

С.Б. Крутихина¹, А.В. Горелов¹, М.А. Ратникова²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Университетская детская клиническая больница, Москва

Опыт применения селективных холинолитиков при периодической болезни у детей

Контактная информация:

Крутихина Светлана Борисовна, аспирант кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: (499) 248-40-21

Статья поступила: 30.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Периодическая болезнь (ПБ) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся рецидивирующим серозитом и частым развитием амилоидоза. Одним из наиболее распространенных симптомов при данной патологии является абдоминальная боль. В статье представлены современные взгляды на патогенез, подходы к диагностике и лечению периодической болезни. Приводится корреляционный анализ зависимости течения ПБ от варианта мутации в гене MEFV, а также опыт применения селективного блокатора М-холинорецепторов гиосцина бутилбромида для купирования болевой абдоминальной синдрома у детей и подростков.

Ключевые слова: периодическая болезнь, болевой абдоминальный синдром, гиосцина бутилбромид.

138

Периодическая болезнь (синоним: армянская болезнь, пароксизмальный синдром Джэйнуэя–Мозенталя, периодический перитонит, синдром Реймана, болезнь Сигала–Маму, средиземноморская лихорадка) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся периодически рецидивирующим серозитом и частым развитием амилоидоза.

До недавнего времени периодическая болезнь (ПБ) считалась редкой формой патологии, которая встречалась преимущественно у представителей народностей, предки которых жили в бассейне Средиземного моря, особенно у армян, евреев-сефардов, арабов. Встречаемость периодической болезни среди евреев-сефардов, по разным данным, составляет от 1:250 до 1:2000 (частота

носительства мутантного гена — от 1:16 до 1:8), среди армян — от 1:100 до 1:1000 (частота носительства — от 1:7 до 1:4) [1]. За последние годы наметилась тенденция роста заболеваемости и расширения географии распространенности периодической болезни, вероятно, за счет увеличения числа смешанных браков и миграции населения. Уже описаны случаи периодической болезни в России, Франции, Италии, США, Болгарии, Финляндии, Португалии, Канаде, Турции, Японии и других странах, причем не только у представителей армянской, еврейской или арабской национальностей, но и среди коренного населения.

В 1992 г. E. Pras и соавт. обнаружили, что ген, экспрессия которого вызывает развитие ПБ, находится

S.B. Krutikhina¹, A.V. Gorelov¹, M.A. Ratnikova²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University

² University Pediatric Hospital, Moscow

Practice of selective cholinergic antagonists in periodic fever treatment in children

Periodic fever — is a hereditary autosomal — recessive disease that is characterized by recurrent serositis and frequent amyloidosis development. One of the most common symptoms of this disease is abdominal pain. This article contains modern approach to pathogenesis, diagnostics and treatment of periodic fever. There is also a correlation analysis of dependence of periodic fever clinical course from gene MEFV mutation, as well as practice of selective M-cholinergic antagonist gioscine buthylbromide for abdominal pain relief in children and adolescents

Key words: periodic fever, abdominal pain, gioscine buthylbromide.

на коротком плече 16-й хромосомы рядом с генами аутосомно-доминантного поликистоза почек и туберозного склероза, и кодирует белок пирин, принимающий участие в регуляции воспалительных процессов. Пирин — ядерный транскрипционный фактор, регулирующий воспалительный ответ лейкоцитов, служит негативным регулятором воспалительных процессов при наличии определенного порогового уровня его концентрации. Основой приступов при периодической болезни является спонтанная или индуцированная дегрануляция нейтрофилов с выбросом медиаторов воспаления, а также развитием асептического воспаления преимущественно на серозных и синовиальных оболочках. Выброс медиаторов воспаления приводит к развитию болевого синдрома, а образование большого количества эндогенных пирогенов — к развитию лихорадки.

В настоящее время описано около 29 вариантов мутаций в гене *MEFV*. Большинство исследователей считают, что передача осуществляется по аутосомно-рецессивному типу, что доказывает носительство патологического гена. Но некоторые авторы (Heller, 1958; F. Cozzetto, 1961; M. Ribo Golowart, 1980; Harpey, 1981) считают характер передачи доминантным, если в семье оказываются больными четверо и более потомков. E. Sohar (1967) высказывал предположение о гетерозиготном характере наследования. Е.Х. Торосян (1996) выделил 2 клинико-этиопатогенетические формы: малая, с благоприятным течением, проявляется у гетерозигот мужского пола (поздняя манифестация, редкие приступы изолированных форм, отсутствие амилоидоза); манифестная — с тяжелым течением, проявляется у гомозигот обоих полов (ранняя манифестация, смешанные приступы, развитие амилоидоза). Другие авторы (Heller, 1961; P. Godeau, 1980) предполагают существование 2 отдельных фенотипических проявлений. При 1 фенотипе вначале возникает типичная для ПБ картина, и впоследствии присоединяется амилоидоз. При 2 фенотипе амилоидоз считается первичным проявлением, а приступы присоединяются позднее. Наиболее распространены три мутации, на долю которых приходится более 90% случаев ПБ: замена изолейцина на метионин (*M680I*) наблюдается в основном у армян; валина на метионин (*M694V*) и аланина на валин (*V726A*) — у всех этнических групп. Экспрессия гена наблюдается преимущественно во фракции зрелых палочкоядерных лейкоцитов периферической крови и в клетках аденокарциномы человека линии sw 480 [2]. На базе гастроэнтерологического отделения клиники детских болезней ММА им. И.М. Сеченова с декабря 2008 по апрель 2010 гг. под наблюдением находилось 30 детей с генетически подтвержденным диагнозом периодической болезни в возрасте от 4 до 17 лет, из них 13 девочек (43%) и 17 мальчиков (57%). Всем детям проведено молекулярно-генетическое обследование образцов ДНК.

Анализ данных, полученных в результате генетического исследования, показал, что 5 детей были гетерозиготами, из них 3 — гетерозиготами по мутации *M694V*, 1 — по мутации *V726A*, 1 — по мутации *R761H*. Остальные 25 детей были разделены на 2 группы: группа детей ($n = 10$) с мутациями в компаунд-гетерозиготном

состоянии и группу детей ($n = 15$) гомозиготных по одной мутации. Самой частой компаунд-гетерозиготной комбинацией явилась комбинация *M694V/V726A* (у 6 детей), а гомозиготной — мутация *M694V* (у 13).

По национальной принадлежности дети разделились следующим образом: армяне — 22, азербайджанцы — 5, русские — 3.

Первые симптомы ПБ появляются, как правило, в детском и юношеском возрасте. По данным Е.Х. Торосян (1996), возрастные распределения представлены таким образом: от 1 до 3 лет — 16,2%, от 4 до 7 лет — 23,4%, от 8 до 12 лет — 38,8%, от 13 до 15 лет — 21,6%; дети первого года жизни заболевают крайне редко. Мальчики болеют в 1,5 раза чаще девочек, что объясняется преобладанием передачи по отцовской линии — от 5,0 до 23,4%; наиболее низкая вероятность передачи от матери к дочери (2,2%) [3].

Анализ наших клинико-анамнестических данных показал, что первые симптомы заболевания у большинства детей появились в возрасте до 5 лет (средний возраст начала заболевания составил $2,43 \pm 3,32$).

При анализе наследственности обнаружено, что у 14 детей (46%) имелись семейные случаи ПБ, причем 8 детей были родными братьями и сестрами. Все дети являлись либо компаунд-гетерозиготами (1 — по мутации *F479L/E148Q*, 3 — по мутации *M694V/V726A*), либо гомозиготами (1 — по мутации *M680I*, 8 — по мутации *M694V*), 1 ребенок имел мутацию *M694V* в гомозиготном состоянии.

Согласно классификации, предложенной Ереванским государственным медицинским университетом, по основным клиническим проявлениям выделяют следующие варианты периодической болезни [3]:

- абдоминальный;
- торакальный;
- суставной;
- лихорадочный;
- смешанный.

Клинически ПБ проявляется возникающими через определенные интервалы (дни–недели–месяцы) стереотипными приступами лихорадки. Лихорадке могут сопутствовать болевые синдромы, связанные с развитием неспецифического воспаления в серозных и синовиальных покровах. Любая атака сопровождается лабораторными признаками воспаления: лейкоцитозом, увеличением СОЭ и других воспалительных белков, повышением α - и β -фракции глобулинов, снижением активности миелопероксидазы нейтрофилов. Вне приступа клинические признаки болезни отсутствуют, лабораторные показатели постепенно нормализуются.

Самый частый и постоянный симптом периодической болезни — лихорадка, который встречается в 96–100% случаев [1]. Абдоминальный болевой синдром (асептический перитонит) выявлен в 91% случаев, изолированно — в 55% [1]. Длительность абдоминального варианта ПБ обычно составляет от 1 до 3 дней, реже удлиняется до 1–2 нед. Суставной синдром может проявляться как артралгиями на фоне повышения температуры тела, так и воспалением крупных суставов. Артриты и артралгии, по различным данным, наблюдаются в 35–80% случа-

ев [1]. Продолжительность суставного варианта приступа ПБ составляет 4–7 дней, иногда удлиняется до 1 мес. Торакальный вариант изолированно встречается в 8%, в сочетании с абдоминальным синдромом — в 30%. Кожные изменения во время приступа ПБ встречаются в 20–30% случаев [1]. Наиболее типичным проявлениям считается рожеподобная сыпь, но может встречаться везикулезная сыпь с пурпурной окраской элементов, а также узелки, ангионевротические отеки, аллергические реакции вплоть до отека Квинке и крапивницы. Другие проявления ПБ — головная боль (часто бывает «предвестником» приступа), асептический менингит, перикардит, миалгия, гепатолиенальный синдром, острый орхит. Частота и периодичность приступов варьируются у разных больных в широких пределах: от нескольких раз в неделю до 1–2 раз в несколько лет.

Среди клинических форм ПБ у детей доминируют абдоминальная, которая встречается в 43,1% случаев, и смешанная — в 50,3% [3].

Основными симптомами заболевания, по нашим данным, являлись лихорадка — у 30 (100,0%), боли в животе — у 28 (93,3%), которые сопровождались рвотой (у 5 больных; 16,6%) и диареей (у 3; 10,0%), торакалгии — у 15 (50,0%), артралгии — у 18 (60,0%) детей. Пятеро пациентов (16,6%) прооперированы в связи с симптомами «острого живота». У 27 (90%) на момент обследования диагностирована смешанная форма ПБ, у 3 детей (10%) — абдоминальная.

Сопоставление данных молекулярно-генетического обследования с клинико-анамнестическими данными показало, что первые симптомы заболевания у большинства детей, которые оказались гомозиготами по мутации *M694V*, появились на 1-м году жизни, лечение требовало неоднократного повышения дозы колхицина для уменьшения частоты и тяжести приступов. У детей, у которых обнаружены мутации *M694V/V726A* в компаунд-гетерозиготном состоянии, не отмечено какой-либо закономерности по времени появления первых симптомов заболевания. У детей с наличием мутаций (*M694V*, *F479L*, *V726A*) в гетерозиготном состоянии никаких отличий в дебюте и течении заболевания по сравнению с клинической картиной при гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии не отмечено.

Таким образом, мутация *M694V* в гомозиготном состоянии может проявляться ранним началом, более тяжелым течением, частыми приступами, требующими больших доз колхицина, и, возможно, более ранним развитием амилоидоза почек.

Амилоидоз при ПБ выявляется, по различным данным, у 10–40% больных [4]. У некоторых пациентов, несмотря на довольно частые приступы, амилоидоз не развивается. В основе патогенеза амилоидоза лежит избыточное образование белка-предшественника SAA. Наиболее интенсивное накопление амилоида при ПБ отмечается в органах, где макрофаги занимают фиксированное положение: почки, печень, селезенка. Постепенно все увеличивающиеся отложения амилоида приводят к сдавливанию и атрофии паренхиматозных клеток, склерозу и недостаточности органа. Несмотря на то, что амилоидоз может развиваться в любом органе и ткани, амилоидное

поражение почек играет определяющую роль для прогноза и жизни больного ПБ.

По данным морфологического исследования слизистой оболочки прямой кишки, амилоида не было обнаружено ни у одного больного.

При периодической болезни основой терапии является назначение колхицина. Колхицин обладает антимитотическим эффектом в отношении амилоидобластов (при периодической болезни — макрофагов) и стабилизирует мембрану нейтрофилов, препятствуя выбросу пирина. Колхицин назначается пожизненно в дозе 3 мг/кг в сут, обычно по 1–2 мг/сут. Препарат хорошо переносится; иногда возникают диспепсические явления, которые не требуют полной отмены препарата. Колхицин в большинстве случаев полностью предотвращает появление приступов ПБ или значительно снижает их частоту и выраженность, предотвращает развитие амилоидоза почек, снижает выраженность его проявлений. При почечной недостаточности дозу снижают исходя из степени снижения клубочковой фильтрации. Препарат может быть временно отменен при острых инфекциях у ребенка.

Все наблюдаемые нами пациенты получали колхицин или безвременника великолепного алкалоид в дозе 0,25–1,5 мг/сут. Ни у одного ребенка препарат не был отменен из-за развития побочных эффектов.

При отсутствии терапии наибольшую опасность представляет развитие почечного амилоидоза, который является единственной причиной смерти больных с ПБ. Анализ заболеваемости у взрослых и детей показывает, что при естественном течении ПБ приблизительно у 50% больных терминальная стадия почечной недостаточности развивается через 5 лет с момента появления протеинурии, у 75% — в течение 10 лет [5].

Не менее важным критерием успешности терапии ПБ у детей является необходимость купирования приступов болей в животе — ключевого проявления абдоминального синдрома, который нередко определяет качество жизни пациентов и диктует необходимость поиска новых подходов купирования данного проявления. Для этих целей в гастроэнтерологической практике успешно используют селективные холинолитики [6–8]. К препаратам этой группы относится гиосцина бутилбромид (Бускопан), имеющий высокую степень аффинности, преимущественно к M_3 рецепторам, локализованным в гладкомышечных клетках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), желчного и мочевого пузыря (ЖВП, МП).

Препарат распределяется, главным образом, в мышечных клетках органов брюшной полости и малого таза, а также в интрамуральных ганглиях органов брюшной полости.

Препарат плохо всасывается в ЖКТ: после применения внутрь или ректального использования всасывание составляет 8 и 3%, соответственно.






Бускопан обладает низкой системной биодоступностью (менее 1%), поэтому риск развития системных антихолинергических побочных эффектов минимален.

Несмотря на низкую биодоступность, данный препарат оказывает необходимый локальный спазмолитический эффект (в силу высокой аффинности преимущественно к M_3 рецепторам), а также оказывает ганглиоблокирующую



Бускопан®

от боли и спазмов поможет Вам!

- 
-  **БЫСТРОЕ**
устранение боли
 -  **НАПРАВЛЕННОЕ**
действие
 -  **НАТУРАЛЬНАЯ**
основа
 -  **БЕЗ ГОРЕЧИ**
во рту*



*Таблетка покрыта защитной оболочкой.
При приеме внутрь Бускопан® не оставляет
горечи во рту. Не разжевывать!

www.buscopan.ru



Boehringer
Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 411 7801; факс: +7 (495) 411 7802
С вопросами и предложениями обращаться по адресу:
119049, РФ, Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр. 1

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ВНИМАТЕЛЬНО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ЛИБО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

щее действие путем связывания с никотиновыми рецепторами. Будучи четвертичным аммониевым производным препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, не оказывает антихолинергического влияния на ЦНС.

У большинства пациентов (71%) эффект в отношении симптомов абдоминальной боли/спазмов отмечается через 15 мин, у 16% — в течение 45 мин после приема препарата. Около 50% пациентов сообщили о существенном облегчении симптомов в течение 30 мин [9, 10].

Так как препарат действует местно (на ЖКТ, ЖВП и МП), незначительно всасывается и не проникает через гематоэнцефалический барьер, частота развития типичных системных атропиноподобных побочных эффектов явля-

ется низкой и сопоставимой с таковой при использовании плацебо [11].

Таким образом, ПБ — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся периодически рецидивирующим серозитом и частым развитием амилоидоза. Основными симптомами данного заболевания, по нашим данным, являлись лихорадка и боли в животе. При ПБ основой терапии считается назначение колхицина пожизненно в дозе 3 мкг/кг в сут, которая предотвращает появление приступов ПБ или значительно снижает их частоту и выраженность. Для успешного купирования абдоминального синдрома в комплексе с базисной терапией может быть рекомендован препарат Бускопан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brik R., Shinawi M., Kepten I. et al. Familial mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of jewish and arab patients // *Pediatrics*. — 1999; 103 (5): 73–75.
2. Арутюнян В.М., Аюпян Г.С. Периодическая болезнь. — М.: МИА, 2000. — С. 7–9, 67–72, 203–216.
3. Малкоч А.В. Периодическая болезнь и почечный амилоидоз у детей // *Лечащий врач*. — 2008; 1: 115–119.
4. Mimouni A., Magal N., Stoffman N. et al. Familial mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis // *Pediatrics*. — 2000; 105 (5): 70–74.
5. Kallinich T., Haffner D., Niehues T. et al. Colchicine use in children and adolescents with familial mediterranean fever: literature review and consensus statement // *Pediatrics*. — 2007; 119 (2): 474–483.
6. Корниенко Е.А. Боли в животе у детей. Дифференциальный диагноз и алгоритм лечения // *Детская гастроэнтерология и нутрициология*. — 2005; 13 (18): 1197–1201.
7. Щербаков П.Л. Применение спазмолитиков в детской гастроэнтерологии // *Consilium Medicum*. Гастроэнтерология. — 2007; 9 (1).
8. Эрдес С.И., Мухаметова Е.М. Абдоминальная боль у детей и пути ее терапии // *Врач*. — 2007; 5.
9. Mueller-Lissner S., Schaefer E., Kondla A. Symptoms and their interpretation in patients self-trating abdominal cramping and pain with butylscopolamine bromide // *Pharmacology Pharmacy*. — 2011; 2: 82–87.
10. Mueller-Lissner S Schaefer E., Kondla A. Hyoscine butylbromide usage: pharmacy-based patient survey on the use of hyoscine butylbromide as over-the-counter medication for treating abdominal cramping and pain in the community // *Manuscript*. — 2010.
11. Tytgat G. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain // *Drug*. — 2007; 67 (9): 1343–1347.

Из истории медицины



Томас Грэм. Эксперимент

150 лет назад введен термин «коллоидная химия»

150 лет назад с легкой руки исследователя Томаса Грэма (1805–1869 гг.) в науке появился термин «коллоидная химия». Череда блестящих открытий, смелость мысли, оригинальность методов и неустанная работа — такой была жизнь талантливого химика.

Первые успехи ждали Т. Грэма в Эдинбурге, куда ему посоветовали переехать профессора университета в Глазго. В Эдин-

бургском университете юноша начал самостоятельно вести исследовательскую работу. Он закончил исследование абсорбции газов жидкостями, и в конце 1826 г. в «Философских летописях» появилась его первая статья, за которую Грэм получил гонорар в 6 фунтов — так началась пора непрерывных исканий Томаса Грэма.

Исследуя диффузию газов через пористые перегородки, Грэм в свои 26 лет сформулировал закон: скорость диффузии в газах обратно пропорциональна квадратному корню из его плотности.

Занимаясь вопросами окисления фосфора, Грэм обнаружил, что процесс замедляется в присутствии ничтожно малых количеств некоторых газов. Это открытие стало первым примером «отрицательного катализа» (понятие «катализ» ввел спустя пять лет Якоб Берцелиус).

Т. Грэм заинтересовался условиями получения фосфатов — и снова удача — ему удалось выделить фосфорную кислоту нового типа, названную им метафосфорной. Работа Грэма, посвященная орто-, мета- и пирофосфорной кислотам,

опубликованная в 1833 г., заставила пересмотреть водородную теорию кислот, предложенную Г. Дэви, и заложила фундамент теории многоосновных кислот. Распространив методы исследования газов на жидкости, в том числе на растворы, Грэм открыл осмотический эффект (правда, законы осмоса были сформулированы гораздо позже).

Томасу Грэму принадлежит идея разделения всех веществ на кристаллоиды и коллоиды (1861). Первые образуют стойкие растворы и кристаллизуются, вторые дают нестойкие растворы и легко коагулируют, образуя студенистый осадок. Эти работы заложили основы коллоидной химии. Продолжая исследование газов, Грэм в конце 1860-х годов открыл явление окклюзии — поглощения газов микроскопическими полостями в металлах.

Важность научных открытий Т. Грэма была неоспорима, а сам скромный ученый до конца жизни пользовался небывалым уважением и авторитетом в научной среде. Сегодня его по праву считают самым выдающимся английским ученым XIX века.