
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Р.А. Абрамян, Г.С. Авагян, Л.Р. Абрамян

Институт Перинатологии, акушерства и гинекологии, МЗ РА
ул. Маргаряна, 6/2, Ереван, Армения, 0078

Проблема изучения периодической болезни (ПБ) имеет почти вековую историю. Новый этап в диагностике и исследовании распространенности ПБ в различных популяциях ознаменовался принципиально важным открытием гена MEFV (MEditerranean FeVer), локализованного в хромосоме 16p 13.3. Колхицин продолжает оставаться единственным официально принятым препаратом для лечения ПБ и профилактики АП. Однако с позиции перинатальной фармакотерапии и тератогенного эффекта нецелесообразно его применение в акушерстве.

Ключевые слова: периодическая болезнь, колхицин, KanJang®, ImmunoGuard®.

Цель данной работы: изучение особенности клинического течения ПБ у беременных и оценка клинической эффективности фитопрепаратов KanJang® и ImmunoGuard® в сравнении с колхицином.

Комплексному клиническому и генетическому исследованию подверглись 38 беременных, страдающих ПБ, армянской национальности в возрасте от 25 до 42 лет (средний возраст $29,64 \pm 0,17$, находящихся под диспансерным наблюдением в Институте перинатологии, акушерства и гинекологии МЗ РА в течение 1998–2010 гг.

Как показало тщательное наблюдение беременных с ПБ, во время беременности почти у каждой четвертой беременной 10 (26,32%) болезнь имела благоприятное течение, приступы ПБ стали реже, через 3–4 месяца – один раз, длились кратковременно, имели более легкое течение. Они нуждались только в наблюдении и обследовании по общеустановленному стандарту. У большинства беременных 27 (71,05%) наблюдалось среднетяжелое течение ПБ (у 1/3 из них – пограничное с тяжелым), у 11 (28,94%) – легкое.

У остальных 28 беременных наблюдались учащение и утяжеление приступов, методом случайной выборки (рандомизированный эксперимент) пациенты были распределены по группам в зависимости от приема следующих препаратов: в первой группе беременные получали ImmunoGuard®, во второй группе – KanJang®; в третьей группе – колхицин, по 2 таблетки 3 раза в день.

Обобщая полученные данные, можно заключить, что KanJang® и ImmunoGuard® являются достаточно эффективными и безопасными фитопрепа-

ратами, которые отдельно или в сочетании могут быть успешно использованы для лечения беременных с ПБ. Ни у одного из беременных, получавших фитопрепараты, не было отмечено тератогенного, токсического или других побочных эффектов, наблюдалась хорошая переносимость и высокая подверженность лечению.

Полученные данные подтверждают необходимость проведения молекулярно-генетического тестирования на предмет ПБ и других системных аутовоспалительных синдромов в Армении с их более широким внедрением при различных репродуктивных нарушениях, особенно при альгодисменорее, серозитах неясной этиологии.

Проблема изучения периодической болезни (ПБ) имеет почти вековую историю. Новый этап в диагностике и исследовании распространенности ПБ в различных популяциях ознаменовался принципиально важным открытием гена *MEFV* (MEditerranean FeVer), локализованного в хромосоме 16p13.3. Ген, состоящий из 10 экзонов, кодирует белок пирин/маренострин (П/М) – специфический медиатор воспаления, экспрессирующийся, в основном в лейкоцитах, регулирующий активацию каспазы – 1 и синтез медиатора воспаления IL – 1β. Последующее выявление около 180 мутаций гена предопределило появление ряда фундаментальных исследований во всех этнически значимых по ПБ популяциях.

В исторически эндемичной Армении исследования генетических особенностей ПБ проводились еще до обнаружения генных мутаций [2; 3; 7].

ПБ остается наиболее актуальной медицинской и социальной проблемой для здравоохранения Армении. Это обусловлено, прежде всего, высокой частотой гетерозиготных носителей мутаций гена *MEFV* (1:4–5 или 0,21), значительной распространенностью (от 2–14 до 100/10000) [2; 3; 7] частой манифестацией в различных возрастах, пожизненным течением и возможностью развития тяжелых осложнений (амилоидоза почек АП, спаечной болезни), а также постоянной колхицинотерапией.

Колхицин продолжает оставаться единственным официально принятым препаратом для лечения ПБ и профилактики АП.

Активный поиск новых лекарственных средств, в том числе растительного происхождения, обусловлен узким диапазоном между токсической (3нг/мл) и терапевтической (0,5–3 нг/мл) дозами колхицина, непереносимостью и/или резистентностью к нему у 10–15% пациентов ПБ, отсутствием полной ремиссии болезни у почти 30% больных, необходимостью длительного/пожизненного приема колхицина, повышающего вероятность его побочных/токсических эффектов, а также тератогенным эффектом.

Как известно, оксид азота (NO), непосредственно влияет на регуляцию активности генетического аппарата на уровне транскрипции [1; 4; 5].

Усиленный его синтез провоцирует развитие иммунного и сосудистого воспаления при многих хронических воспалительных заболеваниях, в

том числе и ПБ, вызывая выраженный цито- и нейротоксический эффект [6; 7].

С этих позиций были исследованы механизмы действия растительных препаратов KanJang® и ImmunoGuard® [2; 7].

В связи с этим представлялось целесообразным исследование клинической эффективности фитопрепаратов KanJang® и ImmunoGuard® в сравнении с колхицином у беременных, страдающих ПБ.

Материал и методы исследования. Комплексному клиническому и генетическому исследованиям подверглись 38 беременных армянской национальности в возрасте от 25 до 42 лет (средний возраст $29,64 \pm 0,17$), страдающих ПБ и находящихся под диспансерным наблюдением в Институте перинатологии, акушерства и гинекологии РА в течение 1998–2010 гг.

Клинический диагноз и степень тяжести ПБ устанавливались на основании международных клинических критериев диагностики по системе Tel-Nashomer.

Для окончательного подтверждения диагноза ПБ у всех беременных в анамнезе проводился молекулярно-генетический анализ мутаций гена MEFV в лаборатории молекулярной генетики Центра медицинской генетики РА.

Скрининг 12 наиболее распространенных в армянской популяции мутаций гена MEFV (M694V, V726A, M680I (G/C), M680I (G/A), R761H, E148Q, F479L, M694I, K695R, P369S, K695R, I692del) и соответственно 23 различных генотипов осуществлен с использованием современных методов реверс-гибридизации, рестрикторного анализа и секвенирования [2; 3].

В течение года у 38 беременных с ПБ проводили сравнение клинических и лабораторных признаков приступа ПБ в баллах до и через 3, 6, 9 месяцев после лечения с учетом оценки их динамики со стороны врача (клиническая оценка врача) и пациента (собственная оценка беременной) согласно правилам GCP (Good Clinical Practice) и с разрешения Этического комитета МЗ РА на основании заключения Научно-экспериментального центра лекарства и медицинской технологии.

KanJang® представляет собой фиксированную комбинацию экстракта растения Андрографиса метельчатого (*Andrographis paniculata* Nees), стандартизованного по содержанию андрографолидов, с экстрактом элеутерококка (*Acanthopanax*, *Eleuterococcus senticosus*), а ImmunoGuard® – комбинацию экстракта Андрографиса метельчатого с некоторыми другими растениями: лимонником (*Shizandra chinensis*) и солодкой (*Glycyrrhiza Glabra*). В 2001 г. *Andrographis paniculata* Nees включен ВОЗ в список 30 наиболее важных лекарственных растений традиционной медицины (WHO-TRM, 2001) и применяется в качестве противовоспалительного средства с выраженным анальгетическим, антипиретическим, иммунокорректирующими действиями. Фитопрепарат KanJang® в течение полувека широко используется в традиционной медицине ряда стран Северной и Западной Европы, США и Азии [1; 2; 4; 7].

В начале клинического исследования методом случайной выборки (рандомизированный эксперимент) пациенты были распределены по группам в зависимости от приема следующих препаратов: в первой группе беременные получали ImmunoGuard®, во второй группе – KanJang®; в третьей группе – колхицин.

В течение 7–9 месяцев испытания пациенты I и II групп получали ImmunoGuard® или KanJang® для приема по 2 таблетки 3 раза в день. Каждый пациент был идентифицирован по соответствующему порядковому номеру, полученные данные вводились в базу данных в отдельности для каждого пациента. Оценка эффективности действия препарата проводилась согласно клинической оценке врача, собственной оценке пациента, лабораторной оценке.

Каждой беременной был выдан специальный дневник («Журнал пациента») для проведения ежедневной самооценки в течение каждого месяца на протяжении всего периода исследования. Первичная оценка результатов проведена врачом на основе анализа изменения частоты, длительности и интенсивности приступов (в баллах) на фоне лечения KanJang®, ImmunoGuard®, колхицина.

Статистический анализ проводился с использованием различных современных методов вариационной статистики, рекомендуемых для медико-биологических исследований с использованием стандартных пакетов прикладных программ SPSS для WINDOWS 11.0, Epi-Info 2000, Biostat.

Полученные результаты и их обсуждение. Результаты нашего исследования показали, что у 38 исследованных беременных средний возраст манифестации ПБ был равен $11,5 \pm 0,2$ годам, а постановка диагноза – $17,0 \pm \pm 2,3$ годам. В целом у 29 (76,32%) женщин отмечалось начало ПБ после менархе. У остальных 9 (23,68%) больных ПБ манифестировала до 14-летнего возраста.

Семейный отягощенный анамнез по ПБ был отмечен у 10 (26,32%) беременных. У родителей обследованных беременных кровнородственного брака не выявлено. При анализе происхождения предков оказалось, что каждая вторая обследованная беременная были потомками репатриантов из разных регионов Западной Армении (в основном из Муша, Алашкерта, Карса, Вана). 15 (39,47%) – в основном выходцы из восточной Армении. Не смогли точно указать происхождение своих предков всего 4 (10,53%) беременных (в основном жители г. Еревана).

В анамнезе беременные отмечали типичные формы ПБ с полисерозитом (92,10%), с приступами высокой и средней частоты (45,64 и 46,46% соответственно), средней длительности (76,32%) и интенсивности (65,78%) достоверно преобладали над нетипичным фенотипом (13,16% случаев) без серозитов с повторными эпизодами изолированной лихорадки и/или артритов.

У большинства беременных 27 (71,05%) наблюдалось среднетяжелое, (у 1/3 из них – пограничное с тяжелым), у 11 (28,94%) легкое течение ПБ.

У большинства беременных 32 (84,21%) до беременности отмечались повторные приступы лихорадки в сочетании с абдоминальными 25 (65,78%) и торакальными 26 (68,42%) болями (асептический перитонит, плеврит), несколько реже – суставными поражениями 5 (13,18%) и редко – другими серозитами.

Из других непостоянных симптомов ПБ наиболее примечательными были высокая частота головной боли 13 (34,20%), гепато- 8 (21,05%) и сплено-мегалии 5 (13,15%).

У 33 (86,84%) беременных выявлено по два мутантных аллеля MEFV (компаунд-гетерозиготы и гомозиготы); у остальных 5 (13,16%) – по одному (простые гетерозиготы).

У каждой четвертой беременной с ПБ в анамнезе были зарегистрированы хирургические вмешательства, большинства из них – в связи с клиникой «острого живота» (острый аппендицит, синдром кишечной непроходимости, тонзилэктомия). У большинства обследованных 26 (26,32%) акушерско-гинекологический анамнез был отягощен первичным или вторичным бесплодием, невынашиванием беременности. У 13 (34,4%) беременность наступила после соответствующей терапии.

Как показало тщательное наблюдение беременных с ПБ, во время беременности почти у каждой четвертой беременной 10 (26,32%) болезнь имела благоприятное течение, приступы ПБ стали реже, через 3–4 месяцев один раз, длились кратковременно, имели более легкое течение. Они нуждались только в наблюдении и обследовании по общеустановленному стандарту.

У остальных 28 беременных наблюдались учащение и утяжеление приступов. 12 беременных продолжали получать колхицин, 7 беременным были назначены KanJang®, а 8 беременным ImmunoGuard®.

В настоящее время колхицин – единственный официально принятый препарат для лечения ПБ и профилактики амилоидоза. Однако почти у 10% пациентов отмечается резистентность к колхицину. Потенциальная его токсичность, необходимость постоянного приема и контроля дозы делают актуальным поиск альтернативных и дополнительных средств лечения, в том числе растительных.

В настоящей работе нами осуществлена сравнительная оценка клинической эффективности фитопрепаратов KanJang® и ImmunoGuard® при ПБ у беременных в сравнении с колхицином.

По оценке препаратов была установлена достоверная клиническая эффективность KanJang® и ImmunoGuard® у больных с мутациями с низкой пенетрантностью или генотипами без мутации M694V и меньшим фенотипическим эффектом (редкие, короткие приступы, превалирование торакалгий), причем достоверно более выраженная в группе у KanJang® по сравнению с группой ImmunoGuard®.

Согласно шкале оценки эффективности колхицинотерапии и фитотерапии, полный эффект наблюдался у подавляющего большинства – соответственно у 10 (83,33%) первой, у 5 (71,42%) второй и 6 (75,0%) третьей групп беременных. Неполный эффект (частичная резистентность) или отсутствие эффекта (полная резистентность) – по 1–2 наблюдению.

Оба фитопрепарата достоверно снижали интенсивность и длительность приступов ПБ, особенно торакалгий, в основном при мутациях с низкой пенетрантностью. Тем не менее клинический эффект обоих фитопрепаратов оказался достоверно менее выраженным по сравнению с колхицином. В этих случаях 3 беременным было назначено комбинированное лечение с колхицином.

У одной беременной, получавшей колхецин, были диагностированы множественные внутриутробные пороки развития плода, у двух данной группы – синдром внутриутробной задержки плода.

Обобщая полученные данные, можно заключить следующее.

1. KanJang® и ImmunoGuard® являются достаточно эффективными и безопасными фитопрепаратами, которые в комбинации с колхицином (при необходимости понижение дозы колхицина при его длительном приеме) или отдельно могут быть успешно использованы для лечения беременных ПБ.

2. Ни у одной из беременных, получавших фитопрепараты, не было отмечено тератогенного, токсического или других побочных эффектов, наблюдалась хорошая переносимость и высокая подверженность лечению.

3. Полученные данные подтверждают необходимость проведения молекулярно-генетического тестирования на предмет ПБ и других системных аутовоспалительных синдромов в Армении с их более широким внедрением при различных репродуктивных нарушениях, особенно при альгодисменорее, серозитах неясной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. – М., 2007.
2. Амарян Г.Г., Шахсуварян Г.Р., Саркисян Т.Ф. Оценка эффективности действия фитоадаптогена ImmunoGuard при семейной средиземноморской лихорадке у взрослых // Мат-лы науч. конф. ЕГМУ. – Ереван, 2007. – С. 209–210.
3. Аствацатрян В.А., Моханова Л.А. К вопросу о так называемой периодической болезни // Педиатрия. – 1962. – № 8. – С. 85–87.
4. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. – М., 1973.
5. Радзинский В.Е. Руководство к практическим занятиям по акушерству. – М., 2007.
6. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Оразмурадов А.А. Женская консультация. – 2-е изд. – Петрозаводск, 2007.
7. Amaryan G., Hambartsumyan M. Correlation between nitric oxide, IL-6 and IL-10 level in blood plasma of children with familial Mediterranean fever after treatment with ImmunoGuard // J. Immunopathology. 3rd World Congress on Clinical Pathology. Pattaja. – 2005. – P.110-111.

**CLINICAL PARTICULARITIES OF PREGNANCY
IN THE PERIODIC DISEASE AND SPECIAL CONSIDERATIONS
IN THE PRENATAL CARE**

R.A. Abramyan, G.S. Avagyan, L.R. Abramyan

Institute of Perinatology, Obstetrics and Gynecology
Republic of Armenia Healthcare Ministry
Margaryana Str., 6/2, Yerevan, Armenia, 0078

The problem of studying the periodic disease (PD) has almost a centennial history. A new stage in diagnosing and evaluating the prevalence of the PD in various populations was due to an essential discovery of the MEFV (MEditerranean FeVer) gene localized in the chromosome 16p13.3.

Colchicine remains the only officially accepted medicine for PD treatment and renal amyloidosis prevention.

However, from the perspective of the perinatal pharmacotherapy with a glance to colchicine's teratogenic effect its use in obstetrics is inappropriate.

Keywords: periodic disease, colchicines, KanJang®, ImmunoGuard®.