

На правах рукописи

Крутихина Светлана Борисовна

**СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО – КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ
ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «Первый Московский Государственный Медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич

Официальные оппоненты:

Бельмер Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии №2, профессор кафедры.

Холодова Ирина Николаевна - доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра педиатрии им. Г.Н. Сперанского с курсом поликлинической педиатрии, профессор кафедры.

Ведущая организация:

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита состоится «___» _____ 2018г в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г.Москва, ул. Трубецкая, д.8,стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034,г. Москва, Зубовский бульвар,37/1 и на сайте <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года

Ученый секретарь

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Периодическая болезнь (ПБ) (синонимы: семейная средиземноморская лихорадка, армянская болезнь, пароксизмальный синдром Джэйнуэя–Мозенталя, периодический перитонит, синдром Реймана, болезнь Сигала–Маму) - наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене, расположенном на коротком плече 16 хромосомы (Pras E., 1992), проявляющееся периодически рецидивирующим серозитом и частым развитием амилоидоза. До недавнего времени ПБ считалась редкой патологией, которая в основном наблюдается у народов средиземноморского бассейна (армяне, евреи и арабы). За последние годы наметилась тенденция роста заболеваемости и расширения географии распространенности периодической болезни, вероятно, за счет увеличения числа смешанных браков и миграции населения. Описаны случаи периодической болезни в России, Франции, Италии, США, Болгарии, Финляндии, Португалии, Канаде, Турции, Японии и др. (Арутюнян В. М., 2004; Юрченко Н.В, Горелов А.В., 2013; Portincasa P., 2016).

Среди клинических форм периодической болезни у детей доминируют абдоминальная форма, которая встречается в 41,3 % и смешанная – 50,3% (Торосян Е.Х, Аствацатрян В.А., 1989; Малкоч А.В., Бондарев А.А., Бельмер С.В., 2005; Амарян Г.Г., Саркисян Т.Ф., Айрапетян А.С., 2012). При этом до 90% этих больных предъявляют различные жалобы со стороны ЖКТ, могут наблюдаться симптомы диспепсии, расстройства дефекации (учащение или реже – запор) (Арутюнян В.М., 2004).

У больных с ПБ отмечаются воспалительные, атрофические и эрозивные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), степень тяжести которых зависит от частоты приступов и давности заболевания. В частности, отмечены изменения пародонта у детей (Юрченко Н.В., Горелов А.В., 2014), эрозивные изменения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, толстого кишечника при эндоскопическом обследовании у взрослых (Арутюнян В.М., Акопян Г.С., 2000; Арутюнян В.М., 2004), поражение печени с увеличением ее размеров и повышением уровня трансаминаз и общего билирубина (Назаретян Э.Е., 1985), при внутривенной холецистографии выявляли спазм или расширение желчного пузыря, замедленную эвакуацию контрастного вещества (Айвазян А.А., 1982), фиксировали диффузные изменения поджелудочной железы по данным ультразвуковых методов обследования, а также изменение активности в крови амилазы (Арутюнян В.М., 2004).

Актуальность более углубленного исследования состояния ЖКТ у детей обусловлена трудностями при дифференциальной диагностике абдоминальной формы ПБ и заболеваний органов пищеварительной системы, данный контингент больных часто подвергается неоправданным хирургическим вмешательствам, что в свою очередь приводит к учащению приступов и спайкообразованию. Также наличие сопутствующих заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта утяжеляет течение болезни, ухудшает прогноз и исход.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила актуальность разработки для педиатрической практики новых алгоритмов ведения больных с периодической болезнью в связи с тенденцией роста частоты этой патологии. Ранее свой вклад в изучение течения ПБ внесли ученые Армении В.А. Аствацатрян, Е.Х. Торосян, Г.Г. Амарян, Т.Ф. Саркисян, А.С. Айрапетян, В.М. Арутюнян, а также отечественные исследователи - Е.М. Тареев, В.А. Насонова, О.М. Виноградова, А.В. Малкоч. Первым исследованием ЖКТ у детей с ПБ в РФ можно считать диссертационную работу «Стоматологический статус детей, страдающих периодической болезнью» Н. В. Юрченко. Большой вклад в изучение ПБ внесли ученые Израиля, США, Франции: Н. Heller, М. Eliakim, М. Pras, Н. Mamou, Е. Ben-Chetrit, А. Livneh, D. Kastner, I. Aksentijevich, I. Touitou, S. Amselem, и др. В этих работах оценены генетические факторы в развитии ПБ, особенности течения в различных этнических популяциях, раскрыты некоторые особенности патогенеза приступов ПБ, особенности амилоидоза у больных с ПБ, оценена эффективность терапии колхицином и другими препаратами. Состояние желудочно-кишечного тракта у детей с ПБ изучалось фрагментарно: в исследовании Торосян Е.Х. (1985) сделаны выводы о том, что ПБ является благоприятным фоном для развития функциональных и воспалительных заболеваний ЖКТ, для чего необходим контроль за состоянием органов пищеварения; в работе Малкоч А.В. (2005) выявлена связь гепатомегалии с амилоидозом почек. Юрченко Н.В. (2014) показала изменения состояния ротовой полости у детей, больных ПБ. При этом в РФ отсутствуют какие-либо исследования, наиболее полно отражающие состояние ЖКТ у детей с ПБ, не прослежена связь мутаций гена MEFV и течения патологии со стороны ЖКТ у детей, не смотря на то, что абдоминальный болевой синдром наравне с лихорадкой является ведущим, также не разработаны алгоритмы ведения данной категории больных, не определены специалисты, которые должны их наблюдать.

Цель и задачи исследования

Цель настоящего исследования – на основании изучения функционального состояния желудочно-кишечного тракта у детей, больных периодической болезнью, разработать алгоритм терапии коморбидной патологии у данной категории пациентов.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить морфо-функционального состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, оценить обсемененность *Helicobacter pylori* слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у детей с периодической болезнью.
2. Определить функциональное состояние поджелудочной железы у детей, больных периодической болезнью.
3. Определить функциональное состояние печени и желчного пузыря у детей, больных периодической болезнью.

4. Выявить особенности клиники и течения, а также прогноз функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных периодической болезнью в зависимости от генотипа.
5. Оптимизировать терапию функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных периодической болезнью.

Научная новизна исследования

- Впервые у детей с периодической болезнью изучено морфо - функциональное состояние слизистой оболочки ЖКТ, определена частота хеликобактерной инфекции.
- Впервые оценено функциональное состояние желчевыводящих путей и поджелудочной железы, оценена экскреторная функция поджелудочной железы. Определены ранние индикаторы диагностики нарушения функции поджелудочной железы.
- Впервые выявлены особенности клинической картины, течения и прогноза периодической болезни в сочетании с функциональными нарушениями ЖКТ в зависимости от генотипа.
- На основе полученных данных разработаны рекомендации по оптимизации терапии функциональных нарушений ЖКТ у детей, больных периодической болезнью.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенных исследований показали степень вовлеченности органов пищеварения в аутовоспалительный процесс при периодической болезни. Выявленные особенности состояния желудочно-кишечного тракта у детей, больных периодической болезнью, вносят свой вклад в расширение представлений о патогенезе заболевания и служат ориентиром для дальнейших исследований.

Результаты работы могут быть использованы: в практической работе врачей - педиатров и гастроэнтерологов для комплексной диагностики и терапии детей с ПБ; для проведения учебных занятий при подготовке врачей-педиатров, гастроэнтерологов.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно поставленной цели исследования и включает последовательное применение методов научного познания с целью решения поставленных задач. Исследование клинических особенностей ПБ у детей выполнено по принципу сплошного скрининга, дизайн клинических исследований представляет собой сравнительный открытый рандомизированный характер с использованием клинических, лабораторных, инструментальных, аналитических и статистических методов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Приведены новые объективные данные о частоте, клинических проявлениях функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и билиарной системы у детей с периодической болезнью.
2. Мутации гена MEFV коррелируют с частотой и течением функциональной патологии желудочно-кишечного тракта.

3. Разработанный алгоритм патогенетической терапии функциональных нарушений ЖКТ микросферическими ферментными препаратами и селективными спазмолитиками приводит к уменьшению абдоминального болевого синдрома и снижению числа госпитализаций.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Автором лично проведено моделирование процессов, мониторинг основных параметров, аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоритической, клинической, лабораторной и инструментальной реализации до обсуждения результатов в научных результатах в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Публикации

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 4 печатных работах, в том числе 2 из них в журналах, поименованных в перечне ВАК Минобрнауки РФ.

Внедрение в практику

Результаты, полученные в ходе исследования, внедрены в лечебный процесс гастроэнтерологического отделения УДКБ, в учебный процесс кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, используются в лекциях и практических занятиях у студентов, клинических ординаторов и аспирантов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – Педиатрия, а также области исследования согласно п.5 и п.6 паспорта специальности «Педиатрия».

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, 9 глав собственных наблюдений, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. В работе представлено 35 рисунков и 65 таблицы. Список использованной литературы содержит 173 источника, из которых – 76 отечественных и 97 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

66 детям с ПБ в возрасте от 4 до 18 лет (основная группа) было проведено комплексное обследование желудочно-кишечного тракта, из них было 40 мальчиков и 26 девочек. Распределение детей по возрастным группам было следующим: 4-6 лет – 14 больных, 7-11 лет – 25 больных, 12-16 лет – 27 больных. Средний возраст больных составил $10,2 \pm 1,0$ лет. 27 детей находились вне приступа ПБ и 39 детей – в приступном периоде ПБ. Критерием включения в основную группу было наличие у ребенка диагноза периодическая болезнь, подтверждённая

молекулярно-генетическим исследованием, абдоминальной или смешанной формы. Критерием исключения из исследования считали отсутствие подтвержденного молекулярно-генетическим исследованием диагноза периодическая болезнь у ребёнка или отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении (зав. отделением - к.м.н. М.А. Ратникова, к.м.н. Борисова Е.В.) университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (директор - проф., д.м.н. Н.А. Геппе).

Группу сравнения составил 61 ребенок с функциональной и органической патологией ЖКТ, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой, из которых 39 пациентов были мальчики, 22 – девочки. Средний возраст больных составил $10,4 \pm 1,2$ лет. Включение детей в группу сравнения производилось после исключения эрозивно-язвенных процессов в ЖКТ, органической патологии печени и поджелудочной железы.

Клинико-лабораторное обследование включало: сбор анамнеза заболевания и семейного анамнеза, общий и биохимический анализ крови, молекулярно-генетическое исследование гена MEFV, определение концентрации амилазы в моче, копрологическое исследование с оценкой копрологических синдромов (Денисов М.Ю., Плетнева Н.Г. 1999), определение уровня панкреатической эластазы-1 в кале.

Инструментальные методы обследования включали: эзофагогастродуоденоскопию с определением уровня обсемененности *H. pylori* с помощью системы «Хелпил-тест», ректороманоскопию или колоноскопию с забором биопсийного материала и последующим морфологическим исследованием, исследование биоптатов прямой кишки на амилоид, ультразвуковое исследование моторной функции желчевыводящих путей с применением желчегонного завтрака (в качестве которого применялся препарат «Хофитол» в дозе 3 мл или 5 мл) (Пыков М. И., Иззатдуст Ф. Н., 2007), ультразвуковое исследование поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой (Римарчук Г.В., Полякова С.И. 2001), оценивающее ее функциональное состояние. Диагноз функциональных нарушений ЖКТ устанавливался на основании Римских критериев IV (Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В, 2016). Оценка тяжести ПБ проводилась в соответствии с международными критериями Tel Hashomer (Livneh A, 1997).

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel «Пакет анализа» 2013 и пакета прикладных программ SPSS 15.0.

Результаты собственных исследований

При анализе клинико-anamnestических данных и выявлении особенностей течения ПБ на современном этапе нами установлено, что манифестация заболевания приходится на первые 5 лет жизни ($2,9 \pm 0,6$ лет). Среди девочек средний возраст начала заболевания был $2,56 \pm 0,39$ лет, у мальчиков средний возраст начала заболевания составил $3,2 \pm 0,43$ лет.

У наблюдаемых нами больных на первом году жизни заболевание манифестировало в 36% случаев, на 2-м году – в 20% случаев, на 3-м году – у 18% детей, на 4-м году – в 4% случаев, у детей 5-6-летнего возраста манифестация ПБ отмечалась в 11% случаев, в 7-8 лет заболевание начиналось у 8% детей, лишь в 3% случаев возраст начала болезни был старше 10 лет (рис. 1).

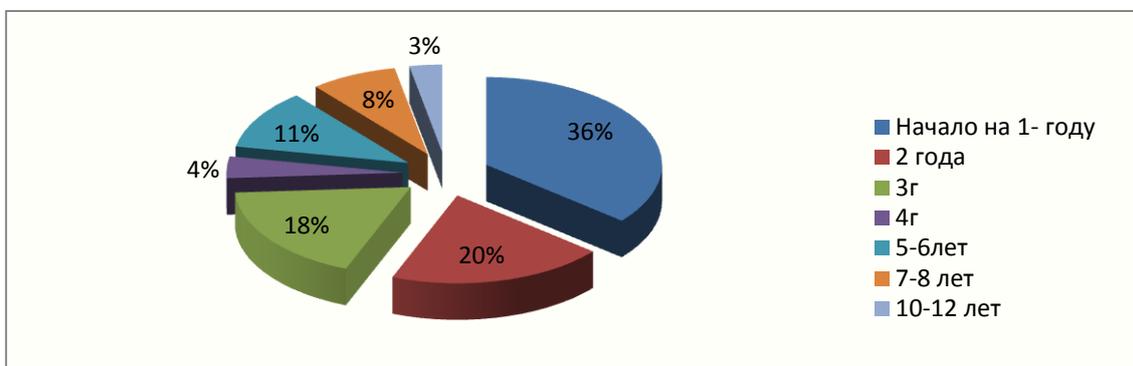


Рисунок 1 – Распределение больных по возрасту начала заболевания

Время задержки в постановке диагноза в среднем составило около 3 лет ($3,16 \pm 0,73$ лет). Каждый пятый больной с ПБ в связи с развитием асептического перитонита до постановки диагноза и начала терапии колхицином был повергнут оперативным вмешательствам на брюшной полости. Наши больные были прооперированы по поводу: аппендицита, кишечной непроходимости, инвагинации кишечника, парадуоденальной грыжи.

Семейные случаи у родных братьев и сестер нами были выявлены в 28,8% случаев, из них были 10 девочек (52,6%) и 9 мальчиков (47,4%). Наши больные были следующих национальностей: 63,6% детей - армяне, 12,1% - азербайджанцы, 10,6% - дагестанцы, 6,1% - русские, 4,5% - чеченцы, 1,5% - кабардинцы и грузины.

У 19,7% детей диагностирована абдоминальная форма ПБ, у 80,3% детей - смешанная форма ПБ (сочетание лихорадки, абдоминальных болей и других характерных для ПБ симптомов). У 66,7% детей отмечали суставной синдром, 48,5% детей беспокоили торакалгии, в 25,8% случаев фиксировали головные боли. Редко встречались миалгии (в 7,6%) и кожные изменения (4,5%).

Ключевым исследованием для оптимальной диагностики ПБ являлось генетическое тестирование, которое позволяло определить точный генотип болезни. 24,2% наблюдаемых нами больных имели гетерозиготные мутации гена MEFV, 39,4% - компаунд-гетерозиготные, 36,7% - гомозиготные. Чаще всего встречались такие мутации, как M694V/M694V (27,3%), M694V/V726A (21,1%), M694V/N (16,7%), V726A/V726A (6,1%), мутации M694V/R761H, M694V/M680I, M680I/V726A, V726A/N встречались в равных долях у 4,5%.

При анализе связи возраста и характера мутации гена MEFV (рис. 2) нами обнаружено, что на 1-м году жизни проявления болезни дебютировали у 36% больных с такими мутациями: M694V/M694V, M694V/V726A, M694V/N, M694V/R761H, M680I/M680I, M680I/R761H. На 2-м году заболевания манифестировало в 20% случаев и ассоциировалось с мутациями: M694V/M694V, M694V/V726A, V726A/N, V726A/V726A, M694V/R761H, M694V/N, M680I/V726A и F479L/E148Q. На 3-м году заболевание начиналось лишь у 18% пациентов, при этом генотип был представлен такими мутациями, как: M694V/V726A, M694V/N, V726A/V726A,

M694V/M694V –, M694V/M680I. Больные, старше 3-летнего возраста, составили в совокупности 26% от всего числа наших пациентов и имели различный спектр мутаций гена MEFV.

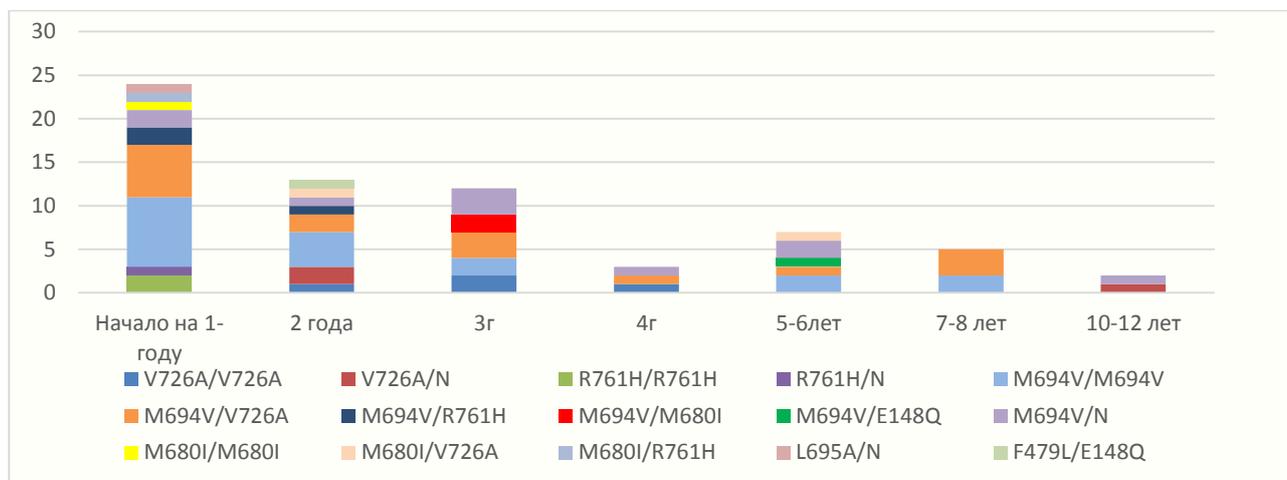


Рисунок 2 – Распределение больных в зависимости от возраста начала заболевания и варианта мутаций

Частые приступы (до нескольких раз в месяц) отмечались у 56% детей и ассоциировались с мутациями (в порядке убывания частоты): M694V/M694V, M694V/V726A, M694V/N, V726A/V726A, M694V/R761H, M694V/M680I, M680I/V726A, M680I/M680I, M694V/E148Q. Приступы средней частоты (раз в месяц) отмечались в 34,8% случаев, при этом обнаружены были следующие мутации (в порядке убывания частоты): M694V/V726A, M694V/N, V726A/N, V726A/V726A, M694V/M694V, M694V/R761H, M694V/M680I, R761H/N, M680I/V726A, M680I/R761H, F479L/E148Q. Редкие приступы (менее раза месяц) отмечались лишь у 5,6% больных с мутациями M694V/N, V726A/V726A, R761H/R761H, L695A/N. Абдоминальная форма ПБ наблюдалась при мутациях: M694V/V726A, M694V/M694V, M694V/N, M680I/V726A и L695A/N (в порядке убывания частоты).

Некоторые симптомы были характерны для конкретных мутантных аллелей (рис. 3).

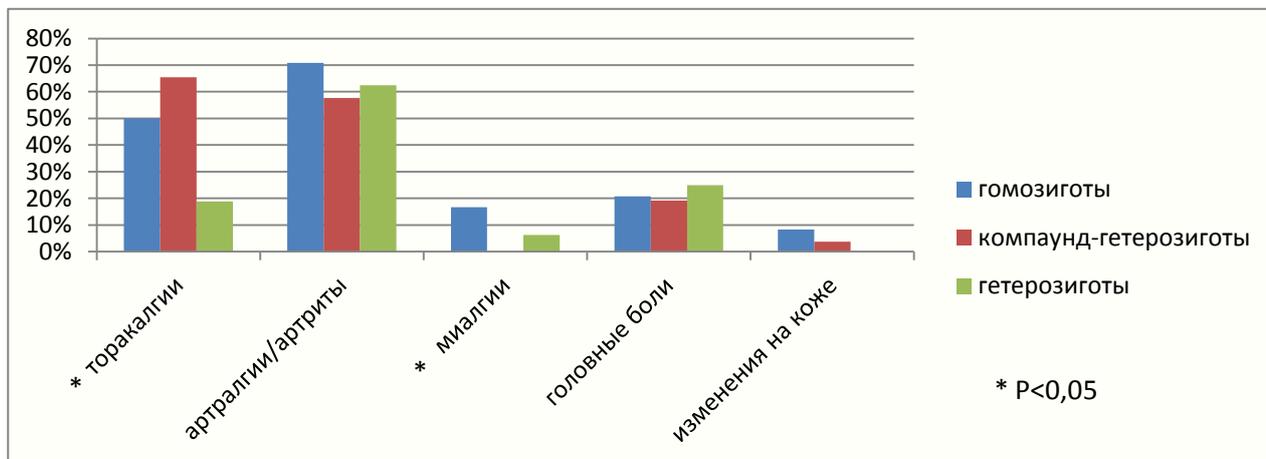


Рисунок 3 – Частота симптомов ПБ при различных мутантных аллелях

У гомозигот и компаунд-гетерозигот достоверно чаще (до 65,4% случаев) встречались торакалгии по сравнению с гетерозиготами (лишь в 18,8% случаев, $p < 0,05$). Миалгии были

характерны для гомозиготных мутаций и отмечались в 16,7% случаев ($p < 0,05$). Для некоторых национальностей были характерны определенные мутации гена MEFV. Так, у детей армян достоверно чаще встречали компаунд-гетерозиготные мутации (до 50% случаев), чем гомозиготные (26,2% случаев) ($p < 0,01$). Дети азербайджанской национальности, напротив, имели чаще гомозиготные мутации (в 75% случаев), чем компаунд-гетерозиготные (12,5% случаев, $p < 0,01$).

У детей с ПБ абдоминальный болевой синдром часто сопровождался диспептическими симптомами и нарушением дефекации (рис. 4). У больных с ПБ самыми частыми симптомами достоверно были: рвота в 33,3% случаев и разжиженный стул в 24,2% случаев ($p < 0,01$). Реже больные предъявляли жалобы на запоры - в 6,1% случаев ($p < 0,01$), изжогу и сниженный аппетит – в 3% случаев ($p < 0,05$).

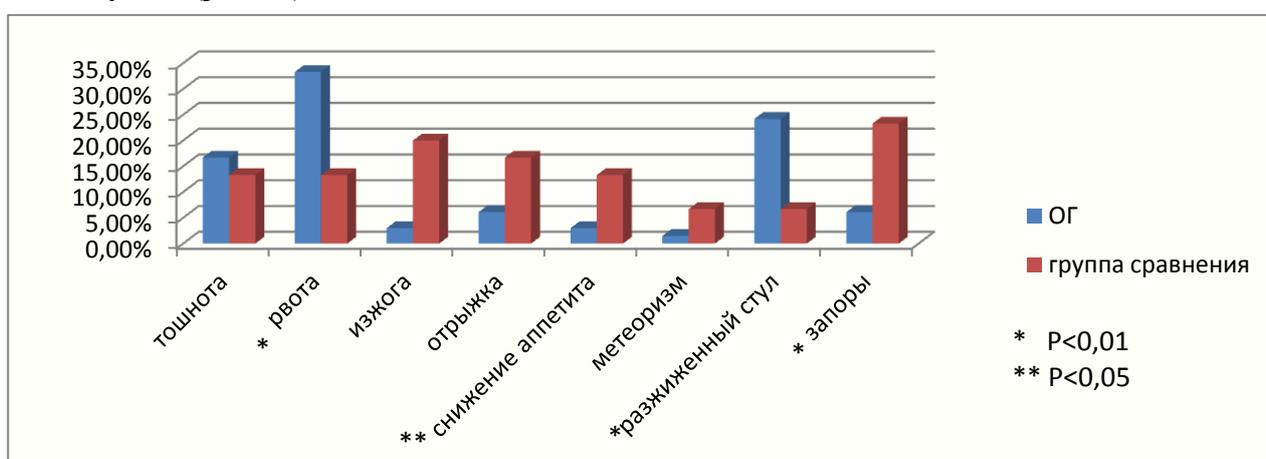


Рисунок 4 – Структура жалоб у детей с ПБ и в группе сравнения (%)

При проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у всех больных были обнаружены изменения слизистой оболочки (СО) верхних отделов ЖКТ (рис. 5). При анализе эндоскопических изменений, мы отмечали достоверно более низкую частоту неэрозивных эзофагитов ($p < 0,05$) у детей с ПБ вне приступа (25,9% случаев), по сравнению с детьми из ГС (62,2% случаев). Эрозивные изменения пищевода выявлены в 15,4% случаев у больных во время приступа и в 14,8% случаев - вне приступа. Признаки недостаточности кардии отмечали в 18,5% случаев вне приступа и в 12,8% случаев во время приступа и в 16,4% случаев в ГС; явления гастроэзофагеального рефлюкса встречали лишь у больных с ПБ в приступный период в 5,1% случаев и 3,3% случаев у больных из ГС. Кардиоэзофагеальный пролапс выявлен у 7,7% больных в приступе ПБ, у 11,1% больных вне приступа и у 3,3% больных из ГС. Эрозивные изменения СО желудка фиксировали в 5,1% у больных в приступном периоде и в 3,7% случаев у больных вне приступа. Изменения СО желудка в виде гиперемии различных отделов отмечали достоверно реже у больных с ПБ (71,8% - во время приступа и 63,0% - вне приступа), чем в ГС (у 93,4% больных, $p < 0,01$). Наличие *Helicobacter pylori* обнаруживали у 45,6% больных с ПБ во время приступа (из них высокая обсемененность отмечалась у 27,8% больных, низкая – у 27,8%) и у 37,0% больных с ПБ вне приступа (высокая обсемененность у 26,7%, низкая – 33,3%), что практически не отличалось от показателей обсемененности *H. pylori* в ГС (45,9% больных, у 26,5% - высокий

уровень обсемененности НР, у 29.9% -низкий). Явления дуоденита также были частой находкой при ЭГДС у наблюдаемых нами больных: в 69,2% случаев во время приступа и в 51,8% случаев вне приступа, у 62,2% детей из ГС. В 2,6% случаев во время приступа и в 3,7% случаев вне приступа у больных с ПБ отмечались эрозивные изменения 12-перстной кишки. Признаки дуодено-гастрального рефлюкса регистрировали в 23,1% случаев во время приступа и в 11,1% случаев у больных вне приступа, в 16,4% случаев у детей из ГС.

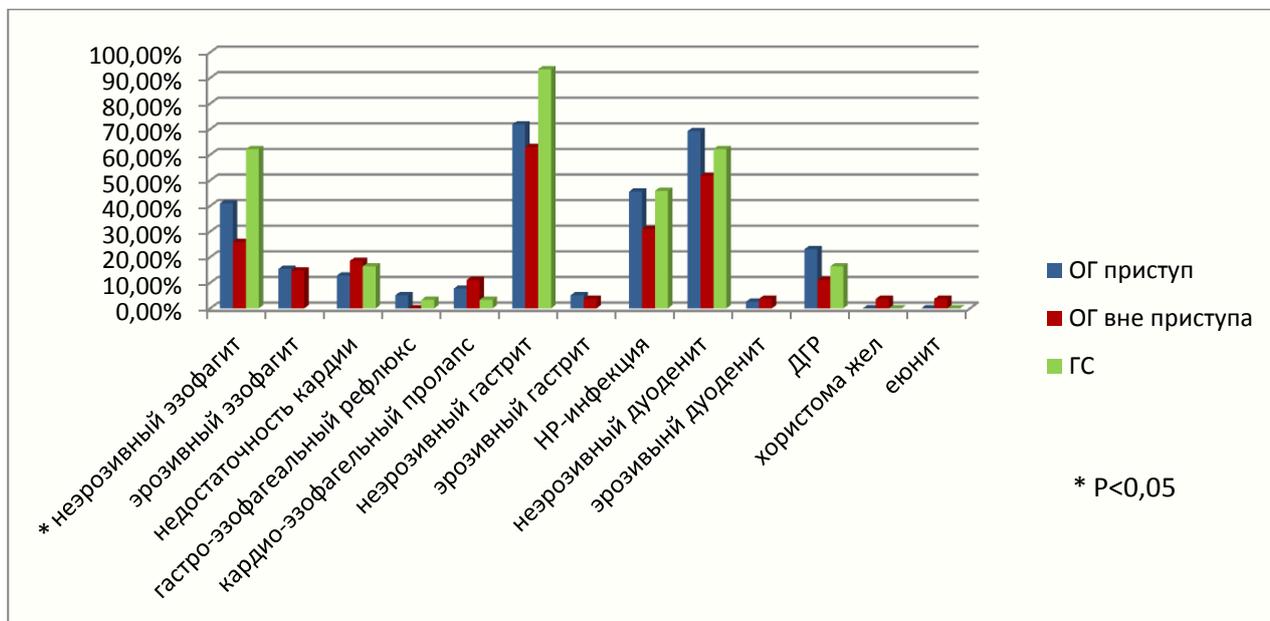


Рисунок 5 – Эндоскопические изменения верхних отделов ЖКТ у детей с ПБ и у детей из ГС

При сравнении подгрупп детей ОГ с различными мутантными аллелями (рис. 6) мы установили, что признаки эзофагита без эрозивных изменений у больных с гомозиготными мутациями встречались в 54,2% случаев и у больных с компаунд-гетерозиготными мутациями - в 34,6% случаев, что было достоверно чаще, чем у больных с гетерозиготными мутациями (лишь в 6,3% случаев) ($p < 0,05$). Эрозивные изменения в пищеводе регистрировали примерно с одинаковой частотой у гомозигот (16,7% случаев), у компаунд-гетерозигот (15,4% случаев), гетерозигот (12,5% случаев). Эрозивные изменения в желудке с одинаковой частотой выявляли у больных с гомозиготными (в 4,2% случаев) и компаунд-гетерозиготными мутациями (3,8% случаев), у гетерозигот – в 6,3% случаев. У гетерозигот не находили признаков кардио-эзофагеального пролапса и эрозивных изменений 12-перстной кишки. Явления гастрита без эрозивных изменений отмечали достоверно чаще у детей с гомозиготными мутациями (в 79,2% случаев), чем у детей с гетерозиготными мутациями (в 43,8% случаев, $p < 0,05$), у компаунд-гетерозигот данные изменения фиксировали у 73,1% детей. НР-инфекция была выявлена у наших больных в 41,7% случаев у гомозигот, в 42,3% случаев – у компаунд-гетерозигот, в 37,5% случаев - у гетерозигот. Достоверных различий описанных эндоскопических изменений обнаружено не было.

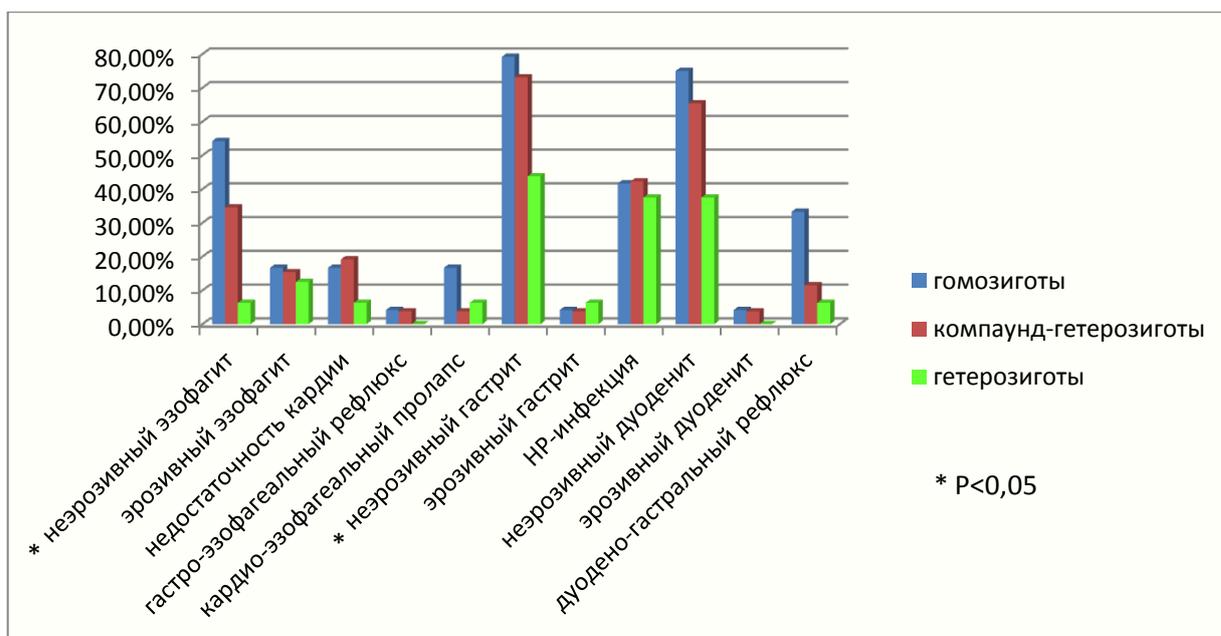


Рисунок 6 – Эндоскопические изменения, выявленные при ЭГДС, у детей с гомозиготными, компаунд-гетерозиготными и гетерозиготными мутациями гена MEFV

При сравнении частоты выявленных эндоскопических изменений у детей с ПБ внутри подгрупп с различными мутациями гена MEFV нами установлено, что у детей с мутацией M694V/V726A признаки гастрита без эрозивно-язвенных изменений обнаруживали реже (лишь в 56,2% случаев), чем у других компаунд-гетерозигот (100% случаев, $p < 0,05$). Внутри подгрупп детей с гомозиготными и гетерозиготными мутациями каких-либо специфических эндоскопических изменений нами установлено не было.

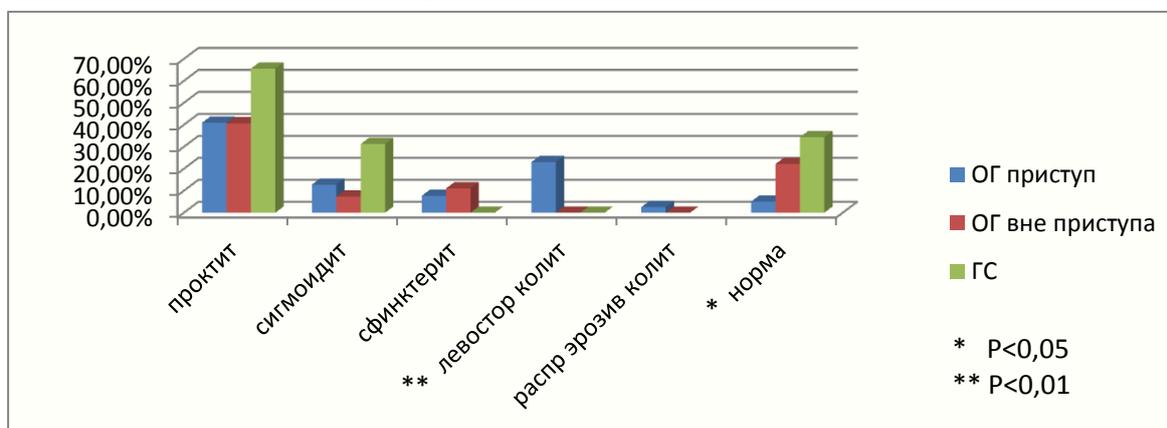


Рисунок 8 – Эндоскопические изменения толстой кишки у детей с ПБ и в ГС (%).

При эндоскопическом исследовании толстой кишки обнаружено (рис. 8), что у детей с ПБ в приступном периоде достоверно чаще встречаются изменения СО левых отделов толстой кишки (в 23,1%), чем у детей вне приступа ПБ (не отмечались вовсе, $p < 0,01$) и у детей из ГС ($p < 0,01$). Признаки нормального состояния СО толстой кишки достоверно чаще отмечали у детей вне приступа ПБ (в 22,2% случаев) и у детей из ГС (в 34,4% случаев) по сравнению с детьми во время приступа ПБ (5,1% случаев, $p < 0,05$). Эрозивные изменения толстой кишки регистрировали лишь в

2,6% случаев при приступе ПБ и достоверных отличий по сравнению с больными вне приступа ПБ обнаружено не было.

При анализе результатов ректоромано- или колоноскопии при различных мутациях гена MEFV (рис. 9) мы констатировали, что у больных с компаунд-гетерозиготными мутациями не выявляли изменения, характерные для сфинктерита, в сравнении с больными с гомозиготными (в 12,5% случаев, $p < 0,05$) и гетерозиготными мутациями (в 18,8% случаев, $p < 0,05$).

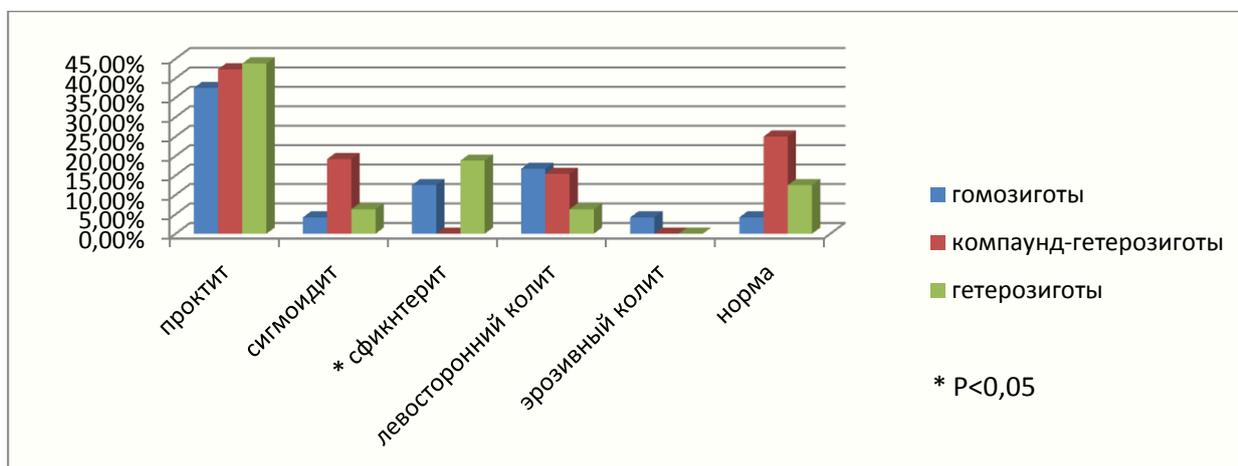


Рисунок – 9. Эндоскопические изменения толстой кишки при различных мутациях гена MEFV

При внутригрупповых сравнениях у больных с ПБ, имеющих мутацию M694V/V726A достоверно реже отмечали признаки нормального состояния СО толстой кишки (в 6,3% случаев) в сравнении с больными, имеющими другие компаунд-гетерозиготные мутации (в 50% случаев, $p < 0,01$). Достоверных отличий при внутригрупповых сравнениях эндоскопических изменений у подгрупп гомо- и гетерозигот обнаружено не было.

Полученные нами данные эндоскопических исследований ЖКТ показывают, что у детей с ПБ нередко имеют место быть эрозивные процессы в верхних и нижних отделах ЖКТ. Эндоскопические исследования толстой кишки убедительно показали связь развития изменений СО с приступом ПБ на примере различия частот левостороннего колита. Также нами установлено, что влияние на локализацию патологического процесса в СО различных отделов ЖКТ могут оказывать мутации в гене MEFV.

Одним из базовых, доступных и неинвазивных методов обследования ЖКТ является копрологическое исследование, на основании результатов которого можно предположить уровень поражения ЖКТ. При сравнении результатов копрологического исследования детей, больных ПБ и ГС (рис. 10), мы обнаружили, что во время приступа ПБ достоверно чаще встречался панкреатический синдром (в 48,7% случаев, $p < 0,05$) по сравнению с детьми из ГС (23,0% случаев). У детей вне приступа ПБ данный синдром отмечали несколько реже – в 37% случаев. Энтеральный синдром выявляли достоверно реже у детей во время приступа ПБ (в 20,5% случаев) по сравнению с детьми из ГС (39,3%, $p < 0,05$), у детей вне приступа ПБ - в 25,9% случаев.

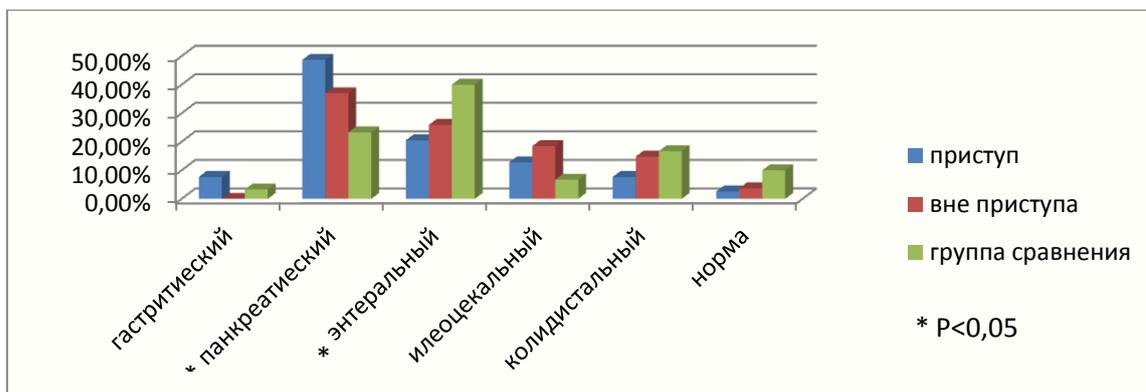


Рисунок 10 – Частота копрологических синдромов у детей исследуемых групп (в %).

По частоте обнаружения остальных копрологических синдромов не выявлено достоверных отличий: нормальные показатели копрограммы встречали примерно с одинаковой частотой у больных в приступном периоде ПБ (2,6%) и вне приступа (3,7%); коллидистальный синдром отмечали несколько чаще у больных с ПБ вне приступа (14,8%), чем у больных в приступе ПБ (7,7%); илеоцекальный синдром обнаруживали с одинаковой частотой в приступе – в 12,8% и вне приступа - в 18,5%; гастритический синдром встречали только у больных во время приступа ПБ в 7,7% случаев ($p>0,05$).

Также у больных с ПБ нами выявлена связь некоторых мутаций с копрологическими синдромами (рис. 11).

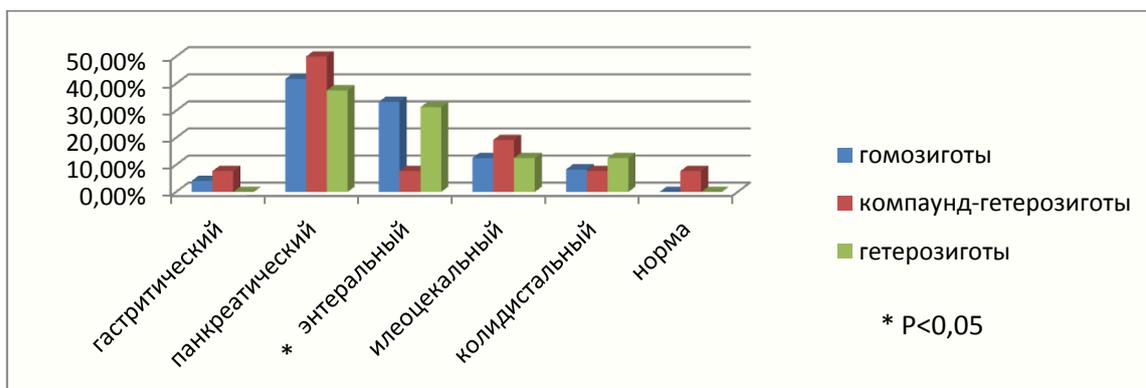


Рисунок 11 – Частота копрологических синдромов у больных с ПБ при различных мутациях гена MEFV (в %)

У больных с гомо- и гетерозиготными мутациями достоверно чаще встречали энтеральный копрологический синдром (33,3% и 31,3% соответственно) по сравнению с компаунд-гетерозиготами (7,7% случаев, $p < 0,05$). Показатели нормальной копрограммы отмечали только у больных с компаунд-гетерозиготными мутациями в 7,7% случаев, и не встречали у гомо- и гетерозигот ($p>0,05$). У больных с гетерозиготными мутациями не выявляли изменения в копрограмме, характерные для гастритического копрологического синдрома.

При гомозиготной мутации M694V достоверно чаще фиксировали панкреатический синдром (42,5%), который не выявляли при других гомозиготных мутациях ($p<0,05$), но при других гомозиготных мутациях достоверно чаще отмечали коллидистальный синдром (8,4%), который отсутствовал при гомозиготной мутации M694V ($p<0,01$). У больных с компаунд-

гетерозиготными и гетерозиготными мутациями при анализе по частоте копрологических синдромов внутри подгрупп каких-либо достоверных отличий обнаружено не было. Как неспецифичный признак можно лишь отметить наличие гастритического синдрома у больных с мутацией М694V/V726А в 7,7% случаев и его отсутствие у больных с другими компаунд-гетерозиготными мутациями ($p>0,05$). В подгруппе гетерозигот илеоцекальный синдром встречали только у детей с мутацией М694V/N в 12,5% случаев и не регистрировали его у детей с другими гетерозиготными мутациями ($p>0,05$).

Для оценки функционального состояния поджелудочной железы у детей с ПБ, мы оценили: биохимические показатели амилазы крови и мочи, панкреатическую эластазу-1 кала, данные УЗИ поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой.

Средние показатели амилазы крови у детей во время приступа ПБ были несколько ниже ($64,54\pm 7,28$ ед/л), чем у детей вне приступа ПБ ($70,0\pm 10,5$ ед/л), но практически не отличались от средних показателей у детей из ГС ($65,25\pm 7,9$ ед/л). Средние показатели амилазы мочи были выше у детей с ПБ, как во время приступа ($374,35\pm 63,83$ ед/л), так и вне его ($371,42\pm 83,54$ ед/л), чем у детей с функциональной патологией ЖКТ ($295,19\pm 73,1$ ед/л), но эти изменения не оказались специфичными для ПБ ($p>0,05$).

Таблица 1 – Показатели панкреатической эластазы-1 в кале в исследуемых группах

Лабораторные показатели	ОГ (n=51)		ГС (n=61)	P (критерий Манна-Уитни)	
	Приступ (n=32)	Вне приступа (n=19)		ОГприст/	ОГвнепр/ Г
Панкреатическая эластаза-1 в кале (мкг/г кала) M±m	451,78±62,64	398,84±109,26	554,5±66,6	0,030	0,015

Средние показатели панкреатической эластазы-1 в кале (табл. 1) были достоверно ниже ($p<0,05$) у больных в приступном периоде ПБ и составили $451,78\pm 62,64$ мкг/г кала, и вне приступа - $398,84\pm 109,26$ мкг/г кала, чем в группе сравнения отмечены самые высокие средние показатели этого фермента - $554,5\pm 66,6$ мкг/г кала.

При анализе влияния варианта мутации на экскреторную функцию ПЖ, мы обнаружили, что средние показатели панкреатической эластазы-1 у гомозигот ($437,6\pm 45,7$ мкг/г кала), компаунд-гетерозигот ($456,8\pm 41,8$ мкг/г кала) и гетерозигот различались незначительно. При анализе средних значений панкреатической эластазы-1 среди гетерозигот ($384,4\pm 64,5$ мкг/г кала) мы обнаружили достоверно более высокие показатели данного фермента у детей с мутацией М694V/N ($483,9\pm 81,8$ мкг/г кала), чем при других гетерозиготных мутациях ($230,3\pm 40,5$ мкг/г кала) ($p<0,05$).

Средние показатели амилазы крови практически не отличались в подгруппах гомозигот ($71,5\pm 5,5$ ед/л), компаунд-гетерозигот ($64,5\pm 4,2$ ед/л) и гетерозигот ($63,3\pm 6,2$ ед/л). Средние показатели амилазы мочи были несколько выше у больных с компаунд-гетерозиготными

мутациями ($420,6 \pm 42,3$ ед/л), чем у гомозигот ($340,3 \pm 34,5$ ед/л) и гомозигот ($345,3 \pm 54,5$ ед/л), но не были специфичными. Также была выявлена умеренная обратная связь показателей панкреатической эластазы-1 у детей с ПБ и показателей СОЭ ($r = -0,352$, $p = 0,048$), следовательно, чем выше воспалительная активность при ПБ, тем больше снижается ферментативная функция ПЖ.

Таблица 2 – Результаты УЗИ поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой

Результаты постпрандиальной сонографии поджелудочной железы	ОГ (n=66)		ГС (n=61)	P (хи-квадрат)		
	Приступ (n=39)	Вне присту (n=27)		ОГпр/ ОГвнепр	ОГпр/ ГС	ОГвнепр/ ГС
Прирост размеров ПЖ < 6%	6 (15,4%)	3 (11,1%)	6 (9,8%)	0,619	0,405	0,856
Прирост размеров ПЖ от 6 до 15%	32 (82,1%)	17 (62,9%)	41 (67,2%)	0,081	0,103	0,699
Прирост размеров ПЖ >16% (норма)	1 (2,6%)	7 (25,9%)	14 (23,3%)	0,004	0,005	0,763

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) поджелудочной железы (ПЖ) с прандиальной нагрузкой (табл. 2) у больных во время приступа ПБ нормальные приросты размеров ПЖ (более 16%) обнаружены лишь в 2,6% по сравнению с больными вне приступа ПБ – 25,9% ($p < 0,01$) и больными из ГС – 23,3% ($p < 0,01$). Прирост размеров ПЖ менее 5% встречался чаще всего у больных в приступном периоде ПБ (в 15,4% случаев), у больных вне приступа ПБ встречался в 11,1%. Прирост размеров ПЖ в диапазоне от 6 до 15% встречался в 82,1% случаев во время приступа ПБ и в 62,9% случаев вне приступа ПБ. При анализе взаимосвязи УЗ-изменений ПЖ и мутаций гена MEFV каких-либо достоверных отличий между подгруппами детей с различными мутациями гена MEFV не обнаружено.

При анализе связи копрологических синдромов и показателей прироста размеров ПЖ было выявлено, что у больных с ПБ с приростами размеров ПЖ в диапазоне от 6% до 15% достоверно чаще встречался панкреатический копрологический синдром (51,3% случаев при приступе и 52,9% - вне приступа), по сравнению с больными из ГС (24,4%) ($p < 0,05$).

Для выявления нарушения функции желчевыводящих путей и изменений печени мы проанализировали ряд биохимических показателей (общий билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланиламинотрансфераза, щелочная фосфатаза), а также данные УЗИ желчного пузыря с желчегонным завтраком (Хофитол).

При анализе биохимических показателей (табл. 3) мы обнаружили достоверные различия в уровнях общего билирубина у детей с ПБ вне приступа ($11,7 \pm 1,7$ мкмоль/л) по сравнению с детьми из ГС ($14,3 \pm 1,3$ мкмоль/л) ($p < 0,05$), у детей во время приступа ПБ средний уровень билирубина составил $12,3 \pm 1,2$ мкмоль/л. Средние показатели АСТ были достоверно выше у детей вне приступа ПБ ($32,9 \pm 2,4$ ед/л) по сравнению со средними показателями АСТ у детей во время

приступа ПБ ($24,7 \pm 1,2$ ед/л, $p < 0,01$) и у детей из ГС ($25,4 \pm 1,3$ ед/л, $p < 0,05$). Средние показатели ЩФ были достоверно ниже у больных во время приступа ПБ ($431,8 \pm 34,4$ ед/л), чем у детей вне приступа ПБ ($541,4 \pm 38,0$ ед/л, $p < 0,05$) и у детей из ГС ($524,1 \pm 19,9$ ед/л, $p < 0,05$).

Таблица 3 – Биохимические показатели у больных с ПБ в приступный и внеприступный период и у детей из ГС

Биохимические показатели	ОГ (n=66)		ГС (n=61)	P (U - Манн-Уинтни)		
	Приступ (n=39)	Вне приступ (n=27)		ОГприс/ ОГвнепр	ОГприст/ ОГвнепр	ОГвнепр/ ОГвнепр
Общий билирубин мкмоль/л M±m	12,3±1,2	11,7±1,7	14,3±1,3	0,282	0,271	0,017
Аспаратамино трансфераза, ед/л M±m	24,7±1,2	32,9±2,4	25,4±1,3	0,002	0,529	0,015
Аланиламино- трансфераза, ед/л M±m	17,3±1,6	22,1±2,7	17,7±1,0	0,111	0,203	0,719
Щелочная фосфатаза, ед/л M±m	431,8±34,4	541,4±38,0	524,1±19,9	0,023	0,011	0,678

С помощью корреляционного анализа по Спирмену выявлена прямая умеренная связь между показателями АСТ и длительностью заболевания ($r=0,49$, $p=0,00003$), что указывает на влияние аутовоспалительных процессов при ПБ на функцию печени при длительном течении заболевания.

При анализе уровней биохимических показателей при различных мутациях гена MEFV (табл. 4) было выявлено, что среднее значение АСТ у гетерозигот было выше и составило $22,1 \pm 3,2$ ед/л, чем у гомозигот ($15,4 \pm 1,0$ ед/л, $p < 0,01$) и компаунд-гетерозигот ($27,5 \pm 1,7$ ед/л, $p < 0,05$). Средний уровень АЛТ был достоверно ниже в подгруппе детей с гомозиготными мутациями ($15,4 \pm 1,0$ ед/л) по сравнению с детьми, имеющими гетерозиготные мутации ($22,1 \pm 3,2$ ед/л, $p < 0,005$) и компаунд-гетерозиготные мутации ($21,1 \pm 2,5$ ед/л, $p < 0,05$). При этом средние показатели общего билирубина крови практически не отличались в подгруппах детей с ПБ ($11,7 \pm 1,2$ ммоль/л у гомозигот, $12,8 \pm 2,0$ ммоль/л – у компаунд-гетерозигот, $11,0 \pm 1,9$ ммоль/л – у гетерозигот), также как и уровни ЩФ (у гомозигот - $481,3 \pm 49,2$ ед/л, у компаунд-гетерозигот - $479,6 \pm 40,0$ ед/л, $464,9 \pm 49,5$ ед/л – у гетерозигот).

Таблица 4 – Биохимические показатели у больных с гомозиготными, компаунд-гетерозиготными и гетерозиготными мутациями гена MEFV

Биохимические показатели	ОГ (n=66)			P (критерий Манна Уит)		
	Гомозиготы (n=24)	Компаунд-гетерозиготы (n=26)	Гетерозиготы (n=16)	ГЗ/ КГ	КГТЗ/ Г	ГЗ/ ГТ
Общий билирубин, ммоль/л M±m	11,7±1,2	12,8±2,0	11,0±1,9	0,719	0,526	0,499
Аспаргатамино-трансфераза, ед/л M±m	24,0±1,6	27,5±1,7	35,5±2,5	0,127	0,031	0,002
Аланиламино-трансфераза, ед/л M±m	15,4±1,0	21,1±2,5	22,1±3,2	0,029	0,846	0,016
Щелочная фосфатаза, ед/л M±m	481,3±49,2	479,6±40,0	464,9±49,5	0,977	0,868	0,978

При анализе средних значений биохимических показателей в подгруппе гомозигот, мы обнаружили, что средний уровень ЩФ достоверно выше у детей, не имеющих мутацию M694V (701,7±83,3 ед/л, $p < 0,01$), чем у детей с мутацией M694V/M694V (407,9±49,2 ед/л) ($p < 0,01$). Средние показатели общего билирубина были практически равны у детей с гомозиготными мутациями (11,8±1,4 ммоль/л – при мутации M694V/M694V, 11,6±2,4 ммоль/л – при других гомозиготных мутациях). Средние уровни АСТ и АЛТ у детей с мутацией M694V/M694V были несколько ниже (22,6±1,6 ед/л и 13,3±1,6 ед/л соответственно), чем у детей с другими гомозиготными мутациями (28,0±3,9 ед/л и 21,7±5,9 ед/л), но эти различия не были специфичными ($p > 0,05$). У детей с компаунд-гетерозиготными мутациями мы не выявили каких-либо достоверных отличий по средним показателям общего билирубина, АСТ, АЛТ и ЩФ внутри подгруппы. Среди гетерозигот также не было выявлено достоверных различий по уровням биохимических показателей, но средний уровень общего билирубина был несколько ниже у детей с гетерозиготной мутацией M694V (9,6±1,4 ммоль/л), чем у детей с другими гетерозиготными мутациями (14,1±5,6 ммоль/л), средний уровень АЛТ был несколько выше у детей с мутацией M694V/N (25,1±4,3 ед/л), чем у других гетерозигот (15,4±1,8 ед/л), средние уровни АСТ практически не отличались у детей с гетерозиготными мутациями (36,1±5,0 ед/л – при мутации M694V/N, 34,2±2,4 ед/л – при других гетерозиготных мутациях). Средний уровень ЩФ был выше у детей с различными гетерозиготными мутациями (524,2±65,4 ед/л), чем у детей с гетерозиготной

мутацией М694V (438,0±65,9 ед/л). Приведенные выше данные в подгруппе гетерозигот нуждаются в дальнейших исследованиях.

При изучении функции ЖП с помощью УЗ-методов нами выявлено, что у больных с ПБ достоверно чаще встречаются фиксированные перегибы ЖП (в 42,6% случаев, $p < 0,05$), чем у детей из ГС (21,3% случаев). Также было обнаружено, что фиксированные перегибы ЖП достоверно чаще встречаются у больных с гетерозиготными мутациями гена MEFV (62,5% случаев), чем у больными с компаунд-гетерозиготными мутациями (30,8% случаев, $p < 0,05$). У детей с гомозиготными мутациями фиксированные перегибы ЖП отмечали в 41,7% случаев.

Проведение УЗИ ЖП с желчегонным завтраком и последующим расчетом минутного объема выделенной желчи позволило выявить различные моторные нарушения желчевыводящих путей у детей с ПБ. Обращает внимание (рис. 13), что гипомоторную функцию ЖП достоверно чаще обнаруживали у детей во время приступа ПБ (в 64,0% случаев) по сравнению с детьми вне приступа ПБ (23,1% случаев, $p < 0,05$) и детьми из ГС (33,3%, $p < 0,05$); гипермоторная функция, напротив, достоверно чаще встречалась вне приступа ПБ (61,5% случаев) и в ГС (33,3% случаев) по сравнению с детьми во время приступа ПБ (лишь в 8% случаев, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Нормальную функцию ЖП фиксировали несколько реже у детей вне приступа ПБ (15,4% случаев), чем у детей во время приступа ПБ (28,0% случаев) и у детей из ГС (33,3%) ($p > 0,005$). Какой-либо связи мутаций гена MEFV с нарушениями функции желчевыводящих путей нами обнаружено не было.

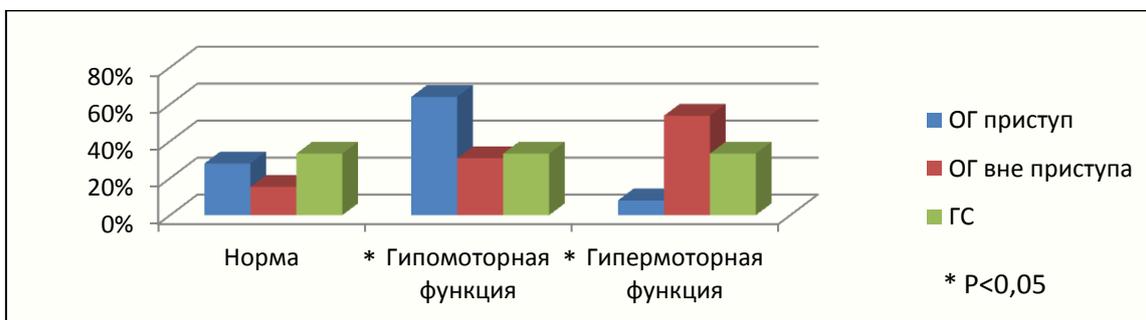


Рисунок 13 – Распределение больных в зависимости от выявленной функции ЖП

Своевременно начатое лечение больных с ПБ приводит к снижению частоты приступов и уменьшению их тяжести. По данным литературы на сегодняшний день перспективы лечения ПБ связывают с внедрением биологической терапии (Portincasa P., 2016). Результаты нашего исследования отчетливо показали вовлеченность ЖКТ в аутовоспалительный процесс при ПБ, что диктует необходимость разработки алгоритмов коррекции различных нарушений ЖКТ у данной категории больных. В дополнение к терапии колхицином, как основного препарата для профилактики приступов ПБ, в нашем исследовании у детей с ПБ, как во время приступа, так и вне приступа, апробирован и внедрен новый подход, а именно: заместительная ферментная терапия препаратом панкреатина (Креон 10000ЕД) без возрастных ограничений и коррекция моторных нарушений желчевыводящих путей препаратом гиосцина бутилбромид (Бускопан 10 мг) в таблетированной форме детям старше 6 лет.

При анализе эффективности заместительной ферментной терапии нами получены убедительные положительные результаты: более чем в 60% случаев у детей с ПБ (во время приступа и вне его) отмечалось уменьшение абдоминального болевого синдрома ($p < 0,01$), что значительно улучшало самочувствие детей, нормализация показателей копрограммы отмечена более, чем в половине случаев ($p < 0,01$).

Терапия препаратом гиосцина бутилбромида также оказалась эффективной при различных функциональных нарушениях желчевыводящих путей: у детей с ПБ как при гипомоторных, так и при гипермоторных нарушениях, более, чем половине случаев купировался или уменьшился абдоминальный болевой синдром, уменьшилась болезненность при пальпации в точке желчного пузыря ($p < 0,01$). При органических нарушениях (фиксированных перегибах желчного пузыря) уменьшение болевого абдоминального синдрома и уменьшение болезненности в точке желчного пузыря отмечалось менее, чем в 45% случаев. Снижение уровней общего билирубина и щелочной фосфатазы при гипомоторных нарушениях желчевыводящих путей отмечалось лишь в 40-50% случаев. Снижение уровней биохимических показателей при гипермоторных нарушениях отмечалось более, чем в 50% случаев (кроме показателей ЩФ). Все вышесказанное доказывает необходимость более широкого внедрения методов коррекции моторных нарушений ЖКТ и экскреторной функции ПЖ при ПБ у детей.

Таким образом, проведенная работа позволила получить новые данные о состоянии ЖКТ у детей с ПБ, выяснить особенности течения патологии ЖКТ при данном заболевании, определить функциональное состояние поджелудочной железы и печени во время приступа и вне приступа, выявить связь с мутациями гена MEFV. Также в рамках данной работы впервые проводилась коррекция нарушений экскреторной функции ПЖ и моторных нарушений желчевыводящих путей, показана ее эффективность и положительное влияние на уменьшение болевого абдоминального синдрома у детей с ПБ. Внедрение разработанного нами алгоритма коррекции функциональных нарушений ЖКТ позволило повысить эффективность терапии абдоминального болевого синдрома при ПБ у детей. Работа ставит новые задачи более подробного изучения влияния некоторых мутаций на патологические процессы, протекающие в печени и поджелудочной железе при различных вариантах течения ПБ.

Выводы

1. У детей с периодической болезнью, как во время приступа, так и вне приступа, выявлены эрозивные изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сопоставимые по частоте: в пищеводе – до 15,4% случаев, в желудке – до 5,1%, в 12-перстной кишке – до 3,7%. Частота обнаружения *Helicobacter pylori* достигает 45,6 % вне зависимости от периода болезни. Для приступа периодической болезни характерно более протяженное воспалительное поражение слизистой оболочки толстой кишки: левосторонний колит регистрировался в 23,1% случаев, эрозивные изменения слизистой оболочки толстой кишки – в 2,6%.

2. Приступный период периодической болезни характеризуется нарушением функционального состояния поджелудочной железы и проявляется выраженными изменениями копрограммы по панкреатическому типу, уменьшением прироста размеров органа, выявленных при постпрандиальном ультразвуковом исследовании, снижением активности панкреатической эластазы-1 в кале. Данные изменения прямо коррелируют с тяжестью течения периодической болезни. Ранними индикаторами нарушения функции органа можно считать снижение панкреатической эластазы-1 кала и прироста размеров поджелудочной железы при УЗИ с прандиальной пробой.
3. У детей, больных периодической болезнью, наряду с наличием фиксированных перегибов желчного пузыря (в 42,4% случаев), выявлены гипомоторные функциональные нарушения желчевыводящих путей в приступный период, сменяющиеся на гипермоторные вне приступа. Для больных вне приступа периодической болезни характерны умеренные повышения активности аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы. Длительность заболевания коррелирует с повышением активности аспартатаминотрансферазы.
4. Абдоминальный болевой синдром при периодической болезни у детей, независимо от генотипа заболевания, характеризуется сходной клинической симптоматикой и в трети случаев сочетается с рвотой и разжиженным стулом.
5. Вид мутантных аллелей гена MEFV оказывает влияние на течение и частоту патологии желудочно-кишечного тракта у больных с периодической болезнью. Для детей с гомозиготными мутациями характерны: энтеральный тип копрограммы (33,3%), эндоскопические признаки неэрозивного эзофагита (54,0%), гастрита (79%), дуоденита (75%), наличие дуодено-гастрального рефлюкса (33%).
6. Для детей с гетерозиготными мутациями гена MEFV свойственны низкие показатели панкреатической эластазы-1 в кале, более высокая активность трансаминаз, фиксированные перегибы желчного пузыря (62,5%), явления сфинктерита (18,8%).
7. При некоторых мутациях гена MEFV имеются особенности клинической картины периодической болезни. Мутация M694V/V726A ассоциирована с более частыми воспалительными изменениями в толстой кишке, чем другие компаунд-гетерозиготные мутации. Для гомозиготной мутации M694V характерны изменения копрограммы по панкреатическому типу по сравнению с другими гомозиготными мутациями. Прогностически неблагоприятными факторами в развитии функциональных нарушений ЖКТ являются наличие гетерозиготных мутаций, а также мутации M694V/V726A и M694V/M694V гена MEFV.
8. Включение в комплексную терапию у детей микросферических ферментных препаратов и селективных спазмолитиков для коррекции нарушений экзокринной функции поджелудочной железы и моторных нарушений желчевыводящих путей способствует более быстрому купированию абдоминального болевого синдрома, уменьшению количества госпитализаций и неоправданных хирургических вмешательств.

Практические рекомендации:

1. У детей с периодической болезнью, имеющими в клинической картине абдоминальный болевой синдром, вне зависимости от периода болезни, показано проведение комплексного дополнительного обследования ЖКТ, включающего биохимические анализы крови, копрограмму, эндоскопические исследования (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия), ультразвуковое исследование поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой, ультразвуковое исследование желчного пузыря с желчегонным завтраком (Хофитол) и определением объема выделенной желчи за минуту.
2. Для выявления экзокринной недостаточности ПЖ предпочтительнее использовать неинвазивный метод определения панкреатической эластазы-1 в кале, особенно у больных, имеющих высокую лабораторную активность (СОЭ, С-реактивный белок).
3. Больные с периодической болезнью и диагностированными функциональными изменениями желудочно-кишечного тракта должны находиться под систематическим наблюдением врача-гастроэнтеролога не реже 1 раза в квартал.
4. Добавление к базисной терапии ПБ микросферических ферментных и спазмолитических препаратов до нормализации клинических, лабораторных, эндоскопических и ультразвуковых показателей, курсом не менее 3 недель, приводит к уменьшению выраженности абдоминального болевого синдрома.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Дальнейшее изучение влияния новых мутаций гена MEFV на течение ПБ у детей, функциональной и органической патологии ЖКТ.
2. Проведение анализа взаимосвязи питания с течением ПБ у детей.
3. Дальнейшее совершенствование алгоритмов лечения и ведения данной категории пациентов.
4. Создание базы данных фенотипов ПБ с последующим включением ее в международный реестр.

Алгоритм диагностики и терапии функциональных нарушений ЖКТ у детей с ПБ



**Список опубликованных научных работ по теме диссертационного
исследования:**

1. Опыт применения селективных холинолитиков при периодической болензи у детей/**Крутихина С.Б.**, Горелов А.В., Ратникова М.А.// **Вопросы современной педиатрии** – 2011- Т.10- №5 – С.138-142
2. Study of Periodic disease in children under the conditions of a large megapolis/ Krutikhina S.B., Gorelov A.V., Sichinava I.V., Galstyan L.R.// The New Armenian Medical Journal. 2016, Vol. 10, №4. p. 28-33
3. Функциональные нарушения желчевыводящих путей у детей с периодической болезнью/**Крутихина С.Б.**, Борисова Е.В., Горелов А.В.// **Эффективная фармакотерапия.** – 2017, Том 41, №3 – С. 12-15.
4. Клинический случай периодической болезни у ребенка 13 лет/ Фирсова М.Е., **Крутихина С.Б.**, Яблокова Е.А., Горелов А.В. // Тезисы XI научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики: от простого к сложному» 2017г, №44, С. 1-6.

Список сокращений:

НР – Helicobacter Pylori
MEFV - Familial Mediterranean Fever
АЛТ – аланиламинотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГС – группа сравнения
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖП– желчный пузырь
ОГ – основная группа
ПБ – периодическая болезнь
ПЖ – поджелудочная железа
СО – слизистая оболочка
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГДС –эзофагогастродуоденоскопия