

УДК 616-056.7:616.61-003.821-085 615.276

Эффективность колхицина и выживаемость детей с амилоидозом почек при периодической болезни

**Б.Е. Киракосян, Е.Б. Киракосян, В.Г. Оганесян,
А.Х. Симонян**

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедры педиатрии N2, хирургии N4, терапии №2
Университетская клиника “Мурацан”
0046, Ереван, ул. Мурацана, 114*

Ключевые слова: периодическая болезнь (ПБ), амилоидоз, колхицин, выживаемость, лечение

До настоящего времени отсутствует единство взглядов на этиологию, патогенез и клинико-морфологическую характеристику ПБ, что, естественно, затрудняет создание эффективной патогенетической терапии этой тяжелой патологии. Проблема лечения детей, страдающих ПБ, особенно при наличии нефропатии, остается актуальной.

Длительное время лечение ПБ, как и амилоидоза, оставалось бесперспективным, так как применение различных лекарственных препаратов (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гормоны, аминохиноловые) не влияло на течение и прогноз заболевания.

При лечении амилоидоза в рамках ПБ препаратом выбора является колхицин, эффективность которого при острых атаках ПБ не вызывает сомнения, что явилось основанием для рекомендации постоянного приема препарата после успешного купирования приступов. Препарат блокирует образование амилоидускоряющего фактора (АУФ), что тормозит образование фибриллы амилоида, ингибирует синтез предшественника и секрецию сывороточного амилоида (SAA), влияет на хемотаксическую активность полиморфноядерных лейкоцитов крови, при его постоянном приеме можно полностью предотвратить рецидивирование приступов [5,20] и развитие амилоидоза у большинства больных [3,8]. A.Vohle et al. [15], А.Н.Шишкин с соавт. [11-13], изучавшие долгосрочный прогноз, установили, что независимо от типа амилоидоза прогноз хуже, если у больных наблюдается нефротический синдром (НС). По данным некоторых авторов [1,2], положительный эффект (уменьшение или полное исчезновение НС и протеинурии) наблюдался у 95% из 47 больных ПБ с амилоидозом, получавших колхицин в течение 4 лет. Длительное применение препарата в большинстве случаев приводит к исчезновению нефротического синдро-

ма, улучшению функционального состояния почек, предупреждает развитие амилоидоза, а в эксперименте – уменьшает амилоидные отложения в тканях [6,8].

Клиническое улучшение, достигаемое благодаря лечению, включает стабилизацию или восстановление функций почек, а также предотвращение функциональных нарушений, что увеличивает продолжительность жизни больных. Морфологическим критерием эффективности лечения считают уменьшение отложений амилоида в тканях при помощи радиоизотопной скинтиграфии с сывороточным Р-компонентом [14].

Кроме основных терапевтических режимов, лечение амилоидоза должно включать симптоматические методы, направленные на уменьшение отеочного синдрома, коррекцию артериальной гипертензии или гипотензии и водно-солевого обмена.

Многочисленные сообщения авторов, применявших колхицин, указывают на следующие закономерности:

- зависимость эффекта терапии от дозы препарата;
- возобновление приступов после его отмены;
- неэффективность его применения при развившемся приступе и при амилоидозе.

Материал и методы

При выполнении данной работы нами было проведено клинко-лабораторное, комплексное исследование 190 детей с ПБ в возрасте от 1,5 до 15 лет, имеющих мочевоу синдром, проявляющийся в виде протеинурии различной степени выраженности – от небольшой до нефротической протеинурии, транзиторной лейкоцитурии и гематурии.

В настоящее время наиболее широко используется критериальная диагностика ПБ по системе Tel Hashomer, которая включает как критерии клинической диагностики, так и критерии степени тяжести ПБ [17-19].

Абдоминальная форма отмечена у 115 (63,5%) детей, торакальная – у 5 (2,65%), смешанная – у 70 (36,8%). При этом у 96 (50,5%) детей отмечена транзиторно-протеинурическая стадия, у 26 (13,6%) – протеинурическая, у 52 (27,3%) – нефротическая и у 16 (8,42%) – уремиическая стадия амилоидоза почек. Катамнестические наблюдения проведены у 190 детей 5-10 лет от первых атак ПБ.

В период наблюдения за детьми проводился комплекс клинических, лабораторных, функциональных, морфологических, рентгеноурологических (внутривенная урография, УЗИ, цистоскопия, цистография), эндоскопических исследований (гастродуоденоколоноскопия) для исключения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и билиарной системы (холестиография, дуоденальное зондирование). Исследовали суточную протеинурию, экскрецию форменных элементов в моче по Каковскому –

Аддису, в утренних порциях мочи – степень бактериурии. В сыворотке крови определяли общий белок и белковые фракции, мочевины, креатинин, холестерин, билирубин, АСТ, АЛТ, электролиты, глюкозу.

Клубочковая фильтрация определялась по клиренсу эндогенного креатинина с пересчетом на стандартную поверхность тела (1,73 м²). Концентрационную функцию почек исследовали в условиях 36-часовой дегидратации и по пробе Зимницкого, функции компенсации метаболического ацидоза в условиях стандартизированного ацидоза – при помощи аммонийной пробы [9]. Биопсия почки проводилась полуоткрытым способом. Диагноз амилоидоза почки подтвержден морфологически при биопсии почки у 41 больного, слизистой прямой и сигмовидной кишки – у 10, десен – у 5, у 15 – на аутопсии (всего 71).

Помимо общеклинического анализа с целью изучения особенностей течения и прогноза ПБ, протекающего с поражением почки, а также для оценки эффективности различных методов лечения мы применяли метод определения выживаемости больных [16]. При изучении влияния различных факторов на течение и прогноз амилоидоза при ПБ за начальную точку отсчета мы, как и другие авторы [5,13], принимали время постоянной протеинурии, за конечную точку – смерть.

Основными принципами лечения, применявшегося нами, были длительность и непрерывность. При оценке непосредственных и отдаленных результатов нами учитывались длительность ремиссии (полной, частичной), отсутствие эффекта. Динамика активности ПБ и нефропатии определялась до назначения лечения колхицином на фоне терапии и после. При наличии нефропатии непосредственные результаты терапии оценивали по следующему принципу: исчезновение протеинурии, лейкоцитурии, гематурии; снижение СОЭ, лейкоцитоза, количества фибриногена; отсутствие СПР; улучшение функций почки с исчезновением пароксизмов мы рассматривали как полную клинико-лабораторную ремиссию. Частичной клинико-лабораторной ремиссией считали уменьшение названных количественных показателей болезни больше, чем в 2 – 3 раза, урежение приступов не менее чем на 50%. Нарастание или стабилизация признаков болезни и клинических проявлений нефропатии расценивались как отсутствие эффекта или резистентность лечения.

В зависимости от проводимой терапии нами проанализированы результаты лечения больных, получавших:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
- только колхицин;
- комплексную терапию – колхицин + антикоагулянты (АКГ), антиагреганты (ААГ).

Полученные данные подвержены статистической обработке по методу вариационной статистики. Для статистического анализа материала вычислялась средняя арифметическая (M), среднее квадратическое откло-

нение (δ), средняя квадратическая ошибка (m). Достоверность различий между показателями определялась вычислением коэффициента достоверности; $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Лечение НПВП проводилось у 14 больных (8 мальчиков и 6 девочек в возрасте от 7 до 14 лет) с транзиторной протеинурией. Длительность протеинурии транзиторного характера колебалась от 6 месяцев до 14 лет. Абдоминалгия наблюдалась у 71,4% в сочетании с торакалгией и суставным синдромом. У 64,2% больных зарегистрировано от 1 до 3 приступов ПБ ($2,21 \pm 0,2$) длительностью $1,8 \pm 0,2$ дней. В 92,8% случаев отмечено ускорение СОЭ ($36,4 \pm 4,07$ мм/час), наличие СРП (в 85,7%), фибриноген составлял $346,4 \pm 27,0$ мг%, γ -глобулин – $9,7 \pm 1,94\%$, суточная экскреция белка составляла $0,199 \pm 0,07$ г.

Полная клинико-лабораторная ремиссия выявлена у 3 (21,4%) больных. Частичная ремиссия отмечена у 5 (37,5%) больных. В целом после лечения суточная экскреция белка ($0,053 \pm 0,028$ г) была ниже исходного уровня ($p < 0,001$). У остальных 6 детей (42,8%) отсутствовал эффект от терапии НПВП (табл.1).

Таблица 1
Эффективность лечения больных с транзиторной протеинурией

| Препараты | число больных | Эффективность | | | | | |
|----------------------|---------------|-----------------|-------|--------------------|------|--------------------|------|
| | | полная ремиссия | | частичная ремиссия | | отсутствие эффекта | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| НПВП | 14 | 3 | 21,4 | 5 | 37,5 | 6 | 42,8 |
| Колхицин | 27 | 25 | 92,5* | 2 | 7,4 | 2 | 7,4 |
| Колхицин + АКГ + ААГ | 16 | 15 | 93,7* | 1 | 6,2 | - | - |

* достоверность

У 3 детей в период лечения выявлено ограничение концентрационной функции почек. При катамнестическом наблюдении от 2 до 5 лет у 6 детей отмечен переход транзиторной протеинурии в протеинурическую стадию. У 3 детей через месяц после отмены препарата вновь возобновились пароксизмы ПБ с прежней частотой и интенсивностью.

Лечение колхицином проводилось у 27 больных (13 мальчиков и 14 девочек в возрасте от 7 до 15 лет). Длительность транзиторной протеинурии составляла от одного года до 13 лет. В 62,9% случаев преобладала абдоминалгия в изолированном виде и в сочетании с торакалгией и суставным синдромом. Средний уровень приступов длительностью $1,88 \pm 0,3$ дня в месяц составлял $2,12 \pm 0,12$ раза. Ускорение СОЭ ($27,4 \pm$

1,96мм/час) и наличие СРП отмечено в 96,2% и 66,6% соответственно. Фибриноген составлял $479,0 \pm 40,5$ мг%, γ -глобулин – $17,6 \pm 1,83\%$, суточная протеинурия – $0,140 \pm 0,032$ г. Основная часть больных (22) принимала препарат в дозе 0,6 мг/сут, 4 детей – 1,2 мг/день и 1 – 1,8 мг.

Длительность наблюдений от 3 до 8 лет. У 25 детей (92,5%) получена полная клинико-лабораторная ремиссия. При катамнестическом наблюдении 2 из 25 больных ПБ прекратили прием колхицина после ремиссии, что привело через год у одного из них к развитию протеинурической стадии, а у другого – отмечено урежение приступов с сохранением протеинурии. У остальных детей наблюдалась стойкая ремиссия на фоне терапии колхицином.

Лечение колхицином в сочетании с АКГ и ААГ проводилось у 16 больных (11 мальчиков, 5 девочек в возрасте от 5 до 14 лет). Длительность наблюдения от 1 года до 9 лет.

У 10 (62,5%) детей отмечена абдоминалгия в изолированном виде, у остальных она сочеталась с торакальным (у 3) и суставным синдромом (у 3). Частота приступов составляла $2,87 \pm 0,42$ раза в месяц, длительность – $1,52 \pm 0,1$ дней. Ускорение СОЭ выявлено у 14 (в 87,5%) и равнялось $22,3 \pm 3,19$ мм/час, наличие СРП – 88%, γ -глобулина – $14,5 \pm 0,12\%$. У 3 детей наблюдалось ограничение концентрационной функции почек. Колхицин в дозе 0,6 – 1,2 мг/сут получали 14 детей, в дозе 1,8мг/сут – 2 больных. Полная клинико-лабораторная ремиссия достигнута у 15 (93,7%), частичная – у 1 (6,2%), частота приступов – $0,84 \pm 0,36$ раза, протеинурия $0,025 \pm 0,02$ г/сут ($p < 0,001$), переход в протеинурическую стадию отсутствовал (табл. 1).

Таким образом, сочетанное применение колхицина с антикоагулянтом и антиагрегантном способствует получению полной ремиссии в течение ПБ и нефропатии.

В протеинурической стадии амилоидной нефропатии колхицин применяли 13 детей (8 мальчиков, 5 девочек в возрасте от 7 до 11 лет). Длительность стадии амилоидоза от начала протеинурии – от 1 года до 7 лет. Больше половины больных страдали абдоминалгией (61,5%), реже в сочетании с торакалгией.

Частота приступов составляла $2,66 \pm 0,23$ раза в месяц длительностью $1,77 \pm 0,14$ дней. Увеличение СОЭ составляло 62,5% ($33,5 \pm 5,5$ мм/ч), наличие СРП отмечено у 92% больных, фибриноген – $553,7 \pm 22,9$ мг%, γ -глобулин – $22,1 \pm 2,02\%$, суточная протеинурия составляла $0,56 \pm 0,18$ г, ограничение концентрационной функции отмечено у 3 больных. Анализ крови: альбумин – $45,5 \pm 1,39$ г/л, общий белок – $7,8 \pm 0,20$ г/л. Доза колхицина составляла 1,2 – 1,8 г/сут. Непрерывный прием препарата соблюдали 9 больных, 4 – принимали нерегулярно. Полная клинико-лабораторная ремиссия достигнута у 9 больных (69,2%). У остальных детей (4) сохранились редкие приступы ПБ,

протеинурия. У двух (15,3%) детей, получавших нерегулярно колхицин, наблюдалась частичная клинико-лабораторная ремиссия (табл. 2).

Таблица 2

Эффективность лечения больных в протеинурической стадии

| Эффективность | | | | | | | |
|----------------------|-----------------------|--------------------|------|-----------------------|------|-----------------------|------|
| Препараты | число боль- ных | полная ремиссия | | частичная ремиссия | | отсутствие эффекта | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Колхицин | 13 | 9 | 69,2 | 2 | 15,3 | 2 | 15,3 |
| Колхицин + АКГ + ААГ | 5 | 4 | 80 | - | - | 1 | 20 |

Отсутствие эффекта отмечено у 2 (15,3%) детей, что связано с непрерывным приемом препарата (1) и отказом от лечения через 3 месяца от начала лечения. При катамнестическом наблюдении у больных, принимающих нерегулярно колхицин (2) и отказавшихся от лечения (1), развернулась клиническая картина нефротического синдрома (нарастание протеинурии до 3,4 г/сут, гипо- и диспротеинемия, гиперхолестеринемия, отеки).

Лечение колхицином в сочетании с АКГ и ААГ проводилось у 5 мальчиков (возраст 6 – 13 лет) в протеинурической стадии амилоидоза почек. Клинический диагноз амилоидоза подтвержден морфологически. У всех больных ПБ проявилась абдоминалгией. Длительность наблюдения составила у 4 больных 4 года, у одного больного – 7 лет. Частота приступов составила $2.1 \pm 0,24$ раза в месяц длительностью $1,7 \pm 0,12$ дня. Кроме одного ребенка, у остальных 4 больных отмечено повышение СОЭ (80%, $29,8 \pm 50$ мм/час). Наличие СРП отмечено в 50% случаев, альбумин равнялся $48,8 \pm 1,88\%$, α_2 - и γ -глобулин – $16,4 \pm 3,59\%$ и $21,1 \pm 0,45\%$ соответственно, фибриноген – $675,8 \pm 138,6$ мг%, суточная протеинурия – $1,20 \pm 0,23$ г/с, нарушение концентрационной функции отмечено у 3 больных. При сочетанном лечении (колхицин+АКГ+ААГ) больных в протеинурической стадии амилоидоза в течение 4-7 лет полная клинико-лабораторная ремиссия отмечена у 4 детей (80%), получавших регулярно колхицин по 1,2 – 1,8 мг в день в течение месяца, гепарин, курантил – по подобранной дозе. Отсутствие эффекта отмечено только у одного больного (20%), что, очевидно, связано с поздним началом лечения (на 3-й год от начала амилоидоза) и не регулярным приемом колхицина (табл.2).

Нами выявлено, что колхицин в сочетании с АКГ и ААГ оказался более эффективным (80%), чем при изолированном его применении (69,2%), однако выявлялось отсутствие эффекта при применении обоих методов лечения в 20% и 15,3% соответственно.

Таблица 3

Эффективность лечения больных в нефротической стадии

| Препараты | число больных | Эффективность | | | | | |
|----------------------|---------------|-----------------|-------|--------------------|------|--------------------|-------|
| | | полная ремиссия | | частичная ремиссия | | отсутствие эффекта | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Колхицин | 15 | 3 | 20 | 5 | 33,3 | 7 | 46,6* |
| Колхицин + АКГ + ААГ | 13 | 7 | 53,8* | 3 | 23 | 3 | 23 |

* достоверность

Лечение колхицином проводилось у 15 больных (возраст 7 – 15 лет) с НС амилоидоза почек (10 мальчиков, 5 девочек). Длительность амилоидоза от начала протеинурии составляла от одного года до 9 лет. У большинства больных ПБ проявлялась абдоминалгией (в 60%) в изолированном виде и в сочетании с суставным (у 7) и торакальным (у 8) синдромом. Частота приступов составила $2,13 \pm 0,15$ раза, длительностью $1,56 \pm 0,06$ дней. У всех отмечен отечный синдром различной степени выраженности (периферические и полостные), гепатоспленомегалия (табл.3).

У всех больных отмечено ускорение СОЭ ($56,6 \pm 2,74$ мм/час) и наличие СРП (в 80%), гипопроteinемия ($5,16 \pm 0,29$ г/л), гипоальбуминемия ($48,5 \pm 3,36$ %), увеличение α_2 - и γ -глобулина ($205 \pm 3,95$ % и $19,2 \pm 2,16$ % соответственно), гиперхолестеринемия ($7,7 \pm 0,7$ ммоль/л), гиперфибриногенемия ($781,7 \pm 114,3$ мг%). Суточная протеинурия составляла $4,17 \pm 0,88$ г/сут. Длительность наблюдения за лечением составляла от 6 месяцев до 8 лет. Доза колхицина от 1,2 до 1,8 мг; при этом только 8 детей принимали препарат регулярно и непрерывно в течение нескольких лет. У 3 получена полная клинико-лабораторная ремиссия (20%). У 5 больных достигнута частичная ремиссия (33,3%), которая выражалась снижением суточной протеинурии, фибриногена, СОЭ с наличием СРП, склонностью к нарастанию общ. белка, альбумина и снижением α_2 - и β -глобулина и холестерина.

7 (46,6%) больных применяли колхицин не регулярно с перерывами, через год от начала лечения у них наступила хроническая почечная недостаточность с летальным исходом у 4 больных, 3 больных перешли на лечение гемодиализом.

Таким образом, у больных ПБ в нефротической стадии амилоидоза лечение колхицином в дозе 1,2 – 18 мг/сут сопровождалось полной клинико-лабораторной ремиссией в 20% случаев, частичной ремиссией – в 33,3%, отсутствием эффекта – в 46,6%. Очевидно, низкий уровень эффективности связан с рядом факторов: 1) длительностью амилоидоза больше года, до начала лечения, что было доказано при исследовании наших больных. При длительности амилоидоза до 2 лет эффективность больше, чем при длительности 3 года и более; 2) нерегулярным при-

менением колхицина; 3) неадекватной дозировкой препарата; 4) необходимо отметить, что ухудшение или отсутствие эффекта от лечения у ряда больных, очевидно, связаны с оперативным вмешательством по поводу странгуляционной непроходимости (2) и холецистэктомией (1).

Лечение колхицином в сочетании с АКГ и ААГ проводилось у 13 больных (возраст 7 – 14 лет) с НС в функционально компенсированной стадии (9 мальчиков, 4 девочки). Длительность амилоидоза от начала протеинурии составляла 1 - 8 лет.

У большей половины больных наблюдалась абдоминалгия (78%) изолированно и в сочетании с торакальным (у 5) и суставным синдромами (у 3). Частота приступов составляла $2,05 \pm 0,14$ раза, длительностью $1,62 \pm 0,11$ дней.

У всех отмечен отечный синдром различной степени выраженности (периферические и полостные), нарушения канальцевых и клубочковой функций отмечены у 4 больных. Доза колхицина – 1,2 – 1,8 мг, длительность лечения – от 3 месяцев до 7 лет. У всех детей отмечены высокая СОЭ ($47,6 \pm 4,65$ мм/час), наличие СРП (75%), гиперхолестеринемия ($7,5 \pm 0,6$ ммоль/л), гипопроteinемия ($5,01 \pm 0,20$ г/л), гипоальбуминемия ($39,9 \pm 9,17\%$), гипер α_2 - и γ -глобулинемия ($20,0 \pm 2,93\%$ и $22,2 \pm 2,4\%$ соответственно), гиперфибриногенемия ($709,9 \pm 71,7$ мг%), гепатоспленомегалия у 11 детей. Суточная протеинурия составляла $3,40 \pm 0,46$ г.

Клинико-лабораторная ремиссия получена у одного (53,8%) из 13 больных, которые принимали препарат непрерывно, длительно в адекватной дозе (1,8 мг).

У 3 на фоне терапии (1 – 2 года) получена частичная клинико-лабораторная ремиссия (23%); у 3 детей отсутствовал эффект (23%).

Лечение колхицином у детей в стадии ХПН проводилось у 5 детей в возрасте от 11 до 14 лет (3 мальчика, 2 девочки). У всех больных отмечена смешанная форма ПБ. Длительность амилоидоза от начала протеинурии до развития ХПН – от 5 до 14 лет. Доза колхицина – 1,8 мг. Частота приступов составляла $2,16 \pm 0,34$ дней длительностью $1,41 \pm 0,08$ дня. У всех больных имелась анемия ($Hb \pm 6,9$ г/л), ускорение СОЭ ($61,3 \pm 5,37$ мм/час), гипопроteinемия ($6,47 \pm 0,28$ г/л), гипоальбуминемия ($44,6 \pm 7,12\%$), гипер α_2 - и γ -глобулинемия ($15,7 \pm 1,35\%$ и $17,0 \pm 3,18\%$ соответственно), холестерин ($6,35 \pm 0,64$ ммоль/л), фибриноген ($520,8 \pm 75,1$ мг%). Суточная протеинурия составляла $3,57 \pm 0,49$ г/сут. У 2 детей отмечен отечный синдром.

У детей с ХПН лечение колхицином в течение 6 месяцев привело к улучшению самочувствия, гематологических показателей, ликвидации отдельных признаков (исчезли отеки, снижение холестерина, протеинурии и отмечена тенденция улучшения функции почек).

При наблюдении за детьми (190), больными ПБ с нефропатией, нами установлены следующие положения в отношении лечения ПБ: 1) доказан

лучший эффект колхицина по сравнению с НПВП и другими препаратами; 2) При использовании терапевтических доз колхицина, равных 1,2 – 1,8 мг/день, эффективность проводимой терапии зависит от стадии нефропатии, при своевременном лечении транзиторной протеинурической и протеинурической стадии амилоидоза процент клинико-лабораторной ремиссии больше, чем при нефротической или уремической стадии; 3) эффективность терапии определяется непрерывностью и длительностью применения колхицина.

Таким образом, лечение колхицином у больных с транзиторной протеинурией более эффективно (92,5%), чем НПВП (21,4%). Высокий процент эффективности терапии, очевидно, связан с ранним применением колхицина. При сочетании колхицина с АКГ и ААГ почти одинаково часто выявлялась полная клинико-лабораторная ремиссия (93,7% и 92,5% соответственно), чем при изолированном его применении. При этой терапии отсутствие эффекта не наблюдалось (0% против 7,4%).

У больных в протеинурической стадии амилоидоза при сочетанном применении колхицина с АКГ и ААГ полная клинико-лабораторная ремиссия отмечена у 80% больных, а отсутствие эффекта у одного ребенка, очевидно, связано с нерегулярным применением и поздним началом лечения (на 3-й год от начала нефропатии). При изолированном применении колхицина полная клинико-лабораторная ремиссия несколько ниже (69,2%), чем при сочетанной терапии.

У больных в нефротической стадии амилоидоза почек по сравнению с периодом нефропатии с транзиторной протеинурией и протеинурической стадией амилоидоза почек проводимая терапия оказалась менее эффективной. Полная клинико-лабораторная ремиссия получена только у 20% больных, частичная ремиссия – в 33,3% случаев, эффект отсутствовал в 46,6%, что, очевидно, связано с воздействием некоторых факторов: 1) позднее начало терапии в нефротической стадии амилоидоза почек и длительность амилоидоза, превышающая 2,5 – 3 года; 2) нерегулярное и недлительное применение колхицина.

При сочетанном применении (колхицин+АКГ+ААГ) полная клинико-лабораторная ремиссия выявляется сравнительно чаще (53,8%, $p < 0,05$), чем при изолированном его применении, частичная ремиссия отмечена у 3 (20%) и отсутствие эффекта у 7 (46,6 %). У 4 больных в уремической стадии амилоидоза колхицин применялся регулярно кратковременно, тем не менее, у всех больных отмечалось улучшение самочувствия, тенденция к улучшению азотовыделительной функции почек, снижение мочевины, креатинина.

Таким образом, введение в клиническую практику колхицина в течение атак ПБ и амилоидоза почек существенно изменяло течение нефропатии. Применение препарата в суточной дозе 1,2 – 1,8 мг не только избавляет многих детей от тяжелых рецидивирующих атак ПБ, но и влияет

на течение амилоидоза независимо от его стадии. Лучшие результаты отмечаются у больных с транзиторной протеинурией в протеинурической стадии амилоидоза, реже при развитии нефротической стадии и при уремии.

Динамическое клинико-лабораторное наблюдение у больных с амилоидной нефропатией и при определении общей выживаемости больных ПБ нами подтверждено мнением ряда авторов о высокой эффективности колхицина при амилоидной нефропатии, связанной с ПБ. Применение колхицина в стадии транзиторной протеинурии привело к ремиссии ПБ и удлинению выживаемости до 5 – 10 лет. Применение колхицина в протеинурической и нефротической стадиях нефропатии способствовало увеличению выживаемости больных: при протеинурической стадии 5 – 10-летняя выживаемость достигла 72%; при нефротической стадии амилоидоза почек 5-летняя выживаемость составляет 65%.

Поступила 20.07.17

**Կոլխիցինի օգտագործման արդյունավետությունը և
ապրելիության երկարացումը ամիլոիդային նեֆրոպաթիայով
տառապող երեխաների մոտ պարբերական
հիվանդության ժամանակ**

**Բ.Ե. Կիրակոսյան, Հ.Բ. Կիրակոսյան, Վ.Հ. Հովհաննիսյան,
Ա.Խ. Սիմոնյան**

Պարբերական հիվանդության ժամանակ ամիլոիդային նեֆրոպաթիայով տառապող երեխաների մոտ կոլխիցինով բուժման արդյունավետությունը կախված է ամիլոիդային նեֆրոպաթիայի շրջանից:

Կոլխիցինային թերապիան ավելի արդյունավետ է տրանզիտոր և պրոտեինուրիկ շրջաններում (կլինիկալաբորատոր ռեմիսիա նկատվում է 92,5% և 69,2%-ում համապատասխանաբար) նեֆրոտիկ շրջանի համեմատ (20% դեպքեր): Կոլխիցինով բուժման արդյունավետությունը զգալի բարձրանում է հակամակարդիչների և հակաագրեգանտների հետ զուգակցման ժամանակ: Պրոտեինուրիկ շրջանում լրիվ կլինիկալաբորատոր ռեմիսիան նկատվում է 80%-ում, ավելի ցածր նեֆրոտիկ շրջանում՝ 20%, արդյունավետությունը բացակայում է 20 և 46,6% դեպքերում: Բնականաբար, վերոհիշյալ շրջաններում հիվանդների ապրելիությունը 5-10 տարով երկարել է, կազմելով 72 և 65% համապատասխանաբար:

Efficiency of colchicin therapy and survival rate of children with renal amyloidosis in periodic disease

**B.Ye. Kirakossyan, H.B. Kirakossyan, V.H. Hovhanissyan,
A.Kh. Simonyan**

There were investigated 190 children with renal amyloidosis in different stages undergoing colchicine therapy for evaluation of its efficiency. It was demonstrated that the treatment efficiency depends on the stage of the disease and the terms of colchicine application. Colchicine therapy proved to be most effective in case of transitory and proteinuric stages (complete clinical-laboratory remission was stated in 92,5% and 69,2% of cases respectively) in comparison to the nephropathic stage (20%).

The efficiency of the treatment significantly increased in case of its combined use with anticoagulants and antiplatelet agents. In patients with proteinuric stage of the disease the complete remission was achieved in 80% of cases.

Thus, in children in proteinuric and nephropathic stages of the disease the 5-10 years' survival rate reached 72% and 65% respectively.

Литература

1. *Васильева Н.А.* Прогноз и выживаемость периодической болезни с амилоидозом и без амилоидоза. Автореф. дис... канд. мед. наук. 1989.
2. *Виноградова О.М., Кочубей Л.Н., Васильева Н.А.* Сравнительная характеристика течения периодической болезни без амилоидоза и с амилоидозом (анализ 437 наблюдений). Тер. архив, 1987, 8, с. 63 - 69.
3. *Киракосян Б.Е.* Клинико-иммуноморфологические проявления поражений почек и состояние гемостаза у детей с ПБ. Автореф. дис... док. мед. наук. М., 1992.
4. *Киракосян Б.Е., Наумова В.И., Потапова И.Н. и др.* Морфологические изменения и состояние фибринолитической активности почечной ткани у детей, страдающих ПБ с нефропатией. Мед. наука Армении НАН РА, 1998, 3 - 4, с. 90-94.
5. *Кочубей Л.Н.* Периодическая болезнь: особенности течения, некоторые вопросы патогенеза и современные подходы к лечению. Дис... док. мед. наук. М., 1989.
6. *Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В. и др.* Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом. Тер. архив, 1993, 6, с. 48 - 54.
7. *Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А.* Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. Клиницист, 2006, 4, с. 35 - 42.
8. *Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А.* Лечение амилоидоза. Врач, 2007, 6.
9. *Сергеева Т.В.* Состояние некоторых канальцевых функций почек при гломерулонефрите и пиелонефрите у детей. Автореф. дис... канд. мед. наук М., 1970.
10. *Цыкин Д.Б., Шулушко Б.И., Зусь Б.А.* Морфогенез и течение амилоидоза. Тер. архив, 1985, 6, с. 53 - 56.
11. *Шишкин А.Н.* Клинико-морфологические сопоставления и прогноз при вторичном (АА) амилоидозе. Нефрология, 2001 т. V, 5, с. 74 - 77.
12. *Шишкин А.Н., Янченко Д.Е., Варяжник Т.Н.* Ранняя диагностика и прогноз у больных амилоидозом почек. Нефрология, 1998, т. II, 2, с. 53 - 58.

13. *Шишкин А.Н., Янченко Д.Е., Козлов В.В.* Прогностические критерии и выживаемость у больных с вторичным амилоидозом. Нефрология, 2000, т IV, 4, с. 15 - 21.
14. *Aprile C., Marinone G., Saponaro R. et al.* Cardiac and pleuropulmonary AL amyloid imaging with technetium-99m labelled aprotinin. Eur.J.Nucl.Med., 1995, vol. 22, p. 1339 - 1401.
15. *Bohle A., Wehrmann M., Eissele R. et al.* The longterm prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis. Path.Res. Pract., 1993, vol. 189, p. 316 - 331.
16. *Cutler S.J., Ederer F.* Maximum utilisation of the life table in analyzing. J.Chron. Dis., 1958, vol. 30, 5, p. 239 - 247.
17. *Livneh A., Langovitz P., Zenner D. et al.* Diagnostic and treatment concerns in FMF. Bailliere`s Best Pract. Rer Cl-n Rheumatol., 2000, 14, p. 477-498.
18. *Livneh A., Langevitz P., Shinar Y.* MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis. FMF Amyloid, 1999, 9, p.1-6.
19. *Livneh A., langevitz P., Zenner D et al.* Criteria for the diagnose of FMF. Arthritis Rheum., 1997, 40, p. 1879-1885.
20. *Tan S.Y., Pepys M.B., Hawkins P.N.* Treatment of amyloidosis. Am. J. Kidney Dis., 1995, vol. 26, 2(Aug.), p. 267 - 285.