вторичные инфекции у больных протекают тяжело и нередко дают рецидивы.

У некоторых больных уже в первые дни отмечается повышенная кровоточивость, например, в виде наружного кровотечения (после циркумцизии) или в виде петехий. Экзема склонна к значительному распространению (лицо, туловище, конечности). Нередко отмечается вторичное инфицирование в виде пиодермий других гнойных осложнений. Несмотря на наличие тромбоцитопении в периферической крови, число мегакариоцитов в костном мозгу оказывается нормальным. Антитромбоцитарные антитела в крови также не обнаруживаются.

Вследствие повышенной склонности к инфекционным заболеваниям было высказано предположение, что у больных с синдромом Олдрича имеется аномалия иммунитета. И действительно, Krivit и Good обнаружили отсутствие у больных детей изоагглютининов в крови. Однако введение специфических антигенов больным не выявило у них каких-либо отклонений в иммунологических реакциях.

При лабораторных исследованиях крови наряду с тромбоцитопенией нередко находят эозинофилию и нейтрофильный лейкоцитоз. В крови отсутствуют иммуноглобулин М. Течение хроническое с частыми обострениями. Эффективное лечение отсутствует.

Спленэктомия не улучшает тромбоцитопению.

Прогноз неблагоприятный. Смертельный исход обычно наступает в раннем возрасте до 5 лет жизни от вторичной инфекции или от кровоизлияния в жизненно важные органы.

В отечественной литературе до сих пор не был описан синдром Олдрича, поэтому заслуживает внимания больной, которого мы наблюдали.

Больной К. Х., 2 мес., поступил в ЛПМИ 24 февраля 1972 г. по поводу кишечного кровотечения.

Из анамнеза известно, что ребенок родился у пожилых родителей. Беременность протекала во II половине с нефропатией, на 33-й неделе было маточное кровотечение. Мальчик родился с асфиксией с тугим обвитием пуповины, приложен к груди на 3-е сутки, сосал вяло, плохо прибавлял в весе. С первых дней жизни — афтозный стоматит. Стул жидкий с примесью крови и слизи. Из семейного анамнеза выяснилось, что у замужней сестры нашего больного умерло 2 сына в девятимесячном возрасте. Непосредственной причиной смерти этих детей явились сепсис и пневмония. На протяжении болезни у больных отмечались явления геморрагического диатеза, тромбоцитопении, экземы и гнойного среднего отита.

При осмотре мальчика в клинике общее состояние тяжелое. На коже груди единичные петехии. На слизистой полости рта афтозный стоматит. Границы сердца в норме, тоны приглушены. Число пульса 132 в 1 мин среднего наполнения. Число дыханий 36 в 1 мин. В легких перкуторно легочный звук, дыхание пуэрильное, хрипов нет. Живот несколько вздут, прощупываются края печени селезенки у реберной дуги. Стул с прожилками крови.

В крови обнаружена гипохромная анемия (эр. — 3 300 000, Гб 55 ед.), тромбоцитопения (от 40 000 — 60 000 в 1 мм³ до единичных в препарате), эозинофилия до 8—9% и нейтрофильный лейкоцитоз, РОЭ — 25—32 мм в 1 ч. Ретракция кровяного сгустка 0%, сгусток рыхлый, в остальном коагулограмма без особенностей. Тромбагглютинов в крови не обнаружено. В крови отмечалось увеличение γ -глобулинов до 32% и снижение IgM до 0,1 мг%. Проведенная ректороманоскопия не обнаружила отклонений от нормы.

Вначале в клинике заподозрен был сепсис, но наличие стойкой тромбоцитопении и семейного анамнеза позволило предположить, что у больного имеется синдром Олдрича. В дальнейшем течении болезни у мальчика отмечалось носовое кровотечение и кровоизлияние в склеру левого глаза.

Лечение антибиотиками, трансфузиями крови и плазмы, антистафилококковым гамма-глобулином, димедролом, преднизолоном, аминокaproновой кислотой, хлорофиллином, рутинном и симптоматическими средствами оказалось не эффективным, и по просьбе родителей был выписан для дальнейшего лечения по месту жительства в г. Таллин.

РОЖДЕННЫЕ ГИПОПЛАСТИЧЕСКИЕ МЕГАКАРИОЦИТАРНЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Геморрагические тромбоцитопенические пурпуры делятся на мегакариоцитарные и амегакариоцитарные. Последние могут быть приобретенными или вро-

жденными. Наиболее редко встречается врожденная гипопластическая форма амегакариоцитарной пурпуры. Эта форма тромбоцитопении относительно часто сочетается с другими врожденными уродствами. Одно из первых описаний этого заболевания принадлежит Greenwald и Sherman. У больных с гипопластической амегакариоцитарной тромбоцитопенией наблюдаются нередко костные аномалии. Заслуживает внимания, что гипопластическая тромбоцитопения иногда сочетается с врожденным отсутствием лучевой кости. Это объясняется тем, что внутриутробное развитие мегакариоцитарного аппарата и лучевой кости происходит в одно и то же время (6—8 недель). Врожденные амегакариоцитарные гипопластические тромбоцитопении встречаются реже, чем врожденные гипопластические анемии, при которых имеется поражение миелоидных, эритроидных и мегакариоцитарных элементов костного мозга. В клинической картине гипопластических тромбоцитопений повышенная кровоточивость может проявляться сразу после рождения или несколько позже, в раннем грудном возрасте. Если кровотечения при гипопластической тромбоцитопении появляются вскоре после рождения, у больных может развиваться лейкомоидная реакция (Emery с соавт.).

В литературе имеются описания амегакариоцитоза с костными деформациями у детей из двойни, что свидетельствует о генетической природе этого редкого заболевания.

Гормональное лечение (АКТГ, преднизолон) обычно эффекта не дает. При полном отсутствии мегакариоцитов в костном мозгу спленэктомия противопоказана, при значительном снижении мегакариоцитов эта операция дает лишь временный гемостатический эффект. Прогноз неблагоприятный, большинство больных погибает в первые недели или месяцы жизни, несмотря на интенсивную терапию (трансфузии крови, гормональное лечение, спленэктомия). По данным Stefanini и Dameshek, продолжительность жизни детей с врожденной амегакариоцитарной тромбоцитопенией и костными деформациями не превышает 3—4 лет. От врожденной гипопластической тромбоцитопении следует отличать преходящую гипоплазию

костного мозга с геморрагическими явлениями у недоношенных детей, которая имеет обратимый характер и прогностически — благоприятна.

Для иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Больная Е. Н. поступила в 17-ю детскую больницу Ленинграда в возрасте 14 дней. Из анамнеза известно, что она от первой беременности молодых здоровых родителей. Наследственность не отягощена. Мать, 18 лет, во время беременности ничем не болела, лекарств не принимала. Роды в срок. Девочка родилась в синей асфиксии с весом 3150 г и ростом 50 см. При рождении обнаружено уродство верхних конечностей: отсутствие лучевых костей, укорочение локтевых костей и косорукость (рис. 7). Направлена в больницу в связи с ухудшением общего состояния, плохой прибавкой веса, частыми срыгиваниями, одышкой и пероральным цианозом. В стационаре диагностированы: врожденное уродство верхних конечностей, двусторонняя мелкоочаговая бронхопневмония, пилороспазм и гипотрофия II степени. В исследовании крови обнаружен лейкоцитоз — 19 800 с нейтрофилезом — 56% (3/III 1971 г.). На рентгенограмме грудной клетки двусторонняя мелкоочаговая пневмония. На рентгенограммах предплечий определяется отсутствие лучевых костей и косорукость. Неоднократные исследования тромбоцитов в 1971 г. давали тромбоцитопению — от единичных в препарате до 30 000 в 1 мм^3 . Нейтрофильный лейкоцитоз все время пребывания в стационаре держался от 19 800 до 50 800, РОЭ от 2 до 40 мм в 1 ч. Посев крови стерил. Время свертывания крови 8, по Мас-Магро. Длительность кровотечения 3'. Ретракция кровяного

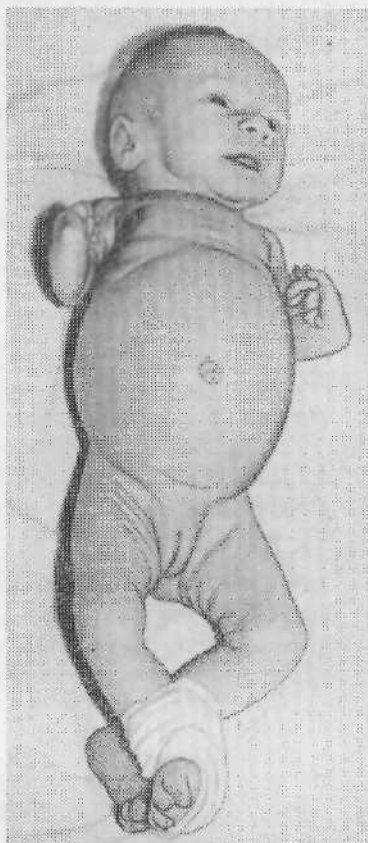


Рис. 7. Девочка Е. Н. с амегакардиотарной тромбоцитопенией и уродством верхних конечностей.

сгустка плохо выражена. Эндотелиальные пробы отрицательны. В миелограмме мегакариocyты единичные в препарате, недейательные, в остальном картина костного мозга в пределах возрастной нормы. На основании миелограммы и упорной тромбоцитопении в клинике установлен диагноз врожденного амегакариocyтоза в сочетании с врожденными костными деформациями. Геморрагические явления у больной проявились в кровотечениях из желудочно-кишечного тракта. За время пребывания в больнице развилась анемия — количество эритроцитов снизилось до 3 100 000 и гемоглобин до 53 ед. Ретикулоцитоз 5,1%. Общее состояние девочки прогрессивно ухудшалось. Лечение трансфузиями крови, преднизолоном, антибиотиками, ϵ -аминокапроновой кислотой и симптоматическими средствами оказалось не эффективным и больная скончалась в возрасте 3 $\frac{1}{2}$ месяцев. Секционный диагноз: врожденная амегакариocyтарная тромбоцитопения в сочетании с пороком развития обеих верхних конечностей (отсутствие лучевых костей, укорочение локтевых, двусторонняя косорукость). Крупноточечные кровоизлияния в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Двусторонняя бронхопневмония. Истощение.

Глава V

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (болезнь Kostmann)

Заболевание очень редкое, описано впервые в 1956 г. в Швеции (Kostmann). При болезни Kostmann у больных наблюдается значительное снижение или отсутствие зрелых нейтрофилов в крови и костном мозгу. Гранулопоэз снижен; созревание задерживается на промиелоцитарной — миелоцитарной стадии, но иногда оно останавливается на миелоцитарной — метамиелоцитарной стадии. В крови отмечается некоторая эозинофилия и моноцитоз. Эритропоэз и тромбоцитопоэз нормальны. Обычно имеется гипергаммаглобулинемия. Эти больные очень склонны к интеркуррентным инфекциям. Вследствие блока в созревании нейтрофилов воспалительная реакция сопровождается относительным лимфоцитозом, увеличением плазматических клеток и гистиоцитов. Характер-

ным диагностическим тестом является отсутствие нейтрофильной реакции в первые часы после внутривенного введения тифозно-паратифозной вакцины в область предплечья. На гистологических препаратах в местах воспаления нейтрофилы отсутствуют, а моноциты приобретают повышенную фагоцитарную активность. Если к культуре костного мозга добавить сыворотку больного ребенка, созревания миелоцитов не происходит, в то время как добавление сыворотки здорового человека улучшает этот процесс. Такое же действие на созревание оказывают цистин и витамин В₆. Предполагается, что у больных имеется врожденный дефект утилизации аминокислот, содержащих серу, и что в миелобластах снижены сульфгидрильные группы.

Патогенез. По предположению Г. А. Алексеева, патогенез нейтропении при болезни Костман связан с дефицитом неизвестного фермента, ответственного за нормальную дифференциацию нейтрофилов, а моноцитоз является «проявлением компенсаторной гиперплазии элементов ретикулогистиоцитарной системы. Наследственность аутосомная, рецессивная».

Клиническая картина во многом обусловлена наслоением вторичной инфекции, часто рецидивирующей вследствие понижения иммунитета. Часть больных, хорошо поддающаяся действию антибиотиков, может достигать юношеского возраста (Kostmann). В течение болезни преобладают явления выраженного кожного сепсиса. Первые проявления инфицирования кожи и подкожной клетчатки (псевдофурункулез, абсцессы, флегмоны и др.) развиваются в раннем грудном возрасте и сопровождаются повышением температуры. Часто наблюдаются стоматиты, альвеолярная пиоррея, мезотимпаниты и мастоидиты. Нередко острые респираторные заболевания, рецидивируя, приводят к хронической пневмонии. Иногда наблюдаются и гнойные осложнения пневмонии (абсцесс легкого). Сердечно-сосудистая система, органы брюшной полости и периферический лимфатический аппарат обычно в пределах возрастной нормы. В периферической крови имеется разное количество лейкоцитов, отсутствуют или значительно снижены гранулоциты. Часто отмечается моноцитоз. Тромбоцитарный аппарат в норме.

В миелограмме характерен обрыв созревания нейтрофильного ряда на стадии миелоцитов или промиелоцитов. При дифференциальной диагностике следует исключить 1) бессимптомную семейную нейтропению, 2) проходящую врожденную нейтропению грудных детей изоиммунного характера и 3) периодическую циклическую гранулоцитопению.

Лечение сводится к борьбе с вторичной инфекцией. Назначаются антибиотики направленного действия против патогенных микробов, вызвавших инфекционный процесс. Полезны витамины С, В₁, В₂ и В₆.

В остальном проводится симптоматическое лечение, так как в настоящее время нам не известны средства, стимулирующие созревание клеток нейтрофильного ряда.

Для иллюстрации течения болезни Костман приводим собственные наблюдения.

Больной В. Г., 7 лет, поступил в госпитальную клинику ЛПМИ 21/1 1970 г. по поводу обострения хронической пневмонии. Ребенок от второй беременности, родился в срок с весом 3000 г. Родители молодые, здоровые. Отец злоупотребляет алкоголем. В анамнезе больного поражают частые заболевания, начавшиеся с периода новорожденности. В возрасте 2—3 недель он перенес фурункулез, в 26 дней — бронхопневмонию, в 2 мес. — пиодермию, в 8 мес. — бронхопневмонию (подозревался сепсис), в 11—12 мес. — паратиф Бреслау, колиэнтерит 0—26 и обострение хронической пневмонии. В результате этих заболеваний развилась гипотрофия III степени. В 1 год 2 мес. снова наступило обострение хронической пневмонии. В 1 год 4 мес. до 1½ лет — стоматит, гипотрофия и анемия. В 3 года кератоконъюнктивит. В 3 года 9 мес. — 4 года диагностирован агранулоцитоз, анемия, хроническая пневмония, дистрофия, помутнение роговицы правого глаза и левосторонний средний отит. В 4½ года — 5 лет обострение хронической пневмонии и отсталость физического развития. Умеренная компенсированная гидроцефалия, выраженная алопеция, неправильный рост ресниц (трихиаз), отсутствие бровей. Помутнение роговицы правого глаза, обострение хронической пневмонии, тяжелый язвенный стоматит и стрептодермия. В крови — лейкопения, резкая нейтропения до 7% и моноцитоз до 52%. В костном мозгу много миелоцитов и метамиелоцитов и мало зрелых нейтрофилов.

На основании всех этих данных у больного установлена в 1967 г. болезнь Костман¹. В 5 лет и 2 мес. у больного диагностирован острый колит. В 5½ лет (в 1968 г.) снова лечился в госпитальной клинике ЛПМИ по поводу обострения хронической

¹ Этот больной описан М. Г. Млодик и В. Т. Фурсовой в журн. «Вопр. охр. мат. и детства», 1969, 9.

пневмонии, стоматита, альвеолярной пиорреи и значительной дистрофии. 12/VIII 1968 г. у больного обнаружен перфоративный гангренозный аппендицит и ограниченный перитонит. Оперирован. Рана длительно не заживала. Выписан домой 7/X 1968 г.

Последнее поступление Валерия Г. в госпитальную клинику было связано с ухудшением общего состояния, болями в ушах и частым кашлем; у мальчика обнаружены двусторонняя хроническая пневмония в стадии обострения, двусторонний средний отит с понижением слуха, дистрофические изменения зубов с альвеолярной пиорреей и остеомиелитом нижней челюсти, а также флегмона в области левой ягодицы. В миелограмме обнаружено всего 2% сегментоядерных нейтрофилов и 74% промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов. В периферической крови зрелых нейтрофилов в периоды вне обострения вторичной инфекции — 6—8,5%, моноцитоз в крови достигал 24,5—31,5%. Гамма-глобулины увеличены до 24,5—30%. Лечение антибиотиками, трансфузиями крови, плазмы и симптоматическое. Выписан через 1½ месяца в сравнительно удовлетворительном состоянии без проявлений вторичной инфекции.

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ЦИКЛИЧЕСКАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

(периодическая болезнь)

Болезнь впервые была описана в 1948 г. Reiman и Bernardinis. При этом редком заболевании периодически наступает значительное снижение лейкоцитов вследствие исчезновения из периферической крови нейтрофилов. Агранулоцитарный период длится 7—10 дней и сопровождается высокой температурой, язвенным стоматитом, гингивитом и ангиной; кроме того, отмечаются боли в суставах, в животе, конъюнктивит, лимфаденит, спленомегалия и нередко пиодермия. При наступлении ремиссии больные чувствуют себя хорошо и жалоб не предъявляют.

Ремиссия обычно длится 2—3 недели, а затем снова наступает агранулоцитарный период. Резкое падение числа нейтрофилов в крови зависит от циклических изменений в костном мозгу. Гранулоциты и их предшественники могут исчезать из костного мозга еще до наступления нейтропении в циркулирующей крови; они снова появляются в костном мозгу раньше нормализации количества нейтрофилов в периферической крови. Однако чаще можно наблюдать другую картину изменений костного мозга, которые объясняются «дефектом созревания нейтрофилов». В кост-

ном мозгу в таких случаях увеличено количество молодых форм гранулоцитарного ряда и отсутствуют зрелые нейтрофилы. Во время приступа в крови отмечается повышенный распад серотонина и меняется количество ацетилхолина и гистамина. Е. М. Тареев считает, что этот синдром следует относить к аллергическим заболеваниям с аутоагрессивными явлениями. С этой точки зрения периодическая нейтропения близка к коллагенозам. Охлаждение, перегревание, погрешности в диете способствуют наступлению агранулоцитарного приступа.

Лечение кортикостероидами не предупреждает агранулоцитоза, но смягчает клиническое течение приступа, снижая температуру до субфебрильной. Показано лечение кортикостероидами, антибиотиками и симптоматическое.

Прогноз должен ставиться с осторожностью, так как длительное течение заболевания может осложниться амилоидозом внутренних органов. Приводим в заключение собственное наблюдение.

Больной Г. Ж., 5 лет, поступил в госпитальную клинику 4/1 1964 г. Приехал из Южного Сахалина. Родился от второй беременности с весом 3800 г и ростом 52 см. В двухнедельном возрасте перенес левосторонний гнойный мастит. В 2 мес. болел воспалением легких, в 7 мес. — энтероколитом. В грудном возрасте развивался нормально. Старший брат больного здоров. Настоящее заболевание началось с 1½ лет, протекает циклично, периодически возникают приступы (через каждые 14 дней), сопровождающиеся повышением температуры до 39—40° и ознобами, появляется афтозный стоматит и гингивит, увеличиваются подчелюстные лимфатические узлы, иногда увеличиваются также шейные и околоушные лимфоузлы, появляются боли в животе, увеличивается печень и, как правило, развивается гнойный мезотимпанит. В периферической крови в это время имеется выраженная лейкопения, полное отсутствие нейтрофилов, значительный моноцитоз и ускоренная РОЭ (табл. 1). Приступы длятся 3—5, изредка 7 дней. Наступают они регулярно, но тяжесть их различна: от легких до тяжелых. В послеприступный период все эти явления проходят, и состав крови нормализуется. Никаких жалоб в этот период больной не предъявляет и объективно никаких отклонений от нормы у него не обнаруживается.

В возрасте двух лет во время очередного приступа у мальчика развилась абсцедирующая пневмония с абсцессом в верхней доле левого легкого. Абсцесс опорожнился через левый бронх, и больной поправился. Через ½ года во время приступа образовался абсцесс подчелюстного лимфоузла слева. В три года после введения мальчику противостолбнячной сыворотки у него развился анафилактический шок. В возрасте четырех лет ле-

ТАБЛИЦА I

Анализы периферической крови больного Ж. Георгия

| Формула крови | Ремиссия 6/II 1964 г. | Рецидив 16/II | Ремиссия 25/II | Рецидив 7/III | Ремиссия 13/III | Рецидив 16/III |
|--------------------------------------|--------------------------|------------------|-------------------|------------------|--------------------|-------------------|
| Количество гемоглобина ед.-г % . . . | 74—12,3 | 55—9,1 | 59—9,8 | 65—10,8 | 70—11,6 | 72—12,0 |
| Число эритроцитов, тыс. . . | 4180 | 2850 | 3550 | 3480 | 4110 | 4220 |
| Число лейкоцитов | 6500 | 3500 | 6500 | 3500 | 7440 | 2800 |
| Всего нейтрофилов, % . . . | 26 | 1 | 59 | — | 71 | — |
| Палочкоядерных, % | 2 | — | 2 | — | 4 | — |
| Сегментоядерных % | 24 | 1 | 57 | — | 77 | — |
| Лимфоцитов % | 58 | 54 | 30 | 44 | 23 | 53 |
| Моноцитов % | 12 | 44 | 8 | 53 | 4 | 45 |
| Эозинофилов % | 3 | — | 3 | 1 | 1 | — |
| Базофилов % | — | 1 | — | 1 | 1 | — |
| Плазматических клеток % | 1 | — | — | 1 | — | — |
| РОЭ | 17 | 53 | 31 | 14 | 13 | 30 |

чился в госпитальной клинике ЛПМИ по поводу периодической болезни.

При обследовании в клинике в возрасте пяти лет в период ремиссии никаких существенных отклонений от нормы у мальчика не обнаружено. Физическое и психическое развитие соответствует возрасту. Общий белок сыворотки 7,9%, альбуминов 39,7%, глобулинов: α_1 — 7,4%, α_2 — 16,8%, β — 11,9%, γ — 24,2%. Коагулограмма в пределах нормы. Прямой и непрямой тест Кумбса отрицательны. Посевы крови отрицательные. Реакция Манту положительная. В миелограмме во время приступа было 5 миелоцитов, полностью отсутствовали метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы. В период ремиссии общее их число возросло до 78,5.

При дифференциальной диагностике были исключены сепсис, туляремия, листериоз, токсоплазмоз, бруцеллез, гистоплазмоз и цитомегалия. Установлен диагноз периодической болезни с циклической нейтропенией.

Лечение антибиотиками, преднизолоном по 1—2 мг на 1 кг веса в течение 1½ мес. и симптоматическое не смогло предупредить наступление очередных приступов периодической болезни, но течение их стало более легким.

В 13 лет мальчик снова был обследован в клинике. Характер периодических приступов и ремиссий остается тем же самым.

В крови циклическая лейкопения, нейтропения, моноцитоз и ускоренная РОЭ. Моча нормальная. Физическое и психическое развитие соответствует возрасту.

ВРОЖДЕННАЯ ГИПОПЛАСТИЧЕСКАЯ ЭРИТРОИДНАЯ АНЕМИЯ

(анемия Даймонда—Блекфана)

Эта анемия впервые описана в 1938 г. и относится к хроническим прогрессирующим анемиям, обусловленным патологическим нарушением эритропоэза, причем созревание клеток лейкоцитарного ряда и тромбоцитарного аппарата не нарушено. Костный мозг характеризуется полным или почти полным отсутствием клеток эритроидного ряда и нормальной пролиферацией гранулоцитов и мегакариоцитов. Вследствие патологической депрессии эритроидного ростка в костном мозгу у больных развивается прогрессирующая анемия, которая может привести больных к гибели.

Заболевание развивается в раннем возрасте и относится к врожденным.

Этиология неизвестна. Можно считать вероятным, что дефект эритропоэза связан с повреждением костного мозга в антенатальном периоде развития плода. Иногда гипопластическая эритроидная анемия сочетается с другими уродствами, например, гипоплазией и кистозом почек, костными аномалиями, карликовым ростом и др. Не исключена возможность, что внутриутробно развиваются антитела против эритроидных элементов, которые приводят к длительной или постоянной депрессии эритропоэза. Анемия Даймонда — Блекфана может рассматриваться как порок развития.

У части больных с врожденной гипопластической эритроидной анемией Altman и Miller наблюдали нарушения триптофанового метаболизма, выразившегося в увеличенном выделении с мочой антраниловой кислоты. Однако М. Г. Градова и Н. И. Шокина и др. не обнаружили у больных гипопластической анемией нарушений обмена триптофана. В литературе имеются также указания, что при этом заболевании имеется увеличение экскреции с мочой ксантуреновой кислоты и кинуренина (Smith с соавт.).

Клиническая картина. Период новорожденности протекает вначале удовлетворительно. С 2—3 месяцев, а иногда и позже у детей развивается прогрессирующая бледность, малокровие, плохое самочувствие, вялость и анорексия, иногда повышенная раздражительность. Болезнь может развиваться у обоих детей из двойни. Лимфатический периферический аппарат, печень и селезенка у больных не увеличены. Желтуха и повышенная кровоточивость отсутствуют. Некоторые больные имеют характерную внешность; у них русые волосы, курносый нос, утолщенная верхняя губа и иногда широко поставленные глаза. Печень и селезенка в дальнейшем увеличиваются вследствие гемосидероза от частых трансфузий крови. Продолжительность жизни перелитых эритроцитов вначале бывает в пределах нормы, но затем она укорачивается, так как увеличение селезенки ведет к повышенной деструкции эритроцитов. Частые трансфузии крови приводят также к увеличению пигментаций кожи, которая зависит от отложения железа и усиленного образования меланина. Границы сердца расширяются, появляются аритмии и нарушение кровообращения.

У детей с врожденной гипопластической эритроидной анемией она нередко сочетается с тимомой (в 50%). Опухоль вилочковой железы носит доброкачественный характер; гистологически в опухоли преобладают веретенообразные клетки. Экспериментально показано, что при тимэктомии у новорожденных животных в дальнейшем нарушается выработка гуморальных антител (Agnason и др.). Имеются основания предполагать, что в случаях сочетания эритроидной апластической анемии с тимомой, анемия вызывается ингибитором эритропоэза, который вырабатывается в лимфоидной ткани. Тимэктомия, проведенная у 24 больных, привела к длительной ремиссии у 5 и к временной ремиссии у 2 больных. Некоторые авторы (Roland и др.) полагают, что в патогенезе арегенераторных анемий большую роль играют иммунологические расстройства. Высказывается предположение, что выработка антител против предшественников эритроцитов в костном мозгу происходит в опухоли тимуса.

Лабораторные данные. В миелограмме отсутствуют ядерные предшественники эритроцитов без какого-нибудь угнетения гранулоцитов, тромбоцитов и их предшественников. Цветовой показатель периферической крови нормохромный. Ретикулоциты отсутствуют или число их резко снижено. Фетальный гемоглобин может быть увеличен. Без трансфузий крови количество эритроцитов и гемоглобина прогрессивно снижается, достигая очень низких цифр. Число лейкоцитов и тромбоцитов в крови нормально, однако при развитии гемосидероза увеличение селезенки может вести к гиперспленизму и соответствующему снижению лейкоцитов и тромбоцитов. Под влиянием постоянных трансфузий крови уровень железа в сыворотке крови повышается и коэффициент насыщения сыворотки последним оказывается повышенным. Кроме того, отмечается полное насыщение латентной железосвязывающей способности сыворотки. Патолого-анатомические изменения сводятся к распространенному гемосидерозу, а иногда и гемохроматозу. У части больных обнаруживается гемосидероз и фиброз печени, поджелудочной железы и щитовидной железы. В миокарде выявляется гипертрофия волокон, вакуолизация их и отмечается умеренное содержание гемосидерина. В дифференциально-диагностическом отношении следует исключить различные формы гемолитической анемии. Отличием служит отсутствие при анемии Даймонда — Блекфана спленомегалии, желтухи, ретикулоцитоза и морфологических изменений эритроцитов.

Лечение сводится к трансфузиям крови, кортикостероидной терапии и спленэктомии. Трансфузии крови необходимы для снятия тягостных патологических симптомов, которые развиваются при прогрессирующем малокровии, когда гемоглобин снижается до 7—7,5 г%. Трансфузии эритроцитарной массы предпочтительнее, чем переливание цельной крови. Под влиянием такой терапии быстро наступает улучшение общего состояния и проходят вялость, анорексия и недостаточность кровообращения. Однако следует помнить, что частые трансфузии приводят к гемосидерозу, поэтому их следует проводить по клиническим показаниям и обычно при падении гемоглобина ниже

7 г%. Одновременно назначается преднизон, преднизолон, триамсинолон или дексаметазон. Стероидные гормоны должны назначаться возможно раньше, так как их действие менее эффективно при наличии гемосидероза от частых трансфузий. Преднизолон назначается по 1—2 мг на 1 кг веса. Эта доза делится на 4 приема в сутки.

При благоприятном эффекте лечения ремиссия наступает через 3—4 недели, причем в костном мозгу отмечается эритроидная гиперплазия, а в крови ретикулоцитоз и увеличение количества эритроцитов и гемоглобина. При наступившей ремиссии Smith рекомендует назначать поддерживающую терапию — по 2,5 мг преднизолона 2 раза в неделю или 5 мг 1 раз в неделю. Однако иногда бывает необходимо давать большие количества — по 5 мг преднизолона через день.

Если эффект от кортикостероидной терапии отсутствует, назначается старшим детям внутримышечно АКГГ по 40 мг. Препараты кобальта тоже показаны для лечения анемии Даймонда — Блекфана.

Спленэктомия обычно рекомендуют применять при отсутствии эффекта от консервативного лечения. После спленэктомии в связи с улучшением эритропоэза удается уменьшить количество трансфузий. Следует, однако, помнить, что отсутствие селезенки у больных способствует более тяжелому течению у них инфекционных заболеваний.

Прогноз при врожденной эритроидной гипопластической анемии с введением кортикостероидной терапии несколько улучшился. С помощью комплексного лечения у некоторых больных удается поддерживать уровень эритроцитов и гемоглобина на необходимых цифрах при более редких переливаниях крови. Описаны случаи спонтанного выздоровления. Под влиянием кортикостероидной терапии ремиссии у больных наступают чаще. Однако часть больных остается мало чувствительной к гормональным препаратам, в особенности, если в костном мозгу отсутствуют эритроидные клетки. Смерть наступает обычно от сердечно-сосудистых нарушений, гепатита, вторичной инфекции и сепсиса. Немаловажную роль при этом играет гемо-

Исследования крови

| Дата | Эритроциты | Гемоглобин, ед. | Цветовой показатель | Лейкоциты | Тромбоциты | Ретикулоциты, ‰ |
|--------|------------|-----------------|---------------------|-----------|------------|-----------------|
| 1/IX | 970 000 | 19 | 1,0 | 4 350 | | |
| 2/IX | 1 370 000 | 26 | 1,0 | | 75 760 | 28 |
| 7/IX | 3 000 000 | 42 | 0,7 | | | |
| 21/IX | 3 600 000 | 59 | 0,82 | 6 800 | 306 000 | |
| 23/IX | 1 200 000 | 16 | 0,66 | 4 400 | | |
| 2/XII | 2 500 000 | 38 | 0,76 | 4 650 | | |
| 12/XII | 3 100 000 | 40 | 0,64 | 5 100 | | |

сидероз и гемохроматоз, которые развиваются вследствие частых трансфузий крови.

В качестве иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Больной И. Т., 13 лет, поступил в госпитальную клинику ЛПМИ 21/XI 1970 г. Мальчик от вторых родов. Вес при рождении 3300 г, рост 50 см. Роды и период новорожденности протекали нормально. В возрасте 2 месяцев общее состояние ухудшилось, мальчик стал бледным, вялым, капризным. При исследовании крови обнаружена арегенераторная анемия. В костном мозгу эритроидные элементы отсутствуют. Установлен диагноз анемии Даймонда — Блекфана. Сопутствующие заболевания — гипотиреоз и двусторонняя водянка яичек. В дальнейшем мальчик много раз госпитализировался. При осмотре в 1970 г. отмечена отсталость физического развития, рост 114 см, вес 22,5 кг, окружность груди 64 см, окружность головы 50,5 см. Лицо круглое, переносица широкая. Мальчик угнетен, молчалив, в контакт вступает неохотно. Отстает в психическом развитии. Видит и слышит хорошо. Кожа сухая, бледная; видимые слизистые оболочки бледны. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Отеков нет. Лимфатические периферические железы не увеличены. Границы сердца увеличены влево на 2 см от сосковой линии, тоны приглушены, систолический шум у верхушки. Пульс 118 в 1 мин, среднего наполнения; кровяное давление 90/60 мм рт. ст. Легкие без особенностей. Печень увеличена, нижний край пальпируется на уровне пупка. Селезенка не прощупывается. Дермографизм красный, стойкий, быстро появляется. Двусторонняя водянка яичек. Из многочисленных исследований за многие

ТАБЛИЦА 2

Игоря Т. в 1970 г.

| Миелоциты | Юные | Нейтрофилы, % | | Лимфоциты | Моноциты | Эозинофилы | Базофилы | Плазматические клетки | РОЭ (мм/ч) |
|-----------|------|-----------------|------------------|-----------|----------|------------|----------|-----------------------|------------|
| | | напочко-ядерные | сегменто-ядерные | | | | | | |
| — | — | 2,5 | 42,5 | 45,5 | 5 | 1,5 | 1,0 | 2 | 40 |
| — | — | 4 | 56 | 30 | 7 | 3 | | | 4 |
| — | — | 3 | 46 | 40 | 11 | | | | |
| — | — | 5 | 36 | 50 | 4 | 5 | | | |
| — | — | 4 | 34 | 51 | 4 | 7 | | | 5 |

годы приводим исследования крови, из которых хорошо видно увеличение эритроцитов и гемоглобина под влиянием гемотрансфузий (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что у больного при поступлении в клинику лейкоциты, лейкоцитарная формула и тромбоциты находились в пределах возрастной нормы, а эритроциты и гемоглобин резко снижены. Проведенные в декабре 1970 г. дополнительные исследования дали следующие результаты: гаптоглобин был равен — 122 мг%, железо сыворотки крови — 125% (в норме — 114%), общая железосвязывающая способность сыворотки — 300% (в норме — 340%), латентная железосвязывающая способность сыворотки 175% (норма).

Коэффициент насыщения сыворотки железом — 40% (в норме — 33%), гематокрит — 8 об.% (в норме — 33—50). Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах — 22% (в норме — 26—30%). Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах — 33% (в норме — 34%). Средний объем эритроцитов 66 мкм³ (в норме — 77—87 мкм³), общий белок сыворотки 5 г%, альбумины 51%, глобулины: α_1 — 6,4%, α_2 — 11%, β — 11%, γ — 20,6%. Билирубин сыворотки крови по Ван-ден-Бергу — 0,86 мг%, реакция прямая, быстрая. Анализ мочи нормальный. Температура в пределах нормы. В миелограмме отсутствовали эритроциты, нормобласты и эритробласты при нормальном количестве миелокариоцитов и мегакариоцитов. Количество клеток эритроидного ряда колебалось от 0 до 5,5%.

Лечение сводилось к переливанию эритроцитарной массы, назначению преднизолона, тиреоидина и комплекса витаминов (С, В₁, В₂, В₆). Выписан из клиники в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра-гематолога.

ВРОЖДЕННАЯ АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ

(врожденная панмиелопатия Фанкони)

Впервые заболевание описано Фанкони в 1927 г. у детей из двойни. Эта анемия встречается редко, описано несколько более 100 случаев (Л. О. Бадалян с соавт.). При апластической анемии Фанкони у больных наблюдается панцитопения и гипоплазия костного мозга в сочетании с другими врожденными аномалиями.

Клиническая картина. У больных детей может наблюдаться коричневая пигментация кожи (меланодермия), гипогенитализм, микроцефалия, инфантилизм, задержка умственного развития, микрофтальмия, косоглазие, нистагм, птоз, глухота, узкие слуховые проходы, деформация ушных раковин и разнообразные костные деформации (врожденный вывих бедра, синдактилия, аномалии пальцев и лучевой кости), а также врожденные пороки сердца, гипоплазия, кистоз почек и др. В случаях отсутствия видимых аномалий следует провести пиелографию, скеннирование и др. исследования почек для выявления почечной аномалии, которая может быть единственным уродством при врожденной панмиелопатии Фанкони.

Описаны семейные и спорадические заболевания. Обычно гематологические изменения развиваются сравнительно поздно, в возрасте около 4 лет и позже, однако имеются описания более раннего развития анемии, в возрасте 6 и 13 мес.

Анемия обычно нормоцитарная, однако иногда наблюдается небольшой сдвиг макроцитарного характера. Количество ретикулоцитов снижено. Кроме анемии, всегда имеется лейкопения и тромбоцитопения. В костном мозгу содержится различное количество кровяных клеток. В эритроцитах снижено количество АТФ, щелочной фосфатазы, фосфолипидов и полисахаридов и повышено содержание щелочноустойчивого гемоглобина. В нормобластах костного мозга количество пероксидазы уменьшено. Наследственность аутосомная, с различной степенью пенетрантности.

Лечение. Трансфузии крови и эритроцитной массы дают временный эффект. Назначают также кортикостероидные препараты, АКТГ, витамин В₁₂. Благоприятное воздействие оказывают препараты тестостерона. Пересадки костного мозга удлиняют ремиссию. При наслоении вторичной инфекции — антибиотики. При сильных кровотечениях, трудно поддающихся остановке вследствие значительной тромбоцитопении, приходится прибегать к спленэктомии. В случаях аплазии костного мозга спленэктомия может привести к ухудшению состояния больного.

Прогноз — серьезный. Длительность жизни обычно не превышает пяти лет. Смерть наступает от кровоизлияния в мозг или от желудочно-кишечных профузных кровотечений. Исключением являются те больные с костными аномалиями, у которых костный мозг поврежден в незначительной степени.

Для иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Больной С. Т., 8 лет, поступил повторно в госпитальную клинику 28/III 1967 г. Мальчик от первой беременности, родился в срок, с весом 3800 г. При рождении отмечено отсутствие большого пальца на левой руке. Развивался до трех лет нормально. В возрасте трех лет у мальчика появилась геморрагическая сыпь на коже. Заболевание расценивалось как болезнь Верльгофа. В четыре года впервые госпитализирован в госпитальную клинику ЛПМИ, где был установлен диагноз врожденной апластической анемии Фанкони. В дальнейшем ежегодно лечился в местной больнице по поводу тяжелой анемии.

При осмотре в клинике состояние тяжелое, бледность кожи и видимых слизистых оболочек. В области кожных складок меланодермия. На коже туловища кровоизлияния. На голених — свежие экхимозы. На слизистой мягкого нёба точечные геморрагии. Отсталость физического развития. Микроцефалия и микрофтальмия. Деформация ушных раковин. Очень узкие наружные слуховые проходы. Значительное понижение слуха. Зрение хорошее. Гипогенитализм. Границы сердца справа увеличены до правой парастернальной линии, верхняя и левая границы нормальны. Систолический шум в точке Воткина. Пульс 98 в 1 мин. Органы дыхания в пределах нормы. Живот без особенностей. Печень, селезенка, а также периферический лимфатический аппарат не увеличены. Мальчик вял, заторможен, в контакт вступает неохотно. Результаты исследований крови приведены в табл. 3. При исследовании костного мозга обнаружено в 1 мм³ 64 500 миелокариоцитов. Мегакариоциты единичные в мазках. Тромбоциты единичные и небольшими скоплениями. Умеренно снижено содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Напряжение эритропоэза. Среди клеток эритроидного ряда встречаются

| Время исследования | Эритроциты | Гемоглобин | Цветовой показатель | Лейкоциты | Тромбоциты | Ретикулоциты, % | РОЭ, мм/ч |
|--------------------|------------|----------------------|---------------------|-----------|------------|-----------------|-----------|
| 29/III | 1 200 000 | 30% (5 г %) | 1,0 | 2 700 | 8 400 | 16 | 73 |
| 11/IV | 2 790 000 | 56 ед. (9,4 г %) | 0,7 | 2 000 | | 9 | 30 |
| 25/IV | 3 190 000 | 60 ед. (10,0 г %) | 0,9 | 2 600 | 12 440 | | 14 |
| 25/V | 2 650 000 | 42 ед. (7 г %) | 0,8 | 2 800 | | | 15 |
| 2/VI | 3 870 000 | 71 ед. (10,9 г %) | 0,0 | 3 000 | 4 1580 | | 23 |

формы митотического и amitotического деления. Заключение: картина костного мозга характерна для гипопластической анемии.

Билирубин сыворотки крови по Ван-ден-Бергу 0,66 мг%, реакция прямая замедленная. Проба Кумбса с эритроцитами отрицательная. Коагулограмма без особенностей. Общий белок сыворотки — 7,2%, альбуминов — 55%, глобулинов: α_1 — 4,9%, α_2 — 9,0, β — 11,5%, γ — 19,6%. Исследования мочи нормальны.

Лечение проводилось трансфузиями крови и эритроцитарной массы, пересадкой костного мозга (58 мл), преднизолоном и триамсинолоном, витаминами В₆ и В₁₂; назначалось и симптоматическое лечение. Выписан для диспансерного наблюдения в сравнительно удовлетворительном состоянии.

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Впервые синдром описан Gasser с соавт. в 1955 г. Заболевание редкое. В мировой литературе описано свыше 200 наблюдений. Наиболее характерным для этого синдрома являются острая гемолитическая анемия с гемоглинурией, нефрозонефрит с почечной недостаточностью и тромбоцитопения. Патоморфологически имеется распространенное поражение мелких артерий и капилляров с образованием в них фибриновых тромбов.

ТАБЛИЦА 3

крови Сергея Т. в 1967 г.

| Эритроциты | Базофи- лы | Юные | Палочко- ядерные | Сегменто- ядерные | Лимфо- циты | Моноци- ты | Примечание |
|------------|---------------|------|---------------------|----------------------|----------------|---------------|---------------------------------------|
| | | | | | | | |
| 9 | — | — | 3 | 22 | 60 | 6 | |
| 2 | — | — | 1 | 36 | 58 | 3 | |
| | — | — | 2 | 43 | 47 | 8 | |
| | — | — | 6 | 45 | 38 | 11 | |
| 1 | — | — | 2 | 23 | 71 | 3 | После подсад- ки костного мозга |

Поражаются главным образом дети. Две трети больных падает на возраст до одного года и только одна десятая на детей старше 4 лет. Мальчики и девочки заболевают с одинаковой частотой. Заболевание обычно развивается у детей, физически крепких и мало болеющих.

Клиническая картина. В течении болезни можно выделить три периода. Начальный протекает как острое респираторное заболевание или как кишечная инфекция; он длится от одного дня до двух недель. Затем следует период затихания (5—10 дней) и наступает, наконец, третий период, когда развивается гемолитико-уремический синдром. Начинается заболевание остро, среди полного здоровья повышается температура, отмечаются небольшие катаральные явления, повторные рвоты, боли в животе, жидкий стул. Интоксикация нарастает быстро. Далее может наступить улучшение, а у некоторых больных даже кажущееся выздоровление, но при этом иногда сохраняется жидкий стул. В третьем периоде у больных появляется резкая слабость, бледность и субиктеричность кожи, усиление болей в животе. Диурез резко снижается, нередко до анурии, артериальное давление повышается, нарастает азотемия. Появляются гемор-

рагии на теле, а также кишечные кровотечения; иногда увеличивается селезенка, и развиваются симптомы нарастания сердечной недостаточности.

В крови определяется выраженная анемия, ретикулоцитоз и нормоэритробластоз. Пойкилоцитоз и фрагментация эритроцитов резко выражены. Механическая и осмотическая стойкость эритроцитов нормальны. Ферментные системы эритроцитов в пределах нормы. Реакция Кумбса, как правило, отрицательна. Гаптоглобин из сыворотки крови исчезает. Гемолизу подвергаются не только эритроциты больного, но и донорские эритроциты, если они переливаются с лечебной целью. Причина гемолиза объясняется контактом эритроцитов с поврежденным эндотелиальным слоем артериол и капилляров. Продолжительность жизни эритроцитов нормальна. На основании этих данных и отрицательной реакции Кумбса устанавливается неиммунный патогенез повышенного гемолиза при гемолитико-уремическом синдроме. Тромбоцитопения обнаруживается у большинства больных. Однако в патогенезе кровоточивости большая роль принадлежит и вазопатии. В миелограмме отмечается эритроидная гиперплазия, склонность к мегакариоцитозу и замедленное тромбоцитобразование.

В моче — альбуминурия, часто гемоглобинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, олигурия и гипоизостенурия. В крови при этом нарастает остаточный азот, креатинин, индикан, фосфор, иногда повышен и уровень калия.

Бактериологические исследования дали отрицательный результат. Некоторые исследователи предполагают, что участие в возникновении этого синдрома принимают вирусы. Длительность заболевания обычно менее четырех месяцев. В случаях выздоровления рецидивов не наблюдается, и в почках не выявляется остаточных изменений.

Летальный исход наступает при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности, отека легких и мозга. Иногда смерть наступает от гипертонической энцефалопатии. Летальность при гемолитико-уремическом синдроме высокая. По сводной статистике она равна 43%.

Лечение сводится к применению гемотрансфузий, кортикостероидов, гепарина, сердечно-сосудистых и симптоматических средств. В тяжелых случаях показано наложение искусственной почки. При патолого-анатомическом исследовании определяются тяжелые поражения почек.

По Статевой различают три типа поражения. Первый тип близок к болезни Мошковица, при нем имеется распространенная тромботическая микроангиопатия. Второй тип характеризуется двусторонним некрозом коркового слоя почек и при третьем типе имеется гломерулонефрит и капиллярит со склерозированием клубочков.

Патогенез собственно гемолитико-уремического синдрома обусловлен гиперергической сосудистой реакцией, приводящей к повреждению эритроцитов и тромбоцитопении. Эта гиперергическая реакция аналогична феномену Шварцмана — Санарели.

В заключение приводим собственное наблюдение.

Больной В. О., 8 лет, поступил в Ленинградскую областную клиническую больницу 28/II 1966 г. Родители здоровые, молодые. Материально-бытовые условия хорошие. Родился от первой беременности с весом 2750 г. Развивался хорошо. Перенес корь, коклюш и эпидемический паротит. Последние три года несколько раз болел ангиной. В середине февраля 1966 г. перенес легкое «гриппозное» заболевание, самочувствие было вполне удовлетворительным, желудочно-кишечных расстройств не отмечалось. Начало настоящего заболевания мать относит к 22 февраля, когда ребенок отказался встать с кровати из-за слабости. Появилась обильная рвота. Кожа резко побледнела и к середине дня приобрела отчетливый желтушный оттенок. Появились боли в животе. Стул не был обесцвечен, моча интенсивно темного цвета.

При осмотре: общее состояние крайне тяжелое, динамичное, на вопросы отвечает с трудом, многократная рвота. Правильного телосложения, удовлетворительной упитанности. Кожа резко бледная с лимонно-желтым оттенком. Экхимозы на коже груди, бедер и голеней. Пастозность кожи в области стоп и голеностопных суставов. Слизистые зева чистые, бледные. Язык обложен сероватым налетом. Миндалины гипертрофированы, II степени, бледные. Лимфатический периферический аппарат без особенностей. Границы сердца расширены влево на 1 см, тоны отчетливы, систолический шум у верхушки сердца, акцент второго тона на аорте. Артериальное давление 130/95 мм рт. ст. Пульс 92 в 1 мин, удовлетворительного наполнения. В легких отклонений от нормы не обнаружено. Живот болезнен при пальпации, больше в правом подреберье. Печень прощупывается на 4 см ниже реберной дуги, уплотнена, болезненна. Селезенка выступает на 2 см ниже реберной дуги, безболезненна. Пальпация об-

ласти почек — болезненна. Стул кашицеобразной консистенции, окрашен. Суточное количество мочи 210 мл, цвет мочи интенсивно бурый.

В крови эр. 2 170 000, Нб 5,0 г%, л. 19 000, э. 2, м. — 1,0, ю. 2, п. 19, с. 45, лимф. — 23, мон. 7, ретик. клет. 1, нормобластов 52 : 200. Ретикулоцитоз 64%. В эритроцитах резко выраженный пойкилоцитоз и анизоцитоз. РОЭ — 61 мм в 1 ч. Тромбоцитов 105 820 в 1 мл³. Коагулограмма в пределах нормы. Длительность кровотечения 7 мин. Осмотическая стойкость эритроцитов 0,54—0,34. Средний диаметр эритроцитов 7,75 мкм. Реакции Кумбса прямая и непрямая отрицательные. Лактатдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, транскетолаза эритроцитов в пределах нормы. Общий белок сыворотки крови 8,27 г%, альбумины 48,9%, глобулины: α_1 — 4,8%, α_2 — 12,8%, β — 14,2%, γ — 19,3%. Остаточный азот 126,3 мг%, хлориды 321 мг%, холестерин 360 мг%, калий 16,8 мг%. Билирубин общий по Ван-ден-Бергу 3,7 мг%, моноглокуронид 2,1 мг%, свободный 1,6 мг%. Результаты исследования мочи: белок 3,3‰, лейкоцитов 3—5 в поле зрения, эритроцитов 1—3 в поле зрения, уд. вес 1007; сахара, ацетона, желчных пигментов нет. Значительное количество гемоглобина в моче. В испражнениях реакция Грегерсена положительная.

На ЭКГ — диффузные изменения в миокарде.

Лечение трансфузиями крови и преднизолоном не улучшило состояния ребенка, диурез уменьшился,росло артериальное давление и увеличился остаточный азот. Назначение сердечных и симптоматических средств значительно улучшило общее состояние больного. Через 2 недели мальчик стал бодрее, исчезли отеки, диурез увеличился до 1 л, но боли в животе продолжались и остаточный азот оставался высоким. Уд. вес мочи не превышал 1011. Желтушность кожных покровов исчезла, анемия прошла. Гемоглобинурия прекратилась. Состояние относительноного благополучия держалось около 3 недель, затем наступило резкое ухудшение: повысилась температура, появился герпес на губах, развился острый энтерит, возобновились рвоты. Через неделю состояние стало еще более тяжелым, диурез снизился до 50—110 мл в сутки,росло кровяное давление, появились отеки. Для наложения искусственной почки больной был переведен в специализированное отделение, где он погиб через 4 дня.

Клинический диагноз: гемолитико-уремический синдром. Патологоанатомический диагноз: подострый интеркапиллярный нефрит с нефротическим компонентом, анемия, уремия, паренхиматозная дистрофия печени и миокарда. Отек мозга и легких.

ОСТРАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АУТОИММУННАЯ АНЕМИЯ С ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ

Впервые гемоглобинурия описана Чарльсом Стюардом в 1794 г. Различают симптоматические, однократные и пароксизмальные, периодические гемоглобину-

рии. Гемоглобинурия является последствием внутрисосудистого гемолиза. Почки начинают выделять гемоглобин, когда его свободное количество в крови достигает 12 г (2% общего гемоглобина организма человека) или при содержании гемоглобина в плазме крови от 3 до 5 мг%. 100 мл плазмы связывает около 125 мг гемоглобина. Гемоглобинурия наступает, когда гаптоглобин не в состоянии связывать весь гемоглобин плазмы. Тогда гемоглобин начинает выделяться через эпителий извитых канальцев и петли Генле.

Патогенез. Раньше всего понижается резистентность эритроцитов вследствие биохимических структурных и биофизических изменений. Сюда относится понижение ферментативной активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы, редуктазы глутатиона. В результате таких изменений появляется повышенная чувствительность эритроцитов к тромбину, пропердину и антителам или к более кислой среде плазмы. При остро наступающей гемолитической анемии большое значение имеют аутоиммунные процессы. Внешние раздражители: холод, лекарственные вещества и др. вызывают изменения белков плазмы, которые в соединении с эритроцитами могут образовывать полный антиген; в ответ на последний в организме образуются аутоантитела. В большинстве случаев при этом патологическая реакция антиген — антитело идет двухфазно. Разрешающим моментом является комплемент плазмы. При аутоиммунных процессах различают «холодовые» и «тепловые» антитела, которые в равной степени приводят к образованию гемолизинов, растворяющих и разрушающих эритроциты. Mackensl и Schubote считают, что для фиксации гемолизинов достаточна температура от 10 до 20° в течение тридцатиминутного контакта.

Для клинической картины характерны приступы озноба, высокая температура до 39—40°, рвота, боли в животе и пояснице, желтушность склер и кожи, увеличение печени, реже селезенки. Кроме того, могут отмечаться одышка, тахикардия, боли в костях и помрачение сознания. В крови выраженная анемия, ретикулоцитоз, повышение непрямого билирубина и остаточного азота. В моче — гемоглобинурия. Олиго- и анурия.

| Дата | Гемоглобин, ед. | Эритроциты | Цветовой показатель | Лейкоциты |
|-------|--------------------|------------|------------------------|-----------|
| 2/XI | 54 | 272 000 | 1,0 | 7 000 |
| 9/XI | 36 | 1 900 000 | 1,0 | 6 100 |
| 27/XI | 53 | 2 980 000 | 0,9 | 5 800 |

Осложнения: травматизация мочевых путей и уросепсис.

При дифференциальной диагностике следует исключить врожденные и хронические формы гемолитической анемии.

Лечение. Постельный режим, грелки, полноценное витаминизированное питание. Кортикостероидная терапия, 1—1,5 мг преднизолона на 1 кг веса. Заместительная терапия возможна только отмытыми эритроцитами. С целью повышения диуреза и связывания пропердина рекомендуется капельное внутривенное вливание 5% глюкозы и рингеровского раствора или декстрана. При опасности тромбозов — антикоагулянты.

Прогноз у большинства больных благоприятен; при переходе в хроническую форму прогноз ухудшается.

В заключение приводим собственное наблюдение:

Больная Н. Б., 6 лет, поступила в госпитальную клинику 6/XI 1964 г. Родилась в срок. Период новорожденности без особенностей. Перенесла ветряную оспу, бронхопневмонию, часто болела простудными заболеваниями. Лечилась сульфаниламидными препаратами и тетрациклином. Последние десять месяцев 1964 г. ничем не болела и профилактических прививок в 1964 г. не делала. В 1963 г. сделана вакцинация против кори. Настоящее заболевание началось 29 октября 1964 г. Девочка в этот день часто выбегала на улицу в одном платье. Температура наружного воздуха была 6,7°, относительная влажность 97% и атмосферное давление — 775,0. Через 8—10 ч после охлаждения температура поднялась до 38° и девочка пожаловалась на головную боль. Больная получила 1/2 таблетки сульфадимезина и утром 30/X — одну таблетку тетрациклина. Температура оставалась повышенной до 38,2°. 30/X дважды была рвота. Вечером

ТАБЛИЦА 4

Нади Б. в 1964 г.

| Эозино- филы | Юные | Палочко- ядерные | Сегменто- ядерные | Лимфо- циты | Моноци- ты | Миело- бласты | Пл. к. | РОЭ, мм/ч |
|-----------------|------|---------------------|----------------------|----------------|---------------|------------------|--------|-----------|
| | | | | | | | | |
| — | 3 | 3 | 45 | 35 | 7 | 7 | — | — |
| — | — | 3 | 79 | 14 | 3 | — | 1 | 60 мм |
| 3 | — | 5 | 53 | 35 | 4 | — | — | 4 мм |

температура поднялась до 39,9°. Тогда же впервые появилась черная моча. Утром 3/X температура снизилась до 37,2, появилась болезненность живота и отмечена желтушность склер. Ввиду подозрения на эпидемический гепатит госпитализирована в Гатчинскую инфекционную больницу. Состояние при приеме в больницу тяжелое: токсикоз, бледность, желтушность кожи и склер. Геморрагии на коже. Темная моча. Стул нормальной окраски. Днем 1/XI девочке сделана трансфузия 150 мл сухой плазмы, после чего появились озноб, повышение температуры и периодически помрачение сознания. В течение 2—6/XI девочка самостоятельно не мочилась. Отмечались отеки и свободная жидкость в животе. Ввиду длительной анурии переведена в 4-ю госпитальную клинику Педиатрического медицинского института. При поступлении в клинику состояние тяжелое. Вялость. Бледность кожных покровов и видимых слизистых с желтушным оттенком. Патозность лица и голеней. Свободная жидкость в брюшной полости. Пульс 126 ударов в 1 мин, дыханий 46. В легких небольшое количество сухих хрипов, перкуторный тон — легочный. Границы сердца нормальные, тоны приглушены. Короткий систолический шум у верхушки. Печень выступает на 4 см ниже реберной дуги. Селезенка не прощупывается. Пупок сглажен, в брюшной полости — свободная жидкость. Кровяное давление 110/60 мм рт. ст. Сознание полное. В ночь на 7/XI дважды мочилась. В последующие дни диурез нарастал. С 10/XI уменьшились отеки и желтушность. Самочувствие улучшилось, стала активнее.

Тромбоцитов 5/XI — 96 000, 9/XI — 224 000 в 1 мм³. Время свертывания крови 9 мин по Мас-Магро. Длительность кровотечения по Дюке — 1 мин. Ретикулоцитоз 21—28%. Осмотическая стойкость минимальная 0,6, максимальная 0,36. 11/XI белки кро-

ви: общий 6,1, альбумины 2,66, глобулины 3,44 $\frac{A}{G} = 0,8$. Холестерин — 175 мг%. Хлориды — 650 мг%. Билирубин 2/XI — 1,58 мг%, не прямой; 10/XI — 0,45 мг%, остаточный азот 6/XI — 191,3 мг%, 7/XI — 203 мг%, 8/XI — 168 мг%, 11/XI — 78 мг% и 16/XI — 35 мг%. 6/XI сахар 74 мг%, щелочный резерв 65 экв/л (норма 85—100 экв/л). К сыворотки — 14 мг%, К

эритроцитов — 308,2 мг%. Na — 267 мг%, Ca — 10,6 мг%. Креатинин крови 8,9 мг%. Креатинин мочи 70,6 мг%. Хлориды 421 мг%, 10/XI — 650 мг%. Глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназа 3,2 ед на 1 мл эритроцитов (норма 3,0—3,4). Восстановленный глутатон в эритроцитах 64 мг% на 100 мл эритроцитов (норма 60—80 мг%). Проба на тепловые гемолизны положительная, проба на холодный гемолизин отрицательная. АТФ-азная активность 10/XI — 420у фосфора (норма 100—120у фосфора), 17/XI — 320у фосфора, 24/XI — 217у фосфора. RP, RM и RW — отрицательны. Рентгеноскопия органов грудной клетки в пределах нормы. В миеелограмме много миеелоцитов, преобладают нормобласты, мегакарицитов достаточное количество.

Результаты исследований крови приведены в табл. 4, исследований мочи в табл. 5.

ТАБЛИЦА 5
Результаты исследований мочи Нади Б. в 1964 г.

| Дата | Белок % | Лейкоциты | Эритроциты | Цилиндры | | | |
|-------|---------|-------------------------------|---|-------------------|-------------------------|-----------|-----------------------|
| | | | | эрите- лионные | гемогло- биновые | зернистые | воскови- дные |
| 3/XI | 6,6 | Скопления и единич- ные | Свежие единичные в поле зрения | — | 3—4 в поле зрения | — | 1 в поле зрения |
| 9/XI | 0,033 | 4—6 в поле зрения | Выщелочен- ные и свежие 2—3 в поле зрения | — | — | — | — |
| 20/XI | Следы | 2—4 в поле зрения | Свежие 1—2 в поле зрения | — | — | — | — |
| 28/XI | Нет | 1—2 в поле зрения | Нет | — | — | — | — |

Примечание. Проба Зимницкого: дневной диурез больше ночного. Удельный вес от 1010 до 1020.

Лечение. Стол для почечных больных, 1 день сахарно-фруктовый. При поступлении 5% глюкоза капельно внутривенно 2000,0 и per rectum — 400,0. Преднизолон 1,5 мг на 1 кг веса. Рутин, комплекс витаминов. Сердечные средства. С улучшением состояния (прекращение гемолиза, увеличение диуреза) доза преднизолона снижена до 1 мг на 1 кг веса, а затем до 0,5. С 23/XI гемостимулин. Выписана из клиники 28/XI 1964 г. в хорошем состоянии. В дальнейшем девочка развивалась нормально.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ НЕСФЕРОЦИТАРНАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ЭНЗИМНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

(врожденная несфероцитарная анемия,
острая гемолитическая анемия Ледерера)

Наследственные несфероцитарные гемолитические анемии часто носят семейный характер, передаются по наследству доминантно. Эритроциты больных имеют эндогенный дефект, но морфологически не изменены. Этим они отличаются от сфероцитов при наследственном сфероцитозе, овалоцитов при овалоцитозе, эритроцитов при серповидноклеточной анемии и таласемии, при которых эндогенный дефект сочетается с изменением формы эритроцитарных клеток. Осмотическая и механическая стойкость эритроцитов нормальны, однако продолжительность жизни эритроцитов при несфероцитарной гемолитической анемии укорочена до 12—70 дней. Строение гемоглобина нормально. Характерной особенностью этой гемолитической анемии является отсутствие эффекта от спленэктомии. Анемия обычно носит нормоцитарный характер, но имеется некоторая склонность к макроцитозу.

Клиническая картина включает легкую желтуху, небольшое или умеренно выраженное увеличение печени и иногда селезенки. Во время гемолитического криза общее состояние тяжелое, повышенная температура, резкая одышка, головная боль, моча черная вследствие гемоглобинурии и гемосидеринурии, отмечается уробилинурия, олигурия, иногда анурия, а также предремическое состояние. Содержание желчных пигментов в соке двенадцатиперстной кишки и кале увеличено. Гемолитическая желтуха начинается через 2—3 ч от начала криза и достигает максимума через 15—20 ч (Г. А. Алексеев).

По данным Doxiadis с соавт., несфероцитарная гемолитическая анемия может проявиться в период новорожденности и симулировать гемолитическую болезнь вследствие резус-конфликта или несовместимости по системам АВО. В Греции у $\frac{1}{3}$ новорожденных с тяжелой желтухой можно обнаружить недостаток глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы при отсутствии

иммунологического конфликта. Гипербилирубинемия бывает при этом настолько велика, что во избежание ядерной желтухи приходится прибегать к заменному переливанию крови. В миелограмме при этом заболевании отмечается значительная эритроидная гиперплазия костного мозга и эритрофагоцитоз. В периферической крови имеется ретикулоцитоз, нормобластоз, гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина и базофильная пунктация эритроцитов (тельца Гейнце), которая свидетельствует о денатурации гемоглобина. Количество уробилиногена в кале увеличено. Реакция Кумбса (прямая и непрямая) отрицательна. Осмотическая стойкость эритроцитов при инкубации в течение 24 ч (при температуре 37°) слегка повышена или остается нормальной.

Наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия, обусловленная энзимной недостаточностью, не является однородной группой. В настоящее время описаны повышенный гемолиз при недостатке глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы, пируваткиназы, глутатион — редуктазы, 2,3-дифосфоглицеромутаза, аденозинтрифосфатазы и др.; более часто встречается несфероцитарная гемолитическая анемия из-за недостатка глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы, в сочетании со снижением уровня восстановленного глутатиона.

Этиология и патогенез. При наличии недостатка глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы ряд лекарств и других средств могут вызвать гемолитический криз. К таким веществам относятся: 1) примаксин, хиин и производные хинина; 2) многие сульфаниламиды; 3) антибиотики и антимикробные вещества: хлорамфеникол, пенициллин, фурадонин, фуразолидон, ПАСК, метиленовый синий, а также нафталин; 4) антипиретики — аспирин, фенацетин, амидопирин, антипирин и др.; 5) гемолитики — фенилгидразин и его производные; 6) синтетические витамины К, в том числе и водорастворимые; 7) бобовые типа *vicia faba* и их пыльца при цветении и 8) бактериальные и вирусные инфекции.

Дефицит энзима глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы в эритроцитах вызывает блок обмена глюкоза-6-фосфата в пентозно-фосфатном цикле, причем уменьшается количество никотин-амид-аденин-динуклеотид-

фосфата восстановленного (НАДФ-Н₂) и никотин-аденин-динуклеотида восстановленного (НАД-Н₂), являющихся необходимыми коферментами для восстановления глутатиона; восстановленный глутатион играет важную роль в метаболизме эритроцитов и их защите от преждевременного гемолиза (Ю. Р. Ковалев, Smith и др.). Восстановленный глутатион препятствует инактивации тиоловых ферментов, а также сульфгидрильных групп глобина и мембраны эритроцитов (Löhr, Л. В. Эрман и др.). Имеет значение и большая роль восстановленного глутатиона в устранении перекиси водорода, образующейся в процессах метаболизма эритроцитов. Глутатион в организме существует в редуцированной и окисленной формах. Переход из одной формы в другую катализируется энзимом глутатион-редуктазой.

При дефиците глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы или при других нарушениях этого цикла уменьшается количество восстановленного глутатиона и уменьшается продолжительность жизни эритроцитов вследствие аутогемолиза.

В нормальных эритроцитарных клетках активность глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы снижается медленно, в течение 120 дней, а в клетках с дефицитом этого энзима активность его исчезает более быстро и продолжительность жизни эритроцитов равна 90 дням при нормальных условиях и гораздо меньше под влиянием указанных выше лекарственных средств и некоторых инфекционных агентов. Обычно не увеличенная при этом заболевании селезенка начинает увеличиваться вследствие чрезмерного гемолиза и тогда могут возникать вторично явления гиперспленизма. У больных с недостатком глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы аутогемолиз может уменьшаться при добавлении к крови глюкозы, однако это уменьшение не столь велико, как в нормальной крови. Кроме того, при этой форме анемии количество аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) не уменьшено. В противоположность этому при гемолитической анемии вследствие недостатка энзима пируваткиназы уровень АТФ в эритроцитах снижается и не утилизируется глюкоза.

Дефект концентрации глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы распределяется в эритроцитах неравномерно.

В молодых популяциях эритроцитов, в том числе и в ретикулоцитах, достаточно этого энзима, и они не склонны к гемолизу, в то время, как в старых популяциях эритроцитов наиболее выражен дефект в метаболизме глюкоза-6-фосфата и глутатиона.

Как уже указывалось, при этом заболевании имеется склонность эритроцитов образовывать тельца Гейнце. По мнению Smith, они появляются вследствие окислительных повреждений гемоглобина или стромы эритроцитов. При генетических исследованиях обнаружено, что среди американских негров тест стабильности глутатиона оказался отрицательным у 14% мужчин и всего лишь у 2% женщин. Эти данные указывают, что наследственная передача через X-ген связана с полом и имеет характер неполной доминантности. Недостаток глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы может быть обнаружен и среди родственников больного. У женщин-гетерозиготов энзимная недостаточность может быть не выражена или имеется несколько сниженная активность глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы, однако изредка и у них можно обнаружить в крови значительную недостаточность этого энзима.

Локус, ответственный за синтез глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы, находится в X-хромосоме на расстоянии 5 морганит от локуса, повреждаемого при дальтонизме и на 12 морганит от локуса, повреждающегося при гемофилии А.

Недавно Ramot и соавт. сообщили, что у некоторых лиц с недостатком в эритроцитах глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы, в лейкоцитах тоже отмечался недостаток этого энзима. У здоровых уровень глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы колеблется от 1,5 до 3 ед.

Следует иметь в виду, что у некоторых лиц с недостаточностью глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы при обычной фармакологической дозировке лекарства гемолитический криз не наступает; гемолиз у них появляется только при повышенной дозировке лекарств; например, для сульфаниламидов — выше 3,6 на курс лечения. Вместе с тем у других больных гемолиз наступает и при обычной возрастной дозировке лекарств. Максимальный гемолиз отмечается через 1—1 1/2 недели после приема лекарства, когда происходит лизис старых популяций, затем гибель клеток останавли-

вается, и идет увеличение эритроцитов за счет молодых популяций. Дача повторно лекарства в этот период нарастания эритроцитов не вызывает усиления гемолиза, как это бывает при иммунологических гемолитических анемиях, так как молодые эритроциты содержат достаточное количество глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы и восстановленного глутатиона при несфероцитарной гемолитической анемии. Однако через 4—6 недель, когда молодые популяции эритроцитов успевают состариться, назначение лекарства вызывает повторный гемолитический криз.

Электронномикроскопические исследования эритроцитов показали, что при несфероцитарной гемолитической анемии имеются изменения мембраны эритроцитов, которая имеет зернистую структуру в то время как нормальные эритроциты имеют бесструктурную гладкую мембрану (Dapou и соавт.).

При патологоанатомических исследованиях отмечается желтушность кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. Печень и селезенка увеличены, полнокровны. Микроскопически в почках имеются явления нефросклероза, а канальцы почек содержат большое количество гемоглобиновых и зернистых цилиндров. В печени, селезенке и костном мозгу значительное увеличение макрофагов, содержащих гематин и гемосидрин.

Клинический диагноз устанавливается на основании типичного внутрисосудистого гемолиза, отсутствия морфологических изменений эритроцитов, нормальной осмотической стойкости эритроцитов и ретикулоцитоза. Характерно наступление гемолиза после дачи лекарств или приема конских бобов (фавизм) и обнаружения недостатка глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы и восстановленного глутатиона в эритроцитах.

Течение болезни зависит от степени гемолиза, состояния почек и своевременности патогенетической терапии. В случаях благоприятного исхода выздоровление детей наступает через 3—4 недели. Неблагоприятный прогноз дают формы, сопровождающиеся шоком и аноксией, а также больные с тяжелыми поражениями почек и уремией.

Лечение. Методом выбора являются трансфузии крови. Рекомендуются таким способом довести уровень

гемоглобина крови больного примерно до 7 г%. Спленэктомия не показана, но при вторично развившемся гиперспленизме операция может быть полезна, однако следует помнить, что основной гемолитический процесс, связанный с недостатком энзимов в эритроцитах, этим не устраняется. Далее назначаются внутривенные капельные переливания изотонических растворов глюкозы, кровезамещающих жидкостей и низкомолекулярных поливинолов с целью выведения из кровяного русла кровяных пигментов и вымывания их из канальцев почек. Одновременно назначаются стероидные гормоны (из расчета 1 мг преднизолона на 1 кг веса). Ввиду развившейся гипоксии полезны кислород и сердечные средства. В тяжелых случаях поражения почек показаны заменные переливания крови и в крайних случаях операция гемодиализа с помощью аппарата «искусственной почки». Вещество, вызвавшее гемолиз, исключается из лечения или питания больного; при любом заболевании оно должно быть запрещено.

Для иллюстрации приводим краткое описание больного, бывшего под наблюдением нашей клиники.

Больной С. М., 11 лет, в апреле 1969 г. лечился по поводу острого респираторного заболевания парентеральными инъекциями пенициллина. На 7-й день от начала лечения у него развивалась желтуха. Мальчик побледнел, жаловался на недомогание, одышку и был госпитализирован в областную больницу. Здесь при исследовании крови у него оказалось 2 642 200 эритроцитов, гемоглобина 48 ед., ретикулоцитов — 65%, лейкоцитов 17 850, п. 11, с. 72, лимф. 10, мон. 5, э. 2, РОЭ 20 мм в 1 ч. Билирубин 1,9 мг%, реакция непрямая. В моче — следы белка, реакция на уробилин положительная. Осмотическая стойкость эритроцитов 0,38—0,3. У мальчика установлена несфероцитарная гемолитическая анемия. Лечение трансфузиями крови успешное, выписан домой во вполне удовлетворительном состоянии. С тех пор мальчик ничем не болен, и пенициллин для лечения не применялся. В марте 1972 г., по желанию родителей, мальчик госпитализирован в госпитальную клинику ЛПМИ для гематологического обследования. Состояние при приеме в клинику удовлетворительное. Телосложение правильное. Кожа и видимые слизистые оболочки розового цвета. Упитанность удовлетворительная. На верхушке сердца — нежный систолический функциональный шум. Границы сердца нормальны. В легких без отклонений от нормы. Печень и селезенка не прощупываются. Физиологические отправления нормальны.

Исследование крови 29/III 1972 г.: эр. — 4 700 000, Hb 83 ед., ретикулоцитов — 12%, л. 5100, э. 3, п. 5, с. 57, лимф 28, мон. 7, РОЭ 6 мм в 1 ч. Тромбоцитов 366 000 в 1 мм³. Время свертывания крови по Мас-Магро — 8 мин 30 с. Длительность кровотооче-

ния 45 с. Осмотическая стойкость эритроцитов по Лимбеку — 0,48—0,26. Реакции Кумбса прямая и непрямая отрицательны. Средний диаметр эритроцитов — 7,1 мкм. Коагулограмма без особенностей. Биохимические исследования крови: общий белок 6,6 г%, альбумины — 56,4%, глобулины: α_1 — 5,6, α_2 — 10,7, β — 5,6, γ — 20,7. С-реактивный белок +, мочевые кислоты — 20 ед., холестерин 127 мг%. ГПТ — 25 ед., билирубин 1,04 мг%, реакция прямая, замедленная.

Эритроциты мальчика были подвергнуты энзимологическому исследованию. Эти исследования показали, что активность глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы в эритроцитах отсутствует, а уровень НАДФ-Н₂ — глутатион редуктазы равен 2,3 ед. (при норме $1,16 \pm 0,05$).

На основании этих исследований у мальчика установлен диагноз: несфероцитарной гемолитической анемии вследствие недостатка глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы в стадии ремиссии. Родители предупреждены о том, что больному запрещено при заболеваниях применять препараты пенициллина и сульфаниламидов. Выписан в хорошем состоянии.

ПОРФИРИИ

При истинных порфириях имеется врожденное нарушение обмена веществ, при котором не происходит нормального синтеза протопорфирина IX, основного вещества, необходимого для образования гемоглобина, миоглобина и гемферментов (каталазы, пероксидазы и цитохромов). В организме синтезируются обычно изомеры порфирина, обозначаемые цифрой III (уропорфирин III, копропорфирин III). В нормальных условиях образуются эти изомеры, а порфирина I синтезируется очень мало. Можно выделить две различные группы порфирий. В первой имеется нарушение синтеза гемоглобина в эритроблестах — это эритропоэтические порфирии; во второй имеется нарушение образования порфирина в печени — это печеночные порфирии.

При печеночной порфирии нарушены процессы декарбоксилирования и дегидрирования уропорфиринов при переходе в протопорфирины. Нарушение порфиринового обмена ведет к образованию нефизиологических соединений пирролового ряда: нерастворимого в эфире уропорфирина I или его предшественников — порфобилиногена, лейкопорфирина, дельта-аминолевулиновой кислоты. Порфирин обычно образуется из глицина или из гликокола и из дериватов, близких к уксусной кислоте, имеющих пирроловое ядро. В челове-

ческом организме обнаруживается много различных порфириновых соединений (Янушкевичус). В норме порфирин содержится в кале и моче в незначительном количестве. Большое значение имеют железосодержащие порфирины или гемы, которые входят в состав гемоглобина и других гем-веществ. В костном мозгу образуется за сутки около 300 мг протопорфирина IX, который почти целиком идет на образование гема в процессе биосинтеза гемоглобина. У здорового человека в эритроцитах содержится копропорфирина до 2 мкг в 100 мл эритроцитов и свободного протопорфирина от 15 до 60 мкг на 100 мл красных кровяных шариков.

В педиатрической практике имеют значение следующие формы порфирий: 1) врожденная эритропоэтическая порфирия, 2) острая интермиттирующая порфирия и 3) симптоматические (вторичные) порфирии.

При врожденной эритропоэтической порфирии имеется значительное увеличение в эритроцитах протопорфирина и копропорфирина. Флюоресцирующая микроскопия показала, что в костном мозгу при этом заболевании имеется интенсивное свечение нормо- и эритробластов (главным образом, в ядрах). Предполагается, что ядра этих клеток образуют большие количества порфирина, который затем поступает в плазму крови.

Сущность заболевания заключается в нарушении синтеза гема гемоглобина в предшественниках эритроцитов, вследствие чего в организме избыточно накапливаются уропорфирин I, копропорфирин I и порфибилиноген.

Врожденная порфирия очень редкое заболевание. Впервые подробно описана Cünter в 1912 г. Предполагается рецессивный характер наследования этого заболевания, однако в некоторых семьях описана доминантная наследственность (Haeger — Aronson).

Клиническая картина. Характерным является чувствительность кожи к солнечному свету. На коже возникают везикулы и пузыри. Эпидермис покрывается корками на местах повреждений в области лица и других незащищенных от солнца участках. На месте высыпаний отмечается зуд, покраснение и отечность кожи. Пузырьки содержат серозную, серозно-геморра-

гическую или серозно-гнойную жидкость. В дальнейшем наступает бронзовая пигментация, атрофические изменения и небольшие рубцы. Гистологически в шиповидном слое кожи имеется межклеточный отек, много меланина, преимущественно в базальном слое, и пузыри в субэпидермальном слое. Кожные изменения объясняются тем, что порфирины являются фотосенсибилизаторами и потому при избыточном их накоплении в организме резко усиливается чувствительность кожи к действию световых лучей. При исследовании больного обнаруживают, помимо кожных изменений на лице, некротизирующие участки в области ногтевых фаланг пальцев рук и спленомегалию. Иногда отмечается пурпурно-коричневая полоса на зубах и гемолитическая анемия. Нередко наблюдается гирсутизм и остеопороз костей. Моча может быть красного цвета вследствие значительного выделения с мочой уропорфирина и копропорфирина. Однако красная моча бывает у больных не всегда, так как избыток уропорфирина и копропорфирина может выделяться не с мочой, а с калом (Magnus с соавт.).

Наряду с тяжелыми формами болезни наблюдаются и более легкие заболевания, при которых имеются кожные изменения и флюоресцирующие эритробласты, но нет повышенного выделения порфиринов с мочой.

Эти формы некоторые авторы выделяют в особое заболевание под названием «врожденная эритропозитическая протопорфирия» (Magnus с соавт., Л. И. Идельсон и др.). В эритроцитах и моче значительно увеличено количество протопорфиринов. Наследственность при эритропозитической протопорфирии — доминантная. Основным биохимический эффект, по-видимому, заключается в нарушении перехода уропорфирина I, который накапливается в избыточном количестве, в копропорфирин (Smith). Вследствие накопления уропорфирина I в коже, дентине и костях они становятся повышено чувствительны и пигментируются. Обычно при врожденной порфирии можно обнаружить повышенное количество протопорфирина в эритроцитах и порфирина в печени. Следует отметить, что при врожденной порфирии метаболические нарушения локализуются в эритробластах и нормобластах, а при других

формах порфирии этот дефект в костном мозгу не наблюдается. В дифференциальном отношении имеет значение также то, что при врожденной эритропоэтической порфирии в моче никогда не обнаруживается порфобилиноген.

Очень характерные симптомы острой интермиттирующей порфирии — боли в животе и патологические изменения нервной системы при врожденной эритропоэтической порфирии не встречаются. Острая интермиттирующая порфирия или болезнь Watson — доминантно наследуемое заболевание. Она большей частью впервые проявляется в период после полового развития. Болезнь относится к печеночным порфириям. В печени происходит избыточное образование дельта-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена, которые выводятся в большом количестве с мочой. В клинической картине отмечаются сильные боли в животе, появляющиеся периодически, рвота, запоры и неврологические нарушения (парезы, параличи конечностей, периферические боли), а также эпилептические припадки, астенические расстройства и психические нарушения. Во время кризов повышается температура до 38°. Иногда у больных отмечается артериальная гипертензия. Во время приступа болей может появляться красная моча, зависящая, в основном, от уропорфирина. При появлении красной мочи следует исключить другие причины изменения ее цвета (примесь крови, гемоглобина и миоглобина). При стоянии мочи на свету отмечается ее потемнение. При острой интермиттирующей порфирии у больных не имеется повышенной чувствительности к солнечному свету. Приступы этой болезни нередко вызываются лекарственными средствами, в особенности, барбитуратами и сульфаниламидами. Отрицательное действие барбитуратов объясняется их тормозящим влиянием на синтез ацетилхолина и последующим увеличением порфобилиногена и дельта-аминолевулиновой кислоты, а сульфаниламиды являются акцепторами ацетильных групп и оказывают такое же действие (Л. А. Бадалян с соавт.). Течение может быть очень тяжелым и закончиться смертью во время первого приступа, в других случаях может наступить ремиссия или выздоровление даже без лечения.

Симптоматические формы порфирии развиваются вторично при различных заболеваниях печени, алкоголизме, отравлении свинцом и при отравлении некоторыми лекарствами (фенацетин, авертин и др.). При симптоматической форме количество протопорфирина в плазме не увеличено.

Лечение врожденной эритропозитической порфирии сводится к защите больных от солнечных лучей. Спленэктомия показана при явлениях гиперспленизма, когда имеется повышенное разрушение клеток крови. Спленэктомия часто уменьшает концентрацию уропорфирина и копропорфирина в эритроцитах, плазме, моче и кале. Порфирины плазмы прежде до спленэктомии, вероятно, образовывались из разрушенных эритроцитов, содержащих эти вещества. После спленэктомии фоточувствительность кожи может уменьшиться или остаться прежней. При печеночных порфириях полезно назначение метионина, витаминов С и группы В. Барбитураты и сульфаниламиды запрещаются.

Приводим наблюдение больной с врожденной эритропозитической порфирией, которая находилась на лечении в кожной клинике ЛПМИ.

Больная М. А., 8 мес., поступила в клинику 14/VII 1970 г. по поводу подозрения на фотодерматоз. Жалобы матери на поражение кожи у девочки, частые рвоты, вялость, анорексию. Вес при рождении 3450 г, длина тела 51 см. Родители здоровы, беременность и роды протекали нормально. Девочка до 4 мес. развивалась хорошо, ничем не болела. В марта 1970 г. в период повышенной инсоляции у больной появилось розовое пятно на правой щеке, на фоне которого просвечивали мелкие кровеносные сосуды. Вскоре в этой области возникли геморрагические корки, после удаления которых обнажалась рубцовоизмененная поверхность. Затем аналогичные изменения появились на левой щеке. Изменения на коже участковый врач объяснял проявлением катарально-экссудативного диатеза и назначил для лечения курс УФО. После шестого сеанса стали появляться новые элементы на предплечьях, коленных суставах и на тыльной поверхности кистей. С этого времени самочувствие ребенка ухудшилось. Девочка стала капризной, раздражительной, проявились рвоты, нарастала гипотония, анорексия, плохо прибавляла в весе.

При осмотре в клинике состояние средней тяжести. Отсталость в физическом развитии. Вес 6300 г. Девочке 8 мес., но она плохо ползает, не сидит, не переворачивается со спины на живот, плохо держит голову. Выраженная гипотония. Органы грудной клетки в пределах нормы. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка увеличены, нижний край их на 2 см ниже реберной дуги. Кожные поражения в основном симметричные. На

щеках остаточные явления в виде рубцов. Пальцы рук утолщены, в особенности II и IV. Здесь имеются кровоизлияния и массивные наслоения геморрагических корок, по удалению которых обнажалась рубцовоизменная поверхность. Ногтевые пластинки деформированы, «луночка» не выражена. На предплечьях и в области коленных суставов — петехии. Исследование крови: эр. 4 700 000, Нб 77 ед., цветовой показатель 0,82, л. 10 200, п. 1, с. 35, лимф. 56, мон. 8, РОЭ 9 мм в 1 ч. Тромбоцитов 211 500 в 1 мм³. Время свертывания крови по Мас-Магро 10 мин. Осмотическая стойкость эритроцитов — 0,52—0,28. Общий белок сыворотки крови — 7,1 г%. Альбуминов — 55%, глобулины: α_1 — 3,9, α_2 — 11,5, β — 10,3, γ — 19,3. Холестерин 101 мг%, билирубин по Ван-ден-Бергу 0,3 мг%, реакция непрямая. Сахар сыворотки крови 126 мг%, калий сыворотки — 19,5 мг%. Копропорфирин в моче не обнаружен. Протопорфирин в крови не выявлено.

Результаты анализов мочи нормальны. Эндотелиальные пробы отрицательны.

Девочка психически не отстает от сверстников. Патологические рефлексы отсутствуют. Брюшные рефлексы понижены.

Раннее появление заболевания, клиническая картина, ухудшение кожных явлений при облучении солнечными лучами, изменение ногтевых пластинок (нет «лунок»), отсутствие копропорфирина в моче, все это говорит в пользу врожденной эритроптической порфирии.

Проба Риммингтона у девочки отрицательна. Определение протопорфирина и копропорфирина в эритроцитах по техническим причинам произведено не было.

Лечение триамсинолом, поливитаминами, рутином, нераболом, курсом АТФ, витамином D, кальцием несколько улучшило состояние больной. Улучшился аппетит, прекратились рвоты, стала активнее. Однако 5/IX 1970 г. после кратковременного пребывания на солнце вновь было отмечено обострение. На лице появились свежие пузырьковые элементы и усилилась гиперемия в очагах поражения.

Глава VI

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

ОДНОСТОРОННЯЯ ГИПОПЛАЗИЯ ПОЧЕК С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

(синдром Гольдבלата)

Заболевание почек у детей является наиболее частой причиной гипертензии. Поражение почек, ведущее к гипертензии, может локализоваться в самой почке, в почечной артерии или в мочевыводящих путях. Боль-

шей частью поражение почек бывает двусторонним, но изредка гипертония может быть обусловлена односторонним поражением почки. В этих случаях необходима точная диагностика, так как нефрэктомия может привести к полному выздоровлению больного.

Частота односторонней почечной гипоплазии по секционному данным равна 1:500. Девочки поражаются чаще мальчиков. Так, по данным Ekström, на 179 больных — женщин было 141. Если у больного ребенка имеется артериальная гипертония или пиурия, реже гематурия, он должен быть подробно обследован клинически и урологически с целью выявления, нет ли у него односторонней гипоплазии почки. Иногда больные жалуются на боли в пояснице, однако чаще всего односторонняя гипоплазия почки протекает бессимптомно. Гипоплазия почек может комбинироваться с другими аномалиями мочеполового тракта.

Клинически артериальная гипертония у детей может проявляться головными болями, возникающими по утрам и постепенно утихающими, усталостью, болями в животе, расстройствами зрения, периферическим параличом лицевого нерва и энцефалопатией с эпилептиформными припадками. Вместе с тем иногда даже выраженная артериальная гипертония у детей и подростков может протекать бессимптомно. Наряду с измерением кровяного давления таким больным нужно исследовать мочу, определять остаточный азот, концентрационную способность почек и клиренс по эндогенному креатинину. Обычно таким образом удается получить представление о функциональной способности почек. Рентгенологическое исследование почек состоит из обзорного снимка живота и внутривенной урографии. Далее, в необходимых случаях, проводится изотопная ренография и скеннирование почек. Гипоплазия почки может быть генерализованной или частичной, когда сморщивание занимает какую-нибудь часть почки. Иногда можно, кроме того, отметить дистопию. Если отсутствует главная чашечка, боковые чашечки начинаются непосредственно от лоханки. Выведение контрастного вещества бывает замедленным. Иногда на гипоплазию почки указывает очень тонкий мочеточник на пораженной стороне. В среднем нормальная величина высоты тени почки равна по формуле Нод-

son: $h = 0,057 \times$ на длину тела в см + 2,646. Подозрение на гипоплазию почки возникает тогда, когда разница между этой величиной и высотой тени данной почки больше чем 1,5 см. В норме правая почка несколько меньше, чем левая. Изотопная ренография и скеннирование дают возможность определить положение и величину каждой почки и ее функциональное состояние. Royer с сотр. рекомендует в необходимых случаях проводить также ангиографию почки с целью исключения тромбоза или сужения почечной артерии. При гипоплазии почки почечная артерия обычно равномерно сужена. При односторонней гипоплазии почек функциональные пробы (например, клиренс по эндогенному креатинину и др.) следует делать отдельно, так как они могут выпадать нормальными, потому что здоровая почка гипертрофирована и в функциональном отношении более активна. Односторонние гипоплазии почек могут быть обусловлены: 1) первичным гипогенезом, 2) пиелонефритом с последующим сморщиванием почки, 3) вторичным воспалением гипогенетических почек, весьма склонных к интерстициальным воспалениям и 4) предшествовавшим тромбозом почечных вен, который в конечной стадии ведет к сморщиванию почки.

Zollinger считает наиболее частой причиной односторонней гипоплазии почек с гипертензией — пиелонефрит, возникший в грудном возрасте, а иногда и внутриутробно. Диффузный гломерулонефрит не может явиться причиной гипоплазии одной почки; при этом заболевании процесс поражает обе почки. Для объяснения гипертензии при односторонней гипоплазии почек Воск предлагает следующие предположения:

1. Артериальная гипертензия обусловлена внутрисекреторным механизмом — ренин — ангиотензин — альдостерон.

2. Отсутствие почечного фактора, понижающего кровяное давление, ведет к гипертензии, причем это может зависеть от плохого образования депрессорного фактора или от инактивирования экстраренального прессорного механизма.

По мнению Wässer с соавт., обе эти концепции имеют клинические и экспериментальные доказательства; однако в случаях выраженного сморщивания по-

чек второе предположение (отсутствие депрессорной функции почек) кажется более вероятным, чем первое (повышение эндокринной активности).

Meine с помощью статистических исследований (10 000 секционных наблюдений) показал, что между гипертонией и односторонней сморщенной почкой существует определенная причинная зависимость.

Лечение. Высокое артериальное давление при одностороннем заболевании почек можно лечить нефрэктомией или пластической операцией кровеносных сосудов. Если поражения локализуются в полюсе почки, можно ограничиться частичной нефрэктомией. При первичной гипопластической почке, если она функционально достаточно активна, нефрэктомия не показана. Достаточная активность почки определяется тем, что она обладает 20—25% функции обеих почек. В этих случаях можно ограничиться антиинфекционным лечением и медикаментами, снижающими давление в течение длительного времени. Если эти средства оказываются неэффективными и хроническое воспаление мочевыводящих путей прогрессирует или кровяное давление держится на очень высоких цифрах, показано удаление гипопластической почки. При высоком кровяном давлении, которое держится более двух лет, сосудистые изменения наступают и на здоровой стороне. Поэтому показания для нефрэктомии следует ставить возможно раньше (Rockstroh, Kalicinski).

Наилучшие результаты после нефрэктомии получаются у молодых больных с коротким сроком существования гипертонии и низким уровнем остаточного азота. Противопоказанием для операции являются уровень остаточного азота выше 50 мг% и низкий клиренс по эндогенному креатинину (ниже 50 мл в минуту на 1,73 м²). Если имеются данные за поражение канальцев, операция не показана. До операции рекомендуют провести курс лечения препаратами дигиталиса. У детей прогноз лучше, чем у взрослых; эффект от операции расценивается положительно, если после операции кровяное давление длительно не поднимается выше 140/90 мм рт. ст. Успех от операции может быть улучшен назначением иммунодепрессивных средств.

Если артериальная гипертония не снижается после операции, то причинами могут быть следующие моменты: 1) имелся двусторонний процесс с односторонним преобладанием (в таких случаях операция не показана); 2) повышенное кровяное давление поддерживается оставшейся почкой, в которой имеются сосудистые изменения; 3) имеется нейрогенная фиксация артериальной гипертонии, вызванная вначале односторонним заболеванием почки.

Гипоплазия почки с гипертонией может быть обусловлена врожденным уродством, последствием пиелонефрита и тромбозом почечных вен. При наличии острой инфекции мочевых путей требуется длительное лечение антибиотиками и медикаментами нитрофуранового ряда, с целью профилактики сморщивания почки. Таким детям следует избегать охлаждения, перегревания, спортивной нагрузки и т. д.

Для иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Большая А. А., 7 лет, поступила в госпитальную клинику 28/IX 1969 г. с жалобами на головную боль и слабость.

Отец страдает алкоголизмом, мать здорова. В раннем детстве развивалась нормально. Перенесла грипп, ангину. Последние два года беспокоят головные боли и боли в животе. 1/XI 1969 г. появились сильные головные боли, рвота, а затем приступ судорог. На следующий день 2/XI судороги повторились, и девочка была госпитализирована в местную больницу г. Архангельска, где находилась на лечении с 1 до 27/XI 1969 г. Здесь было обнаружено очень высокое артериальное давление — 230/180 мм рт. ст., боли в правой половине живота и патология при исследовании мочи: белок 0,65%, свежие эритроциты до 6 в поле зрения и выщелоченные эритроциты единичные в поле зрения, лейкоциты 4—6 в поле зрения и гиалиновые цилиндры единичные в поле зрения. Остаточный азот был повышен до 50 мг%. На основании этих данных у девочки заподозрили острый диффузный гломерулонефрит. Лечение гипотензивными средствами снизило артериальное давление до 180/140 мм рт. ст. При осмотре глазного дна определялось небольшое расширение вен. На урограмме с контрастным веществом было выявлено хорошее заполнение правой лоханки и плохое — левой. Для дальнейшего лечения больная была направлена в Ленинградский педиатрический медицинский институт. При поступлении состояние тяжелое, телосложение правильное, упитанность понижена. Рост 119 см, вес 19 600 г. Кожные покровы бледные. Отеков нет. Левая граница относительной тупости сердца на 1 см кнаружи от среднеключичной линии, тоны отчетливы. Акцент второго тона на аорте. Артериальное давление на верхних конечностях

220/170 мм рт. ст., на нижних конечностях 200/170. В остальных внутренних органах без отклонений от нормы.

Анализ крови в пределах возрастной нормы. РОЭ 19 мм в 1 ч. В белковых фракциях крови преобладают глобулины, альбуминов 45%. Холестерина 164 мг%, остаточный азот — 17 мг%, хлориды 341 мг%, калий 18,9 мг%. В анализе мочи от 14/XII 1969 г. уд. вес 1023, белка 13,2‰, лейкоцитов 10—15 в поле зрения, эритроцитов до 100 в поле зрения, гиалиновых цилиндров 1—2 в поле зрения, слизи много. Посев мочи от 31/XII стерил. Проба Аддиса — Каковского: лейкоцитов 600 000, эритроцитов 1 000 000; 26/XII 1969 г. произведено сканирование почек, которое показало, что функция левой почки удовлетворительная, а правой почти отсутствует. 6/1 1970 г. проведена правосторонняя нефрэктомия. Удаленная почка оказалась очень маленькой, плотной, в верхнем полюсе ее имеется желтоватый, плотный бесструктурный, клиновидный инфаркт. Мочеточник правой почки равномерно сужен. Вес удаленной почки 25 г, размеры 5,8 × 3,6 × 2 см. Сосудистая сеть почки редкая, участок инфаркта лишен сосудов. После операции кровяное давление снизилось до 125/85, однако после 4/III 1970 г. оно поднялось до 145/100 мм рт. ст. Состояние девочки стало удовлетворительным, головные боли и слабость прошла. В исследовании мочи от 14/III 1970 г. следы белка, лейкоциты 0—1 в поле зрения, эритроцитов и цилиндров нет. Проба Звлинцкого нормальная. Проба Реберга: клубочковая фильтрация 142 мл в 1 мин, канальцевая реабсорбция 99%. Девочка выписана домой для диспансерного наблюдения.

СИНДРОМ ЛИВЬЯК—ДЕ ТОНИ—ДЕБРЕ—ФАНКОНИ

**(почечный нанизм,
витаминорезистентный гипофосфатемический рахит,
глюко-амино-фосфат-диабет)**

В 1924 и 1926 г. Ливьяк описал трех идентичных больных и охарактеризовал клиническую картину синдрома канальцевой дисфункции почек. Дальнейшие углубленные работы принадлежат де Тони (1933), Debré и Marie (1934) и Fanconi (1931—1936). Всего в настоящее время в мировой литературе описано свыше 40 таких больных. При этом синдроме отмечается выраженный нанизм, гипофосфатемический витаминорезистентный рахит, альбуминурия, глюкозурия и аминокислотурия.

Различают формы типичные и атипичные, при которых те или иные симптомы отсутствуют. Типичные формы наблюдаются у детей и взрослых. Они, кроме позднего рахита или остеопатии и нанизма, проявляются фосфо-глюко-аминокислотным диабетом. В на-

стоящее время установлено, что синдром de Toni — Debré — Fanconi возникает при нарушенной функции проксимального отдела канальцев почек. Различные патологические причины ведут к нарушению реабсорбции фосфата, глюкозы и аминокислот в канальцах почек. Различают врожденные формы синдрома и приобретенные. К врожденным формам относятся врожденные аномалии канальцев почек и мочевыводящих путей, а также нарушения обмена веществ при гликогенозах, галактоземии, болезни Вильсона и цистинозе. К приобретенным относится канальцевая дисфункция вследствие пиелонефрита и токсического нефрита, например, при отравлениях ртутью, свинцом и др.

Нанизм, остеопатия и гипофосфатемия являются общими симптомами, характерными для всех форм синдрома de Toni — Debré — Fanconi; кроме них, могут наблюдаться глицидные, фосфоаминные, фосфоглюкоаминные формы. Наличие глюкозурии может носить интермиттирующий характер, а аминоацидурия исчезает под влиянием лечения рахита большими дозами витамина D и цитратом. Гипофосфатемия зависит от нарушения реабсорбции фосфата.

Патологоанатомические изменения почек характерны для интерстициального нефрита со сморщиванием почки; иногда же обнаруживается кистозная, гипоплазированная почка. Предполагается, что в основе синдрома лежит недостаточность ферментных систем, участвующих в реабсорбции фосфатов в проксимальном отделе канальцев. Наследственность для атипичных форм носит рецессивный характер. Для типичных форм наследственность невыяснена.

Клиническая картина. При осмотре отмечается нанизм, явления рахитической остеопатии. Если эти явления появляются рано, больной плохо сидит и не ходит. Он испытывает костно-суставные боли. При более позднем проявлении синдрома дети жалуются на боли в ногах при ходьбе. Нередко отмечается астения и дистрофия. Иногда обнаруживается психическое отставание. Кожа и видимые слизистые бледны. Гипотония мышц. Деформация костной системы, характерная для позднего рахита. Иногда отмечается анемический шум у верхушки сердца. Обычно имеется склонность к запорам, нередко полиурия. Тяжесть состояния и

время появления синдрома различны. Они могут появляться поздно и быть умеренно выражены в течение длительного времени, а иногда они интенсивны и протекают с большими костными изменениями.

При исследовании мочи, если синдром возникает на почве пиелонефрита, отмечается альбуминурия, лейкоцитурия и эритроцитурия, слабо или умеренно выраженные. Иногда обычные исследования мочи выпадают без патологии. При прогрессировании интерстициального нефрита остаточный азот в крови возрастает и развивается хроническая уремия. В это время определяется гипоизостенурия, полиурия, кальциурия (положительная проба Сульковича) и фосфатурия. В типичных случаях имеется также гипераминноацидурия, глюкозурия и почечно-канальцевый ацидоз. Коэффициент канальцевой реабсорбции фосфора резко снижен. В крови отмечается умеренно выраженная анемия, гипофосфатемия, нормальный уровень кальция и несколько повышенная щелочная фосфатаза. На рентгенограммах трубчатых костей метафизы раздуты и их структура подверглась перестройке. Эпифизарная линия деформирована, расширена, задержка ядер окостенения.

Иногда на фоне костной деструкции видны псевдопереломы и истинные переломы. В энхондральных зонах имеются поперечные полосы, свидетельствующие о рецидивировании рахита.

Течение болезни бывает тяжелым с коротким неблагоприятным исходом. Изредка может присоединяться цирроз печени. У других больных процесс прекращается к возрасту 14—16 лет после лечения, однако во время беременности и в пожилом возрасте снова отмечается обострение процесса, сопровождающееся поражением и деформацией костей, болями в конечностях и ухудшенном общем состоянии.

Дифференциальный диагноз проводится со сходными состояниями, которые могут развиваться при отравлениях, галактоземии, гликогенозе, цистинозе и эндокринопатии (альдостеронизме). Отметим только, что при цистинозе можно обнаружить кристаллы цистина в костном мозгу, в крови и роговице глаза (светобоязнь), а при альдостеронизме экскреция альдостерона значительно снижена (при гипоальдостеронизме)

или очень высокая при псевдогипоальдостеронизме (Л. О. Бадалян, В. А. Таболин и Ю. Е. Вельтищев).

Лечение обычно направлено на имеющиеся у больных рахит, ацидоз, анемию, почечные поражения и гипокалиемию, если она имеется. Лечение большими дозами витамина D — от 0,5 до 1 г в сутки способствует улучшению рахитического процесса. Последующие дозы витамина D назначаются в зависимости от полученных результатов. При назначении больших доз витамина D следует учитывать, что наступающая при этом гиперкальциурия может повреждать почки, поэтому необходимо тщательно следить за уровнем кальция в сыворотке крови и моче. Для борьбы с ацидозом рекомендуется щелочная диета с некоторым ограничением соли и растворы цитрата:

Acidum citricum 6,0
Natrium citricum 10,0
Aqua destillata ad 100,0

Продолжительное лечение цитратом уменьшает или полностью ликвидирует гипераминоацидурию и глюкозурию. При наличии гипокалиемии к вышеуказанной микстуре следует добавить 5,0 Kalium citricum. Больному назначают 10—40 мл микстуры в сутки. При поражении сердечно-сосудистой системы полезны препараты дигиталиса. При частичных формах лечение сводится к терапии витамином D.

Приводим собственное наблюдение.

Больной А. Ш., 5 лет, поступил в госпитальную клинику 28/XII 1968 г. по поводу позднего рахита. Родители здоровы, но три брата отца в детстве страдали рахитом. В первую половину беременности у матери развился токсикоз. Ребенок родился доношенным. У мальчика отмечалось позднее прорезывание зубов — с 1 года 1 мес. Сидит с 5 мес., стоит с 7 мес., ходит с 10 мес. Искусственное вскармливание с 7 мес. Перенес корь, скарлатину, ветряную оспу и краснуху.

Настоящее заболевание началось со второго года жизни. Голова приобрела квадратную форму, деформировались грудная клетка, верхние и нижние конечности. Несмотря на интенсивную терапию витамином D и пребыванием на юге в течение пяти месяцев деформация конечностей усилилась. Лечился амбулаторно и в ортопедическом стационаре без эффекта. При осмотре отмечена отсталость физического развития. Рост 100 см, вес 17 кг. Окружность груди 61 см. Тургор тканей понижен, гипотония мышечной системы. Увеличенные лобные и теменные бугры. Деформация грудной клетки (воронкообразное вдавливание), варус-

ное искривление нижних конечностей. Внутренние органы без видимых изменений. Психическое развитие соответствует возрасту.

Морфологическое исследование крови и исследование мочи — в пределах нормы. Кальций в сыворотке крови 11 мг%, фосфор 2,48 мг%, калий 22 мг%, хлориды 486 мг%, остаточный азот 28,9 мг%, холестерин 155 мг%. Общий белок сыворотки крови 6,7 г%, альбумины 47%, глобулины — увеличены α_2 - и β -фракции. Резервная щелочность 85 мэкв/л. Щелочная фосфатаза 32,2 ед. Оценивая эти биохимические показатели, следует отметить значительную гипофосфатемию. Исследование суточного количества мочи обнаружило гиперфосфатурию — 750 мг (при норме 340 мг) и умеренную кальциурию 27,2 мг. Реакция Сульковича ++. Кроме того, отмечено усиленное выведение мочой некоторых аминокислот, например тирозина 30 мг (при норме до 5 мг), лизина 38,4 мг (при норме до 20 мг).

Рентгенологическое исследование обнаружило деформацию верхних конечностей, в дистальных отделах обеих костей предплечья имеются склеротические полосы и небольшие участки разрежения в дистальных отделах плечевых костей со склерозом вокруг них. Кости предплечья и кисти несколько укорочены и расширены в диаметре. На нижних конечностях определяется варусная деформация костей голени и дистальных отделов бедренных костей с деформацией метаэпифизов в коленных и голеностопных суставах и видны склеротические полосы.

На основании клинико-рентгенологической картины, остеопатии, характерной для позднего рахита, гипофосфатемии и гиперфосфатурии и аминоацидурии, поставлен диагноз синдрома канальцевой дисфункции почек типа de Toni — Debré — Fanconi.

Лечение витамином D; за месяц и 3 недели получил 3 млн. 400 тыс. витамина D и цитратную микстуру, а также симптоматическое лечение. Выписался с улучшением.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ НЕФРОНОФИЗ ФАНКОНИ

Заболевание, по своему патогенезу близкое к синдрому канальцевой дисфункции почек. Как показывает название нефронофтиза, поражение нефрона носит здесь более генерализованный характер. Заболевание редкое; в мировой литературе описано около 40 случаев болезни (Л. О. Бадалян, В. А. Таболин, Ю. Е. Вельтищев). По мнению Фанкони, сущность заболевания сводится к преждевременному изнашиванию нефрона. Процесс начинается с дистальных отделов канальцев и далее захватывает весь нефрон. Патологоанатомические изменения характерны для хронического интерстициального нефрита. Некоторые авторы указывают на первичное поражение петли Ген-

ле, где обнаруживаются кистозные изменения. Отмечается гиалинизация базальной мембраны, круглоклеточная инфильтрация в интерстициальном слое. Атрофия эпителия канальцев с последующим фиброзом.

Наследственность аутосомно-рецессивная.

Клиническая картина. На первый план выступает отсталость физического развития (почечный инфантилизм или нанизм). Обычно в возрасте 4—5 лет, иногда несколько раньше, замедляется или вовсе прекращается рост детей. Он большей частью соответствует 5—6-летнему возрасту. Телосложение остается пропорциональным. Довольно часто имеются остеопатии, напоминающие поздний рахит. У некоторых больных отмечается сухая сморщенная и желтоватая кожа. Явления нефрита бывают выражены в различной степени. Часто он остается латентным и выявляется только при систематическом исследовании мочи. В дальнейшем развивается хроническая почечная недостаточность, полидипсия, полиурия, гипоизостенурия и азотемия. Эволюция процесса медленная и может продолжаться до пубертатного периода. На аутопсии чаще всего находят аплазию почек, гистологически-диффузный склероз, больше сосредоточенный вокруг сосудов, которые поражены эндо- и периартериитом; имеются также разрывы канальцев и мелкие кисты. Часто можно констатировать задержку полового развития. Процесс начинается в 1—6-летнем возрасте и не сопровождается артериальной гипертонией. В результате длительного течения может развиваться анемия.

Лечение симптоматическое. Большие дозы витамина D могут ухудшить состояние почечной функции.

Прогноз неблагоприятный. Дети погибают обычно в период полового развития.

Приводим собственное наблюдение.

Больная Н. Б., 11,5 лет поступила в клиническую больницу по поводу гипофизарного нанизма. Девочка от здоровых родителей, родилась в срок от первой беременности, доношенная. Вес при рождении 2850 г, длина тела 50 см. Грудное вскармливание до 9 мес. Голову держит с 1 мес., ходит с 11 мес. Первые зубы прорезались в 9 мес. В весе отставала со дня рождения. Перенесла пневмонию в 4 мес., гастроэнтерит в 1 год 8 мес. После последнего заболевания появилось искривление конечностей, перестала ходить и ухудшился аппетит. В два года ветря-

ная оспа, в четыре года — корь, эпидемический паротит и коклюш. Девочка из хороших бытовых условий; учится в 4 классе хорошо.

Заболевание началось постепенно. С четырех лет мать заметила, что девочка отстает в росте от своего младшего брата, который моложе ее на $2\frac{1}{2}$ года. Последние три года прибавка роста не превышает 1—2 см в год. Пребывание на юге не улучшало общего состояния. Аппетит резко снижен. Любимое блюдо — картофель. При исследованиях мочи обнаружен белок. Ввиду деформации нижних конечностей быстрая ходьба и бег невозможны.

Антропометрические данные: рост 105 см, вес 15 600, окружность головы 51 см, окружность груди 58 см, окружность живота 51 см. При осмотре отмечена отсталость физического развития, соответствующего пятилетнему ребенку. Вторичные половые признаки отсутствуют. В легких и сердце отклонений от нормы не обнаружено. Живот пальпаторно без особенностей. Исследование крови в 1958 г. эр. 4 200 000, Hb 70%, л. 7300, э. 2, п. 6, с. 38, лимф. 47, мон. 7, РОЭ 4 мм/ч. Анализ мочи: уд. вес 1002, белок 0,66%, лейкоцитов до 10 в поле зрения, эритроциты свежие 0—2 в поле зрения, эпителий плоский 1—2 в поле зрения. Гипостенурия — уд. вес. 1002—1005. Повышено количество мочевины в сыворотке крови — 185,2 мг% и индикана 0,198 мг% (норма 0,012 мг%). Уровень хлоридов в пределах нормы — 485 мг%. Общий белок сыворотки крови 9,14 г%. Кальций 8,6 мг%, фосфор 7,2 мг%. Данные биохимического исследования указывают на наличие «тихой уремии» у больной. Кровяное давление в пределах нормы. Повышение фосфора в сыворотке крови объясняется наличием хронической уремии у больной. Глазное дно без патологических изменений. Рентгенологическая картина указывает на наличие рецидивирующего позднего рахита III в цветущем периоде.

На основании всех данных поставлен диагноз: ювенильного нефронофтиза Фанкони. По имеющимся катamnестическим сведениям девочка через $\frac{1}{2}$ года умерла от уремии. На секции обнаружены сморщенные гипопластические почки.

Глава VII

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ

АРАХНОДАКТИЛИЯ

(болезнь Марфана)

В 1896 году Marfan впервые описал своеобразное заболевание, названное им долихостеномелией, проявляющееся ненормальной длиной костей конечностей и их нежным строением в сочетании с некоторыми дру-

гими пороками развития. Были предложены и другие синонимы: акромакрия, гиперхондроплазия, арахнодактилия и болезнь Марфана.

В настоящее время описано около 500 случаев заболевания (Л. О. Бадалян с соавт.). В отечественной литературе арахнодактилия описывалась П. Е. Тихомировым, М. С. Московской, К. В. Трутневой. Отдельные случаи наблюдали Д. Г. Рохлин, Б. С. Бродский, С. А. Рейнберг, А. Б. Кацнельсон и др.

Клинически арахнодактилия проявляется нежным строением удлинненных костей конечностей. Особенно обращают на себя внимание длинные кисти и стопы. Эти изменения отмечаются с момента рождения, но характерный внешний вид больной приобретает к 3—4 годам. Длина тела новорожденного значительно превышает обычные показатели. Длинные тонкие пальцы кисти и стоп часто бывают причудливо искривлены и в сочетании с укороченными сухожилиями дают повод говорить о когтистой лапе. Конечности длинные и тонкие за счет увеличения предплечий и голей, надколенная чашечка высоко расположена. Это приводит к резкому нарушению обычных пропорций тела, вследствие чего талия оказывается заметно выше нормы. Нередко у больных находят врожденный вывих бедра, привычный вывих плечевой кости, надколенной чашечки, радио-ульнарного сустава, деформацию пяточной кости, различные остеофиты и т. п. В большинстве случаев грудная клетка узкая, длинная, сдавлена с боков в виде «куриной» груди или воронкообразно вдавлена. Как правило, имеется сколиоз или кифосколиоз. Череп узкий и длинный (долихоцефалический), изменения лицевого черепа придают больному характерный старческий вид.

Своеобразны поражения мышечно-связочного аппарата. Суставы чрезвычайно подвижны, сухожилия и суставные сумки перерастянуты, что приводит к различным деформациям суставов. Мышцы истончены, тонус их понижен. Подкожно-жировой слой очень слабо выражен.

Характерными для арахнодактилии являются пороки развития внутренних органов. Sinclair при изучении 40 случаев болезни обнаружил сердечно-сосудистые заболевания у 14 больных. Врожденные ано-

малии сердца встречаются в виде дефектов перегородок, коарктации аорты, аневризмы аорты, незаращения боталлова протока и т. д. Синдрому иногда сопутствует врожденная гипоплазия легких (одно- и двухдолевое легкое).

Особенно часты поражения глаз, их находят у половины всех больных — это нистагм, косоглазие, значительная близорукость, колобома, катаракта, гидрофтальмия. Наиболее известно при болезни Марфана поражение хрусталика в виде подвывиха и вывиха, зависящее от недостаточности поддерживающего аппарата, недоразвития цинновых связок. Редко встречается поражение сетчатки.

Тяжесть заболевания больных зависит от степени и объема поражений. Сами по себе изменения скелета заметно не влияют на жизнедеятельность больных, они могут дожить до старости, вполне работоспособны, хорошо умственно развиты. При сочетании костных изменений с пороками развития сердца, крупных сосудов и легких прогноз определяется степенью этих пороков. Иногда больных приводит к инвалидности прогрессирующая близорукость.

Этиология заболевания неизвестна. Предполагается внутриутробное поражение эндокринной системы. По мнению Brissaud, арахнодактилия связана с дисфункцией гипофиза, которая у взрослых обуславливает акромегалию, у детей — гигантизм, а при внутриутробном поражении — арахнодактилию.

По мнению Wiedemann, арахнодактилия может служить примером поражения среднего зародышевого листка. По-видимому, имеет место биохимический дефект в основном веществе соединительной, в частности эластической ткани. При арахнодактилии отмечается гомоцистинурия, повышенное выделение с мочой гидроксипролина и гликозаминогликанов.

Болезнь Марфана носит *наследственный аутосомный доминантный характер*. Описаны заболевания в одной семье деда, матери, брата и сестры. То же наблюдали и мы в одном из описываемых случаев. Следует допустить возможность и спорадических случаев заболевания. Так, Ganther, проследивший у больного арахнодактилией наследственность до четвертого поколения, не нашел подобных заболеваний.

Переходим к описанию наблюдавшегося нами больного.

Больной О. П., 13,5 лет, направлен 30/1 1964 г. на консультацию в Областную детскую поликлинику по поводу высокого роста, деформации грудной клетки и пониженного питания (рис. 8).

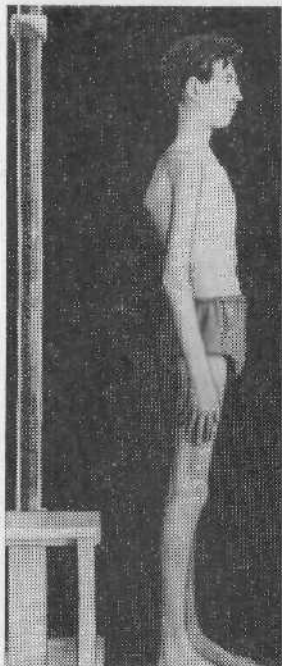


Рис. 8. Больной О. П.
Арахнодактилия.

Мальчик из многодетной семьи, от шестых родов и от восьмой нормально протекавшей беременности. Родители и остальные дети здоровы. Рос и развивался удовлетворительно. Мать отмечает, что по сравнению со старшими детьми сын с рождения очень длинный и худой, начал ходить только в возрасте двух лет. В последние годы окружающие стали обращать внимание на необычно высокий рост, худобу и длинные конечности мальчика. Умственное развитие нормальное, учится в 7 классе, успеваемость вполне удовлетворительная. В последнее время болеет редко.

При обследовании в клинике: телосложение неправильное, рост высокий, конечности резко удлинены, особенно кисти и стопы, левая стопа деформирована и укорочена по сравнению с правой, с обеих сторон высокий свод стопы. Грудная клетка сдавлена с боков, грудина килевидно выпячена. Лопатки отстают, позвоночник искривлен вправо, имеется реберный гребус в верхнегрудном отделе справа. Подкожно-жировой слой резко истончен, тургор тканей дряблый. Мышечный тонус понижен, мышцы слабо развиты, истончены. В легких — без особенностей. Перкуторно границы сердца не определялись ввиду деформации грудной

клетки. Тоны сердца несколько приглушены, на верхушке сердца нежный систолический шумок меняющейся интенсивности.

Антропометрические данные — рост стоя 176 см, сидя — 86 см, вес — 41 700 г, окружность груди — 73,5 см. Длина руки — 76 см, плеча — 30 см, предплечья — 46 см. Длина ноги — 97 см, бедра — 42 см, голени — 55 см. Ширина плеч — 34 см. Длина стоп — 25 см (38 размер обуви). Оценка антропометрических данных говорит о резкой аномалии телосложения, типа кахектического гигантизма.

Электрофонокардиографическое исследование обнаружило низкоамплитудный, средней частоты, непостоянный систолический шум на верхушке сердца, легочной артерии и аорте. Рентгено-

грамма черепа без особой патологии. Результаты анализов крови и мочи нормальные, Са — 10,2 мг%, Р — 4,7 мг%, холестерин — 200 мг%, протромбиновый индекс — 70%. Сахар натощак понижен — 75 мг%. Сахарная кривая патологическая. При офтальмологическом обследовании у мальчика обнаружен подвывих хрусталика и миопический астигматизм обоих глаз.

Арахнодактилии в семье больного не обнаружено.

Лечение — полноценная диета (3200—3500 кал), лечебная физическая культура с включением элементов коррекции позвоночника, преднизолонотерапия, витаминотерапия. Под влиянием такого лечения мальчик прибавил в весе, и улучшились некоторые функциональные показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

ВРОЖДЕННАЯ МРАМОРНАЯ БОЛЕЗНЬ

(болезнь Альберс — Шенберга, остеопетроз, генерализованный остеопетроз, врожденный системный остеопетроз или остеосклероз)

Впервые болезнь описана в 1904 г. рентгенологом Альберс — Шенбергом. Заболевание редкое. В мировой литературе описано всего около 300 больных.

Сущность заболевания заключается в нарушении окостенения, выражающегося в увеличении количества компактного костного вещества. Первичное губчатое вещество кости становится плотным, увеличивается его минерализация и обедняется структура. Повышенное производство кости идет в основном за счет эндостального и отчасти энхондрального роста. Количество остеобластов нормально или увеличено, в то время как остеокласты, способствующие рассасыванию кости, резко снижены в количестве вплоть до полного их отсутствия. Корковое вещество у больных в несколько раз толще, чем у здорового человека. Утолщение коркового вещества направлено в сторону костномозгового пространства, которое резко суживается. Вследствие гиперсклеротического процесса понижается кровоснабжение и иннервация костной ткани. Гистологически видно бессистемное, неправильное строение костного вещества.

Заболевание *наследственное*, носит доминантный характер. У половины больных выявляется кровное родство родителей. Формы болезни, развивающиеся в раннем детстве, могут передаваться и рецессивно.

Имеются описания мраморной болезни у плода, новорожденных и у детей раннего и старшего возраста. Болеют в равной степени мальчики и девочки. В части случаев болезнь может наступать и спонтанно. Этиология врожденной мраморной болезни неизвестна. В патогенезе имеет значение преобладание работы остеобластов при резком снижении активности остеокластов. Большинство исследователей считают, что немаловажная роль принадлежит врожденной недостаточности мезенхимы, которая связывает избыточно качественно измененные минеральные вещества костей. Болезнь получила свое название в связи с бледно-серой окраской кости, напоминающей однородный мрамор. На местах энхондрального роста хрящ избыточно пропитывается известью, и зона предварительного обызвествления расширяется.

Клиническая картина очень разнообразна. Имеются формы, при которых наблюдаются только поражения скелета. Эти формы часто клинически не дают никаких симптомов и распознаются только рентгенологически при случайном обследовании. В противоположность этому имеются формы болезни с многочисленными патологическими симптомами, которые патогенетически тесно связаны с наследственными аномалиями костной ткани. При выраженных формах больные обычно отстают в росте, они — пониженной упитанности, отмечается бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Иногда наблюдается гидроцефалия. Вследствие прогрессирующего гиперостоза и фиброзно-склеротических изменений костномозгового канала развивается тяжелая анемия с образованием миелоидной метаплазии в печени, селезенке и лимфатических узлах. Размеры печени и селезенки значительно увеличиваются. Разрастание остеонной ткани в области отверстий черепа может сдавливать глазные нервы и вызывать слепоту, а также нистагм и паралич глазных мышц. При сдавлении нерва в области фаллопиева канала возникают парезы лицевого нерва. Наблюдается также поражение внутреннего уха. Иногда удается пальпаторно определить колбообразное утолщение дистальных окончаний трубчатых костей. Хотя кость утолщена, более плотна и с трудом может быть распилена, она вслед-

ствии уменьшения эластичности склонна к переломам. Обычно при переломах в дальнейшем образуется костная мозоль и заживление, исключение составляют переломы шейки бедра, которые плохо поддаются лечению. Больные мраморной болезнью склонны к кариесу зубов и остеомиелитам нижней челюсти.

Рентгеновская картина мраморной болезни очень своеобразна. Больше всего поражается основание черепа, позвонки, ребра, проксимальные концы бедренных костей и дистальные берцовых костей. Менее изменены плечевые кости и фаланги. Эпифизы несколько утолщены. Метафизы более всего изменены и имеют булавовидную форму. Кости — плотны и непрозрачны. Костномозговой канал виден резко суженным. Иногда на фоне плотной мраморной кости имеются широкие поперечные светлые полосы нормального строения кости (С. А. Рейнберг). Полости и пазухи черепа полностью зарастены. Турецкое седло уплощено; задняя его стенка булавовидно вздута. В телах позвонков темные полосы идут вдоль площадок, что особенно хорошо видно на боковых снимках позвоночника. Надкостница обычно не изменена.

Лабораторные исследования. Уровень кальция и фосфора в крови, как правило, в пределах нормы. Исследование крови обнаруживает прогрессирующую анемию, которая часто сопровождается лейкоэритроblastозом. Нормобласты и миелоидные клетки появляются в периферической крови. У некоторых больных в картине крови появляется сходство с миелоидной лейкемией. Тромбоцитопения может быть выраженной и вызывать массивные кровотечения. Анемия вызывается ограниченной продукцией костного мозга и может быть отнесена к гипопластическим анемиям, однако имеется ряд сообщений (Gamsu с соавт., Zetterström и др.) о том, что гемолитический процесс также имеет место. Отсутствие гаптоглобина, укорочение полужизни эритроцитов и ретикулоцитоз подтверждают усиленную деструкцию красных кровяных шариков.

Производимая у таких больных спленэктомия уменьшает анемию, увеличивает продолжительность жизни эритроцитов и нормализует количество тромбоцитов в крови.

При дифференциальной диагностике приходится иметь в виду миелофиброз, при котором черепные кости бывают нормальными или незначительно вовлечены в процесс; в детском возрасте сходные явления с мраморной болезнью могут наблюдаться при гипervитаминозе D и A. Для правильной диагностики имеет значение анамнез (передозировка витамина) и ранний возраст больного. Дифференциации требует также врожденный сифилис, при котором, кроме костных изменений, имеются и другие признаки сифилиса.

Профилактика и лечение. Браки между родственниками особенно не желательны. При мраморной болезни спортивные игры, гимнастика на снарядах, езда на велосипеде, езда верхом и др. должны быть строго запрещены. Санации зубов должно быть уделено особое внимание, так как больные склонны к одонтогенной инфекции. Не следует больным назначать лекарства, способствующие отложению извести в костях (витамины D, рыбий жир, кальций и др.). При наличии у больных гемолитической анемии или тромбоцитопении с массивными кровотечениями показана спленэктомия. Специфическая терапия мраморной болезни отсутствует. Обычно применяется симптоматическое лечение. При тяжелых формах анемии показаны трансфузии крови или эритроцитарной массы.

Прогноз зависит от формы болезни; при доброкачественной — прогноз сравнительно удовлетворительный; при злокачественных формах дети погибают от сепсиса, остеомиелита нижней челюсти или от прогрессирующей анемии. Прогноз тем лучше, чем в более позднем возрасте возникает заболевание.

Для иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Больной В. К., 3 мес., поступил в клинику 21/II 1967 г. с диагнозом острого эритромиелоза, рахита I степени, гипотрофии и врожденного стридора.

Ребенок от вторых родов. Из-за предлежания плаценты — кесарево сечение. Вес при рождении 3600 г. Родители здоровы. С 1½ мес. стал бледным, плохо сосал грудь. В 2 мес. госпитализирован в инфекционную больницу по поводу «гриппа и гриппозной пневмонии». В больнице были выявлены изменения крови, и болезнь была расценена, как эритромиелоз. Больной был переведен в госпитальную педиатрическую клинику. При осмотре здесь общее состояние тяжелое, ребенок вял, резко истощен. Тургор тканей понижен. Тонус мышц нижних конечностей повышен.

Бледность кожных покровов и слизистых оболочек. Большой родничок: $2,5 \times 3$ см. Со стороны легких и сердца отклонений от нормы не обнаружено. Живот мягкий, безболезненный. Печень плотная, увеличена на 3,5 см ниже реберной дуги, селезенка — на 1 см ниже ребер. Вес 4390 г, рост 56 см. Индекс упитанности Чулицкой 7 (норма — 25). Исследование крови от 22/II 1967 г.: эр. 2 380 000, Hb 44 ед., цветовой показатель 0,88 л, 17 700, б. 3,5, м. 2, микромиелоциты 3, парамиелоциты 2, ю. 0,5, п. 3, с. 15, лимф. 56,5, мон. — 9, пл. кл. — 1, лимф.-рет. 4,5, эритроциты 6,5, нормобласты 6,5. Анизоцитоз, полихромазия. РОЭ 3 мм в 1 ч. Ретикулоцитов 52%. Количество тромбоцитов 27 700 в 1 мм³. Время свертывания крови нормально. Длительность кровотечения 15 мин. Общий белок сыв. кр. 6,0 г%, альбуминов 62,4%, глобулинов: α_1 — 5,8, α_2 — 9,4, β — 13,0, γ — 9,4, RW — отрицательная. Са 9,2 мг%, Р — 3,8 мг%. Стерильный пунктат получить не удалось. В моче время от времени появлялось небольшое количество белка, до 10 лейкоцитов и эритроцитов. Глазное дно нормально.

На серии рентгенограмм костного скелета обнаружено: значительное уплотнение костей основания черепа, повышенная плотность костей таза, нижних конечностей, ключиц и ребер. Избыточное разрастание остеонидной ткани в области ростковых зон и нарушение костеобразования в этих отделах. Заключение рентгенолога — мраморная болезнь.

Течение болезни злокачественное. Температура гектическая; рецидивирующий отит, бронхопневмония, резкая гипотрофия, пиурия. Ребенок скончался 17/IV — 1967 г.

Патологоанатомический диагноз: мраморная болезнь. Осложнения: малокровие. Очаги экстрамедуллярного кроветворения в твердой мозговой оболочке, под периостом трубчатых костей и во внутренних органах. Двусторонняя очаговая пневмония. Субмаксилит, истощение.

КОРТИКАЛЬНЫЙ ГИПЕРОСТОЗ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

(болезнь Кеффи и Сильвермена,
регрессирующая деформирующая
полиостеопатия de Toni,
множественный кортикальный гиперостоз
младенческого возраста)

Впервые болезнь описана Roske в 1930 г. В мировой литературе описано всего несколько сот больных кортикальным гиперостозом. Сущность заболевания сводится к субпериостальному избыточному образованию костного вещества во многих костях скелета, причем процесс патологического костеобразования напри-

влен не в сторону костномозгового канала, а в сторону периоста.

Этиология не выяснена, но большинство исследователей относят кортикальный гиперостоз к инфекционным болезням, хотя возбудитель заболевания не обнаружен. Предполагалось, что в патогенезе имеют значение генетические дефекты, аллергия, сосудистые или коллагеновые поражения. Но доказательств в пользу этих предположений приводится недостаточно.

Патологоанатомические исследования показали, что пораженные кости утолщаются вследствие того, что в них откладываются новые незрелые костные пластинки. У некоторых больных можно обнаружить клеточную инфильтрацию, свидетельствующую о воспалительном процессе. В остром периоде болезни периост значительно утолщается и имеет желатинозную консистенцию. Слизистые утолщения периоста обычно спаиваются с соседними сухожилиями, фасциями и интермускулярными перегородками; проходит несколько недель, пока обширные некрозы мышечной ткани замещаются фиброзной тканью (Caffey).

Клиническая картина. Возникновение болезни в раннем возрасте является важным диагностическим признаком. Обычно заболевание обнаруживается у пяти-шестимесячных детей. Изменения, возникающие внутриутробно, могут быть выявлены уже в период новорожденности. Эти наблюдения указывают на возможность пренатального развития болезни. Однако нередко заболевание диагностируется в 1 $\frac{1}{2}$ —2 года и изредка даже позднее. Не исключена при этом возможность, что заболевание в раннем возрасте протекало латентно. Болезнь возникает обычно внезапно у ребенка, который до того был здоров и хорошо развивался. Первым симптомом болезни является припухлость в области нижней челюсти на одной или двух сторонах. Нередко такие припухлости можно обнаружить в области ключиц, ребер, лопаток или длинных трубчатых костей. Образовавшаяся припухлость стойко держится, она слабо отграничена от окружающей ткани, как бы неподвижно фиксирована и болезненна при пальпации. При челюстном гиперостозе ли-

цо больного приобретает луноподобную форму. Припухлость в области нижней конечности имеет веретенообразную форму, не флюктуирует, фиксирована на кости. Вышележащая кожа натягивается и блестит. Она не горяча на ощупь и слегка коричневого цвета. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Вместе с образованием припухлости у больных возникает лихорадка, отмечается потеря аппетита, бледность кожных покровов и жалобы на боли в ногах и при ходьбе. В крови появляется нейтрофильный лейкоцитоз и ускоренная РОЭ.

Примерно через месяц от клинического начала болезни на рентгенограммах костного скелета можно обнаружить остеосклероз и выраженный периостит в различных костях. Не вовлекаются в процесс свод черепа, позвоночник, таз, мелкие кости кистей и стоп. В трубчатых костях периоститы имеют веретенообразную форму. Если имеется поражение ребер, плевра может ответить на это экссудативной реакцией. Рентгенологическое обследование некоторых костей, кажущихся клинически здоровыми, обнаруживает, что они поражены тем же самым остеопериоститом. Broksaller и Miller обследовали 11 больных кортикальным гиперостозом и нашли у них 36 мест, пораженных этим патологическим процессом. По их данным, чаще других поражается нижняя челюсть. Пораженные кости увеличиваются в объеме в 2—3 раза. Течение болезни различное. У некоторых больных припухлость исчезает через несколько недель, но у большинства — через несколько месяцев. Иногда болезнь длится несколько лет. Р. С. Левин наблюдал восьмилетнее течение болезни у одного больного. У некоторых детей наблюдается интермиттирующее течение болезни; припухлость и лихорадка временно исчезают, а затем снова повторяются. Ремиссии и обострения процесса следуют одно за другим через определенные промежутки времени.

Прогноз благоприятный. Обратное развитие клинических симптомов происходит быстрее, чем нормализация рентгеновской картины. По наблюдениям С. А. Рейнберга, на рассасывание остеопериоститов уходит много месяцев, но зато к трем-четырем годам

жизни ребенка «...никто по рентгенограмме и не скажет, что кости были столь сильно поражены и подверглись такой значительной перестройке»¹. Иногда, однако, заболевание осложняется стойкими костными деформациями.

При дифференциальной диагностике следует иметь в виду врожденный сифилис, гематогенный остеомиелит, который обычно поражает одну кость (при кортикальном гиперостозе поражения костей — множественны), при дифференцировании с рахитом обращают внимание на биохимические изменения фосфора и кальция в крови и на клинические симптомы, характерные для рахита. При цинге детей раннего возраста (болезни Меллер — Барлова) в крови снижен уровень аскорбиновой кислоты, характерны патологические переломы, субпериостальные гематомы и другие сосудистые поражения.

В отличие от мраморной болезни при кортикальном гиперостозе не развивается поражений глаз, уха и тяжелой анемии и не поражаются кости основания черепа, позвоночника и таза.

Лечение. Сульфаниламиды, антибиотики и витамины не оказывают никакого действия на течение кортикального гиперостоза. Болезнь сама по себе проходит постепенно в течение 3—20 мес. Развитие детей не страдает, и ребенок выздоравливает. Благоприятное действие на течение болезни оказывают кортикостероиды (1 мг/кг преднизолона или 5 мг/кг кортизона).

Курс лечения проводится в течение нескольких недель и затем дозировка снижается в течение месяца. Длительность заболевания заранее предсказать не удается.

В заключение приводим собственное наблюдение.

Больная С. Г. 4 мес., поступила на I детское отделение железнодорожной больницы им. Дзержинского 21 августа 1968 г. с диагнозом «сепсис», остеомиелит правой большеберцовой кости». Ребенок от третьей беременности. В первой половине беременности у матери отмечался умеренно выраженный токсикоз. Ро-

¹ Рейнберг С. А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. Изд. 4-е, т. I, М., 1964, с. 343.

длалась доношенной. В период новорожденности — везикуло-пустулез, который быстро прошел без осложнений. До 1½ мес. ничем не болела. Развивалась хорошо, была здорова. Затем стала беспокойна и мать заметила, что девочка лежит с прижатыми к животу ножками. В двухмесячном возрасте на правой голени появилась плотная припухлость, болезненная при пальпации. В три месяца подобные плотные припухлости появились в области предплечий с обеих сторон. Больная была госпитализирована в местную больницу, где на основании отрицательной реакции Вассермана у девочки и родителей и отсутствия клинических симптомов был исключен сифилис, и больная была переведена для дальнейшего лечения в Ленинградскую железнодорожную больницу.

При обследовании девочки патологии внутренних органов не обнаружено. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Отмечаются болезненные плотные припухлости в области предплечий и правой голени, не смещающиеся и покрытые нормальной кожей. Физиологические отправления в норме.

На рентгенограммах голени и предплечий обнаружены: муфтообразно расположенные периостальные наслоения на уровне диафизов с бугристыми наружными контурами в области большеберцовых и ulьнарных костей (рис. 9). В крови отмечалась гипохромная анемия (гемоглобина 55 ед.), нейтрофильный лейкоцитоз (13 300 лейкоцитов) и РОЭ — 25 мм в 1 ч. Са сыворотки крови 11 мг%, Р — 5,6 мг%. Количество белка 7,6%, альбуминов 58,3%, глобулины: α_1 и α_2 — 10%, β — 11,6%, γ — 20,1.

На основании клинической картины и рентгенологических данных установлен диагноз кортикального гиперостоза детского возраста.

Назначенный преднизолон по 1 мг на 1 кг веса оказал хороший эффект; остеопериостит уменьшился, но в дальнейшем процесс рецидивировал. Контрольное обследование через 3 года. Общее психо-физическое развитие соответствует возрасту. На рентгенограммах костей явлений остеопериостита не обнаружено.

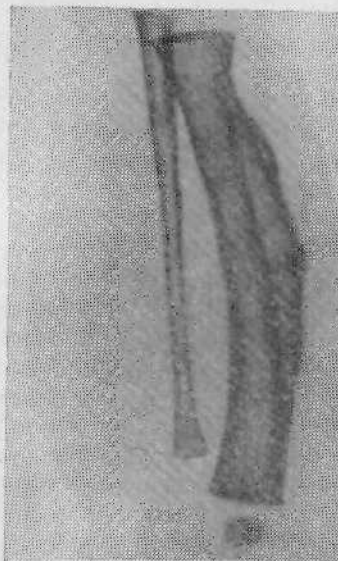


Рис. 9. Периостальные наслоения у больной С. Г. с кортикальным гиперостозом.

Глава VIII

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ КАЛЬЦИНОЗ

(кальциноз кожи и подкожной клетчатки, универсальный интерстициальный кальциноз, липокальциноз, прогрессирующий липокальциогранулематоз)

Болезнь впервые описана в XIX веке Teissier. В отечественной литературе первое описание универсального кальциноза принадлежит С. М. Тимашову и Ф. И. Романову. Заболевание редкое. До сих пор в литературе имеется немногим более 100 описаний универсального кальциноза.

Сущность болезни заключается в генерализованном отложении солей кальция в коже и подкожной клетчатке. Предполагается, что кальцинозу предшествуют изменения липидов в подкожно-жировой клетчатке. Щелочная реакция поврежденной ткани способствует отложению фосфорнокислых и углекислых солей кальция.

Этиология заболевания не выяснена. Отмечается значение перенесенных инфекционных заболеваний, травм черепа, повреждение диэнцефальной области, наследственного предрасположения, гормональных расстройств — парашитовидных, половых желез и других. Однако достаточных доказательств этиологического значения этих факторов не имеется. То же можно сказать и о теории кальцифилаксии Selye. Примерно в $\frac{1}{3}$ случаев генерализованный кальциноз развивается у больных дерматомиозитом и склеродермией, причем при дерматомиозите отложение кальция носит генерализованный характер.

Клиническая картина. Ведущим симптомом болезни является множественное отложение солей кальция в коже и подкожной клетчатке в виде плотных узелков величиной от мелкого гороха до сливы, которые легко

можно прощупать в местах их локализации. Чаще всего узелки располагаются в области суставов конечностей и на ягодицах, спине, животе и лице. Давление плотных узлов кальция на прилегающие ткани приводит к их некрозу и образованию свищей, через которые выделяется крошкообразная белая масса, состоящая из солей кальция. В дальнейшем на месте свищей образуются плотные рубцы. Если множественные рубцы находятся в области суставов, они могут повести к ограничению движения соответствующего сустава. Больные жалуются на похудание, слабость и боли в пораженных конечностях. Во внутренних органах отклонений от нормы не наблюдается. Температура может быть субфебрильной. Течение болезни длительное, в течение нескольких лет. Иногда у детей наступает излечение; часть кальцинатов выделяется через свищи, а другие более мелкие рассасываются. Тяжелое течение болезни осложняется истощением и наслоением вторичной инфекции.

Рентгенологическое исследование позволяет обнаружить скопление солей кальция в коже и подкожной клетчатке, подтверждая клинический диагноз. При дифференциальной диагностике следует исключить хронические инфекции (туберкулез, сифилис, лейшманию). В неясных случаях приходится проводить диагностическую биопсию одного из узелков.

При гистологическом исследовании определяются массы солей кальция, окруженные гигантскими клетками инородных тел. В грубоволокнистой соединительной ткани определяются также жировые скопления и гиалинизированные волокна, между которыми находятся кальциевые соли в виде глыбок различной величины. Со стороны внутренних органов отклонений от нормы не бывает.

Лабораторные исследования. Иногда отмечается эозинофилия в крови. Могут быть слегка повышены уровень кальция, фосфора или холестерина. Н. В. Потанин отмечает повышение α_2 - и γ -глобулинов в крови описанного им больного.

Лечение. В диете больных целесообразно ограничить пищу с большим количеством кальция (молоко, овощи, сыры). Обычно назначаются хлористый ам-

моний, йодистый калий, Na_2 ЭДТА, однако эффективность их эфемерна. Физиотерапия и рентгенотерапия дизэнцефальной области не оказывают благоприятного эффекта. Наилучшим методом лечения следует признать гормональную терапию. Назначают преднизолон в средних дозах — 1,0—1,5 мг на 1 кг веса. Стероидные гормоны препятствуют образованию новых очагов кальциноза.

Прогноз в связи с лечением стероидными гормонами улучшился. Мы наблюдали обратное развитие универсального кальциноза в связи с повторными курсами лечения преднизолоном. Приводим это наблюдение.

Больной С. П., 8 лет, поступил по поводу универсального кальциноза в областную клиническую больницу 26/V 1969 г. четвертый раз. Родители здоровы. Вес при рождении 4200 г. Раннее детство протекало нормально. Перенес коклюш, ветряную оспу и несколько раз острые респираторные заболевания. Настоящее заболевание началось в 1 год 10 мес. В паховой области образовалось опухолевидное образование, которое было удалено в местной больнице. Вскоре увеличались лимфоузлы на шее и в паховой области и больной с подозрением на лимфогранулематоз был госпитализирован 17/IV 1963 г. в возрасте 2 $\frac{1}{2}$ лет в областную клиническую больницу. При приеме в то время отмечено удовлетворительное состояние больного. Нормальное психо-физическое развитие. Лимфоузлы на шее увеличены до размеров гороха и в паховой области до фасоли. Кроме того, прощупывались множественные узлы плотной консистенции в подкожной клетчатке живота, ягодиц, бедер, голеней и плеч. Внутренние органы и температура были нормальны. На рентгенограммах верхних и нижних конечностей обнаружены множественные обызвествления в подкожной клетчатке таза, бедер, голеней, плеч и предплечий. При патологоанатомическом исследовании одного из узлов отмечен некроз жировой клетчатки и отложение в ней солей кальция¹. Лечение проводилось преднизолоном. В дальнейшем при каждом поступлении в больницу мальчик тоже лечился стероидными гормонами.

При осмотре больного в 1969 г. (через 6 лет после первого поступления в больницу) отмечается вполне удовлетворительное общее состояние. Жалобы на деформацию и боль в области левого коленного сустава. Психо-физическое развитие соответствует возрастным нормам. Имеется карнес двух зубов. Подкожные кальцинаты пальпируются только в верхней трети голени и в

¹ Больной в то время был описан Н. В. Потаниным и М. И. Фонаревым в журнале «Вопросы охраны материнства и младенчества», 1965, 6, с. 80.

области левого коленного сустава. Величина опухолевидного образования у левого коленного сустава 4×5 см. В центре опухоли имеется размягчение. Кожа на ней не изменена. Внутренние органы без патологии. Физиологические отправления нормальны.

Исследование крови: эр. 4 000 000, гемоглобин 69 ед., л. 7000, э. 5, п. 5, с. 55, л. 30, м. 5. РОЭ 6 мм в 1 ч. Са — 9,72 мг%, Р — 5,14 мг%. Моча нормальна.



Рис. 10. Рентгенограмма коленного сустава больного С. П. с универсальным кальцинозом.

На рентгенограммах левого коленного сустава отмечается участки обызвествления, расположенные в мягких тканях вокруг коленного сустава и в верхней трети левой голени (рис. 10).

Лечение преднизолоном. Новых кальцинатов не появилось. По сравнению с предыдущим пребыванием мальчика в больнице отмечается исчезновение множественных кальцинатов, во многих частях тела и на конечностях. Прогноз в данном случае благоприятный.

Глава IX

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОТ УКУСА И ЦАРАПИН ЖИВОТНЫХ

БОЛЕЗНЬ СОДОКУ

Болезнь содоку — острое инфекционное заболевание, возникающее после укуса крыс и некоторых других животных. Инкубационный период обычно не превышает 3 недель. При этой болезни возникает первичный комплекс и общие симптомы: лихорадка, макулопапулезная сыпь и другие явления интоксикации.

Впервые болезнь появилась на Востоке (Индия, Япония). Название болезни заимствовано из Японии. «Со» по-японски крыса, «доку» — яд. Усиление экономических связей между Японией и другими государствами способствовало занесению этого заболевания в страны Америки и Европы. В настоящее время случаи этой болезни зарегистрированы во всех странах мира. В медицинской литературе опубликовано свыше 500 случаев болезни содоку. Наибольшее количество заболеваний приходится на азиатские страны. На втором месте по заболеваемости стоит Америка, на третьем — Европа.

В СССР первые два случая болезни содоку были опубликованы в 1922 г. В. В. Космачевским. С тех пор описано еще 53 случая этой болезни в различных городах Советского Союза.

По статистике Ruge из 262 больных содоку возраст 58 (22%) колебался в пределах от 4 до 14 лет.

Резервуаром возбудителя и переносчиками болезни содоку являются главным образом крысы: домашняя и бродячая. В редких случаях заболевание может наступить после укуса белки, кошки, полевой мыши, куницы, горностая, хорька, собаки и обезьяны. Не всякий укус животных приводит к болезни содоку у человека. Для заражения необходимо, чтобы животные были носителями возбудителя болезни содоку и чтобы в момент укуса последний находился в ротовой полости. О частоте возникновения болезни содоку после

укуса крыс можно судить по статистическим данным, опубликованным в Балтиморе. За 4 года в этом городе крысы укусили 93 человека, из которых заболело 10, что составляет 10,7% (Richter).

Изучение зараженности крысиных стад возбудителем болезни содоку показало, что в Калькутте и Лондоне сравнительно недавно имела место большая зараженность крыс — 23—25%, а в Амстердаме и Москве зараженность небольшая — 1,2—1,36%¹.



Рис. 11. Спириллы Картера.

Возбудитель болезни содоку впервые был описан в 1887 г. индийским врачом Carter у крыс и получил название *spirilla minus* или *spirilla morsus muris*. В 1915 году Futaki, Takaki, Taniguschi и Osumi выделили от больных содоку спирохету. В дальнейшем было установлено, что спирохета Футаки идентична со спирайлой Картера.

Морфологически спирайлы (рис. 11) имеют величину от 1,5 до 5 мкм, достигая иногда 9—10 мкм.

В некоторых случаях болезни от укуса крыс возбудителем оказывается не спирайла Картера, а стрептотрикс (*Streptobacillus moniliformis*). Впервые стрептотрикс был выделен от больного, укушенного кры-

¹ Инфекционные болезни в детском возрасте. — Многотомное руководство по педиатрии, т. VI, М., 1964, с. 528.

сой, Schottmüller в 1914 г., в Советском Союзе Б. П. Эбертом в 1924 г. Стрептотрикс представляет собой грамнегативную палочку. Длина ее 2—5 мкм. В культуре длина достигает 30—40 мкм. Переносчиками заболевания, вызванного стрептотриксом, являются крысы, белки, ласки. Инфекция передается в основном через укусы крыс. Кроме того, заражение может возникнуть вследствие загрязнения выделениями крыс воды, молока, мороженого и других продуктов. В этих случаях заболевание принимает эпидемический характер.

Болезнь от укуса крысы, обусловленная *Spirilla minus*, получила название болезни содоку, или болезни крысиного укуса А, болезнь, вызванная *Streptobacillus moniliformis*, называется болезнью крысиного укуса В или гаверхилльской лихорадкой.

Мальчики заболевают болезнью от укуса крыс чаще девочек. Преобладание мальчиков в особенности заметно среди старших детей, что объясняется их большей активностью в этом возрасте. По литературным данным, 25% детей, больных содоку, приходится на грудной возраст, 35% — на возраст от 1 года до 7 лет и 40% — на возраст от 7 до 14 лет.

Крысы кусают детей чаще всего ночью во время сна. В 84% случаев место укуса находится на руке или на голове, так как эти части тела у детей более доступны для укуса.

Клиническая картина. Инкубационный период у детей короче, чем у взрослых. В 70% случаев заболевание в детском возрасте наступает в течение первых 2 недель после укуса крыс. В 20% случаев инкубация равна 14 дням. Укороченный инкубационный период наблюдается преимущественно у детей до 2 лет и при локализации укуса в области головы. В таких случаях инкубация не превышает 5—8 дней.

Ранки от укуса крысы бывают небольшие, но глубокие, часто с обильным кровотечением. Место укуса обычно быстро и гладко заживает. Иногда при коротком инкубационном периоде на месте укуса может остаться болезненная припухлость. Место укуса, как правило, не нагнаивается. При разрезах, производимых по поводу псевдофлюктуации, гноя не обнаруживается. В большинстве случаев после окончания

инкубационного периода зажившее место укуса припухает, появляются болезненность при пальпации и краснота с синеватым оттенком.

Регионарные лимфатические узлы почти всегда увеличиваются в размерах, иногда весьма значительно. Часто регионарные лимфатические узлы не только увеличены, но и болезненны, в особенности при ощупывании. Однако у отдельных больных они могут и не увеличиваться после укуса. В типичных случаях можно отметить лимфангит от места укуса до регионарных лимфатических узлов в виде красных полос или отечности. Иногда лимфангит бывает не виден, но имеется болезненность при пальпации тканей, прилегающих к месту укуса.

Характерным, но не обязательным симптомом является синхронность местных явлений с лихорадкой. При повышении температуры припухлость, краснота и болезненность места укуса усиливаются, а в период апирексии эти явления проходят или стихают.

Цианотическая окраска места укуса может долго держаться (в некоторых случаях до 1 года). Изредка на месте укуса образуется язва с чистой поверхностью индурированными краями и серозным отделяемым, в котором часто удается найти спириллы содоку. После окончательного заживления ранки и образования рубцов на месте укуса иногда наблюдается пластинчатое шелушение и пигментация кожи. При множественных укусах обычно образуется один первичный комплекс. Генерализация процесса проявляется раньше всего лихорадкой; в большинстве случаев она носит интермиттирующий характер (рис. 12).

Последующие приступы лихорадки обычно бывают менее интенсивными, чем в начале заболевания. Температурная кривая не всегда носит интермиттирующий характер. У некоторых больных, в особенности в грудном возрасте, температура бывает волнообразной с непродолжительными апиректическими периодами в 12—24 ч.

Приступы лихорадки у детей старшего возраста начинаются с озноба и кончаются профузным или умеренным потом. Продолжительность лихорадочного приступа различна. Она колеблется от 1 до 10 дней. В большинстве случаев температура держится 2—5

дней. Продолжительность апиректического периода в среднем составляет 2—7 дней. После лечения препаратами сальварсана и пенициллина периоды апирексии удлиняются. Продолжительность болезни у нелеченных больных велика. У больного ребенка, описанного К. Я. Коробицыным, заболевание продолжалось свыше полугода и закончилось смертью.

Вторым важным симптомом генерализации болезни являются кожные изменения. Наиболее типичным следует считать макуло-эритематозный или макуло-папулезный характер сыпи. Обычно отдельные

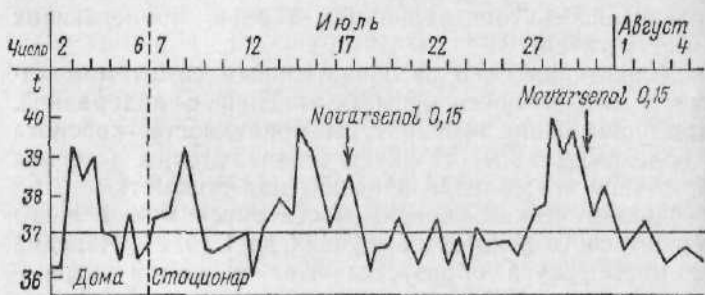


Рис. 12. Температура при болезни содоку.

пятна сыпи имеют округлую форму и слегка возвышаются над уровнем кожи. Окраска пятен красноватая или синеvато-красная. Они хорошо отграничены от окружающей бледной кожи. При исчезновении пятна начинают бледнеть в центре и образуют кольцевидные формы сыпи. Иногда пятна сливаются между собой, образуя гирлянды. На лице почти всегда можно обнаружить единичные пятна сыпи. Ладони, подошвы и волосистая часть головы не имеют сыпи. В отдельных случаях кожные явления могут быть слабо выражены, но чаще сыпь обильно покрывает лицо и тело больного, полиморфна, безболезненна. Отдельные пятна могут быть величиной от булавочной головки до окружности диаметром 2—3 см. Типичным является синхронность кожных проявлений с приступами лихорадки. При повышении температуры сыпь становится ярче, при снижении она бледнеет или совсем исчезает.

У некоторых больных в период выздоровления макуло-папулезная сыпь сменяется зудящей уртикарной. Иногда сыпь принимает кореподобный, скарлатиноподобный или везикулезный характер. Сыпь при болезни содоку отсутствует очень редко. У части больных отмечается оригинальный феномен — ограниченная краснота век при общей бледности лица, что создает впечатление «театрального грима» (А. М. Абезгауз, 1964). Этот симптом заслуживает внимания, так как он не встречается при других заболеваниях. Ограниченная краснота век, по-видимому, зависит от скопления в этих областях спирилл Картера. На слизистых оболочках иногда отмечаются воспалительные изменения в виде конъюнктивитов и энантем, которые могут держаться несколько дней. Изредка у детей раннего возраста при болезни содоку наблюдаются паронихии.

Третьим признаком генерализации является общая гиперплазия лимфатического аппарата. У одних больных отмечается хорошо выраженный полиаденит, у других — только микрополиаденит.

При болезни содоку со стороны центральной нервной системы отмечается ряд характерных симптомов. Дети становятся капризными, раздражительными, иногда, наоборот, вялыми, апатичными и сонливыми. В некоторых случаях бывает бред или бессонница. У тяжелобольных появляется менингоэнцефалитический синдром: бессознательное состояние, судороги, косоглазие и напряжение родничка. При люмбальной пункции отмечается повышенное давление. Количество белка в ликворе не превышает 0,35‰, цитоз нормальный. Частым и характерным симптомом при болезни содоку являются мышечные боли в конечностях и боли по ходу нервов.

В период развития болезни дети сильно худеют. При хроническом течении или неправильном лечении больные дистрофируют и могут дойти до кахектического состояния. У них часто наблюдается потеря аппетита. Грудные дети во время приступов лихорадки плохо сосут или вовсе отказываются от груди. Кроме анорексии, отмечаются тошнота, рвота и боли в животе. У некоторых больных имеется жидкий стул со слизью, а иногда запоры.

Печень при болезни содоку нередко увеличивается. Иногда это увеличение развивается синхронно с приступами лихорадки. В отдельных случаях наблюдается паренхиматозный гепатит с выраженной желтухой (М. Г. Данилевич). В разгар желтухи иногда удается выделить из крови больного спириллы Картера.

Селезенка при болезни содоку у детей тоже может быть увеличенной, причем иногда удается отметить синхронность увеличения ее с приступами лихорадки (Grüning, A. M. Абезгауз).

Со стороны сердечно-сосудистой системы обычно не бывает отклонений от нормы.

Изредка в раннем возрасте при болезни содоку может развиваться орхит.

У части больных содоку во время лихорадки появляются припухлость и болезненность суставов. Особенно часто полиартриты наблюдаются при гаверхилльской лихорадке.

В крови больных обычно отмечается гипохромная анемия, часто анизо- и пойкилоцитоз, иногда полихроматофилия. Лейкоцитоз достигает 12 000—20 000, характерен нейтрофилез с небольшим сдвигом влево. РОЭ ускорена, иногда имеется положительный симптом жгута. Реакция Вассермана и осадочные реакции нередко выпадают положительными. Fağrıhağ с сотрудниками считают, что у $1/2$ всех больных содоку реакция Вассермана положительна. Для получения положительного результата реакции Вассермана рекомендуется брать кровь не раньше 4 недель после заражения. При гаверхилльской лихорадке реакция Вассермана и осадочные реакции отрицательны.

В дифференциально-диагностическом отношении следует раньше всего установить, имеется ли у больного гаверхилльская лихорадка или болезнь содоку (табл. 6).

Во избежание ошибок в диагностике от содоку следует отличать малярию, ревматизм, брюшной тиф, менингит и сепсис Висслера.

При наличии выраженных менингеальных симптомов диагноз устанавливается после спинномозговой пункции. Обнаружение в ликворе значительного цитоза говорит в пользу менингита, тогда как при болезни содоку цитоз всегда бывает нормальным.

Дифференциально-диагностическая таблица различных форм болезни от укуса крысы

| Основные клинические признаки | При болезни содоку | При гаверхилльской лихорадке |
|--|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Рана от укуса крысы | Дает первичный комплекс | Гладко заживает |
| Общая интоксикация | Наступает постепенно и менее выражена | Быстро наступает, хорошо выражена |
| Лихорадка | Интермиттирующая или волнообразная | Септическая |
| Полиартриты | Бывают иногда | Бывают часто |
| Лейкоцитоз | Умеренный | Выражен резко |
| Реакция Вассермана и осадочные реакции | Положительны в 50% случаев | Отрицательны |
| Возбудитель | Спирилла Картера | Монилиформный стрептококк |
| Инкубационный период | 7—21 день | 1—7 дней |
| Эпидемические вспышки | Не бывают | Бывают |

Классификация болезни содоку в детском возрасте должна быть тесно связана с особенностями клинической картины. В зависимости от преобладания тех или иных клинических симптомов можно различать следующие формы болезни содоку: 1) типичную форму с первичным комплексом, интермиттирующей лихорадкой и сыпью; 2) менингоэнцефалитическую форму, при которой в течение болезни выявляется менингоэнцефалитический синдром; 3) ревматоидную форму с выраженными болями и припухлостью суставов; 4) желудочно-кишечную форму, при которой отчетливо выражены нарушения пищеварительного тракта (анорексия, тошнота, рвота, боли в животе и слизистый стул).

Патологоанатомическая картина болезни содоку мало изучена.

На основании вскрытия больного Мигга описывает при болезни содоку гиперемию мягкой мозговой обо-

лочки спинного мозга, расширение сосудов мозга и сердца, а также увеличение количества спинномозговой жидкости.

В двух случаях Капеко и Okuda на секции обнаружены гиперемия внутренних органов, дегенеративные изменения в печени и почках, миокардит, небольшой цистит и катаральный гастроэнтерит.

В некоторых случаях в печени были найдены центральные некрозы и жировая инфильтрация (Faguhag с сотр.).

При биопсии лимфатических узлов находят их гиперплазию, мелкоклеточную инфильтрацию и иногда геморрагии.

В патогенезе болезни содоку значительную роль играют иммунологические реакции. В феномене Пфейффера спириллы быстро погибают. Прибавление к спириллам Картера сыворотки больного обездвиживает их, как это можно видеть в темном поле ультрамикроскопа. В крови выздоравливающих от болезни содоку можно обнаружить спириллоцидные и спириллолитические вещества.

Профилактика болезни содоку сводится к энергичной борьбе с грызунами.

Лечение. Место укуса рекомендуется смазать йодной настойкой для предохранения от вторичной инфекции. Многочисленные авторы в различных странах установили эффективность сальварсанной терапии (С. И. Златогоров, Я. Т. Воробьев, Grüning и др.). Отечественный препарат новарсенол вводится внутривенно свежеприготовленным. Дозировка в детском возрасте 0,005 г на 1 кг веса, иногда несколько больше (0,0075 г), но не выше 0,01 г на 1 кг веса. Для полного выздоровления нередко требуются повторные введения препарата.

Лечение болезни содоку пенициллином имеет преимущество, так как он действует на спириллу Картера и на монилиформный стрептотрикс и вводится внутримышечно. Дозировка пенициллина в детском возрасте 20 000 ЕД на 1 кг веса. Курс лечения 10—12 дней. В последнее время рекомендуется лечение биомицином и левомицетином.

Прогноз при болезни содоку у детей благоприятный при условии правильного лечения.

Для иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Больная А. С. ночью была укушена крысой в левую пятку. Рана от укуса вскоре зажила, но через 14 дней появились головная боль, боль в животе, левой ноге, интермиттирующая лихорадка и сыпь на теле. При приеме в клинику обнаружены следующие патологические данные: резкая бледность кожных покровов. На коже лба, левой щеки, груди, спины и конечностей ограниченные округлые красные пятна, слегка возвышенные, плотноватой консистенции. На коже обоих век резко ограниченная краснота. На левой пятке два цианотических рубца, величиной в 2—3 мм. От них идет красная полоса к внутренней лодыжке (лимфангит). В левой паховой области увеличены лимфатические узлы до величины гороха. Лимфатические узлы в правой паховой области, на шее и в подмышечных областях увеличены незначительно. Припухлость голеностопных суставов. Нежный функциональный шумок у верхушки сердца. Живот болезнен при пальпации. Прощупывается край печени на 2 см ниже реберной дуги. Склонность к запорам. Девочка капризна, часто плачет. В крови отмечалась гипохромная анемия, лейкоцитоз, нейтрофилез с умеренным сдвигом влево. РОЭ — 50 мм в 1 ч. Реакции Вассермана и Закс — Витебского отрицательны. В крови морских свинок через 10 дней после заражения их кровью больной обнаружены спираллы Картера. За время болезни наблюдалось синхронное с приступами увеличение печени, а в конце заболевания — и селезенки. Лечение новарсенолом внутривенно по 0,15 дали хороший эффект. Выписана здоровой.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЙ ЛИМФОРЕТИКУЛЕЗ

(болезнь кошачьих царапин)

Впервые это заболевание описано во Франции Debré и Mollaret в 1950 г. В Советском Союзе оно описано М. Ф. Марецкой в 1955 г. Доброкачественный лимфоретикулез представляет собою инфекционное заболевание, протекающее подостро с гнойным лимфаденитом. Прогноз при этом состоянии благоприятный. В огромном большинстве случаев (91%) болезнь развивается после кошачьих царапин или укуса кошки. Сами кошки доброкачественным лимфоретикулезом не болеют. Иногда заболевание у детей развивается после царапин других животных (морских свинок, собак), а также после повреждения кожи колючим кустарником (шиповником, боярышником). Mollaret показал, что заболевание может быть перенесено с больного на других людей и обезьян. Дети

болеют чаще взрослых. Среди больных детей — большинство девочек, так как они чаще играют с кошками. Инфекционный возбудитель проходит через бактериальные фильтры и, по-видимому, относится к крупным вирусам. Большинство исследователей считает, что вирус, вызывающий болезнь кошачьей царапины, принадлежит к группе вирусов типа орнитоза (Mollaret с соавт., М. Ф. Марецкая и др.).

Заболевание чаще отмечается в зимние месяцы. По данным Wagwik и Good, на ноябрь и декабрь падает 40% всех заболеваний.

Клиническая картина. Инкубационный период колеблется от 3 до 42 дней; чаще всего он не превышает 3 недель. По истечении этого времени на месте повреждения возникает первичный комплекс: папула, в центре которой находится пузырек, пустула или центральный некроз. Так как папула имеет небольшие размеры, нередко прикрыта корочкой и быстро заживает, она может остаться незамеченной. Следует отметить, что у некоторых больных первичный очаг может не образоваться. Через 1—3 недели после того, как первичный очаг уже зажил, развивается увеличение регионарных лимфатических узлов, которое часто достигает величины голубинового яйца. В это же время у больного появляются недомогание, головная боль, повышенная или высокая температура, которая держится 10—14 дней и иногда потрясающий озноб. При осмотре больного можно обнаружить микрополиаденит, увеличение селезенки и иногда макулопапулезную сыпь на коже тела и конечностей. Местные изменения сводятся к постепенно развивающемуся регионарному лимфадениту. Местные изменения ограничиваются той стороной, где имело место внедрение вирусной инфекции. Иногда отмечается увеличение не регионарных лимфоузлов, а последующих, например, при первичном очаге на кистях рук лимфаденит развивается в подмышечной области, а не в локтевой. Если внедрение возбудителя происходит в нескольких местах, наблюдается типичное увеличение многих лимфоузлов. Характерно, что глубокие лимфоузлы при доброкачественном лимфоретикулезе обычно не поражаются. Образовавшаяся лимфома малочувствительна при пальпации. Воспалительные изменения в ней проте-

кают подостро и подвергаются центральному некрозу. Периаденит обычно слабо выражен. Спонтанных болей в области лимфаденита не бывает или они слабо выражены. Нагноившаяся лимфома содержит «стерильный» желтоватый гной. Заболевание лимфоузлов может длительно держаться до 3 мес. Заживление у нелеченных больных обычно происходит после самопроизвольного выделения гноя; в дальнейшем рубец при заживлении фистулы не образуется. В период заживления отмечается значительное развитие фиброзно-склеротических процессов, вследствие чего железы быстро уплотняются. После отсасывания гноя заживление происходит быстрее. В зависимости от локализации первичного очага и лимфаденита изменяется и клиническая картина. При локализации процесса в области конъюнктивы глаза образуется конъюнктивит и преаурикулярный лимфаденит; это так называемый синдром Parinaud. Если процесс локализуется в носоглотке или, как это редко бывает в легких и кишечнике, соответственно увеличиваются шейные, бронхиальные или мезентериальные лимфоузлы.

Для подтверждения диагноза применяется внутрикожная проба со специфическим антигеном. Проба считается положительной, если через 2—3 дня образуется папула, которая держится несколько дней. Аллерген готовится из стерильного гноя, который многократно подогревается до 60°С в течение одного часа, затем разбавляется физиологическим раствором поваренной соли и тиндаллизуется. Не все типичные больные дают положительную реакцию с этим антигеном. Среди здоровых людей положительная реакция встречается меньше чем в 1%. Сравнительно часто отмечаются положительные реакции у членов семьи больных. По данным Warwik и Good, в 26,4% у перенесших заболевание кожная аллергия держится от 2 до 4 лет.

Дифференциальный диагноз приходится проводить с лимфаденитами другой этиологии, с содоку, туляремией, паховой лимфогранулемой, инфекционным мононуклеозом, лимфогранулематозом, лимфосаркоматозом, лейкозом и простым регионарным увеличением лимфоузлов.

В ранней стадии заболевания в крови отмечается гранулоцитопения, которая в стадии нагноения сменяется нейтрофилезом. Имеется некоторое увеличение эозинофилов. РОЭ обычно умеренно ускорена.

При гистологическом исследовании лимфоузла обнаруживается разрастание ретикулярной ткани и скопление плазматических клеток. В дальнейшем образуются типичные гранулемы, состоящие из эпителиоидных и гигантских клеток Лангханса, со скоплениями вокруг них лимфо- и плазмоцеллюлярных клеток, затем образуется центральный некроз и периаденит. Заканчивается процесс распространенной некротизацией пораженного лимфоузла. Цитологически отмечается значительное увеличение ретикулярных клеток. В пунктате железы можно обнаружить макрофаги, плазматические, эндотелиальные, эпителиоидные, гигантские и большие лимфатические ретикулярные клетки, цитологически картина соответствует пестрой крупноклеточной лимфограмме. К осложнениям относятся редко встречающиеся пневмонии, медиастинальный аденит, остеомиелит, абдоминальный синдром (боли в животе, рвота) и энцефалитические явления, которые могут протекать с комой, судорогами, менингеальными симптомами, нистагмом и положительным симптомом Бабинского.

Лечение. Местно при нагноении лимфоузлов рекомендуется отсасывание гноя. Внутрь назначается тетрациклин по 20 000 ЕД на 1 кг веса. При осложнении энцефалитом применяется обычная для этого заболевания терапия.

В областной клинической больнице мы наблюдали болезнь кошачьей царапины у трех детей; у одного из них диагноз был подтвержден положительной реакцией агглютинации с антигеном орнитоза.

В качестве иллюстрации приводим краткую выписку из истории болезни.

Больная Е. М., 7 лет, поступила в больницу 24/XI 1964 г. по поводу лимфаденита неясной этиологии. 17/XI мать заметила у девочки увеличенные лимфоузлы в области левых локтевых и подмышечных желез. 21/XI температура у больной повысилась до 38° и держалась субфебрильной до 1/XII 1964 г. Отмечалось плохое самочувствие, слабость, головная боль и боль в левом ухе. В прошлом развивалась нормально; перенесла корь и пиелодистит в 1961 г. Домашние условия удовлетворительные. В семье

имеется котенок, которого девочка очень любит и часто с ним играет. Физическое и психическое развитие девочки соответствует возрасту. На коже тыльной поверхности обеих кистей — множественные кошачьи царапины. В области одной царапины на левой кисти обнаружен макуло-папулезный элемент, в центре которого имелся небольшой гнойничок. Левые локтевые лимфоузлы величиной до сливы, несколько болезненны при пальпации и не спаяны с окружающей тканью. Левые подмышечные лимфоузлы увеличены в меньшей степени, до боба величиной, безболезненны. Внутренние органы в пределах нормы. В крови большой 25/XI 1964 г. количество лейкоцитов 8300, с. 57%, п. 10%, э. 3%, лимф. 24%, мон. 6%, РОЭ 10 мм в 1 ч. Реакции Вассермана, Пирке, Райта и Хеддельсона отрицательны. Посев гноя, полученного из кубитального лимфоузла, оказался стерильным. После пункции кубитальной железы она значительно уменьшилась в размерах и стала плотной. Первичный очаг на тыльной поверхности левой кисти прошел в течение недели. Температура нормализовалась и девочка выписалась 16/XII 1964 г. здоровой.

Глава X

ПРОЧИЕ РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

СИНДРОМ СТИВЕНСА — ДЖОНСОНА

(многоотверстный эрозивный эктодермоз,
дерматостоматит,
слизисто-кожно-глазной синдром,
синдром Лайлы,
плюриорифициальный эктодермоз)

В 1922 г. педиатры Stevens и Johnson описали впервые новый синдром, при котором у больных наблюдается лихорадка, сыпь, стоматит и поражение глаз. Заболевание встречается у детей редко. В отечественной литературе имеется только около 20 сообщений об этом синдроме.

В основном проявление заболевания сводится к высокой лихорадке, прострации больного и поражению кожи и слизистых оболочек. Излюбленной является локализация поражений кожи и слизистых оболочек вокруг естественных отверстий. Это обстоятельство нашло отражение в названии болезни плюриорифициального эктодермоза (Fiessinger).

Этиология не выяснена. Одни исследователи придают значение фокальной инфекции, другие — предшествовавшей вирусной или бактериальной инфекции. Выраженная эозинофилия, обнаружение у части больных аутоагглютининов и уртикарный тип кожных поражений говорит в пользу аллергического патогенеза синдрома Стивенса — Джонсона.

Синдром Стивенса — Джонсона чаще наблюдается весной и осенью. Картина болезни может развиваться после повторного приема таких лекарств, как сульфаниламиды, антипирин, люминал, антибиотики, мышьяк, барбитураты и другие. Описаны случаи возникновения синдрома после введения вакцин и сывороток. Некоторые авторы, как указывалось, придают значение инфекционной этиологии (корь, грипп, воспаление легких и др.), действительно в период реконвалесценции у больных может развиваться синдром Стивенса — Джонсона вторично.

Описано развитие синдрома Стивенса — Джонсона также после пломбировки зуба амальгамой и употребления ртутных мазей.

Клиническая картина. Заболевание начинается с высокой температуры, которая нередко поднимается до 40° и озноба. Появляются головная боль, боли в суставах, слабость, характерные высыпания на коже и слизистых оболочках. Кроме того, больные жалуются на боли во рту и глазах. Кожные поражения вначале имеют макуло-папулезный характер, красного и пурпурно-красного цвета. Затем кожные элементы трансформируются в везикулы и пузыри (буллы), которые лопаются и в дальнейшем покрываются кровянистыми корочками. Кожные элементы часто наблюдаются на тыльной стороне кистей и стоп, но могут покрывать все части тела, в частности, характерно их расположение вокруг естественных отверстий: рта, носа, анальной области и гениталий. Поражение слизистых оболочек носит характер поверхностных изъязвлений, которые покрыты серо-белым экссудатом и окружены красным ободком. Кроме того, могут поражаться и внутренние органы: почки, печень, легкие, сердце, мозг и суставы, вследствие явлений генерализованного васкулита. Вовлечение конъюнктивы глаз является обычным проявлением синдрома. К конъюнк-

тивиту может присоединяться кератит и увеит. Поражение слизистых оболочек может осложняться рагами и кровотечениями. Самочувствие больных плохое. Анорексия нередко приводит к истощению. Лабораторные данные в основном сводятся к выраженной эозинофилии и значительному ускорению РОЭ. Нередко наблюдается лейкоцитоз с нейтрофилезом. Течение болезни длительное, продолжается несколько недель. Периоды сравнительного благополучия сменяются обострением заболевания, когда снова повышается температура до высоких цифр, возникают высыпания на коже и слизистых оболочках, ухудшается общее состояние и больной впадает в проstration.

В случаях выздоровления общее состояние пациентов улучшается и температура снижается. Кожные элементы претерпевают обратное развитие, эрозии эпителизируются, оставляя буроватую пигментацию и пластинчатое шелушение. Афты на слизистых очищаются от налетов и заживают. Синдром может осложняться трахеитом, бронхитом, бронхопневмонией, диффузным нефритом, абактериальным менингитом и энцефалитом, уретритом и энтероколитом с кишечными кровотечениями. Однако и без этих осложнений старшие дети чувствуют себя очень плохо. Большею частью болеют дошкольники и школьники. При преимущественном поражении кожи заболевание относится к многоморфной экссудативной эритеме. Часть авторов считает, что синдром Стивенса — Джонсона является более тяжелой формой многоморфной экссудативной эритемы (Фанкони, Л. Н. Машкилейсон, Р. А. Байкова и др.).

Патологоанатомические изменения сводятся к фибринозным или псевдомембранозным воспалениям слизистых оболочек, локализованных в местах перехода кожи в слизистые оболочки. Если слизистая рта и зева покрыта пленчатым налетом, иногда приходится делать посев на флору для исключения дифтерии.

Лечение должно раньше всего обеспечить правильный уход за кожей и глазами. Против вторичной инфекции применяются антибиотики, которые раньше больному не назначались. Перед их назначением рекомендуется провести кожную пробу для определения отсутствия аллергической реакции. При тяжелых

формах и прогрессирующем воспалении глаз необходимо лечение кортикостероидными препаратами и десенсибилизирующими веществами, трансфузиями крови и симптоматическими средствами. Прогноз остается серьезным. 25% больных умирает, несмотря на современное лечение. Смерть обычно связана с менингоэнцефалитом или с воспалением легких.

Для иллюстрации приводим наше наблюдение.

Больной В. И., 10 лет 10 мес., поступил в госпитальную клинику 6/XII 1971 г. в тяжелом состоянии.

Родился доношенным с весом 3300 г. Развивался нормально. Учится в школе хорошо. Настоящее заболевание началось 4/XI 1971 г., появился насморк и кашель. С 5/XI мать давала больному норсульфазол. С 9/XI у мальчика отмечались ежедневные рвоты и норсульфазол был отменен. В это время у больного появились сильный конъюнктивит и стоматит. Вокруг рта, носа, анального отверстия и наружного отверстия уретры наблюдались везикулобуллезная сыпь на красном основании, которая потом покрылась кровяными корочками. С 10/XI назначены инъекции пенициллина со стрептомицином, а с 11/XI 1971 г. больной помещен в больницу с диагнозом острое респираторное заболевание. Состояние все время тяжелое. Конъюнктивит, стоматит и кожные явления усилились и 12/XI появились менингеальные явления. Была сделана лямбальная пункция: спинномозговая жидкость оказалась нормальной. В анализе крови эр. 4 000 000, Нб 84 ед., л. 13 000, ю. 1, п. 19, с. 48, л. 19, м. 13, РОЭ 52 мм в 1 ч. В анализах мочи: белка следы, лейкоцитов 15—20, эритроциты свежие 18, гиалиновые цилиндры 1 в поле зрения. Посев крови стерилен. По тяжести состояния переведен в Педиатрический институт. Здесь при осмотре: состояние крайне тяжелое, очень вял, сонлив. Анорексия, значительный упадок питания. Бледен. Кожа сухая. Выраженный конъюнктивит и стоматит. Отек головки penis с эрозией в центре. В легких в пределах нормы. Дыханий 12 в 1 мин. Пульс—90 уд. в 1 мин. Границы сердца нормальные, тоны приглушены, систолический шум у верхушки, небольшой акцент на втором тоне легочной артерии. Живот без особенностей, печень у края реберной дуги, мягкая, селезенка не прощупывается. В сознании, на вопросы отвечает неохотно.

Исследование крови 7/XII 1971 г. Эр. 3 800 000, Нб 59 ед., л. 9700, б. 1, э. 1, п. 14, с. 53, лимф. 24, мон. 4, плазм. кл. 3, РОЭ 37 мм в 1 ч.

Общий белок сыворотки крови 6,9 г%, альбуминов 40,5%, глобулинов: α_1 —10,4, α_2 —12,0, β —15,8, γ —21,3. С-реактивный белок ++++. Сialовая кислота 30 ед., холестерин сыворотки крови—174 мг%, калий—16 мг%, сахар крови—107 мг%, остат. азот.—34 мг%, в моче белка 0,33%, лейкоцитов 20—60 в поле зрения, эритроцитов нет, гиалиновые и зернистые цил. 1—3 в поле зрения. В кале обнаружены яйца аскарид.

ЭКГ выявила мышечные изменения в миокарде.

Клинический диагноз: синдром Стивенса—Джонсона.

Лечение антибиотиками, нистатином, преднизолоном; внутривенно вводилась 5% глюкоза, плазма, гемодез, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, витамин В₆. Местно слизистая рта промывалась перманганатом калия и смазывалась 2% пиктоксином. Глаза промывались часто раствором фурацилина (1:5000); закапывался в конъюнктивальный мешок 1% раствор левомицетина и витамин А. Кроме того, применялась 10% метилурациловая глазная мазь. На кожу — локакортеиновая мазь.

Комплексное лечение оказало хороший эффект и больной 20/1 1972 г. был выписан в хорошем состоянии с прибавкой веса в 3½ кг.

БОЛЕЗНЬ БРИЛЛЯ — СИММЕРСА

(болезнь Брилля, Баера, Розенталя, гигантская фолликулярная лимфобластома, гигантская фолликулярная лимфаденопатия, генерализованная фолликулярная гиперплазия лимфоузлов и селезенки, макрофолликулярная лимфобластома)

Впервые болезнь подробно описали в 1925 г. Brill, Baehr и Rosenthal. В 1927 г. Symmers уточнил гистологическую картину этого заболевания и назвал болезнь гигантской фолликулемой.

Заболевание относится к редким. До 1956 г. описано более 300 случаев этой болезни (Friesen). В особенности редко встречается болезнь Брилля — Симмерса в детском возрасте. В отечественной литературе опубликованы единичные случаи этой болезни. По статистическим данным Водстворта¹, среди 131 больного с системным поражением лимфатических узлов болезнь Брилля — Симмерса наблюдалась всего 4 раза. Болезнь обнаруживается одинаково часто у мужчин и женщин. Аденопатия при болезни Брилля — Симмерса поражает лимфатические узлы, селезенку и другие лимфоидные ткани.

В *клинической картине* отмечается генерализованная лимфаденопатия, часто спленомегалия, постепенное развитие анемии, склонность к плевральным и перитонеальным трансудатам, поражение костей и односторонний экзофтальм. Чаще поражаются шейные лимфатические узлы, нередко в сочетании с паховыми. У половины больных поражается селезенка. Иногда вовлекаются в процесс также медиастиналь-

¹ Цит. по Курдыбайло Ф. В. 1961.

ные и забрюшинные узлы. Изредка могут поражаться и внутренние органы. Лимфатические узлы, как правило, плотны, не спаяны с окружающей тканью и подвижны. Температура обычно нормальная. Потливость не выражена. В крови отмечается умеренно выраженная анемия, склонность к лейкопении и лимфоцитозу. Однако часто количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула и РОЭ — нормальны. Вследствие разрастания специфической ткани ретробульбарно развивается односторонний экзофтальм. При этом отмечается односторонний застойный сосок зрительного нерва. Описаны, кроме того, осложнение болезни синдромом Микулича и выпот в полость перикарда.

Заболевание развивается очень медленно, в течение 10—12 лет. Лимфатические узлы постепенно увеличиваются. Первые 5—10 лет состояние и самочувствие больных остается вполне удовлетворительным, но затем появляется повышенная температура, ухудшение общего состояния, анорексия, истощение и адинамия. В это время в костном мозгу можно обнаружить типичные пролифераты. Вследствие развития патологического процесса в костях нередко происходят переломы. Сравнительно часто во втором периоде болезнь переходит в лимфогранулематоз или ретикулосаркоматоз. Описан также переход гигантофолликулярной лимфобластомы в лимфолейкоз.

Патологоанатомическая картина очень характерна и имеет решающее значение для постановки диагноза. Лимфатические узлы при болезни Брилля — Симмерса содержат очень большие, гигантские фолликулы (до 2—3 мм в диаметре). Лимфоузел сохраняет обычную структуру, но с увеличенным количеством гигантских фолликулов. Синусы узкие, сдавленные плотно лежащими клетками. В фолликулах много крупных округлых клеток типа лимфобластов. Вокруг фолликулов видна волокнистая основа, состоящая из ретикулярных волокон. И. А. Кассирский подчеркивает «возможность динамической эволюции цитоморфологических изменений лимфатических узлов и селезенки» при болезни Брилля — Симмерса. В печени, селезенке, костном мозгу и других органах тоже можно обнаружить характерные гистологические изменения в виде гигантских фолликулярных пролифератов. При

развитии во втором периоде болезни лимфогранулематоза или ретикулосаркоматоза гистологическая картина соответственно меняется. Иногда при биопсии в одном и том же лимфатическом узле можно обнаружить гистологическую картину, характерную для гигантской фолликулярной лимфобластомы, и для лимфогранулематоза или ретикулосаркоматоза.

Лечение. В начальном периоде рекомендуется удаление хирургическим путем пораженных лимфоузлов. При спокойном течении процесса можно ограничиться общеукрепляющей терапией. При малейших признаках активации назначают рентгенотерапию, к которой в первом периоде болезни гигантофолликулярная лимфобластома очень чувствительна. Обычно на курс лечения достаточно 2000—3000 р. В большинстве случаев одновременно с лучевой терапией проводится гормональное лечение. При генерализации процесса применяется химиотерапия. Лейкеран, дегранол, циклофосфан, винкристин и др. назначаются в обычной для детей дозировке с обязательным контролем уровня лейкоцитов в крови. При развитии анемии проводятся трансфузии крови.

Прогноз отдаленный неблагоприятный. Продолжительность жизни у больных с болезнью Брилля — Симмерса больше, чем у больных лимфогранулематозом и лимфосаркоматозом. По данным Smith, у всех больных с гигантофолликулярной лимфобластомой продолжительность болезни была равна 5 годам, а у 40% достигала 10 лет и больше.

Приводим собственное наблюдение.

Мальчик С. Г., 5 лет, поступил в клинику 7/VI 1966 г. для обследования. Мальчик от первой беременности. Период новороденности протекал нормально. Первые увеличение надключичных лимфоузлов мать заметила у сына в девятимесячном возрасте. Лимфоузел увеличивался постепенно и в двухгодичном возрасте достиг размеров куриного яйца. В 1963 и в 1965 г. была проведена операция увеличенных лимфоузлов; обнаружена фолликулярная гиперплазия и местами фиброз. Лимфогранулематозных изменений при гистологическом исследовании не получено. Пакет лимфоузлов на шее продолжал увеличиваться, но самочувствие мальчика в течение всего этого периода оставалось удовлетворительным: температура была нормальной, аппетит хороший, не худел, психо-физическое развитие вполне удовлетворительное.

При осмотре в клинике отмечено правильное телосложение, удовлетворительное питание. Кожные покровы и видимые слизи-

стые оболочки нормальны. На шее слева над ключицей виден большой пакет плотных лимфоузлов, не спаянных между собой и с подлежащей тканью, подвижных, безболезненных. В остальных местах лимфатический периферический аппарат без особенностей. Сердце и легкие в пределах возрастной нормы. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не прощупываются. Температура 36,8°, настроение хорошее. ЛОР-органы здоровы.

Рентгенограмма и томограмма грудной клетки не обнаружили увеличения интраторакальных лимфоузлов. Анализ крови 9/VI 1966 г. эр. 4 020 000, Hb 72 ед., л. 7500, э. 5, п. 1, с. 58, лимф. 30, мон. 6, РОЭ 5 мм в 1 ч. Результаты анализов мочи и кала без отклонений от нормы. RP и RM отрицательны.

Данные биопсии от 11/VI 1966 г.: гиперплазия фолликулов, преобладают крупные фолликулы с заметными центрами размножения. Местами фолликулы сливаются между собою, без нарушения рисунка лимфоузла. В одном участке в периферической зоне имеются склеротические изменения. Описанная морфологическая картина не имеет черт, характерных для лимфогранулематоза и лимфосаркоматоза. На основании клинической картины и биоптического исследования лимфоузла установлена болезнь Брилля — Симмерса.

Лечение. Начата рентгенотерапия, которая по желанию родителей будет продолжена по месту жительства.

БОЛЕЗНЬ БЕНЬЕ — БЕКА — ШАУМАНА

(саркоидоз Бека,
доброкачественный лимфогранулематоз,
доброкачественная гранулема)

В 1889 г. Besnier описал изменения кожи, локализовавшиеся симметрично на щеках, ушах, пальцах рук, а также на носу в виде синих и инфильтративных очагов, которые он назвал *sarcoidosis pernio* и связывал с отморожением. В 1899 г. Boeck описал такие же изменения кожи, но не связанные с отморожением. В ряде работ в 1914—1917 гг. Schaumann показал системный характер этого заболевания. *Этиология* болезни пока не выяснена, некоторые авторы считают, что саркоидоз Бека следует относить к особой форме туберкулеза. Однако реакция Пирке выпадает у больных отрицательной. Другие авторы относят это заболевание к эпителиоидному ретикулоэндотелиозу. В основном патологический процесс имеет гранулематозный характер. Гистологически гранулема состоит из эпителиоидных клеток, лимфоцитов и единичных гигантских клеток типа Лангханса. В противоположность туберкулезу никаких некрозов не бывает. На пальцах верхних и нижних конечностей

стей появляются узлы синеватого цвета. Клиническая картина многообразна. У половины больных имеются кожные поражения в виде узелков различной величины, инфильтратов и эритродермией на лице, конечностях, а иногда и на других местах тела. При диакопии узелки имеют желтоватый оттенок; изменения эти никогда не изъязвляются.

Клиническая картина. Характерно значительное увеличение лимфатических узлов. Могут поражаться многие периферические и глубокие лимфоузлы (медиастинальные и др.). Лимфоузлы безболезненны. При легочной форме различают три периода болезни:

1) поражение медиастинальных узлов, 2) милиаризация процесса и 3) фиброзные изменения.

При распространении процесса в легких нарушается дыхательная функция. Страдает и сердечно-сосудистая система; легочные изменения развиваются медленно; нет склонности к некрозу. Иногда легочная форма болезни Бенъе — Бека — Шаумана обнаруживается случайно при рентгеновском обследовании. Саркоидозные очаги в большинстве случаев локализируются в печени, селезенке, желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе и в нервной системе (менингоэнцефалит, несахарный диабет и др.). В костях может отмечаться кистозный остеопороз (в коротких костях кистей и стоп).

В течении болезни Бенъе — Бека — Шаумана может наблюдаться синдром Микулича. Кроме того, при саркоидозе Бека описан синдром Хирфордта (Hirshfeldt); изменение слюнных желез в комбинации с глазными поражениями (например, увеитом) и нервной системы, чаще всего наблюдается при этом паралич лицевого нерва.

Течение болезни длительное, изменения имеют доброкачественный характер, симптоматология зависит от локализации процесса.

Болезнь чаще развивается у детей после 12 лет, но описаны единичные заболевания у маленьких детей и даже в грудном возрасте.

Доброкачественное течение, отсутствие похудания и повышенной температуры и медленное развитие болезни часто затрудняют ранний диагноз. Рентгенологическое исследование имеет важное значение; оно

выявляет увеличение медиастинальных желез и кистозный остеопороз костей кистей и стоп.

При милиаризации процесса в легких рентгенологически картина сходна с туберкулезной диссеминацией. Реакция Пирке — отрицательна. Реакция Квейма выпадает положительной (внутрикожная проба с антигеном, приготовленным из кожного очага или пораженного лимфоузла). Периферическая кровь ничего характерного не дает. Когда поражены периферические лимфоузлы или кожа, биопсия может подтвердить диагноз. В *биоптическом материале* обнаруживаются бугорки, состоящие из эпителиоидных клеток, лимфоцитов и клеток Лангханса.

При дифференциальной диагностике следует исключить туберкулез (отсутствие контакта, отрицательные биологические пробы, нет склонности к казеозному распаду). Лимфосаркома протекает более злокачественно. В периферической крови отмечается значительный нейтрофилез и ускоренная РОЭ. Лейкоз исключается на основании отсутствия молодых форм в периферической крови и нормальной миелограммы. При болезни Ходжкина в периферической крови имеется нейтрофилез, эозинофилия, ускоренная РОЭ, а при биопсии можно обнаружить клетки Березовского — Штернберга. При саркоидозе Бека самочувствие больных хорошее, отсутствуют жалобы, несмотря на значительное увеличение лимфоузлов, в том числе и глубоких, и распространение гранулематозного процесса во внутренних органах.

Лечение — гормональное (кортизон, преднизолон, дексаметазон), а также цитостатическое (новэмбин, 6-меркаптопурин). Прогноз не равнозначен. У части больных болезнь заканчивается полным выздоровлением, у других процесс переходит в хроническую форму с длительным течением и фиброзными изменениями в легких. Летальность 5—10% (А. С. Рабен).

В качестве иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Больная Т. Е., 14 лет, поступила в детское отделение областной клинической больницы 13 июня 1972 г. по поводу непостоянных болей в правой половине грудной клетки. 27/IV 1972 г. в Подпорожской поликлинике девочке произведена рентгеноскопия органов грудной клетки, при которой отмечено резкое

увеличение «левого предсердия» и расширение корней легких. РОЭ в то время была 43 мм в 1 ч, а формула крови без особенностей. Проведенная ЭКГ оказалась в пределах нормы. Для уточнения диагноза направлена на госпитализацию в Ленинград. В прошлом перенесла корь, ветряную оспу и дизентерию. При осмотре в детском отделении — общее состояние удовлетворительное. Жалоб нет. Самочувствие хорошее. Телосложение правильное, упитанность удовлетворительная, кожа чистая. Слизистые оболочки без особенностей. Периферические лимфоузлы не увеличены. Границы сердца в пределах возрастной нормы, тоны сердца слегка приглушены, шумов и патологических акцентов нет. Пульс 84 уд./мин. В легких слева в втором, третьем межреберьях, у грудины бронховальный оттенок дыхания в остальном дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторный тон в межлопаточном пространстве несколько укорочен. Живот безболезнен, печень и селезенка в пределах нормы, физиологические отправления нормальны. При рентгенографическом и томографическом исследованиях грудной клетки обнаружены крупные



Рис. 13. Флюорограмма больной Т. Е., 14 лет. Видны крупные пакеты лимфатических узлов средостения.

пакеты увеличенных лимфоузлов вдоль трахей и в корнях легких (рис. 13). Бронхиальное дерево не деформировано. В легких без видимых патологических изменений. Сердце в обычных пределах.

Исследование крови 20/VI 1972 г.: эр. 3 800 000, Нв 69 ед., л. 8800, э. 4, п. 3, с. 70, лимф. 20, мон. 3, РОЭ 22 мм в 1 ч. Моча нормальна. Общий белок крови 7,39 г%, глобулины: $\alpha_1 + \alpha_2$ 12%, β 24%, γ 30%. Альбуминов 34%.

Температура все время нормальная.

У больной диагностирован саркоидоз Бека.

За время пребывания в стационаре лечилась стрептомицином и преднизолоном. Остается в больнице для дальнейшего лечения.

В заключение автор полагает, что книга о редких болезнях у детей, впервые издаваемая в отечественной литературе, окажется полезной врачам и будет встречена педиатрами благожелательно. Все критические замечания будут приняты нами с благодарностью и учтены в дальнейшей работе.

УКАЗАТЕЛЬ ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- *Абезгауз А. М. Болезнь Содоку. — В кн.: Руководство по педиатрии, т. 6. М., 1964, с. 527.
- Абезгауз А. М., Воронцов И. М. и Косинова Л. П. Гемолитико-уремический синдром в детском возрасте. — В сб. трудов Донецк. мед. ин-та. Донецк, 1969.
- Абезгауз А. М., Зингер Т. И., Левина М. А. Қсантоматозный гранулематоз в детском возрасте. — В сб. научн. работ Лен. обл. клин. больницы. Л., 1964, с. 289.
- *Бадалян Л. О., Таболин В. А., Вельтишев Ю. Е. Наследственные болезни у детей. М., 1970.
- Баранов А. Е. и Воробьев А. И. Генетика в гематологии. М., 1967.
- Братанов Б. Ц., Станчев З. и Пишников Б. Галактозная болезнь. — Педиатрия, 1961, № 10, с. 18.
- Бронштейн Р. Е. Гликогенная болезнь у ребенка 7 лет. — Педиатрия, 1958, № 11, с. 58.
- Бухштаб Е. А. и Семенов Б. Н. К вопросу о болезни Леттерер — Зиве. — Педиатрия, 1959, № 12, с. 24.
- Градова М. Г. и Шокина Н. И. Содержание триптофана в крови у детей с заболеваниями системы крови. — Вопр. охр. мат. и дет., 1963, № 10, с. 24.
- Занкин М. Д. и др. Синдром Марфана. — Сов. мед., 1973, № 4, с. 139—140.
- Иваненко Н. А., Косец Л. И. Синдром Стивенса — Джонсона. — Врач. дело, 1973, № 11, с. 122—123.
- Кайгородова Н. В., Шнайдер Л. Н. Случай гликогеноза печени (болезнь Гирке). — Педиатрия, 1974, № 6, с. 84.
- Идельсон Л. И. Генетика в гематологии. М., 1967.
- *Кассирский И. А. В кн.: Кассирский И. А. и Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М., 1970.
- Ковалев Ю. Р. Активность глюкозо-фосфатдегидрогеназы и транскетолазы, эритроцитов при некоторых гемолитических заболеваниях у детей. — Вопр. охр. мат. и дет., 1968, № 1, с. 9.

* В данной работе приведен подробный указатель литературы.

- Коренюк С. В., Занкина Е. А. Два случая универсального кальциноза мягких тканей у детей. — Педиатрия, 1974, № 2, с. 83—84.
- *Курдыбайло Ф. В. Лимфогранулематоз. Л., 1961.
- *Лебедев Б. В. и Блюмина М. Г. Фенилкетонурия у детей. М., 1972.
- Мазурин А. В. Тромбоцитопеническая пурпура у детей. М., 1971.
- Марецкая М. Ф. Особенности течения доброкачественного лимфогранулематоза (болезнь кошачьей паралича). — Клин. мед., 1958, № 12, с. 104.
- *Мнухин С. С. Амавротическая идиотия. — Многотомное руководство по неврологии, т. 7. М., 1960, с. 366.
- *Рабен А. С. Саркоидоз. М., 1964.
- *Рачев Л., Тодоров И. и Статева С. Обмен веществ в детском возрасте. София, 1962.
- Рябов С. И. О клинике болезни Гоше. — Тер. архив, 1961, № 9, с. 105.
- Семячкина А. Н. и др. Системные наследственные заболевания соединительной ткани — синдром Вейла — Маркесани и болезнь Марфана. — Вопр. охр. мат. и дет., 1974, № 8, с. 61.
- Татаев З. Б. Случай муковисцидоза с синдромом целиакии. — Педиатрия, 1974, № 5, с. 86.
- Тишина Е. Н. и Прокудина Т. А. Два случая гликогенной болезни. — Педиатрия, 1953, № 4, с. 71.
- *Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София, 1959.
- *Тур А. Ф. Гематология детского возраста. Л., 1963.
- Хазанов А. И. Гликогенная болезнь. — Педиатрия, 1963, № 3, с. 82.
- Чухловина М. Г. Об особенностях диагностики гликогенной болезни. — Вопр. охр. мат. и дет., 1959, № 5, с. 82.
- Шокина Н. И. К вопросу о ксантоматозе. — Вопросы гематологии в педиатрии. Работы кафедры госп. педиатрии Лен. педиатр. мед. ин-та. Л., 1958.
- Эфроимсон В. П. Введение в медицинскую генетику. М., 1964.
- Эрман Л. В. Врожденная несфероцитарная гемолитическая анемия с дефицитом глутатионзависимых ферментов. — Probl. гематол. и перелив. крови, 1970, № 3.
- Ahnquist G., Holyoke I. Congenital Letterer-Sewer disease in a term stillborn infant. — J. Pediatr., 1960, v. 57, p. 897.
- Andersen D. Familial cirrhosis of the liver with storage of abnormal glycogen. — Lab. Invest., 1956, v. 5, p. 11.
- Arnason B., Jankovic B., Waksman B. A survey of the thymus and its relation to lymphocytes and immune reactions. — Blood, 1962, v. 20, p. 617.
- Beard M. E. J. et. oth. Fanconi's Anaemia. — Quart. J. Med., 1973, v. 166, № 42, p. 403—422.
- Caffey J. Infantile cortical hyperostosis. — Proc. Roy. Soc. Med., 1957, v. 50, p. 347.
- Cooke R. a. Levin S. The biologic basis of pediatric practice. New York, London, 1968.

- Cori I. Biochemical aspects of glycogen deposition disease. — *Mod. Probl. Paediat.* v. 3. Basel — N. Y., 1957, p. 344.
- Debré R. et al. La maladie des griffes de chat. — *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 1950, v. 66, p. 76.
- Doxiadis S. A. a. oth. Glucose-6-phosphat dehydrogenase deficiency. — *Lancet*, 1961, № 1, p. 297.
- Emery J., Gordon R., Rendle-Short J., Warback A. Congenital amegocariocytic thrombocytopenia with congenital deformities. — *Blood*, 1957, v. 12, p. 567.
- Engelbreth-Holm J., Teilum G., Christensen E. Eosinophil granuloma of bone Schüller-Christians disease. — *Acta med. Scand.*, 1944, v. 118, p. 292.
- Fanconi G. u. Bickel H. Die chronische Amino-acidurie bei der Glykogenose und der Cystinkrankheit. — *Helv. paediat. Acta*, 1949, Bd. 4, S. 359.
- Francois R., Dreyfus I., Mouriquand Cl., Bertrand J. et Buiton-Uglienco. Polycorie glycogenique du foie chez deux frères par insuffisance en glyucose-6-phosphatase. — *Sém. Hôp. Paris, Ann. Ped.*, 1957, v. 68, p. 4036.
- Fresen O. Über ortlichkeit und Wertigkeit des Morbus Brill-Symmers. — *Zbl. allg. Path.*, 1956, Bd. 95, p. 284.
- Gabian. Le glycogenoses hepatiques. Paris, 1960.
- Gamsu H. a. oth. Haemolytic anaemia in osteopetrosis; a report of two cases. — *Arch. Dis. Childh.*, 1961, v. 36, p. 494.
- Gasser C. u. a. Hämolytisch-urämische Syndrome. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1955, Bd. 85, S. 905.
- Gottschalk B. Notwendigkeit und Möglichkeiten von Massenscreening bei der Mukoviszidose. — *Kinderärztl. Praxis*, 1973, Bd. 41, H. 9, S. 373—382.
- Götz M., Handel H., Pichler E. u. Weippl G. Fanconi-Anämie, Übergang in Leukämie und Erythrozytenstoffwechselfunde. — *Kinderärztl. Praxis*, 1974, Bd. 42, H. 2, S. 69—74.
- Haeger-Aronson B. Erythropoietic protoporphyria, a new type of inborn error of metabolism. — *Am. J. Med.*, 1963, v. 35, p. 450.
- Hogben L. *Nature and Nurture*, v. 1. London, 1933—1945.
- Kalckar H., Anderson E., Isselbacher K. Galactosemia a congenital defect in a nucleotide transferase. — *Biochim. biophys. Acta*, 1956, v. 20, p. 262.
- Kalicinski Z., Kossakowski I., Wagner A. Operative Behandlung der renalen hypertenien bei Kindern. — *Zschr. Kinderchir.*, 1967, Bd. 4, S. 355.
- Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. — *Acta paediat. Belg.*, 1956, suppl. 105, p. 45.
- *Lamy M., Royer P., Frezal J. Maladies Hereditaires du métabolisme chez L'enfant. Paris, 1959.
- Lamy M., Jammet M., Dejoulx B. La maladie de Marfan. — *Pediatre*, 1964, v. 19, № 1, p. 61.
- Lasfargues G. Les glycogenoses hepatiques. — *Presse méd.*, 1961, v. 69, № 27, p. 1218.
- Lyman F. Phenylketonuria. Springfield, 1963.
- Magnus I. A. a. oth. Erythropoietic protoporphyria. — *Lancet*, 1961, № 2, p. 448.

- Mozziconacci P. et al. Essais therapeutiques dans la phenil-cetonurie. — Arch. Franc. Pediatr., 1961, v. 18, № 5, p. 569.
- Oppermann J., Pester F. Zur Krankheitsbild der progressiven Lipodistrophie. — Kinderärztl. Praxis, 1966, H. 11, S. 51.
- *Perlick E. Hämorrhagische Diathesen. Leipzig, 1962.
- Radin N., Martin B., Brown I., Allen I. Galactolipid metabolisme. — Fed. Proc., 1956, v. 15, 333.
- Rath F. Akuter Morbus Gausche bei einem Säugling. — Mschr. Kinderheilk., 1964, Bd. 112, H. 7, S. 355.
- Rockstroh H. Das Lebensschicksal der Einnirigen. Berlin, 1967.
- Roland A. The syndrome of benign thymoma and primary regenerative anemia. — Am. J. Med. Sci., 1964, v. 247, p. 719.
- Royer P., Habib R., Mathieu H. Nephrologie im Kindesalter. Stuttgart, 1967.
- Sacrez R. et al. Reticuloses, observees a la clinique de pediatrie et puériculture de Strassburg de 1952 a 1962. — Arch. Franc. pediatr., 1964, v. 3, p. 321.
- Sant-Agnese P. di Fibrocystic disease of the pancreas with normal or partial pancreatic function. — Pediatrics, 1963, v. 31, p. 683.
- Schaar P. Familial idiopathic thrombocytopenic purpura. — Pediatrics, 1963, v. 92, p. 846.
- Schwartz R., Ashmore J. u. Brandt J. Deficient tolerance in glycogen storage disease. — Pediatrics, 1961, v. 28, p. 585.
- Simankowa N., Varvoma V. Genealogical study of families with microviciidosis. — Cesk. Pediatr., 1963, № 10, v. 847.
- Sinclair R. a. oth. The Marfan syndrome. — Quart. J. Med., 1960, v. 29, p. 19.
- *Smith C. Blood Diseases of infancy and childhood. London, 1966.
- Smith N., Price J., Brown R., Moon R. Urinary excretion of tryptophan metabolites by patients with congenital hypoplastic anemia. — Am. J. Dis. Child., 1960, v. 100, p. 752.
- *Stefanini M., Dameshek W. The hemorrhagic disorders. New York, London, 1962.
- Walker-Smith J. A., Talley N. A. Coeliac Disease and Dermatitis Herpetiformis. — Med. J. Austr., 1973, v. 1, № 1, p. 10—12.
- *Wässer St., Schöne D., Hauschild G., Einseitige sogenannte Nierenhypoplasie als Ursache arterieller Hypertonie beim Kind. — Kinderärztl. Praxis, 1971, H. 6, S. 253.
- Zetterström R. Osteopetrosis; clinical and pathological review. — Mod. Prob. Pädiat., 1958, № 3, p. 488.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----------|
| ГЛАВА I. Наследственные энзимопатии | 3 |
| Нарушения белкового обмена | 4 |
| Фенилпировиноградная олигофрения (фенилкетонурия) | 4 |
| Алькаптонурия | 12 |
| Альбианизм (ахромия, лейкопатия) | 17 |
| Липондозы | 21 |
| Болезнь Гоше (керициновый ретикулоэндотелиоз) | 22 |
| Семейная амавротическая идиотия (болезнь Тей — Сакса) | 27 |
| Прогрессирующая липодистрофия (болезнь Барракера — Симонса) | 33 |
| Нарушения углеводного обмена | 37 |
| Гликогенная болезнь (гликогенозы) | 37 |
| Печеночный гликогеноз, гепато-ренальный гликогеноз, болезнь Гирке (1-й тип гликогеноза по Cori) | 42 |
| «Сердечный» гликогеноз (2-й тип гликогеноза по Cori) | 47 |
| Болезнь Форбса (3-й тип гликогеноза по Cori) | 48 |
| Болезнь Андерсена (4-й тип гликогеноза по Cori) | 49 |
| Нейро-мышечный гликогеноз (5-й тип гликогеноза по Cori) | 49 |
| Болезнь Негс (6-й тип гликогеноза по Cori) | 50 |
| Галактоземия | 53 |
| Гарголизм (болезнь Гурлер) | 63 |
| ГЛАВА II. Ксантоматозный гранулематоз | 71 |
| Болезнь Абт — Леттерер — Зиве | 72 |
| Болезнь Ханд — Шюллер — Христмана (ксантоматоз, липоидный гранулематоз, ретикулогранулематоз) | 77 |
| Костная эозинофильная гранулема | 81 |
| ГЛАВА III. Редкие заболевания пищеварительного тракта | 83 |
| Целиакия (болезнь Джи — Гертера — Гейбнера, кишечный инфантилизм, глютенная энтеропатия) | 83 |
| Муковисцидоз (кистозный фиброз поджелудочной железы, врожденная энтеро-бронхо-панкреатическая диспория) | 90 |

| | |
|--|------------|
| ГЛАВА IV. Редкие геморрагические заболевания | 100 |
| Псевдогемофилия вследствие недостатка фибриногена (гипофибриногенемия) | 100 |
| Синдром Олдрича (синдром Олдрича — Вискотта) | 103 |
| Врожденные гипопластические амегакариоцитарные тромбоцитопении | 105 |
| ГЛАВА V. Редкие заболевания системы крови | 108 |
| Врожденная нейтропения детского возраста (болезнь Kostmann) | 108 |
| Периодическая циклическая нейтропения (периодическая болезнь) | 111 |
| Врожденная гипопластическая эритроидная анемия (анемия Даймонда — Блекфана) | 114 |
| Врожденная апластическая анемия с врожденными аномалиями (врожденная панмиелопатия Фанкони) | 120 |
| Гемолитико-уремический синдром | 122 |
| Острая гемолитическая аутоиммунная анемия с гемоглобинурией | 126 |
| Наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия вследствие энзимной недостаточности (врожденная несфероцитарная анемия, острая гемолитическая анемия Ледерера). | 131 |
| Порфирии | 137 |
| ГЛАВА VI. Редкие заболевания почек | 142 |
| Односторонняя гипоплазия почек с артериальной гипертензией (синдром Гольдבלата) | 142 |
| Синдром Линьяк — де Тони — Дебре — Фанкони (почечный паннизм, витаминорезистентный гипофосфатемический рахит, глюко-амино-фосфат-диабет) | 147 |
| Ювенильный нефронофтиз Фанкони | 151 |
| ГЛАВА VII. Редкие заболевания костной системы | 153 |
| Арахнодактилия (болезнь Марфана) | 153 |
| Врожденная мраморная болезнь (болезнь Альберс — Шенберга, остеопетроз, генерализованный остеопетроз, врожденный системный остеопетроз или остеосклероз) | 157 |
| Кортикальный гиперостоз детского возраста (болезнь Кеффи и Сильвермена, регрессирующая деформирующая полиостеопатия de Toni, множественный кортикальный гиперостоз младенческого возраста) | 161 |
| ГЛАВА VIII. Редкие заболевания подкожной клетчатки | 166 |
| Универсальный кальциноз (кальциноз кожи и подкожной клетчатки, универсальный интерстициальный кальциноз, липокальциноз, прогрессирующий липокальциногранулематоз) | 166 |
| ГЛАВА IX. Редкие заболевания от укуса и царапин животных | 170 |
| Болезнь содоку | 170 |
| Доброкачественный лимфоретикулез (болезнь кошачьих царапин) | 179 |

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА X. Прочие редкие заболевания | 183 |
| Синдром Стивенса — Джонсона (многоотверстный эрозивный эктодермоз, дерматостоматит, слизисто-кожно-глазной синдром, синдром Лайлы, плюриорифициальный эктодермоз) | 183 |
| Болезнь Брилля — Симмерса (болезнь Брилля, Баера, Розенталя, гигантская фолликулярная лимфобластома, гигантская фолликулярная лимфаденопатия, генерализованная фолликулярная гиперплазия лимфоузлов и селезенки, макрофолликулярная лимфобластома) | 187 |
| Болезнь Бенъе — Бека — Шаумана (саркоидоз Бека, доброкачественный лимфогранулематоз, доброкачественная гранулема) | 190 |
| Указатель основной литературы | 194 |

АЛЕКСАНДР МОИСЕЕВИЧ АБЕЗГАУЗ

Редкие заболевания в детском возрасте

Редактор Н. А. Лурье

Художественный редактор А. И. Приймак

Обложка художника Т. М. Кофьян

Технический редактор Т. И. Бугрова

Корректор И. П. Воронцова

Сдано в набор 10/X 1974 г. Подписано к печати 6/I 1975 г. Формат бумаги 84×108¹/₂. Бум. л. 3,125. Печ. л. 6,25. Услови. л. 10,5. Учетно-изд. л. 11,04. ЛН-76. Тираж 10 000 экз. Заказ 361. Цена 75 коп. Бумага типогр. № 2.

Ленинград „Медицина“. Ленинградское отделение.
192104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10

Ордена Трудового Красного Знамени Ленинградская типография № 2 имени Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательства, полиграфии и книжной торговли. 198052, Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29.