

## ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОЛХИЦИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АМИЛОИДОЗА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Э.Е.Назаретян, А.Ю.Гаспарян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,  
кафедра внутренних болезней N1/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** периодическая болезнь, амилоидоз внутренних органов, стресс, колхицин

Наиболее частым тяжелым осложнением периодической болезни (ПБ) является системный амилоидоз с преимущественным поражением почек (25%), приводящий к ранней инвалидизации больных и летальному исходу в трудоспособном возрасте [6,7].

В настоящее время установлено, что в патогенезе ПБ при осложнении ее амилоидозом ключевую роль играют генетически детерминированные аутоиммунные сдвиги [1], развивающиеся вследствие расстройства интегративной функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, иммунной систем, и в целом — дисбаланса между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими системами организма [6]. С этих позиций весьма оправданным представляется включение в комплексную профилактику и терапию ПБ и амилоидоза иммуномодулирующих средств, среди которых на сегодняшний день наиболее эффективен препарат колхицин [1].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что колхицин, оказывая иммуномодулирующий, противовоспалительный, противоаллергический эффекты и корректируя функции мезодиэнцефальных структур, приводит к значительному снижению частоты и интенсивности приступов ПБ, а также замедляет прогрессирование амилоидоза [6,9,11]. Установлена высокая эффективность длительного назначения колхицина в дозе 1,2–1,8 мг/сут с ранних стадий развития ПБ [14]. Имеются данные, хотя и единичные, об успешном использовании в течение 6–13 лет в целях профилактики амилоидоза у детей моложе 16 лет колхицина в дозе 1–2 мг/сут, которая не оказывала влияния на рост и половое развитие детей [16]. По некоторым данным, колхицин может использоваться больными также во время беременности [8]. Однако, учитывая возможность отрицательного воздействия колхицина в любых дозах на фертилизацию, имплантируемую в слизистую оболочку матки оплодотворенную

яйцеклетку, а также на течение беременности, R.S.Peters и соавторы [14] рекомендуют за 3 месяца до планируемого зачатия прекратить прием препарата.

При развитии амилоидоза дозы колхицина выше 1,5 мг/сут эффективны в том случае, если концентрация креатинина сыворотки крови невысокая (ниже 1,5 мг/дцл). В случае же назначения препарата в меньших дозах и при высокой концентрации креатинина в сыворотке эффективность лечения амилоидоза значительно снижается [13].

Основными побочными эффектами колхицина, длительно назначаемого при ПБ в дозах выше 1,8 мг/сут, являются мальабсорбция жира, D-ксилозы, витамина В<sub>12</sub> и ингибция кишечных ферментов (лактоза и др.), боли в животе и диарея [10,14]. В более высоких дозах колхицин может оказывать токсическое действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, костный мозг, почки, легкие и сердечно-сосудистую систему.

Многие вопросы, связанные с назначением колхицина в сочетании с другими препаратами, возможностью развития различных побочных эффектов, длительностью колхицинотерапии при ПБ и амилоидозе, до сих пор не разрешены. В этой связи представляет интерес приведенное наблюдение.

*Больной С.Л., 23 лет, армянин, житель г. Еревана, инвалид II группы, история болезни N2157-202, находился на стационарном обследовании и лечении в ревматологическом отделении Университетской клиники г. Еревана в октябре 1997 г. с диагнозом "Периодическая болезнь, смешанная форма (абдоминально-торакальная), осложненная амилоидозом внутренних органов АА типа с преимущественным поражением щитовидной железы, кишечника, почек (протеинурическая стадия), сердца (метаболическая кардиопатия), надпочечников; артропатия; эрозивный эзофагит, хронический поверхностный гастрит, бульбит".*

При изучении анамнеза больного выяснилось, что после рождения он перенес стафилококковый сепсис, в двухмесячном возрасте — сальмонеллезный энтероколит с рецидивами. Наследственность по ПБ отягощена (болеет двоюродная сестра). Приступы ПБ впервые появились в пятилетнем возрасте в виде абдоминальных и торакальных в течение 3—4 дней, сопровождавшихся повышением температуры до 39,5°C в течение суток. В начале заболевания отмечались частые приступы (до 3 раз в месяц) с явлениями выраженной артропатии. С 1985 г. больной постоянно получал колхицин, вначале по 1 табл. (0,6 мг) 2 раза в день, а с 1989 г. после диагностирования амилоидоза — по 1 табл. 3—4 раза в день. Амилоидоз подтвержден биопсией щитовидной железы и слизистой прямой кишки при окраске конго красным и тиофлавином. При этом обнаружено отложение амилоидного вещества в стенках сосудов. В сентябре-декабре 1988 г. у больного отмечались эпизоды макрогематурии, а с мая 1988 г. — переходящая протеинурия (до 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub>), гепатолиенальный синдром, значительное увеличение размеров щитовидной железы и прогрессирующий множественный кариес зубов.

При объективном обследовании — положение в постели активное, конституция нормостеническая, кожа и видимые слизистые бледные, периферические лимфатические узлы не увеличены, значительно увеличены размеры щитовидной железы (III–IV степень), выраженный экзофтальм, блеск глаз, глазные симптомы Грефе и Мебиуса слабopоложительные. В легких — ясный легочный звук, ограничение подвижности нижних краев, везикулярное дыхание с жестковатым оттенком. Перкуторно — левая граница сердца на 1 см левее среднеключичной линии. Работа сердца ритмичная, тоны приглушены, систолический шум на верхушке и в точке Боткина-Эрба. Пульс — 76 уд/мин, артериальное давление — 120/80 мм рт. ст. Со стороны пищеварительной системы — обложенность языка серовато-белым налетом, сухость губ и полости рта, тусклость, помутнение и сероватый оттенок эмали всех зубов, наличие множественных пломб в зубах, наличие пигментаций эмали черного цвета, атрофия десневых краев; живот мягкий, безболезненный, пальпируются края печени и селезенки, стул — раз в 2–3 дня, иногда поносы. Мочеиспускание свободное, безболезненное; поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Больной раздражителен, быстро утомляется, сон поверхностный. Со стороны костно-мышечной системы видимой патологии не выявлено. Пальпаторно выявлена болезненность в области височно-нижнечелюстных и голеностопных суставов и окружающих тканей.

Общий анализ мочи: относительная плотность — 1013–1020, рН 5,2, следы белка, 4–5 лейкоцита и 1–2 измененных эритроцита в поле зрения. Проба Реберга: клубочковая фильтрация 54 мл/мин. Анализы крови: гемоглобин 140 г/л, эритроциты 4,2 млн, лейкоциты 5,2 тыс., сегментоядерные 70%, эозинофилы 1%, лимфоциты 25%, моноциты 4%, СОЭ 11 мм/час, общий белок 69,4 г/л, альбумины 36 г/л, глобулины 33,4 г/л, альфа-1-глобулины 2,8%, альфа-2-глобулины 4,3%, бета-глобулины 7,2%, гамма-глобулины 19,1%, альбумин-глобулиновый коэффициент 1,07, общий билирубин 17,78 мг/%, прямой билирубин 2,73 мг/%, непрямой билирубин 15,05 мг/%, мочеви́на 3,6 ммоль/л, креатинин 66,5 мкмоль/л, холестерин 4,7 ммоль/л, триглицериды 0,9 ммоль/л, бета-липопротеиды 3,5 г/л, аспаратаминотрансфераза 21,7 МЕд/л, аланинаминотрансфераза 28,8 МЕд/л, тимоловая проба 3,8 Ед, сулемовая проба 1,9 мл, фибриноген 375 г/%, глюкоза 3,5 ммоль/л. Исследование функции внешнего дыхания выявило нарушение вентиляционной функции легких I степени по рестриктивному типу. На рентгенограмме органов грудной клетки легкие нормальной прозрачности, инфильтративно-очаговых изменений нет, корни без особенностей, размеры сердца увеличены за счет левых отделов. ЭКГ: ритм синусовый, 75 уд/мин, отклонение электрической оси сердца вправо, выраженные изменения миокарда левого желудочка в передне-перегородочной и задне-боковой области, признаки гипертрофии левого желудочка. ФКГ: на верхушке через 0,16 сек после II тона регистрируется III тон; II тон увеличен по амплитуде на легочной артерии; на

всех точках регистрируется низкоамплитудный слабый систолический шум неправильной формы, максимально выраженный на легочной артерии. При сцинтиграфии сердца выявлена диффузно повышенная интенсивность включения радиофармпрепарата. Эхокардиография: гипертрофия левого желудочка по концентрическому типу, утолщение миокарда правого и левого желудочков (толщина задней стенки левого желудочка 1,3 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,4 см), дилатации полостей нет (конечный диастолический размер левого желудочка 5 см, правого желудочка — 2,2 см), аорта уплотнена, створки аортального и митрального клапанов уплотнены, пролапс передней створки митрального клапана в полость левого предсердия I степени, уплотнение перикарда без признаков адгезивного перикардита, диффузная гиперэхогенность структуры миокарда, общая сократимость миокарда не снижена, фракция выброса левого желудочка — 60%, зон асинергии нет, признаков рестриктивной кардиомиопатии нет, митральная регургитация I–II степени. При сцинтиграфии щитовидной железы выявлено диффузное увеличение обеих долей IV степени, больше правой, утолщение перешейка, диффузное неравномерное распределение радиофармпрепарата в обеих долях. Сонография внутренних органов: структура паренхимы щитовидной железы диффузно изменена, ячеистая (мелкозернистая) с чередованием участков с различной плотностью, контуры железы неровные, размеры правой доли — 57×47×36 мм, левой доли — 48×40×32 мм; печень диффузно однородно изменена, очаговых изменений нет; края селезенки закруглены, диффузная гиперэхогенность паренхимы, длина 14,3 см; паренхима почек диффузно изменена, полости не расширены. Фиброэзофагогастродуоденоскопия: пищевод свободно проходим, слизистая розовая, кардиальный жом смыкается полностью, над кардиальным жомом имеются эрозии, складки желудка обычной формы, эластичные, слизистая очагово гиперемирована, привратник округлой формы, слизистая луковицы двенадцатиперстной кишки также очагово гиперемирована. Компьютерная томография внутренних органов: печень обычных размеров, ткань несколько уплотнена, паренхима почек несколько уплотнена и утолщена, селезенка размерами больше обычного, асцита нет, поджелудочная железа без особенностей, лимфатические узлы без особенностей, щитовидная железа резко увеличена в размерах, паренхима неоднородна, гидрофильна, остальные органы без особенностей.

Больной неоднократно обследовался и лечился в Университетской клинике г. Еревана, Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Кроме постоянного приема колхицина, с 1985 г., больной получал также витаминно- (витамины группы Б, С, Е) и диетотерапию, гепатопротекторы (сирепар, эссенциале) и симптоматическую терапию. Несмотря на наличие генерализованного амилоидоза и длительный прием колхицина в физическом и половом развитии больного существенных отклонений не отмечалось.

Данное наблюдение свидетельствует о неоправданном скептическом отношении к колхицинотерапии вторичного амилоидоза типа АА у больных ПБ со стороны ученых, которые считают, что из-за отсутствия специфических средств терапии развитие амилоидоза обязательно должно привести к терминальной стадии хронической почечной недостаточности в течение 2–13 лет [15]. Приведенное же наблюдение убедительно демонстрирует необходимость раннего назначения колхицинотерапии при ПБ с ее стабилизирующим воздействием на функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, иммунной, сердечнососудистой, эндокринной и других систем, вовлеченных в стресс-реакцию при этом заболевании. В данном случае колхицин можно рассматривать как стресс-лимитирующее средство, которое в течение 12-летнего постоянного приема больным в дозе 1,8–2,4 мг/сутки в комплексе с антиоксидантными и адаптогенными средствами не оказало выраженных побочных эффектов и, фактически, приостановило прогрессирование амилоидоза почек и развитие хронической почечной недостаточности (у больного в настоящее время отмечается преходящая протеинурия). Единственным побочным эффектом колхицинотерапии явилось развитие функциональных расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта и поносов, которые, однако, отчасти связаны и с амилоидным поражением тракта, приводящим к дисбактериозу [2]. Возможно, что отсутствие выраженных побочных эффектов колхицинотерапии в данном случае в определенной степени связано с длительным комплексным использованием антиоксидантов и гепатопротекторов, эффективность которых при осложнении ПБ амилоидозом показана в наших предыдущих исследованиях [4,6].

Случай примечателен также тем, что у данного больного имелось амилоидное поражение щитовидной железы с развитием диффузного токсического зоба, значительным увеличением размеров железы и ее плотности. В литературе описаны лишь единичные случаи амилоидного поражения щитовидной железы при ПБ, сопровождающегося увеличением размеров железы и нарушением гормонопродуцирующей функции [12]. Основываясь на результатах собственных исследований [3], можно предположить, что у обследованного больного тяжесть поражения щитовидной железы была обусловлена как отложением в ней амилоидного вещества, так и аутоиммунными сдвигами с синтезом аутоантител к тиреоглобулину, а также характерной для амилоидоза при ПБ неконтролируемой продукцией аденогипофизом тиреотропного гормона, истощающего адаптационные возможности щитовидной железы. Кроме того, несомненно, существенное значение имеет установленное нами при амилоидозе у больных ПБ [5] сопутствующее значительной активации тиреотропной функции аденогипофиза истощение выработки адренокортикотропного гормона, а следовательно, и глюкокортикоидов, что обуславливает недостаточность перmissiveй функции последних в отношении гормонов щитовидной железы и медиаторов стресс-реакции.

*Поступила 02.10.99*

Հոդվածում ներկայացված է պարբերական հիվանդությանը և ամփոփողով տառապող հիվանդի նկարագիրը: Համալիր հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ ամփոփողով ախտահարված են եղել վահանաձև գեղձը, ստիկները, լյարդը, սիրտը և երիկամները: Հիվանդի մոտ ամփոփողի ախտորոշումից անմիջապես հետո՝ տասներկու տարի ամառ նշանակվել է կոլխիցինաբուծում՝ հակաօքսիդիչների և ախտանշանային միջոցների հետ համակցված: Երկարատև բուժման արդյունքում հիվանդի վիճակը կայունացել է և լուրջ բարդություններ չեն առաջացել: Եզրակացություն է արվել, որ կիրառված համալիր բուժումը դրական է սթրես սահմանափակող ազդեցություն:

# LONG-TERM COLCHICINE USE IN COMBINED TREATMENT OF AMYLOIDOSIS AT PERIODIC DISEASE

E.Ye.Nazaretyan, A.Yu.Gasparyan

A 25-year old patient with periodic disease complicated with renal (transient proteinuria), thyroidal, bowel, hepatic, cardiac (metabolic cardiopathy) amyloidosis and receiving a continuous prophylactic colchicine therapy combined with antioxidants and symptomatic therapy, has been observed for 12 years. Investigations carried out have revealed a stabilizing effect of colchicine on generalized amyloidosis and particularly on renal amyloid impairment course due to its stress limiting action. Besides diarrhea no other significant side effects have been observed.

## ЛИТЕРАТУРА

25. Акопян А.В. Мед. наука Армении, 1996, 36, 3-4, с. 145.
26. Арутюнян В.М., Еганян Г.А. Гастроэнтерологические аспекты периодической болезни. Ереван, 1994.
27. Захарян А.К., Абрамян М.К. В сб.: Тезисы 68-й отчетной научной сессии ЕрМИ. Ереван, 1989, с. 53.
28. Мамиконян Р.С., Назаретян Э.Е., Акопян Г.С. В сб.: Первый научно-практический съезд медиков Армении. Ереван, 1991, с. 146.
29. Мартиросян В.А., Овсепян Л.А., Захарян А.К. и др. В сб.: Материалы 70-й научной конф. ЕрГМУ им. М.Герацци. Ереван, 1997, с. 44.
30. Назаретян Э.Е., Акопян Г.С. Периодическая болезнь. Ереван, 1993.
31. Торосян Е.Х., Аствацатурян В.А., Саркисян Т.Ф. и др. Биол. ж. Армении, 1989, 42, 2, с. 102.
32. Ben-Chetrit E., Levy M. Semin. Arthritis Rheum., 1991, 20, 4, p. 241.
33. Ben-Chetrit E., Scherrmann J.M., Zylber-Katz E. et al. J. Rheumatol., 1994, 21, 4, p. 710.
34. Fradkin A., Yahav J., Zemer D., Jonas A. Isr. J. Med. Sci., 1995, 31, 10, p. 616.
35. Hojberg A.S., Mertz H. Ugeskr. Laeger., 1995, 157, 28, p. 4035.
36. Kavukcu S., Turkmen M., Eroglu Y. et al. Pediatr. Nephrol., 1997, 11, 2, p. 210.
37. Livneh A., Zemer D., Langevitz P. et al. Arthritis Rheum., 1994, 37, 12, p. 1804.
38. Peters R.S., Lehman T.J.A., Schwabe A.D. West. J. Med., 1983, 138, 1, p. 43.
39. Tinaztepe K. Turk. J. Pediatr., 1995, 37, 4, p. 357.
40. Zemer D., Livneh A., Danon Y.L. et al. Arthritis Rheum., 1991, 34, 8, p. 973.