МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ПЕРВЫЙ МОСКОВКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИСЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА» (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Крутихина Светлана Борисовна

Состояние желудочно - кишечного тракта у детей, больных периодической болезнью

14.01.08 – педиатрия

Диссертация на соискание учѐной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Член-корр. РАН, доктор медицинских наук,
профессор Александр Васильевич Горелов

Москва 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……...12

1.1. Генетические и патофизиологические аспекты периодической болезни…..13

1.2. Клиническая картина периодиеской болезни у детей……..….....19

1.3. Амилоидоз почек и спаечная болезнь как основное осложнение периодической болезни…..25

1.4. Поражение органов желудочно-кишечного тракта у больных с периодической болезнью…….28

1.5. Периодическая болезнь в сочетании с другими иммуновоспалительными заболеваниями……...31

1.6. Новые возможности терапии у больных с периодической болезнью……..32

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ……39

2.1. Материал исследования……39

2.2. Методы исследования……...43

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ……...52

3.1 Результаты генетического исследования больных и оценка тяжести течения периодической болензи……..……..52

3.2 Особенности клинической картины у детей с ПБ при различных мутациях и различной национальности……...……...61

3.3. Оценка абдоминальных жалоб у детей с периодической болезнью….....68

3.4. Оценка эндоскопических изменений у детей с периодической болезнью...73

3.5. Оценка копрологических синдромов у детей с периодической болезнью...95

3.6. Состояние поджелудочной железы у детей с периодической болезнью....101

3.7. Коррекция нарушений функции поджелудочной железы у детей с периодической болезнью ……..117

3.8. Состояние печени и моторики желчевыводящих путей у детей с периодической болезнью……123

3.9. Коррекция функциональных нарушений желчевыводящих путей у детей с периодической болезнью……..……..…….....……136

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ…….146

ВЫВОДЫ……...…….....162

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……...…….....164

Перспективы дальнейшей разработки темы…….....165

Алгоритм диагностики и терапии функциональных нарушений у детей с периодической болезнью.....166

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..…….....167

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….……..168

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Периодическая болезнь, или семейная средиземноморская лихорадка, до недавнего времени 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., причем не только у представителей армянской, еврейской или арабской национальностей, но и среди коренного населения.

Среди клинических форм периодической болезни у детей доминируют абдоминальная форма, которая встречается в 43,1% и смешанная - 50,3% [67]. При этом около 90% из этих больных предъявляют различные жалобы со стороны ЖКТ [16]. К настоящему моменту имеются фрагментарные данные о состоянии желудочно-кишечного тракта у детей, больных периодической болезнью. В частности, отмечены изменения со стороны слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, толстого кишечника при эндоскопическом обследовании [13,14], поражение печени с увеличением ее размеров и повышением уровня трансаминаз и общего билирубина [42], при внутривенной холецистографии выявляли спазм или расширение желчного пузыря, замедленную эвакуацию контрастного вещества [2], фиксировали диффузные изменения поджелудочной железы по данным ультразвуковых методов обследования, а также изменение активности в крови амилазы [15].

Актуальность более углубленного обследования состояния ЖКТ у детей обусловлена тем, что на практике часто возникают трудности при дифференциальной диагностике абдоминальной формы ПБ и заболеваний органов

пищеварительной системы, данный контингент больных часто подвергается ненужным хирургическим вмешательствам, что, в свою очередь, приводит к учащению приступов и спайкообразованию, сопутствующие заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта утяжеляют течение болезни, ухудшают прогноз и исход ПБ.

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 заболеваемости данной патологией. 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 начальным исследованием ЖКТ у детей с ПБ в РФ можно считать диссертационную работу «Стоматологический статус детей, страдающих периодической болезнью» Н. В. Юрченко под руководством В. М. Елизаровой и А. В. Горелова. Большой вклад в изучение ПБ внесли ученые Израиля, США, Франции: H. Heller, M. Eliakim, M. Pras, H. Mamou, E. Ben-Chetrit, A. 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 (1985г) 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. (2005г) выявлена связь гепатомегалии с амилоидозом почек. Юрченко Н.В. (2014г) 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, несмотря на то, что абдоминальный болевой синдром наравне с лихорадкой является ведущим, также не разработаны алгоритмы ведения данной категории больных, не определены специалисты, которые должны наблюдать данную категорию больных.

В связи с этим, учитывая результаты предыдущих многолетних исследований, проведенных в Армении, Израиле, Франции и в РФ, разработка новых алгоритмов ведения и новых подходов в терапии детей, больных ПБ приобретает большое значение.

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-функциональное состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, оценить обсемененность Helicobacter pylori слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у детей с периодической болезнью.
2. Определить фукциональное 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 детей, 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 и течения, а также прогноз 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 студентов, ординаторов, 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.

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. Из них: 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 абдоминальной или смешанной формы, подтверждѐнного молекулярно-генетическим исследованием. Критерием исключения из исследования считали отсутствие подтвержденного молекулярно-генетическим исследованием диагноза периодическая болезнь у ребѐнка 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 (Сеченовский Университет) (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 основой группой, из которых 39 пациентов были мальчики, 22 – девочками. 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-генетические 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 в зависимости от возраста больного) (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 утсанавливался 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.

Положения, выносимые на защиту

1. Приведены новые объективные данные о частоте, клинических проявлениях эрозивных изменений слизистой оболочки и 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, уменьшению частоты приступов и хирургических вмешательств.

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 результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Апробация диссертации:

Материалы диссертации должены и обсуждены на:

1. Научно-практической конференции, посвященной памяти Н.Ф. Филатова, В.И. Молчанова, Ю.Ф. Домбровской, Л.А. Исаевой. Актуальные вопросы педиатрии, 2016г.
2. II Московском городском съезде педиатров. «Трудный диагноз в педиатрии». Преодолевая барьеры. Мультидисциплинарный подход, 2016г
3. XI научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики: от простого к сложному» 2017г

Диссертация апробирована 31 августа 2017 года на заседании кафедры детских болезеней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

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 (Сеченовский Университет), используются в лекциях и практических занятий у студентов, клинических ординаторов и аспирантов.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 4 научных работы: 1 из них в зарубежных источниках, 2 – в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 182 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

Первое сообщение о ПБ относится к 1908 году, когда был описан случай у 16-летней девушки-еврейки повторяющихся приступов лихорадки, абдоминальных болей и лейкоцитоза [3; 7; 13; 14; 40; 67]. S.Siegal в 1945 году описал 10 случаев под названием “доброкачественный пароксизмальный перитонит” (benign paroxysmal peritonitis) у лиц еврейской национальности [153]. А в 1948 году H.Reimann применил термин “периодическая болезнь” для обозначения заболевания, встречающегося преимущественно у лиц еврейской национальности и протекающего с периодически возникающими приступами абдоминальных болей, лихорадки, артропатии и крапивницы [147]. Несколько ранее, в 1938 голу Л.А.Оганесян также описал подобное заболевание у лиц армянской национальности [45]. В России большой вклад в изучение ПБ внес академик Е.М.Тареев и его школа (О.М. Виноградова и др.) [20].

Еще совсем недавно ПБ считалась редкой патологией, которая в основном встречалась у народов средиземноморского бассейна (евреи-сефарды, турки, армяне, арабы). Но в настоящее время отмечается тенденция роста заболеваемости и расширения «географии» распространенности данной болезни в связи с миграцией населения и ростом числе межэтнических браков [91; 111].

По результатам базы данных Орфанных болезней (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php) в мире этим заболеванием страдают более 100 тысяч пациентов [19; 62; 111]. Частота носительства мутантных вариантов гена колеблется от 1:5 у евреев-сафардов и турок до 1:56 у арабов [79; 98]. Последними тенденциями являются рост заболеваемости среди армянских детей [5], а также увеличение количество случаев ПБ по всей Европе (Франции,

Греции, Италии, Бельгии) из-за исторических и недавних миграций [91; 94; 111]. Фиксируется рост заболеваемости и странах Юго-Восточной Азии и Японии [111; 169]. В Российской Федерации также наблюдается рост заболеваемости и носительства генетических мутаций [31; 32; 33; 34; 36; 40; 61; 68; 71; 72]. Возможно, это связано с многонациональностью нашей страны, ростом числа межнациональных браков, миграцией населения внутри страны и улучшением качества диагностики (доступность генетических исследований). Все вышесказанное диктует необходимость исследования различных аспектов ПБ.

В настоящее время ПБ относиться к группе аутовоспалительных заболеваний. Данный термин введен в 1999 г. Д. Кастнером [121]. Это группа моногенных заболеваний, которые обусловлены мутациями в генах, участвующих в реализации иммунного ответа системы врожденного иммунитета и характеризуются отсутствием аутоантител или антигенспецифических Т-лимфоцитов. Периодическая болезнь входит в подгруппу «периодические лихорадки» и является наиболее распространенной формой заболеваний из данной подгруппы [12; 17; 22; 57; 60; 61; 71; 78; 94; 123].

С 2002 года существует проект EUROFEVER в рамках педиатрического ревматологического европейского сообщества (PReS)/PRINTO, в настоящее время доступные данные более чем по 3500 пациентам из 67 центров в 31 странах. Одним из важных результатов деятельности проекта стало создание международного регистра пациентов с аутовоспалительными заболеваниями, в том числе и по семейной средиземноморской лихорадке, основной целью которого является накопление информации о пациентах, клинических проявлениях, исходах и терапии, обеспечение доступности информации для врачей и пациентов [139].

1.1 Генетические и патофизиологические аспекты периодической болезни

Генетические исследования ПБ начали проводить Pras M. и Hevi E.N. в начале 90-их годов прошлого века [145]. Учеными было обнаружено, что ген,

ответственный за развитие ПБ, локализован на коротком плече 16 хромосомы. С целью идентификации этого гена проводилось клонирование участка размером 1 млн. пар нуклеотидов с использованием полиморфных генетических маркеров теломерного участка (ген поликистоза почек РКД -1 и ген тубулосклероза TSC) и центромеров (ген, кодирующий белок, связывающий цАМФ-ответственный ядерный элемент) 16-ой хромосомы [122].

В 1997 году двумя независимыми консорциумами – французским (French FMF Consortium) и международным (Intemational FMF Consortium) был определен ген MEFV, ответственный за развитие ПБ [7; 13; 14; 59; 63; 77; 163]. Ген MEFV расположен на хромосоме 16p13.3, состоит из десяти экзонов и кодирует белок маренострин (French FMF Consortium) или пирин (International FMF Consortium). Подавляющее большинство вариантов мутаций расположены в экзоне 10 между аминокислотами 680 и 761 [8; 9; 11; 131; 163]. На сегодняшний день, согласно базе данных Infevers (база данных мутаций при аутовоспалительных заболеваниях), общее текущее число вариантов последовательностей гена MEFV составляет более 300 [139] (Рисунок 1).

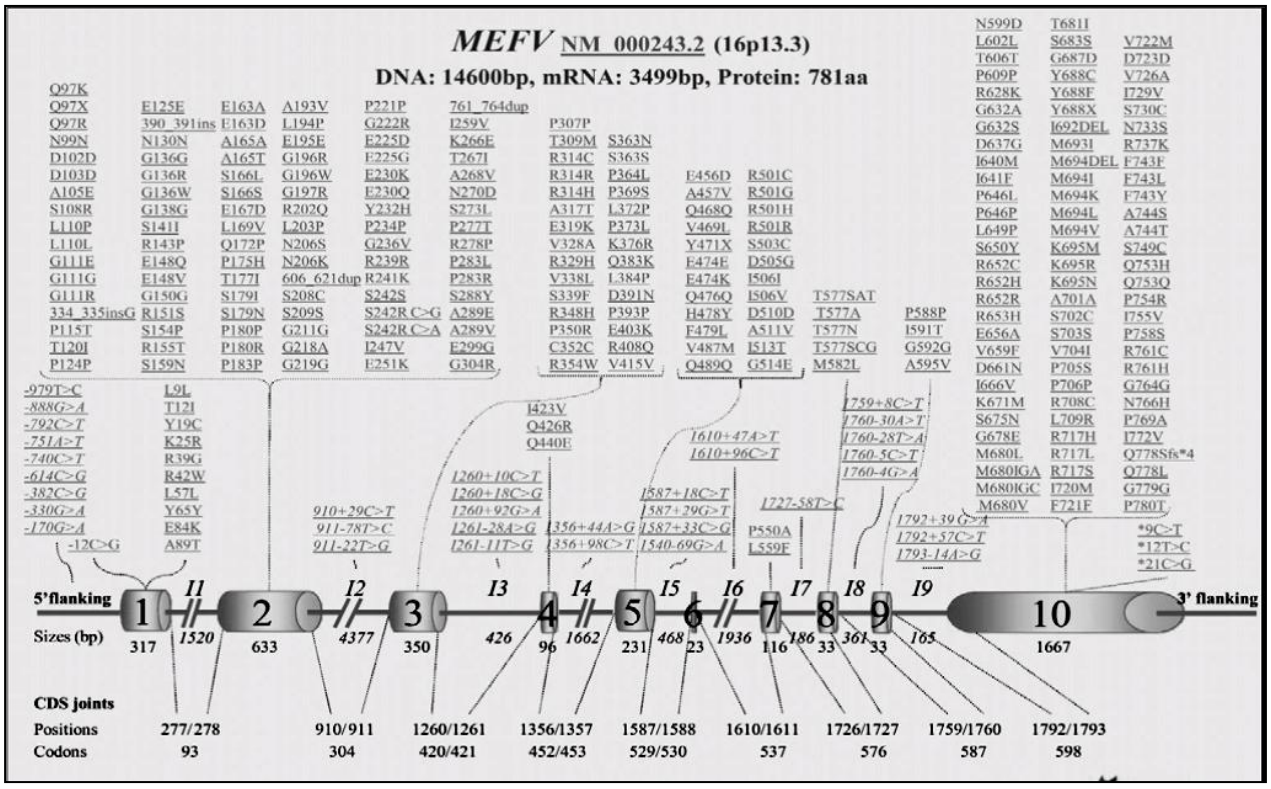


Рисунок 1 – Варианты мутаций гена MEFV [144]

Наиболее распространенными миссенс мутациями (единичные аминокислотные замены), выявленными у пациентов с периодической болезнью являются: M694V, M680I, M694I, и E726A [78; 102]. В исследовании, проведенном в Ростовской области, был выявлен спектр мутаций экзона 10 MEFV— M694V, V726A, M680I, R761H, A744S, K695R [36].

Древние (возникшие около 2000 лет назад) миссенс мутации с С-концевым участком MEFV у больных ПБ характеризуются заменой изолейцина на метионин (M680I) и наблюдаются, в основном, у армян, валина на метионин (M694V) и аланина на валин (V726A) наблюдаются у всех этнических групп. Описаны также аминокислотные дупликации/делеции, сдвиг в экзоне 2 и носенс-мутация в экзоне 10. Некоторые авторы предполагают, что гетерозиготные мутации в аминокислотной позиций 577 пирина могут иметь аутосомно-доминантный тип наследования [112; 157].

Торосян Е.Х. высказано предположение, что наследование ПБ в армянской популяции соответствует моногенной модели с квазирецессивным типом передачи (частичное проявление гетерозигот при полном проявлении гомозигот) [66]. Частота гена, ответственного за развитие ПБ, составляет 0,154, фенотипическое проявление (пенетрантность) гетерозигот происходит в 4.76% случаев, гомозигот - в 100%, причем гетерозиготами могут быть индивиды только мужского пола, чем и объясняется превалирование в 1,5-2 раза лиц мужского пола среди больных ПБ.

Торосян Е.Х. выделяет две клинико-этиопатогенетические формы заболевания [66]:

- малая, проявляющаяся у гетерозигот мужского пола и имеющая относительно благоприятное течение (поздняя манифестация, редкие приступы изолированных клинических форм, отсутствие амилоидоза);
- манифестная, проявляющаяся у гомозигот обоих полов, с тяжелым течением (ранняя манифестация, частые приступы смешанной клинической формы, тенденция к развитию амилоидоза).

У бессимптомных носителей встречаются мутации P369S, M694I, F479L и R42W в гетерозиготном и компаунд-гетерозиготном состояниях, которые ассоциированы с «мягким» фенотипом. Предполагается, что эти мутации также имеют низкую пенетрантность [36; 63]. Исследование, проведенное в армянской популяции, позволило установить зависимость пенетрантности от типа мутации гена MEFV [63; 88]. Молекулярно-генетическое исследование контрольной группы (здоровые индивиды) выявило генотипы с 3-4 комплексными аллелями с мутацией P369S, на основании чего можно предположить, что мутация P369S обладает протекторным эффектом в присутствии мутаций 10 экзона. Мутация P369S обнаруживается в здоровой популяции (4.9%), что достоверно превышает ее частоту среди больных ПБ (0.1%). Также были выявлены симптомы заболевания у больных, являющихся гетерозиготными носителями мутаций гена MEFV. Среди гетерозиготных носителей по частоте встречаемости и тяжести течения заболевания превалировали носители мутации M694V. У некоторых гетерозиготных носителей мутаций V726A, M680I, R761H и E148Q также наблюдались клинические симптомы, присущие ПБ, требующие проведения колхицинотерапии [63; 170].

Все вышесказанное показывает, что тип наследования остается не до конца ясным.

Отмечено, что у больных с ПБ наблюдается в основном снижение уровня экспрессии некоторых классов генов, вовлеченных в процессы регуляции транскрипции, апоптоза, воспаления и структурного развития мышечных клеток [3; 14; 121]. Обнаружены регуляторные гены, в норме обладающие защитной функцией процессов иммунного ответа [102].

Ген MEFV экспрессируется в основном в нейтрофилах, эозинофилах и моноцитах, дендритных клетках, синовиальных фибробластах, но не B-лимфоцитах [16; 63; 67; 95; 125]. Ген MEFV кодирует 781 аминокислоты (86kDa) белка пирина (или марефостина), который относится к семейству ядерных факторов. Данный белок является регулятором ответа на воспаление на уровне организации цитоскелета лейкоцитов (Рисунок 2).

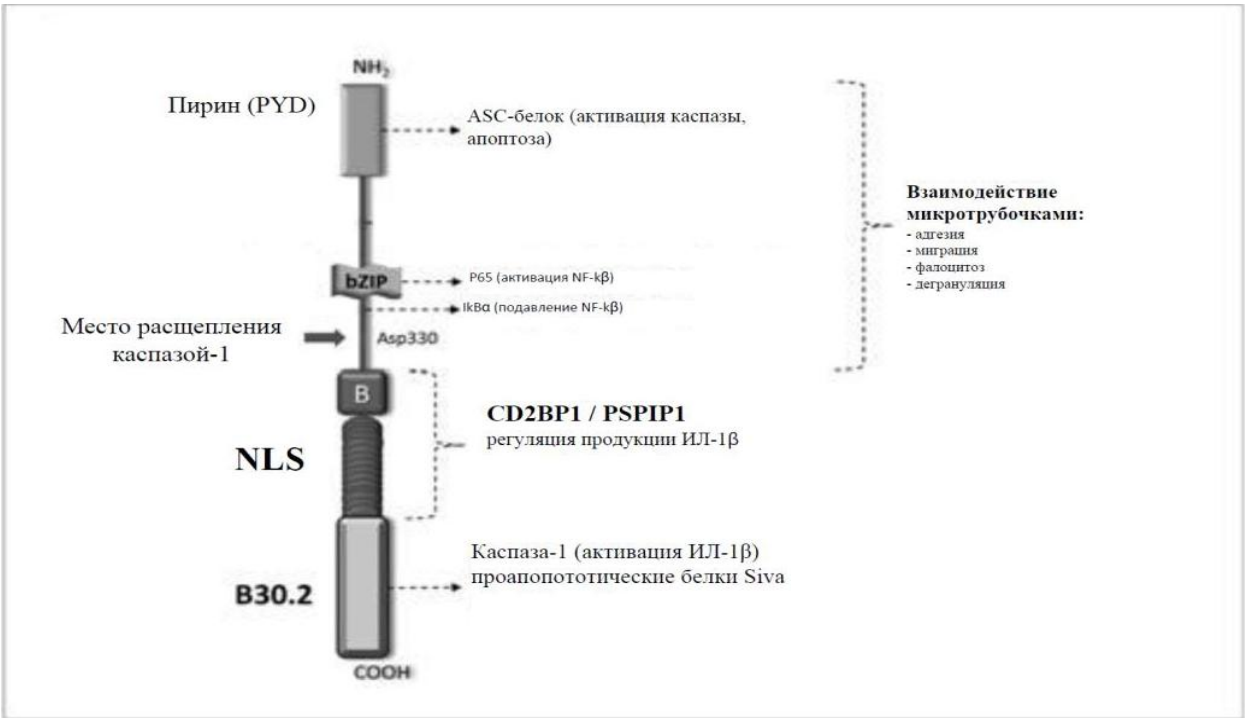


Рисунок 2 – Структура белка пирина (мареностина)

Структура пирина представлена 3 доменами и 2 мотивами: 1) N-концевой домен – PYN (1−92 нуклеотидной последовательности первичной структуры белка); 2) bZIP − базовый домен (266−280); 3) мотив − B-boxtypezinc finger (370–412); 4) предполагаемый мотив NLS (420−437), состоящий из двух перекрывающихся сигналов ядерной локализации; 5) С-концевой домен B30.2 (580–775), который можно подразделить на 2 субдомена: N-концевой Pry и С-концевой Spry [11; 13; 103; 168].

Трехмерная структура всего белка точно неизвестна, а из всех вышеперечисленных доменов в PDB (Protein Data Bank) описана структура только одного домена − B30.2 (PDB id: 2wl1). В этом домене локализованы 7 из 8 наиболее распространенных мутаций, ассоциированных с ПБ, включая M694V и M680I. В некоторых работах показано, что домен B30.2 взаимодействует с каспазой-1, ингибируя ее, что приводит к гиперпродукции интерлейкина IL-1β, что и запускает аутовоспалительный процесс [11; 102; 168]. Так исследование, проведенное в Армении, показало, что мутации в гене MEFV приводят к значимым изменениям расположения элементов вторичной структуры белка (изменение угла, поворота и расстояния между аминокислотами), понижению

стабильности третичной структуры домена, а также к определенным структурным перестройкам [11]. Моделирование молекулярной динамики взаимодействия мутированных вариантов домена B30.2 с каспазой-1 выявили незначительное понижение энергии взаимодействия в случае мутации M680I (0.21% по сравнению с нативным доменом) и сильное понижение в случае мутации M694V на 36.8% [11]. Полученные данные тесно коррелируют с тяжестью данных мутаций. Мутация M680I вызывает легкое течение ПБ, имеет слабое воздействие на стабильность третичной структуры домена B30.2 и на энергию взаимодействия с каспазой-1, а мутация M694V (фактор тяжелого течения ПБ) сильно влияет на стабильность третичной структуры домена B30.2 и на энергию взаимодействия последнего с каспазой-1.

На сегодняшний день существуют две гипотезы, объясняющие механизм развития аутовоспалительного процесса при ПБ [3; 16; 28; 52; 143; 148; 157] (Рисунок 3).

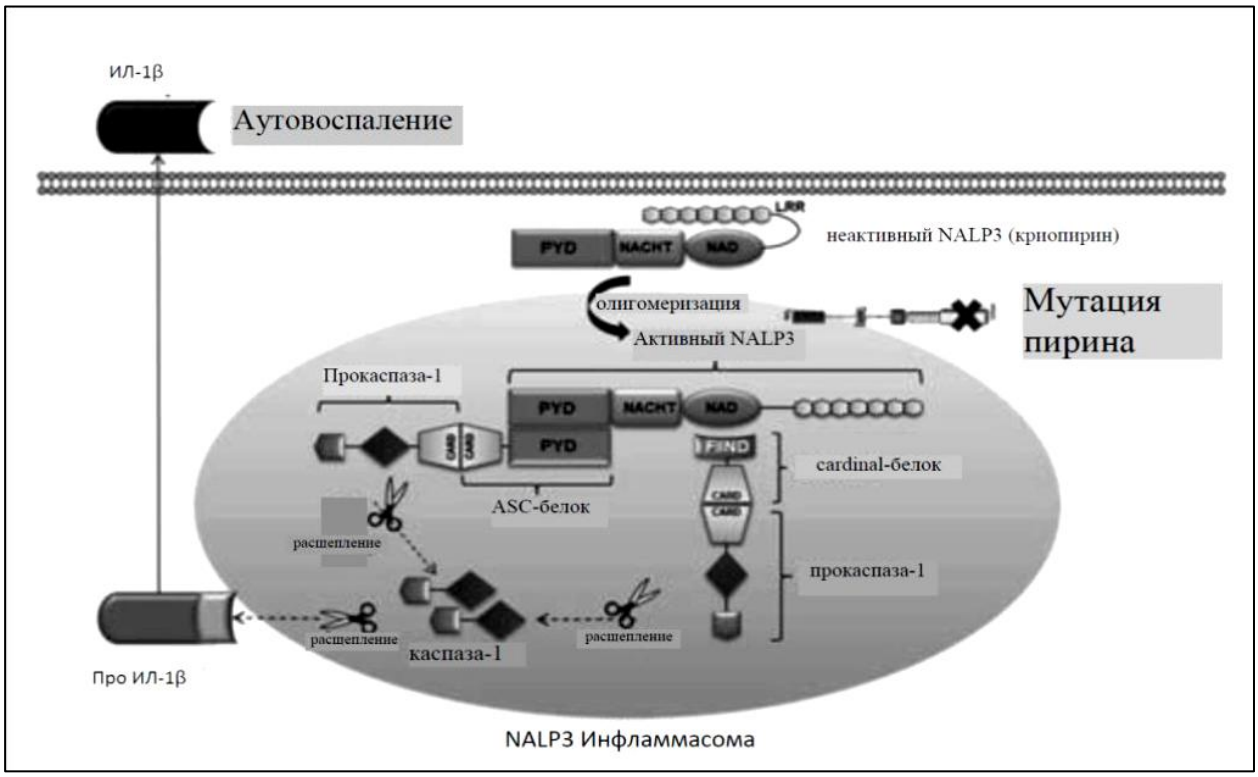


Рисунок 3 – Аутовоспалительный каскад при ПБ.

Суть «секвестрационной» гипотезы состоит в том, что мутантный пирин не способен оказывать подавляющее влияние на каспазу 1. Этот фермент необходим для превращения неактивного про-ИЛ-1β в активную форму. В результате происходит гиперпродукция ИЛ-1β, что ведет к развитию воспаления.

В гипотезе «пириновой инфламмасомы» пирин подобно криопирину способен участвовать в формировании инфламмасомы – внутриклеточного супрамолекулярного комплекса, участвующего в активизации прокаспазы-1, и через нее стимулирующий активизацию системы ИЛ-1β.

Основным звеном в развитии приступов ПБ является гиперпродукция ИЛ-1β. Во время приступов у пациентов возрастают также сывороточные уровни ИЛ-6, ФНО-α, ррФНО55 и рр ФНО75, рр ИЛ-2 [39; 41]. Более того, вне обострения у пациентов с ПБ повышаются сывороточные уровни ИФНγ, экспрессия мРНК ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8 в циркулирующих лейкоцитах, что может указывать на непрерывно текущее субклиническое воспаление [39; 49; 52; 119; 130].

Принимая во внимание периодичность воспалительного процесса при ПБ, наиболее вероятной причиной развития приступов является местная антигенная стимуляция [3; 47; 50].

1.2 Клиническая картина периодической болезни у детей

Манифестация ПБ возможна в любом возрасте, но чаще всего заболевание дебютирует до 20 лет: в 60-70 % случаев – до 10 лет; в 80-95% - у пациентов до 20 лет, в 5-10% - старше 20 лет [7; 21; 37; 84]. Описаны случаи довольно раннего возникновения заболевания - в возрасте 2–3 лет и даже с рождения. По данным Е. Х. Торосян [67], 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. По данным армянских авторов отмечается «омоложение» ПБ у

детей - увеличение доли больных с ранней манифестацией заболевания, начиная с первых месяцев жизни до 3 лет, с 1,5 до 8,5% [5; 7].

Клинически ПБ проявляется возникающими через определенные интервалы (дни — недели — месяцы) стереотипными приступами лихорадки, которым могут сопутствовать болевые синдромы, связанные с развитием неспецифического воспаления в серозных и синовиальных покровах [3; 6; 13; 84]. Частота и длительность приступов различается у больных: у некоторы больных приступы могут возникать с периодичностью один раз в 2 нед и чаще, у других — один раз в месяц, а у некоторых приступы могут отсутствовать в течение нескольких лет [67; 70]. Между приступами больной, как правило, чувствует себя вполне удовлетворительно.

Типичными клиническими признаками ПБ являются [7; 9; 14; 28; 67; 135; 171]:

- эпизоды лихорадки до 40 °С и выше продолжительностью 12–72 ч;
- асептический перитонит – острая абдоминальная боль (82–98%);
- плеврит – острая боль в грудной клетке (30%);
- артрит, как правило, моноартрит коленного сустава со значительным выпотом (75%);
- перикардит (<1%);
- рожеподобная сыпь на голенях и стопах;
- отек и болезненность мошонки у мальчиков и молодых мужчин;

Лихорадка является постоянным симптомом, наблюдающимся у 100% больных, и без него диагноз не может считаться достоверным. Лихорадка возникает внезапно, часто сопровождается ознобом, в течение нескольких часов достигает пиковых значений. Лихорадка может предшествовать появлению остальных симптомов или наблюдаться одновременно с ними. Длительность лихорадочного приступа составляет обычно 12–24 ч. Некоторые авторы описали случаи изолированного наличия приступов лихорадки при отсутствии других

симптомов, но чаще всего у данной категории пациентов другие симптомы могут присоединиться позднее [40; 67; 136].

Абдоминальная боль при ПБ характеризуется как «кинжальная» боль, возникающая в результате развития асептического перитонита, и является одним из частых симптомов ПБ. По данным литературы этот симптом у детей встречается до 90% случаев [7; 21; 84]. Обычно абдоминальный болевой синдром появляется в дебюте заболевания вместе с лихорадкой. На высоте приступа боль в животе резко выраженная, диффузная. При этом в начале приступа боли могут локализовываться в какой-либо части живота, в течение 4–6 ч распространяются по всему животу. Продолжительность абдоминального болевого синдрома составляет 2-3 суток, в отдельных случаях она может длиться около 1 часа или сохраняться до 1-2 недель. При поверхностной пальпации отмечается резкая болезненность, выявляются положительные симптомы раздражения брюшины (Щеткина–Блюмберга и др.). У пациентов с ПБ данная симптоматика нередко служит причиной неоправданных хирургических вмешательств [13; 15; 80]. Кроме абдоминального болевого синдрома, у больных с ПБ могут отмечаться другие симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта: задержка стула и газов, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, во время разгара приступа - послабление стула с обильной дефекацией или диарея [15].

Торакальная симптоматика

Интенсивная боль в грудной клетке обусловлена асептическим плевритом или, в редких случаях, перикардитом. Торакалгии изолированно встречаются в лишь 8% случаев [23], в сочетании с абдоминальным синдромом — в 30% случаев[7,13]. Боли в грудной клетке могут носить как локализованный, так и диффузный характер. Динамика болевой симптоматики при торакалгиях обычно соответствует абдоминальному болевому синдрому при ПБ, но торакалгии могут сохранятся и до 3–4 дней.

Суставной синдром

Частота поражения суставов при ПБ варьирует от 35 до 80% [7; 14]. В отличие от других проявлений ПБ поражения суставов нестереотипны и могут

носить характер как острых приступов, так и хронической артропатии. Обычно поражается один сустав, реже отмечается олигоартикулярное поражение суставов, совсем редко встреччается полиартрит. Чаще всего наблюдается поражение коленного сустава, также артрит может развиваться в голеностопных, тазобедренных и плечевых суставах. Продолжительность суставного синдрома при ПБ составляет 4–7 дней [7; 67]. Хронический деструктивный артрит встречается лишь в 5–10% случаев всех суставных поражений [38; 40]. У некоторых пациентов формируется картина, характерная для спондилита (HLA B27-негативный) с минимальными рентгенологическими изменениями [123]. Также возможно сочетание ПБ с ревматоидным артритом. Г.Г. Амарян обнаружила сочетание ПБ с ювенильным идиопатическим артритом в 4,7% случаев [3; 7].

Поражение сердечно-сосудистой системы является довольно редким проявлением (до 4% случаев) и проявляется перикардитом [7]. При проведении ЭКГ отмечается расширение интервала *PQ* и/или комплекса *QRS*, смещение вверх или вниз от изолинии интервала *S–T* в разных отведениях, двухфазный или отрицательный зубец *T* [23; 98]. Вне приступа у детей отмечается нормальные показатели ЭКГ. Также во время приступа может наблюдаться повышение систолического АД на 10–15 мм рт. ст. Поражение эндокарда при ПБ характерно для амилоидоза.

Мышечные симптомы у детей проявляются во время приступа миалгиями в 37,5% [7; 14]. Чаще вовлекаются мышцы голеней, отмечается снижение тонуса мышц, затяжные миалгии встречаются лишь у 2,7% больных, купирующихся приемом стероидов [124]. Миалгии при ПБ не сопровождаются повышением уровня КФК, АЛТ, АСТ.

Кожные симптомы характеризуются появлением рожеподобной сыпи на голенях и стопах и встречается в 30-50% случаев. Также могут наблюдаться: крапивница (28%), ангионевротический отек (13,2%), полиморфная эритема, герпетиформные и везикулезные высыпания, петехии, экхимозы [31; 67; 83]. ПБ

может сочетаться с геморрагической пурпурой Шенлейна–Геноха в 1,5% случаев [3].

Поражение нервной системы проявляется во время приступов головной болью (64,4%), светобоязнью (44,9%), слезотечением (34,7%), нарушениями сна (22%), шумом в голове и ушах (93%). У детей поражение нервной системы проявляется в виде выраженной неврастении (5,4%) и психастении (1,8%), признаками синдрома вегетативной дистонии [43; 99; 162].

Поражение мочеполовой системы

При отсутствии амилоидоза почек в конце приступа ПБ часто наблюдается полиурия. У пациентов мужского пола отмечается орхит в 3–3,6% пациентов [13; 44]. Может отмечаться транзиторная микрогематурия и протеинурия в приступный период, но развитие стойкой протеинурии ≥0,5 г/сутки указывает на развитие амилоидоза почек [10; 20; 37; 53; 87].

Изменения лабораторных показателей: во время приступа у пациентов отмечается повышение таких острофазовах показателей, как СОЭ, сывороточные концентрации СРБ, сывороточного амилоида А (SAA), гаптоглобина [47; 51; 140; 158]. Также характерен лейкоцитоз с нейтрофилезом. Важно отметить, что у 2/3 больных наблюдается умеренное повышение острофазовых показателей и вне приступов ПБ [86].

Критерии постановки диагноза

Зарубежными авторами разработаны несколько видов диагностических критериев. Для диагностики ПБ у взрослых пациентов используются классические и широко используемые критерии Тель Хашомера [22; 155], иразработанные позднее - критерии Ливни [22; 126]. Но эти критерии адаптированы для популяций с высокой частотой ПБ (таблица 1 и таблица 2). Диагноз ПБ подтверждается при наличии 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых. При наличии 1 большого и 1 малого критерия диагноз ПБ вероятен.

Таблица 1

Критерии Тель-Хашомера

Критерии клиники Тель-Хашомер (Тель-Авив)
Большие критерии
1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки с полисерозитом
2. АА — амилоидоз при отсутствии других причин
3. Эффект от колхицина
Малые критерии
1. Рецидивирующие лихорадки
2. Рожеподобные высыпания
3. Наличие FMF у родственников 1-й линии родства
Определенный диагноз: 2 больших критерия
или 1 большой и 2 малых
Вероятный диагноз: 1 большой и 1 малый критерий

Таблица 2

Критерии Ливни

Критерии Ливни
Большие критерии
Типичные приступы (1–4):
— Перитонит
— Плеврит или перикардит
— Моноартрит
— Изолированная лихорадка
— Редуцированные абдоминальные приступы
Малые критерии
Редуцированные приступы (1–2):
— Боли в грудной клетке
— Артралгии/артрит
— Боли в нижних конечностях
— Хороший ответ на колхицин

В последнее десятилетие произошло повышение уровня информированности об аутовоспалительных заболеваниях, что существенно повысило диагностику данной группы заболеваний. По этой причине крайне важно было разработать диагностические критерии исходя из того факта, что заболевание в большинстве случаев дебютирует в детском возрасте. Новые критерии для диагностики ПБ у детей были предложены турецким учеными

(Yalcinkaya F., Ozen et al) (таблица 3) [169]. Для вероятного диагноза ПБ необходимы как минимум 2 критерия.

Таблица 3

Педиатрические критерии диагностики ПБ

Критерии	Трактовка
Лихорадка	Аксиллярная, t > 38,0°C, продолжительность 6–72 ч, ≥3 эпизодов
Боли в животе	продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 эпизодов
Боли в грудной клетке	продолжительность 6–72 ч, ≥3 эпизодов
Артрит	продолжительность 6–72 ч, ≥3 эпизодов, олигоартрит
Наследственность по ПБ	

В своем исследовании Demirkaya E. и соавторы (2016) [106] сравнили все доступные на сегодняшний день критерии для диагностики ПБ. Было обнаружено, что ни этническая принадлежность, ни место жительства не повлияли на точность критериев Yalcinkaya и критериев Livneh. Критерии Тель-Хашомера показали более низкую чувствительность у пациентов с ПБ, которые были из стран Европы, что, возможно, свидетельствовало о менее тяжелом течении болезни с низкой частотой тяжелых серозитов по сравнению с пациентами, живущими в Восточно - Средиземноморском регионе. Педиатрические критерии Yalcinkaya показали высокую чувствительность, но низкая специфичность, что ограничивает их применение в тех странах, где ПБ встречается редко (Италия, Испания, Греция), а другие аутовоспалительные заболевания наблюдается чаще [106].

1.3 Амилоидоз почек и спаечная болезнь как основные осложнения периодической болезни

Типичным и основным поражением почек при ПБ является развитие амилоидоза, и в доколхициновую эру это приводило к гибели таких больных[77].

Амилоидоз (от лат. amylum — крахмал) включает группу заболеваний, характеризующихся внеклеточным отложением амилоидных фибрилл, и приводит недостаточности органа.

Структура амилоида представляет жесткие неветвящиеся фибриллы, обладающие складчатой β-кросс-конформацией, обладают свойством двойного лучепреломления в поляризованном свете при окраске Конго-красным. Поэтому окраска щелочным Конго-красным является наиболее распространенным и доступным методом выявления амилоида [27]. Фибриллярный компонент амилоида представлен сывороточным острофазовым белком SAA, синтезирующимся нейтрофилами, фибробластами и гепатоцитами [20]. Плазменный компонент образуют комплексные соединения хондроитинсульфатов тканей, фибрина и иммунных комплексов. Функцию амилоидобластов выполняют макрофаги-моноциты, плазматические клетки, фибробласты, ретикулоциты и эндотелиальные клетки, поэтому наибольшее накопление амилоида при ПБ отмечается в почках, печени и селезенке [27,58].

Амилоидоз при ПБ болезни развивается по различным данным у 10–40% больных, с большей частотой у североафриканских евреев (до 75%) и турок (до 60%) [53, 87]. Как факторы риска развития амилоидоза почек при ПБ имеют значение сочетание некоторых гомозиготных генотипов гена MEFV (M694V/M694V) и SAA1 [6,7]. У некоторых пациентов, несмотря на частые приступы, амилоидоз не развивается, что, возможно, связано с особенностями строения белка-предшественника у данной категории больных и генетической способности макрофагов синтезировать амилоид [53].

Е.М. Тареев и соавт. (1970) в ходе гисто-морфологического и электронно-микроскопического исследования биоптатов почек у пациентов с ПБ установили, что до развития амилоидоза часто выявляется картина мембранозного поражения капилляров клубочков, сходная с морфологическими изменениями при диффузных гломерулонефритах. У большинства таких больных в последующем формировался амилоидоз почек, в связи с этим авторы выделяли эту фазу как предамилоидную [20]. Также на высокую частоту гломерулонефрита при ПБ

указывают и другие авторы: H. Reimann и соавт. (1963) [147], R. Said и соавт. (1992) [151], F. Yalchinskaya и соавт. (1997) [170].

Для течения амилоидоза почек характерно 4 стадии от незначительных морфологиеских изменений печеной паренхимы с транзиторными изменениями в моче до развития хронической поченой недостаточности с массивной протеинурией, развитием гипотензии и ДВС-синдрома [20; 35; 37; 86; 113; 127].

Ранняя диагностика амилоидоза почек очень важна для предотвращения развития ХПН. Наиболее доступным методом является изучение материалов биопсии с окрашиванием Конго-красным. Помимо этого для диагностики можно использовать специфические антитела к АА-фибриллам. Наиболее достоверной является биопсия почки, частота выявления АА-амилоидоза достигает 90–100% [35; 60]. Наиболее информативной среди непочечных биопсий является биопсия прямой кишки, при которой вероятность выявления амилоида составляет 50–70% [24; 72].

Спаечная болезнь является вторым по частоте тяжелым осложнением ПБ, которая развиватеся в результате повторных эпизодов асептического перитонита и оперативных вмешательств. В 3% случаев у больных с ПБ перитонеальные спаечные поражения осложнялись развитием механической тонкокишечной непроходимости, требующей экстренного хирургического вмешательства [6,7]. В турецких исследованиях выявлен высокий риск как спонтанного, так и постоперативного развития спаечной кишечной непроходимости у больных ПБ по сравнению со здоровой популяцией [79]. Первыми клиническими симптомами спаечной болезни у больных с ПБ могут являться повторные эпизоды афебрильных абдоминальных болей с задержкой отхождения газов и стула, выраженным вздутием живота. По данным армянских авторов у детей с ПБ развитие спаечной кишечной непрохдимиости осложняло течение у 3.2% пациентов, в 1/3 случаев совпадая с манифестацией болезни [6].

1.4 Поражение органов желудочно-кишечного тракта у больных с периодической болезнью

У многих больных с ПБ отмечается вовлечение в патологический процесс органов желудочно-кишечного тракта и полости рта.

Юрченко Н.В. в исследовании ротовой полости у детей в приступном периоде ПБ обнаружила особую морфологическую структуру парадонта – волокнистую субстанцию, волокна которой охватывали островки клеток эпителия. Эта субстанция, предположительно, может является базовой основой трансформации физиологических тканей внутренних органов в амилоид [73,74]. Также отмечено снижение концентрации кальция в органической субстанции ротовой жидкости в стадии обострения болезни (9,1%) по сравнению с его содержанием в ремиссии заболевания (14,7 %)[75]. Это показывает, что в приступном периоде отмечается выраженное снижение минерализующей активности кальция и неспособности перехода органической составляющей ротовой жидкости в инертный органо-минеральный агрегат, в то время как в стадии ремиссии заболевания органо-минерализующая активность сохраняется[76].

Характерны во время приступа ПБ такие жалобы, как задержка стула и газов, тошнота, отсутствие аппетита, рвота, а в конце приступа - обильная дефекация или диарея с постепенным снижением интенсивности болей и всех признаков воспаления брюшины и полным их исчезновением через 3-6 дней от начала приступа [13].

В исследовании, проведенном В. М. Арутюняном и А.Г.Еганяном [13], у взрослых пациентов с ПБ вне приступа, было обнаружено, что 142 из 225 больных (63%) предъявляли различные жалобы со стороны ЖКТ. Чаще всего, помимо жалоб на боли в животе, отмечались жалобы на рвоту (31%), чувство неполного опорожнения кишечника (24,5%), метеоризм (16,6%), анальный зуд и жжение (15,1%), изжогу и отрыжку (12%). При физикальном обследовании больных отмечено: болезненность при пальпации нисходящей и сигмовидной кишки (у

19,1%), обложенность языка (18,2%), спазмированность петель кишечника (14,7%), вздутие животе (14,1%), болезненность при пальпации в эпигастральной области (12,9%). При проведении эндоскопических исследований (эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия) вне приступа было выявлено: гипертонус толстого кишечника (60,2%), геморрагические и эрозивные изменения СО как желудка и 12-перстной кишки, так и толстой кишки (40,6% и 44,7% соответственно), признаки неатрофического гастрита и дуоденита (30,7%), атрофия СО толстой кишки (30,7%), левосторонний колит (19,6%). Также авторы отметили, что у больных с ПБ очень часто обнаруживается дисбактериоз кишечника первой и второй степени: у 47% был выявлен дисбактериоз кишечника первой степени, у 4,5% -второй степени [48, 69]. Авторами сделан вывод, что воспалительные, атрофические и эрозивные поражения желудочно-кишечного тракта при периодической болезни часто бывают обусловлены эндогенными причинами и факторами, связанными с основным заболеванием, среди которых важное место занимают изменения в иммунной системе и нарушения микроциркуляции. Поражение со стороны пищеварительного тракта могут рассматриваться как гастроэнтерологические проявления ПБ.

Caffan D. et al. (2000) отметили частое сочетание воспалительных заболеваний кишечника с периодической болезнью, сопровождающиеся тяжелым течением, особенно у евреев-сефардов [13].

В исследовании R. Gershoni-Baruch в 2002г показано, что 11 из 36 пациентов с ПБ (30,5%) отмечали рвоту или диарею. При эндоскопии верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта были выявлены воспалительные изменения, множественные афтозные образования и язвы слизистой оболочки желудка. Авторы пришли к выводу, что симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта могла быть связана с приступами у этих пациентов [112].

При поражении ЖКТ амилоидозом возможно как бессимптомное течение, так и течение с разнообразными неспецифическими клиническими проявлениями. В некоторых исследованиях [24] показано, что такие симптомы, как снижение аппетита, чувство тяжести в эпигастральной области после еды, метеоризм,

диарея встречаются у больных периодической болезнью при амилоидозе чаще, чем у больных без амилоидоза. При развитии хронической почечной недостаточности в клинической картине поражения ЖКТ основными становятся симптомы уремического гастроэнтероколита с частыми желудочно-кишечными кровотечениями. Диарея у больных с ПБ и амилоидозом может быть обусловлена секреторной недостаточностью желудка и поджелудочной железы, развитием дисбактериоза и энтероколита [72]. Также возможно при ПБ отложение амилоида в поджелудочной железе, что подтверждают морфологические исследования при аутопсии: амилоид обнаруживался в сосудах поджелудочной железы у 50% умерших с ПБ в уремической стадии амилоидоза почек [13, 82].

В литературе отсутствуют данные, описывающие зависимость поражения ЖКТ от выявленных мутаций у пациентов с ПБ. Данный аспект указывает на необходимость более углубленного изучения состояния ЖКТ при ПБ, т.к. абдоминальная симптоматика, наравне с лихорадкой, является ведущей при этой патологии. На практике часто возникают трудности при дифференциальной диагностике абдоминальной формы периодической болезни и заболеваний органов пищеварительной системы, в частности, данный контингент больных часто подвергается ненужным хирургическим вмешательствам, что в свою очередь приводит к учащению приступов и спайкообразованию.

Все вышесказанное демонстрирует вовлеченность желудочно-кишечного тракта в аутовоспалительный процесс, также наличие приступов создает условия для развития более серьезных заболеваний ЖКТ (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, в некоторых случаях и поражений кишечника), печени и поджелудочной железы. Вместе с тем следует констатировать наличие лишь фрагметированных сведений о состоянии ЖКТ при ПБ у детей, что диктует необходимость восполнения недостатка знаний по этому поводу.

1.5 Периодическая болезнь в сочетании с другими иммуновоспалительными заболеваниями

Мутации гена MEFV, возможно, могут быть дополнительным модифицирующим генетическим фактором при некоторых иммуновоспалительных заболеваниях, в частности, язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК), ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), ренальных васкулитах [93].

По данным зарубежных авторов, у больных с ПБ в этнически значимых популяциях достоверно чаще, по сравнению со здоровыми, встречается сочетание ВЗК (воспалительных заболеваний кишечника) с ПБ. Например, частота болезни Крона (БК), ассоциированной с ПБ, среди евреев-сефардов составляет около 0,5% по сравнению с 0.1% у здоровых лиц [81]. При таком сочетании ПБ имеет тяжелое течение с большей частотой приступов и развитием амилоидоза, а болезнь Крона характеризуется более поздним началом. Также есть данные о связи некоторых мутаций гена MEFV и течением язвенного колита (ЯК) и болезни Крона. Так, мутации M694V у больных ЯК были ассоциированы с выраженным суставным синдромом (в 19% случаев), а мутации E148Q у больных с БК - с перианальными поражениями (в 6.7% случаев) [93]. В этнически значимых по ПБ популяциях рекомендуется генетическая диагностика мутаций MEFV при воспалительных заболеваниях кишечника, особенно при раннем начале ЯК у детей (в течение первых 3 лет жизни) и торпидном течении болезни [7].

У больных ПБ кроме амилоидоза почек встречаются поражения почек по типу васкулитов. К ним относятся различные гломерулопатии (IgA, IgM-нефропатии, фокальный или диффузный пролиферативный гломерулонефрит, мембранопролиферативный гломерулонефрит, быстропрогрессирующий гломерулонефрит). Ренальные васкулиты почек наблюдались у 1.2% детей с ПБ в Армении [7].

1.6 Новые возможности терапии больных с периодической болезнью

Основная цель лечения пациентов с ПБ заключается в достижении полного контроля над приступами и минимизации субклинического воспаления во внеприступный период. Недавние исследования на основе проекта Eurofever [139] и Кохрановский систематический обзор подтвердили, что колхицин является препаратом выбора при ПБ, у пациентов с недостаточной эффективностью колхицина могут быть эффективны антгагонисты ИЛ-1 [160].

Колхицин — алкалоид, получаемый из растения Безвременника Осеннего (*Colchicum autumnale*) (рисунок 4).

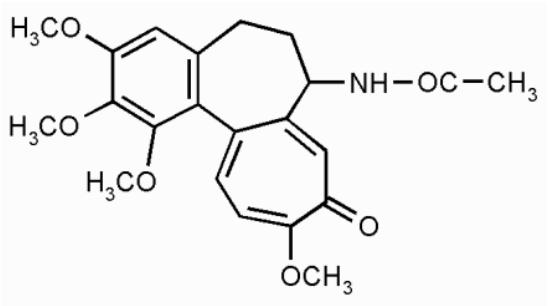


Рисунок 4 – Химическая структура колхицина

Колхицин состоит из трех гексамерных колец (A, B и C), блокирует полимеризацию внутриклеточного β-тубулина, формируя колхицин-тубулинный комплекс с помощью взаимодействия A и C колец и C домена β-субъединицы тубулина [1, 88, 103].

Колхицин-опосредованное блокирование тубулина препятствует миграции и дегрануляции лейкоцитов. В частности, колхицин подавляет синтез ФНОα макрофагами, таких хемотаксических факторов, как лейкотриен B4 и провоспалительных факторов - простагландина E2, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и тромбоксана A2. Также снижается высвобождение гистамина из тучных клеток [6, 8, 146], фосфорилирование тирозина и продукция супероксидного аниона [149].

Адгезия нейтрофилов в эндотелии уменьшается из-за торможения P-, E- и L-селектина, что приводит к снижению миграции нейтрофилов к месту воспаления при использовании низких доз колхицина, угнетению фагоцитоза и

высвобождения лизосомальных ферментов при высоких дозах колхицина [101; 107]. Колхицин также препятствует внутриклеточной сборке инфламмасом комплекса NALP3 в нейтрофилах и моноцитах и ингибирует активацию интерлейкина-1β [143]. Все вышеперечисленные свойства колхицина объясняют его противовоспалительный эффект при ПБ. (Рисунок 5)

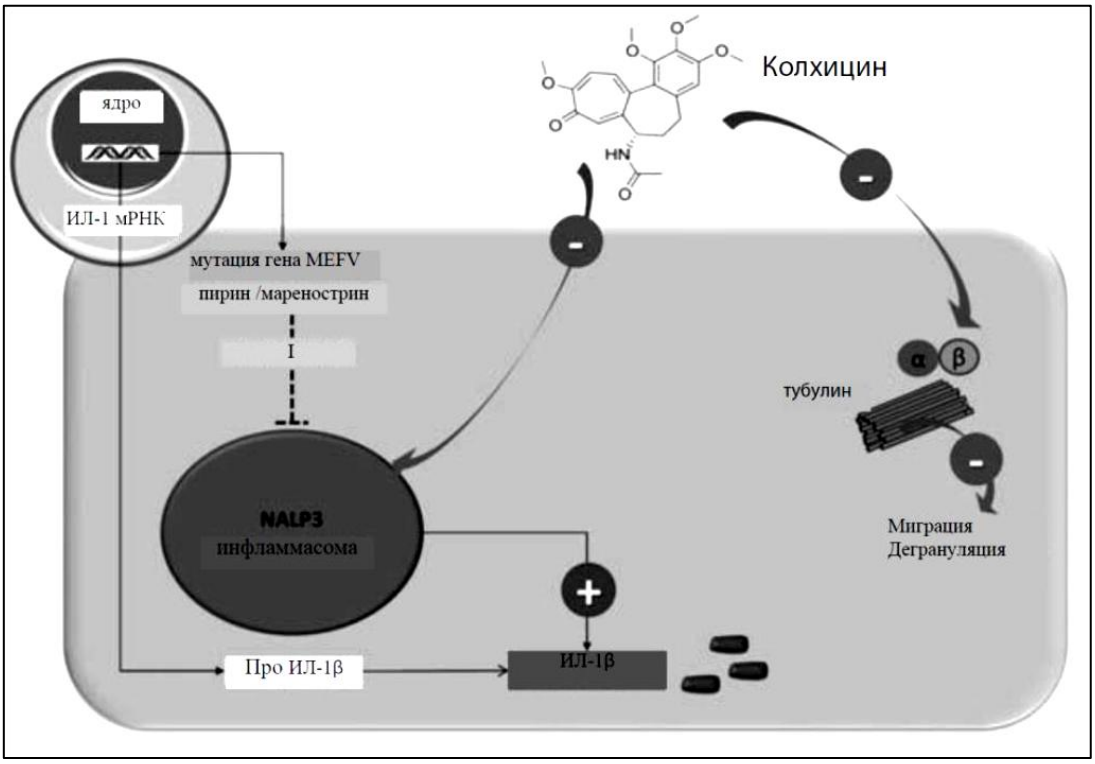


Рисунок 5 – Механизм действия колхицина при ПБ

Максимальный уровень колхицина в сыворотке крови достигается в течение 1—3 ч независимо от способа введения (перорально или парентерально). Плазменная концентрация колхицина быстро снижается, но экскреция его продолжается несколько дней, что объясняется длительным временем циркуляции в связаном состоянии. Около 20% всей дозы колхицина экскретируется почками, следы обнаруживаются в моче в течение 7 дней [1]. Колхицин подвергается метаболизму в печени при участии системы цитохрома С-450, поэтому препараты, которые связываются с этим белком, могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику колхицина [173]. Полная элиминация колхицина у больных с нормальной функцией печени и почек происходит через 9

ч после перорального приема. Колхицин проникает через плацентарный барьер и обнаруживается в грудном молоке.

Первое сообщение о положительном действии колхицина у больных с ПБ опубликован 1972 году Голдфингером С. в английском медицинском журнале. Колхицин назначался в пероральной форме в дозе 0.6-1.8 мг в сутки первым пяти пациентам с ПБ [115]. Последующие исследования подтвердили эффективность колхицина у пациентов с ПБ: Гольдштейн и соавт. в 1974 году использовали колхицин в дозе 1,8 мг/сут в течение 3 месяцев у 10 пациентов с ПБ [116], Dinarello и соавт. в 1974 году назначали 0.6-1.8 мг/сутки в течение 11 месяцев у 11 пациентов [107], Земер и соавт. в 1974 г. [173] использовали 1,0 мг/день в течение 2 месяцев у 22 пациентов. Профилактическое применение колхицина было ассоциировано со снижением частоты и интенсивности приступов. В других исследованиях доза колхицина колебалась в диапазоне от 1,0 до 3,0 мг/сутки в течение 15 лет, и был отмечен полный или частичный эффект, доза определялась тяжестью, продолжительностью и частотой приступов, при этом до 87% пациентов с ПБ ответили на терапию [89].

Также известно положительное влияние колхицина на почки. Колхицин снижает частоту приступов ПБ и препятствует образованию и отложению волокон амилоида [58; 86]. При уже развившемся амилоидозе почек терапия колхицином уменьшает протеинурию при нефротическом синдроме, если повреждение гломерул обратимо [127]. Прием колхицина также может предотвратить рецидивы поражения почек после их трансплантации[128].

В настоящее время общепризнано, что терапия колхицином должна быть пожизненной с коррекцией дозы в зависимости от клинических проявлений и возраста больного. Многие исследования подтверждают, что терапия колхицином является безопасной и эффективной при длительном применении [120; 138]. Лечение колхицином следует начинать как можно раньше после постановки диагноза. В педиатрической практике используемые дозы составляют 0,02-0,03 мкг/кг в один или несколько приемов, максимальная доза не должна превышать 2 мг/сут. Гомозиготность по мутации M694V среди пациентов с симптомами ПБ

ассоциирована с более тяжелым течением, с частым развитием амилоидоза и, по мнению некоторых экспертов, является показанием для начала терапии более высокими дозами колхицина [50; 112].

Колхицин обладает хорошим профилем безопасности, но побочные эффекты при приеме колхицина часто отмечаются со стороны желудочно-кишечного тракта. Терапевтические пероральные дозы колхицина могут вызывать боли в животе, усиление перистальтики, диарею и рвоту, которые могут быть временными при начале приема колхицина или являться дозазависимыми. Также может отмечаться колхицин-ассоциированная лактозная непереносимость и связанная с ней диарея [138, 159], которая может быть нивелирована с помощью диетических ограничений (временное уменьшение молочных продуктов в рационе питания), разделением дозы на несколько приемов, снижением дозы, противодиарейными и спазмолитическими средствами. Более редкими (менее 1%), но не менее опасными побочными эффектами являются алопеция, супрессия костного мозга (транзиторная лейкопения), дерматит, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, поражение печени, реакции гиперчувствительности, повышение уровня креатинфосфокиназы, миалгии, миастении, олигоспермии, пурпура, рабдомиолиз [161]. Стоит отметить, что колхицин не выводиться при диализе или обменном переливании крови [116; 149].

Колхицин может использоваться парентерально в виде еженедельных внутривенных инъекций у больных с ПБ в тяжелом состоянии, но при этом способе введения существенно повышается риск токсичности [150].

При снижении клубочковой фильтрации доза колхицина доза должна быть снижена: на 25-35% от обычной дозы при снижении клубочковой фильтрации до 20-60 мл/мин/м^2 и на 50% от обычной дозы при снижении клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин/м^2 [161]. Колхицин подлежит отмене у пациентов с тяжелой дисфункцией гепатобилиарной системы.

По данным литературы около 30-40% больных с ПБ отвечают на терапию колхицином лишь частично [90], у 5-10% больных отмечается неэффективность

терапии колхицином [135], и у 5-10% существует непереносимость колхицина, в основном из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [110]. Эти цифры могут варьироваться в зависимости от вариантов мутации гена MEFV, различий в популяциях и влияния окружающей среды на проявление моногенных заболеваний [137]. Механизмы, объясняющие неэффективность колхицина, включают нерегулярный прием колхицина больными с ПБ, снижение абсорбции в желудочно-кишечном тракте или снижение интралейкоцитарной концентрации, что, вероятно, связано с генетическим дефектом, не связанным с ПБ [164].

В исследовании, проведенном в Армении и включившем 146 детей в возрасте до 16 лет, отмечено, что дети младшей возрастной группы (до 4,5 лет) женского пола, являющиеся гомозиготами и компаунд-гетерозиготами, нуждаются в более высоких суточных дозах колхицина в сравнении с простыми гетерозиготами той же возрастной группы. Также авторами отмечено использование более низких доз колхицина при патологии ЖКТ, особенно при эрозивных процессах, и при патологии ЖКТ у лиц женского пола [51; 52]. Данный аспект, возможно, связан с развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

На сегодняшний день происходит поиск альтернативных терапевтических методов для больных с ПБ, не ответивших на терапию колхицином. Такой альтернативой могут стать биологические агенты, в частности ингибиторы фактора некроза опухоли α (этанерцепт, инфликсимаб), ингибиторы ИЛ-1β (этанерцептом, канакинумаб) или блокаторы ИЛ-1 (рилонацепт), и антитела к рецепторам ИЛ-6 (тоцилизумаб) [102; 161]. Но использование такой терапии при ПБ не является «золотым» стандартом, так как на данный момент проведены лишь немногочисленные неконтролируемые исследования и биологические препараты назначаются в основном при неэффективности колхицина. Так в недавнем исследовании отмечено, что у 3 из 14 детей с ПБ при неэффективной терапии колхицином, после начала терапии этанерцептом пришлось перейти на анти-ИЛ-1 биологические препараты из-за развития побочных эффектов и/или

лишь частичного ответа на данную терапию [85; 90]. Несколько исследований продемонстрировали, что у больных с неэффективной терапией колхицином, может отмечаться положительный эффект при терапии ингибиторами ИЛ-1: 8 больных (гомозиготная мутация M694V у 6 больных, гетерозиготная мутация M694V у 1 больного, без обнаруженных мутаций - у 1 пациента) [85], 20 [96] и 14 [85] пациентов с ПБ в других исследованиях получали терапию анакинрой или канакинумабом с положительным эффектом. В одной из последних публикаций показано, что пациенты с ПБ при неэффективной терапии колхицином, должны рассматриваться как кандидаты для лечения короткодействующими анти-ИЛ-1 биологическими агентами (этанерцептом), с последующей терапией препаратами, имеющими длительный период полувыведения (канакинумаб) [59; 117; 159].

Изучаются также возможности применения таких препаратов, как препараты интерферона-α и талидоммид. Несколько исследований показали определенную эффективность ИФН-α, который предотвращал большинство приступов ПБ у 7 пациентов при неэффективности колхицина в разовой дозе от 3 до 10 млн МЕ при подкожном введении или ослаблял интенсивность и длительность приступов (10 больных получали 3млн МЕ в начале приступа) [165; 166]. Однако в контролируемом исследовании какой-либо значимый эффект ИФН у больных с ПБ (34 пациента, получавших ИФН 5млн МЕ или плацебо) не был установлен. Интерферон оказался эффективным лишь в подавлении острого воспаления ПБ, только если вводился на ранней стадии приступа [167].

Талидомид является иммуномодулятором, но его внутриклеточная активность плохо изучена, возможно, он ингибирует ангиогенез, участвует в регуляции адгезии молекулы Е-селектина и молекул клеточной адгезии сосудов (VCAM), влияет на функцию Т-клеток [134]. В последних исследованиях была показана некоторая эффективность приема талидомида перорально в дозе 100 мг ежедневно у единичных пациентов с ПБ при стойкой лихорадке [152].

Во время развития приступа нередко возникает необходимость в симптоматической терапии, так как колхицин неэффективен при купировании уже начавшегося приступа ПБ. Кроме того, колхицин менее эффективен при

артрите или миалгиях и облегчение этих симптомов может потребовать дополнительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикостероидов. При лечении колхицин-ассоциированной диареи может использоваться лоперамид [146].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что периодической болезни, как у взрослых, так и у детей, посвящено достаточное число публикаций, но вопросы состояния желудочно-кишечного тракта у детей до сих пор изучены фрагметарно. Данные, полученные у взрослых пациентов с ПБ, свидетельствует о том, что ПБ в достаточной степени влияет на состояние ЖКТ, также свое влияние на ЖКТ оказывает и терапия колхицином. Оперативные вмешательста на брюшной полости, которым часто подвергаются больные с ПБ до постановки диагноза, лишь усугубляют течение болевого абдоминального синдрома даже в отсутствии приступов ПБ. В связи с этим, целью нашего исследования было изучение состояния органов пищеварения у детей с ПБ, как в приступный, так и во внеприступный периоды, разработка новых алгоритмов терапии болевого абдоминального синдрома.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа выполнялась в течение 2008-2017 гг. на кафедре детских болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (заведующая кафедрой - проф. Н.А. Геппе).

Дети находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении (зав. отделением к.м.н. М.А. Ратникова, с 2011г – к.м.н. Е.В. Борисова) Университетской Детской Клинической Больницы ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (директор - проф. Н.А. Геппе).

2.1 Материал исследования

Под нашим наблюдением находилось 127 пациентов: 79 мальчиков (62%) и 48 девочек (38%) в возрасте от 4 до 18 лет, больных ПБ и с функциональной и органической патологией ЖКТ.

Критерии включения в исследование. В исследование были включены дети в возрасте от 4 до 18 лет с абдоминальной или смешанной формой периодической болезни различной степени тяжести в приступный или внеприступный периоды. Группу сравнения составили больные с функциональной и органической патологией желудочно-кишечного тракта: хроническими гастритами, ассоциированными с HP-инфекцией и без HP-инфекции, эзофагитами, рефлюкс-эзофагитами, дуоденитами, хроническими колитами различной локализации, функциональными нарушениями желчевыводящих путей, реактивными изменениями поджелудочной железы.

В исследование *не включались* дети с генетически неподтвержденной ПБ, с органической патологией ЖКТ (с эрозивными и язвенными дефектами СО пищевода, желудка и 12-пестной кишки, язвенным колитом, болезнью Крона, заболеваниями печени, острым и хроническим панкреатитом).

Обследованные дети составили 2 клинические группы. 66 детей с генетически подтвержденной ПБ составили основную группу. В группу сравнения включены 61 ребенок с эзофагитом, рефлюкс-эзофагитом, хроническим гастритом в сочетании с HP-инфекцией или без нее, хроническим дуоденитом, хроническим колитом, функциональными нарушениями желчевыводящих путей, реактивными изменениями поджелудочной железы.

Клинические особенности состояния ЖКТ у детей с ПБ (дети основной группы) исследовали в сравнении с особенностями течения органической и функциональной патологии ЖКТ (дети группы сравнения). Диагноз, форма, течение и период заболевания (приступный и внеприступный) устанавливались на основании характерных жалоб, данных анамнеза и физикального, лабораторного, генетического, ультразвукогового, эндоскопического и морфологического исследования (окраска на амилоид).

Согласно классификации, предложенной Ереванским государственным медицинским университетом, по основным клиническим проявлениям выделяют следующие варианты периодической болезни [3]: абдоминальный, торакальный, суставной, лихорадочный, смешанный.

В наше исследование были включены дети с ПБ, имеющие абдоминальный, либо смешанный вариант течения заболевания (абдоминальный + другие варианты).

Степень тяжести течения ПБ оценивалась по системе критериев Tel-Hashomer (таблица 2.1) [126].

Умеренная степень тяжести диагностируется при сумме баллов от 2 до 5, среднетяжелая – при сумме баллов от 6 до 10, тяжелая степень – при сумме баллов более 10.

При оценке степени тяжести ПБ у обследованных нами детей отмечено, что у 21 ребенка (31,8%) отмечалась умеренная степень тяжести ПБ, у 41 ребенка (62,1%) наблюдалось средне-тяжелое течение болезни, 4 ребенка (6,1%) были с тяжелым течением болезни.

Таблица 2.1

Критерии степени тяжести ПБ (по системе Tel-Hashomer)

Критерии степени тяжести ПБ		Баллы
Возраст манифестации болезни:	< 5 лет	3
	5-10 лет	2
	>10 лет	1
Частота приступов (в месяц):	>2 приступов/мес	3
	1-2 приступа/мес	2
	<1 приступа/мес	1
Доза колхицина:	Без эффекта	4
	2 мг/сут	3
	1,5 мг/сут	2
	1 мг/сут	1
Артриты:	Затяжные	3
	Острые	2
Рожеподобная эритема (если есть)		2
АА-амилоидоз (если есть)		3

Таблица 2.2

Распределение обследованных детей по полу и возрасту

Возрастные группы	Основная группа (ОГ)		Группа сравнения (ГС)	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
1-я возрастная группа (4-6 лет)	7	7	9	2
2-я возрастная группа (7-11 лет)	13	12	16	12
3-я возрастная группа (12-18 лет)	20	7	14	8
Всего	40	26	39	22
Итого	66		61	

Среди обследованных 66 детей с ПБ (основная группа) в возрасте от 4 до 18 лет, было 40 (61%) мальчиков и 26 (39%) девочек. Распределение детей по возрастным группам было следующее: 4-6 лет – 14 больных (21,2%), 7-11 лет – 25 (37,9%) больных, 12-18 лет – 27 (40,9%) больных (таблица 2.2). Средний возраст больных составил 10,2±1,0 лет. Средний возраст манифестации болезни был 2,9±0,6 лет. Диагноз «Периодической болезни» детям устанавливался в возрасте 6,04±0,8 лет.

Группу сравнения составил 61 ребенок, сопоставимый по полу и возрасту с основой группой, из которых 39 пациентов были мальчики (63,9%), 22 – девочки (36,1%). Средний возраст больных составил 10,4±1,2 лет. Дети группы сравнения наблюдались в гастроэнтерологическом отделении УДКБ с диагнозами: рефлюкс-эзофагит, эзофагит, хронический гастрит, в ассоциации с НР и без, хронический дуоденит, хронический колит, функциональными нарушениями желчевыводящих путей, реактивными изменениями поджелудочной железы.

Дети основной группы были разделены на подгруппы в зависимости от вида выявленных мутаций (гомозиготы, компаунд-гетерозиготы, гетерозиготы) (таблица 2.3).

Таблица 2.3

Распределение детей основной группы по подгруппам в зависимости от выявленных мутаций с учетом пола и возраста

Подгруппы	Гомозиготы	Компаунд-гетерозиготы	Гетерозиготы
4-6 лет Девочки	3	3	1
Мальчики	2	0	5
7-11 лет Девочки	5	5	2
Мальчики	3	5	5
12-18 лет Девочки	3	1	1
Мальчики	8	12	2
Итого	24 (11 девочек + 13 мальчиков)	26 (9 девочек + 17 мальчиков)	16 (4 девочки + 12 мальчиков)

Основываясь на данных таблицы 2.3 видно, что наиболее часто встречались компаунд-гетерозиготы – 26 больных (39,3%). Практически равной оказалась и подгруппа с гомозиготными вариантами мутаций – 24 ребенка (36,7%). Самой малочисленной подгруппой была подгруппа с гетерозиготными мутациями – 16 больных (24,2%). При этом распределение по полу в подгруппе гомозигот было практически равным: 56,5% - мальчики и 43,5% девочки. В остальных же

подгруппах отмечается явное превалирование больных ПБ мужского пола: в подгруппе компаунд-гетерозигот 65,4% составили мальчики, 34,6% девочки. В подгруппе гетерозигот 70,5% - мальчики и 29,4% девочки.

2.2 Методы исследования

Для изучения состояния ЖКТ в нашем исследовании применялись следующие методы:

1. Клинико-анамнестический и семейный анализ.
2. Молекулярно-генетический анализ мутаций гена MEFV.
3. Общий и биохимический анализ крови (включая уровни АСТ, АЛТ, ЩФ, уровни общего билирубина, амилазы).
4. Определение амилазы мочи.
5. Копрологическое исследование.
6. Определение панкреатической эластазы -1 в кале.
7. Эндоскопические методы (эзофагогастродуоденоскопия, ректороманоскопия, колоноскопия).
8. Уреазный экспресс-тест «Хелпил-тест» для определения наличия H.pylori.
9. Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ЖКТ на амилоид (для больных с ПБ); морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ЖКТ (для всех больных).
10. Ультразвуковое исследование поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой.
11. Ультразвуковое исследование желчного пузыря с желчегонным завтраком (хофитол).

Клинико-анамнестический анализ проводили у всех детей, страдающих ПБ. Детально оценивали анамнез жизни и заболевания, наследственный анамнез с акцентом на наличие близкородственных браков, национальности, наличие в семье патологии ЖКТ.

На основе **молекулярно-генетического анализа мутаций гена MEFV** подтверждался диагноз ПБ. Скрининг мутаций гена MEFV включает методы

ПЦР-амплификации, молекулярной гибридизации и детекции мутаций методами гель-электрофореза. Данный анализ проводился на базе «Медико-генетического научного центра» г. Москвы.

Общий анализ крови и копрологическое исследование проводились на базе педиатрической клинико-диагностической лаборатории, биохимический анализ крови и определение амилазы мочи проводились в межклинической лаборатории (зав.отд.- Г.В. Тугаринова) ФГБОУ ПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Росздрава (Сеченовский Университет).

Для анализа переваривающей функции ЖКТ нами проводилось копрологическое исследование с проведением макро- и микроскопической оценки непереваренных пищевых субстратов. Оценку результатов и определение копрологических синдромов осуществляли в соответствии с рекомендациями Плетнева Н.Г. [53] и Денисова М.Ю. [24] (таблица 2.4).

Таблица 2.4

Копрологические синдромы и симптомы в детском возрасте (по М.Ю. Денисову)

Копрологический синдром	Лабораторные показатели в копрограмме
Гастритический	Неизмененные мышечные волокна, соединительная ткань, внутриклеточный крахмал, перевариемая клетчатка
Панкреатический	Нейтральный жир, неизмененные мышечные волокна, внутри- и внеклеточный крахмал, перевариемая клетчатка, йодофильная флора
Энтеральный	Измененные мышечные волокна, мыла, внеклеточный крахмал
Илеоцекальный	Перевариемая клетчатка, внутри- и внеклеточный крахмал, йодофильная флора
Колидистальный	Внутриклеточный крахмал, перевариемая клетчатка, слизь, лейкоциты

Мы допускали, что при нормальных значениях копрограммы должны отсутствовать или обнаруживаться в минимальных количествах (1+) мышечные волокна, крахмал, продукты расщепления жиров, перевариемая клетчатка,

йодофильная флора, возможно присутствие лейкоцитов 1-2 в поле зрения. Обнаружение перечисленных субстратов в больших количествах расценивалось нами как отклонение от нормы или копрологические синдромы.

Для диагностики функциональных нарушений (ФН) ЖКТ в нашем исследовании использовали клинико-анамнестические критерии (метеоризм, абдоминальная боль или дискомфорт, диарея, утомляемость, слабость, потеря веса и прочее). Функциональные нарушения ЖКТ диагностировали согласно общепризнанным Римским критериям IV пересмотра, Рим 2016 [18].

Определение панкреатической эластазы-1 в кале с помощью иммуноферментного анализа (ScheBo Biotech) проводилось в лаборатории «Литех». Выбор данного фермента обусловлен тем, что пакреатическая эластаза-1 благодаря своей высокой биологической стабильности, не изменяет своей структуры при пассаже через желудочно-кишечный тракт. Поэтому её концентрация в каловых массах достоверно отражает состояние экзокринной функции поджелудочной железы. Результаты определения панкреатической эластазы-1 в кале очень точно коррелируют с результатами инвазивных тестов (секретин-панреозиминовый и секретин-церулиновый тесты) [44]. Определение панкреатической эластазы- 1 имеет следующие преимущества: позволяет количественно измерить степень нарушения экзокринной функции поджелудочной железы; процедура теста позволяет не отменять ферментативную терапию, одного образца кала достаточно для постановки диагноза (нет необходимости собирать суточный кал); высокая стабильность позволяет не ограничивать время хранения образцов.

Методика определения панкреатической эластазы-1. На дно пластикового планшета для иммуноферментного анализа наносят слой моноклональных антител, которые распознают исключительно человеческую панкреатическую эластазу-1. Эластаза-1 из исследуемых образцов присоединяется к антителам и оказывается иммобилизованной на планшете. Вторые, биотинилированные моноклональные антитела, присоединяются к другому участку молекулы эластазы-1 во время следующей инкубации. К биотиновому участку, в свою

очередь, присоединяется метка с красителем. Степень интенсивности окраски, которую определяют спектрофотометрически, указывает на количество эластазы-1 в образцах. Материалом исследования является кал пациента, который может храниться в пределах 3-х дней при температуре от 4 до 8 Cº или в пределах до года при -20 Cº. Полученные результаты оценивались по нормативам: норма-более 200 мкг/г каловых масс; 100-200 мкг/г кала – умеренно-лёгкая степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы; менее 100 мкг/г кала – тяжёлая степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Эхографическое исследование органов брюшной полости, ультразвуковое исследование поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой и исследование функции желчного пузыря с желчегонным завтраком (хофитол) проводили сотрудники кабинета ультразвуковой диагностики (зав. отд. – к.м.н. О.Г. Ширинская) УДКБ ФГАОУ ПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Росздрава (Сеченовский Университет).

С целью изучения функционального состояния поджелудочной железы (ПЖ) у всех детей проводилось **ультразвуковое исследование поджелудоной железы с прандиальной нагрузкой.** Метод разработан Г.В. Римарчук и С.И. Поляковой для определения реакции ПЖ на прием пищи (патент РФ №2163464 от 27.02.2001 г.) [63]. Как известно, «рабочая гиперемия» возникает после еды, характеризуется увеличением размеров ПЖ вследствие увеличения кровенаполнения под действием гастроинтестинальных гормонов. Установлено, что прирост размеров ПЖ в постпрандиальный период у здоровых детей составляет 20–36% [54]. Метод заключается в том, что ультразвуковое исследование с измерением поперечных размеров головки, тела и хвоста ПЖ проводят дважды - натощак и через 1,5-3 часа после приема пробного завтрака. По приросту суммы этих размеров после физиологического завтрака к первоначальным диагностируют хронический панкреатит, если размеры железы уменьшились или увеличились не более чем на 5%, реактивный панкреатит - если увеличение размеров железы находится в пределах 6-15%, а при увеличении

размеров поджелудочной железы более чем на 16% реакцию расценивают как соответствующую норме.

Функциональные нарушения желчного пузыря и желчевыводящих путей включают симптомокомплекс, который развивается в результате мотоно-тонической дисфункции ЖП, желчных протоков и сфинктеров без выявления какой-либо органической патологии. Симптомы могут включать эпизоды абдоминальных болей с преимущественной локализацией в правом верхнем квадранте, продолжительностью более 30 мин и частыми рецидивами. В Римских критериях IV пересмотра выделяется гиперкинетическая форма с коликообразными болями в правом подреберье с различной иррадиацией, после погрешностей в диете, стрессов. Гипокинетическая форма характеризуется тупыми болями в правом подреберье, сопровождающиеся тошнотой, вздутием живота и запорами, при пальпации часто обнаруживается болезненность в точке желчного пузыря [18].

С целью изучения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря всем детям проводилось **УЗИ желчного пузыря с желчегонным завтраком**, в качестве которого использовался препарат «Хофитол» (сухой водный экстракт свежих листьев артишока полевого) в дозе 3 мл или 5 мл в зависимости от возраста обследуемого (Пыков М. И., Иззатдуст Ф. Н. Патент РФ № 2293521 от 2007г.). Суть исследования состоит в том, что сначала проводят ультразвуковое исследование желчного пузыря, при отсутствии фиксированных изгибов и деформаций желчного пузыря пациент принимает желчегонный завтрак (Хофитол) и УЗ исследование проводят в постоянном режиме вплоть до начала сокращения. При этом через каждую минуту проводят измерения органа, вычисляют объем, фиксируют максимальный объем и момент его максимального увеличения. С момента начала сокращения желчного пузыря измерения проводят через каждые 8-10 минут, фиксируют его минимальный объем и момент максимального сокращения. Далее определяют объем выделенной желчи от момента максимального увеличения до момента максимального сокращения

желчного пузыря по разнице между его максимальным и минимальным объемами, затем определяют объемный расход выделенной желчи.

Минутный объемный расход желчи рассчитывается по формуле:

$Q= V/t : \alpha$

где Q - объемный расход в $см^3$ /мин; V - объем выделенной желчи в $см^3$;

t - время выделения желчи от момента максимального увеличения до момента максимального сокращения желчного пузыря в минуту;

α - поправочный коэффициент в единицах измерения принятого желчегонного завтрака;

Объем желчного пузыря вычисляется по формуле:

$V= 0,523xLxd^2$

где L - длина желчного пузыря; d – ширина желчного пузыря.

Оценка результатов сокращения желчного пузыря при использовании хофитола в качестве желчегонного завтрака проводиться по значениям объемного расхода выделенной желчи и времени выделения желчи. Нормальную функцию желчного пузыря диагностируют при значениях объемного расхода желчи от 0,13 до 0,24 мл/мин; при значениях объемного расхода выделенной желчи менее 0,13 мл/мин диагностируют гипомотрную дискинезию желчного пузыря; при значении объемного расхода выделенной желчи более 0,24 мл/мин гипермоторную дискинезию желчного пузыря [55].

Ректороманоскопия или колоноскопия с забором биопсийного материала из прямой кишки (для определения амилоида) проведена всем пациентам основной группы. Детям из группы сравнения ректороманоскопию или колоноскопию проводили с забором биопсийного материала по показаниям, определение амилоида в СО прямой кишки не проводили. Также проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с забором биопсийного материала из антрального отдела желудка для определения наличия HP-инфекции. Все эндоскопические исследования проводили сотрудники отделения эндоскопии и

анестезиологии УДКБ ФГАОУ ПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава (зав. отд. А.А. Шавров).

Объем проведенных исследований в основной группе и группе сравнения отображен в таблице 2.5.

Таблица 2.5.

Объем проведенных исследований

Исследования	**Количество**
Физикальное обследование, сбор анамнеза	127
Клинический анализ крови	127
Биохимический анализ крови	127
Определение амилазы мочи	127
Генетическое исследование экзона 2,5,10	66
Определение панкреатической эластазы-1 в кале	127
Копрологическое исследование	127
Эзофагогастродуоденоскопия+ «Хелпил-тест»	127
Ректороманоскопия или колоноскопия с биопсией СО на амилоид (для больных основной группы)	66
Морфологическое исследование биоптатов прямой кишки с окраской Конго красным	66
Ультразвуковое исследование брюшной полости	127
Пострапрандиальная сонография поджелудочной железы	127
Ультразвуковое исследование желчного пузыря с желчегонным завтраком	80
Ректороманоскопия или колоноскопия (группа сравнения)	32

После проведения комплексного обследования ЖКТ в зависимости от полученных результатов, полученных при проведении УЗИ ПЖ с прандиальной нагрузкой и УЗИ моторной функции желчного пузыря с Хофитолом, больные были распределены в подгруппы для оценки эффективности заместительной ферментной терапии и спазмолитической терапии. Заместительную ферментную терапию препаратом панкреатина (Креон 10000ЕД) получили 43 ребенка (29 детей с периодической болезнью и 14 детей из ГС). В течение 1 месяца терапию препаратом панкреатина получали 7 детей, 2-недельный курс терапии получили 36 детей. Эффективность терапии мы оценивали в конце госпитализации по таким показателям как: уменьшение или исчезновение болевого абдоминального

синдрома, наличие или отсутствие изменений в копрограмме, контрольное УЗИ для оценки размеров поджелудочной железы.

Терапию селективными спазмолитиками препаратом гиосцина бутибромида (Бускопан 10мг) в таблетированной форме в течение 2 недель получил 91 больной старше 6-летнего возраста (49 детей с ПБ и 42 ребенка из ГС). В зависимости от выявленных моторных нарушений больные были распределены в следующие подгруппы: больные с гипомоторными нарушениями желчевыводящих путей (33 ребенка), больные с гипермоторными нарушениями (24 ребенка), больные с фиксированными перегибами желчного пузыря (34 ребенка). Оценку эффективности терапии мы проводили по уменьшению абдоминального болевого синдрома, уменьшению болезненности в точке желчного пузыря, по снижению цифр общего билирубина и щелочной фосфатазы.

Статистическая обработка данных.

Статистический анализ результатов, полученных в ходе исследования, производили с использованием пакета прикладных программ MS Excel 2007 «Пакет анализа» MS Excel (2007) и STATISTICA 13.0. Производили анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения с помощью критерия W (Шапиро-Уилка). Если переменная признавалась нормально распределенной, такие количественные и порядковые показатели представлялись как среднее значение ± стандартное отклонение (M±m). При распределении переменной, отличном от нормального, данные представлялись в виде: медиана (нижний квартиль; верхний квартиль). Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в процентах) от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе.

Сравнение двух независимых групп проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, двух зависимых групп (значения показателей до и после лечения) с помощью теста Мак Немара. Для анализа качественных данных использовали непараметрический критерий χ-квадрат, точный критерий Фишера.

Для оценки степени взаимосвязи признаков вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена, при этом сила корреляции оценивалась в зависимости от значения коэффициента r: $|r| \leq 0{,}25$ – слабая корреляция, $0{,}25 < |r| < 0{,}75$ – умеренная корреляция, $|r| \geq 0{,}75$ – сильная корреляция.

Отличие групп признаков признавалось статистически значимым при уровне значимости $p < 0{,}05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты генетического исследования больных и оценка тяжести течения периодической болезни

Всем больным детям основной группы было проведено генетическое обследование для определения мутации гена MEFV. На основании клинической картины и выявленных мутаций гена MEFV 66 детей с ПБ были включены в наше исследование.

В результате анализа гена MEFV нами были выявлены 15 различных вариантов мутаций гена MEFV (рисунок 3.1 и рисунок 3.2).

Рисунок 3.1 – Распределение больных с ПБ по типу мутантных аллелей

24 ребенка (36,7%) имели гомозиготные мутации: M694V – 18 детей, из них 9 - мальчики, 9 - девочки. Мутации V726A наблюдалась у 3 мальчиков и 1 девочки, M680I - у одной девочки, R761H- у одного мальчика.

У 26 детей (39,4%) обнаружены компаунд-гетерозиготные мутации гена MEFV: M694V/V726A –у 16 детей, из них 12 - мальчики, 4 - девочки; M694V/R761H- у 3 девочек, M694V/M680I –у 2 мальчиков; M680I/V726A –у 1

девочки и 1 мальчика; F479L/E148Q – у 1 девочки; M694V/E148Q – у 1 мальчика; M680I/R761H – у 1 мальчика.

Рисунок 3.2 – Распределение больных с ПБ с учетом пола и варианта мутации

У 16 детей (24,2%) обнаружены гетерозиготные мутации гена MEFV: у 11 детей – M694V, из них 5 - девочки, 6-мальчики; у 3 мальчиков обнаружена мутация V726A, у 1 мальчика – L695A, у 1 мальчика – R761H.

У 19 детей (28,8%) имелись семейные случаи ПБ в близком родстве (у братьев и сестер), из них 10 были девочками (52,6%) и 9 - мальчиками (47,4%). Спект обнаруженных мутаций гена MEFV представлен на рисунке 3.3.

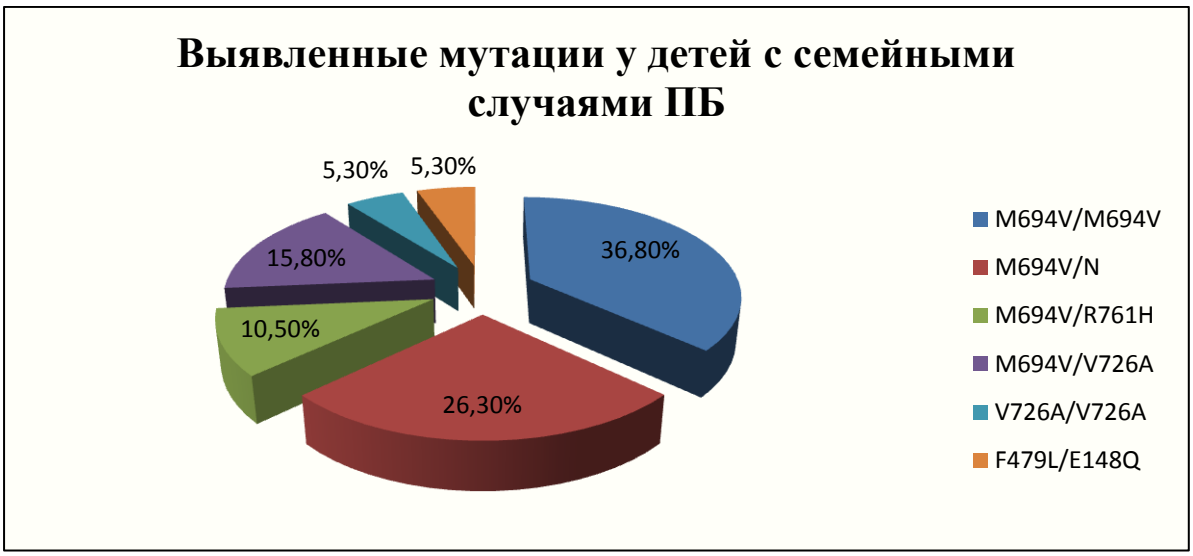


Рисунок 3.3 – Выявленные мутации у детей с семейными случаями ПБ

У 7 детей (36,8%) встречалась мутация M694V/M694V, у 5 детей (26,3%) выявлена мутация M694V/N, у 3 детей (15,8%) – мутация M694V/V726A, у 2 детей (10,5%) – M694V/R761H, у 1 ребенка (5,3%) была мутация V726A/V726A, и еще у 1 ребенка обнаружена редкая мутация F479L/E148Q.

У всех детей основной группы оценены возраст манифестации заболевания и частота приступов. Средний возраст манифестации ПБ составил 2,89± 0,59 лет. Среди девочек средний возраст начала заболевания был 2,56±0,39 лет, у мальчиков средний возраст начала заболевания составил 3,2±0,43 лет. Достоверных различий в возрасте начала заболевания между мальчиками и девочками обнаружено не было (p (критерий Манна - Уитни) = 0,364).

При оценке возраста начала заболевания (рисунок 3.4) нами было выявлено, что на 1- году жизни манифестация заболевания отмечена у 24 пациентов (36%), на 2-м году – у 13 пациентов (20%), на 3-м году – у 12 пациентов (18%), на 4-м году – у 3 больных (4%), в 5-6 лет манифестация заболевания отмечалась у 7 больных (11%), в 7-8-летнем возрасте – у 5 больных (8%), у детей старше 10 лет заболевания манифестировало только у 2-х больных (3%).

Рисунок 3.4 – Распределение больных по возрасту начала заболевания

Также была проанализирована связь возраста манифестации заболевания и выявленной мутации (рисунок 3.5).

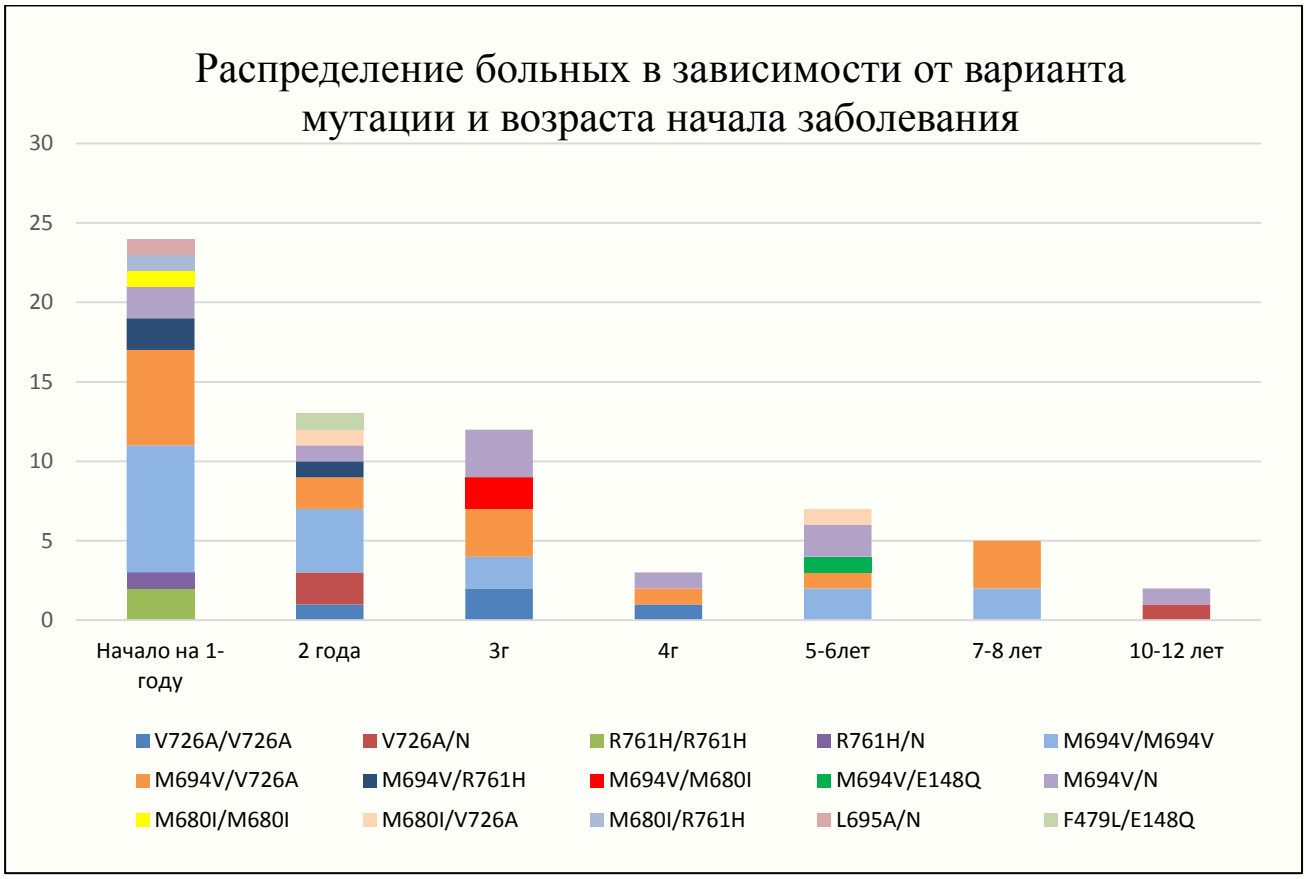


Рисунок 3.5 – Распределение больных в зависимости от возраста начала заболевания и варианта мутации

В результате было выявлено, что у детей на 1-м году заболевание манифестировало с мутациями в гене MEFV: M694V/M694V – у 8 детей, M694V/V726A – у 6 детей, M694V/N – у 2 детей, M694V/R761H – 2 детей, по 1 ребенку имели мутации M680I/M680I, M680I/R761H, R761H/N и L695A/N. На 2-м году заболевание проявлялось при наличии таких мутаций как: M694V/M694V – у 4 детей, M694V/V726A – у 2 детей, V726A/N – у 2 детей, 5 детей имели мутации V726A/V726A, M694V/R761H, M694V/N, M680I/V726A и F479L/E148Q соответственно в каждом случае. На 3-м году манифестации заболевания встречались такие мутации у больных: M694V/V726A – у 3 пациентов, M694V/N

– у 3 пациентов, V726A/V726A – у 2 пациентов, M694V/M694V – у 2 пациентов, M694V/M680I – у 2 пациентов.

При начале заболевания на 4-м году у больных определялись такие мутации: V726A/V726A – 1 больной, M694V/V726A - 1 больной,– 1 больной. Далее дети были объедены в возрастные группы в связи с более редкими случаями манифестации ПБ. А именно, в 5-6-летнем возрасте начала болезни отмечены такие мутации: M694V/M694V – у 2 больных, M694V/N – у 2 больных, M694V/V726A – у 1 больного, M694V/E148Q – 1 больной, M680I/V726A – 1 больной. В 7-8-летнем возрасте заболевание дебютировало у больных с мутациями: M694V/V726A – у 3 больных, M694V/M694V- больных. У 2-х мальчиков в возрасте 10 и 12 лет заболевание дебютировало при наличии мутаций M694V/N и V726A/N соответственно.

Периодическая болезнь наблюдается в основном у народов средиземноморского бассейна, но в последние годы отмешается расширение географии распространения данного заболевания. Мы проанализировали частоту ПБ у детей различных национальностей (рисунок 3.6).

Рисунок 3.6 – Частота ПБ у детей различных национальностей

На рисунке 3.6 видно, что большинство детей были армянской национальности (42 ребенка, 63,6%), 8 детей (12,1%) были азербайджанцами, 7

детей (10,6%) – уроженцами Дагестана, 4 ребенка (6,1%) – русскими, 3 ребенка (4,5%) были чеченцами, 1 ребенок (1,5%) был кабардинцем, 1 ребенок (1,5%) был грузинской национальности.

При развитии приступов ПБ одним из проявлений заболевания является развитие асептического перитонита, по этой причине больные с ПБ часто подвергаются неоправданным хирургическим вмешательствам. Из анамнеза заболевания детей ОГ нами было выявлено, что 13 пациентов (20%) имели оперативные вмешательства на брюшной полости, из них 7 мальчиков и 6 девочек. 2 мальчика были неоднократно оперированы по поводу кишечной непроходимости и инвагинации кишечника. Причины оперативных вмешательств отображены на рисунке 3.7.

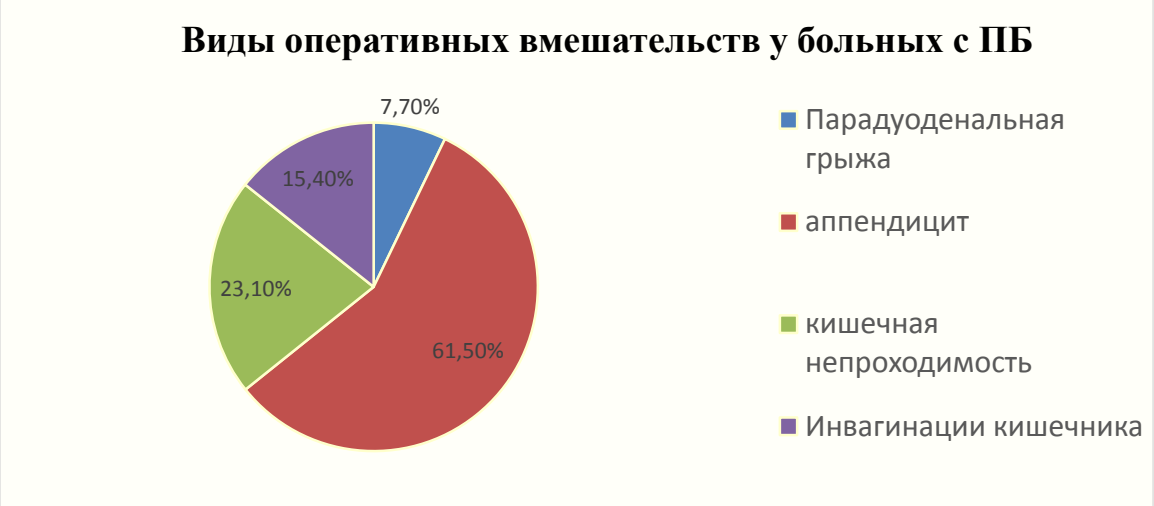


Рисунок 3.7 – Причины оперативных вмешательств у больных с ПБ

Вышесказанное подчеркивает важность как можно более быстрой постановки диагноза «Периодической болезни» и начала колхицинотерапии. Нами было проанализировано время от манифестации заболевания до постановки диагноза и начала терапии. Среднее время задержки в постановке диагноза составило 3,16±0,73 лет.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Ф.С. 7 лет, впервые госпитализирован в УДКБ с жалобами: на эпизоды болей в животе, в груди, в суставах, сопровождающиеся подъемом температуры до 38,5, рвоту, головную боль, снижение аппетита.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик от 1-й беременности, своевременных родов. Вес при рождении 3250 гр., рост 52 см. Раннее психо-моторное развитие по возрасту. В новорожденном периоде - перинатальное поражение ЦНС, синдром возбуждения. На 1-м году – двусторонний отит, редкие ОРИ. С 3,5 лет наблюдался ревматологом по поводу артропатии. В 5 лет – оперирован по поводу левосторонней паховомошоночной грыжи. В 6 лет – тонзиллэктомия. Детскими инфекциями не болел. Привит по индивидуальному календарю, без реакций. Последняя реакция Манту – отрицательная. Наследственность: отягощена по заболеваниям ЛОР-органов (у родителей хронический тонзиллит), заболеваниям суставов (у отца отмечались боли в суставах, купировались после тонзиллэктомии), сахарному диабету. Аллергоанамнез – не отягощен.

Анамнез заболевания: В 1 год 1 месяц у мальчика впервые отмечался приступ острых болей в животе и лихорадки до 38,5ºС, был госпитализирован, поставлен диагноз толсто-толстокишечной непроходимости, острого аппендицита, в связи с чем ребенок был прооперирован. В 2 года был госпитализирован с подозрением на инвагинацию кишечника. Диагноз не подтвержден. В ОАК: лейкоциты –10,0 тысяч, СОЭ – 18 мм/ч. С 3 лет боли в животе стали сопровождаться подъемом температуры до 39-40ºС, также появились боли в грудной клетке. Неоднократно госпитализировался с подозрением на острый гастроэнтерит. Получал курсы антибактериальной терапии. С 4-летнего возраста стали беспокоить боли в коленных суставах. При проведении УЗИ суставов – незначительный синовит правого коленного сустава, жидкость под правым ахилловым сухожилием. В ОАК: лейк 6,8 тысяч, СОЭ до 72 мм/ч, СРБ ++. Поставлен диагноз: Инфекционно-аллергический артрит. Получал: макропен, зиртек, полиоксидоний. Последние полгода приступы лихорадки,

болей в животе, болей в грудной клетке участились до 1 р/нед, в связи с чем ребенок был госпитализирован в УДКБ.

Состояние при поступлении: Состояние средней тяжести. Рост 123 см, вес 23 кг. Кожные покровы смугловатые, чистые, явления хейлита, несколько послеоперационных рубцов в области живота. Микрополиадения. Зев спокойный, миндалины удалены. Язык обложен белым налетом. В лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧСС 97 ударов в мининуту. Тоны сердца звучные, ритмичные, короткий систолический шум на верхушке и в 5 точке. Живот мягкий, пальпаторно болезненный в эпигастрии, точке желчного пузыря, зоне Шоффара, по ходу левых отделов толстого кишечника. Печень + 1,0-+1,5см из подреберья. Селезёнка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный.

При обследовании:

В общем анализе крови: лейкоциты - 6,9- 13,1 тысяч, СОЭ 17-19 мм/ч. Белковые фракции: повышение α2 –фракции до 13,5%. Иммунологический анализ крови: СРБ, РФ –отрицательные.

Молекулярно-генетическое обследование: выявлена мутация M694V в гетерозиготном состоянии.

На основании данных анамнеза, клинического и лабораторного обследования, данных генетического обследования был поставлен диагноз: Периодическая болезнь (генетически подтвержденная), смешанная форма, средне-тяжелое течение. Начата терапия препаратом Колхикум-дисперт в дозе 0,25 мг/сут.

Таким образом, данное наблюдение демонстрирует трудности диагностики периодической болезни у детей, что привело к ненужным хирургическим вмешательствам. Ребенок начал получать лечение колхицином лишь через 6 лет после первых клинических проявлений заболевания. До постановки диагноза неоднократно госпитализировался с картиной «острого живота», был оперирован по поводу кишечной непроходимости и паховой грыжи.

39 детей находились в приступном периоде, 27 детей – вне приступа. У 37 детей (56,0%) отмечались частые приступы (более 2 приступов в месяц), у 23

детей (34,8%) была выявлена средняя частота приступов (один приступ в месяц), у 5 детей (7,6%) отмечены редкие приступы (1 раз в несколько месяцев и реже).

В зависимости от частоты приступов и варианта обнаруженной мутации были обнаруженные следующие результаты (рисунок 3.8).

Рисунок 3.8 – Распределение больных в зависимости от частоты приступов и варианта мутаций

У больных с частыми приступами выявлялись мутации в порядке уменьшения частоты: M694V/M694V – 17 детей, M694V/V726A- 7 детей, M694V/N- 3 детей, V726A/V726A- 2 детей, M694V/R761H – 2 детей, M694V/M680I – 2 детей, M680I/V726A- 2 детей, M680I/M680I – 1 ребенок, M694V/E148Q – 1 ребенок.

При средней частоте приступов обнаруживались мутации: M694V/V726A – 7 детей, M694V/N- 6 детей, V726A/N- 3 детей, V726A/V726A, M694V/M694V, M694V/R761H, M694V/M680I, R761H/N, M680I/V726A, M680I/R761H, F479L/E148Q – по 1 ребенку для каждого варианта мутации.

Редкие приступы встречались только в случае обнаружения мутаций: M694V/N – 2 детей, V726A/V726A – 1 ребенок, R761H/ R761H – 1 ребенок, L695A/N – 1 ребенок.

Из приведенной диаграммы видно, что тяжесть и частоту приступов обуславливают мутации M694V, V726A и M680I. Мутации R761H, E148Q, F479L, L695A встречались у больных с более редкими и менее тяжелыми приступами.

3.2 Особенности клинической картины при различных мутациях гена MEFV у детей различных национальностей

По данным литературы около 55% детей имеют смешанную форму ПБ [7,13]. Мы проанализировали частоту различных симптомов у детей с ПБ.

По нашим данным лишь 13 детей (19,7%) имели абдоминальную форму ПБ (приступы лихорадки и абдоминальный болевой синдром), у 53 больных (80,3%), кроме лихорадки и абдоминального болевого синдрома, отмечались другие симптомы, характерные для ПБ. Частота выявленных симптомов представлена на рисунке 3.9.

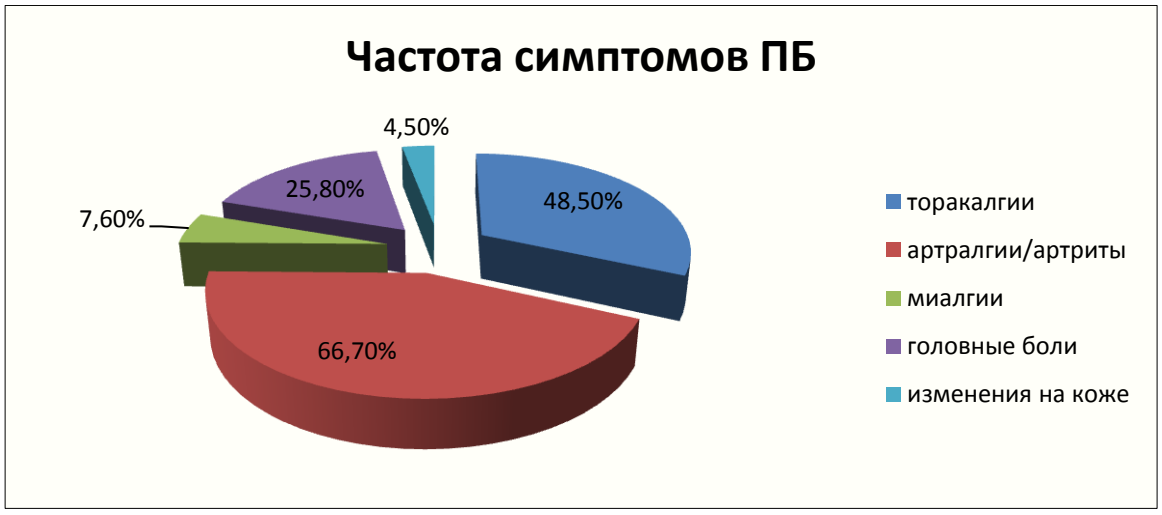


Рисунок 3.9 – Частота различных симптомов ПБ

Как видно на рисунке 3.9 в 66,7% случаев (44 детей) отмечался суставной синдром, в 48,5% случаев (32 детей) отмечались жалобы на боли в грудной клетке, также довольно частой жалобой (в 25,8% случаев, 17 больных) были жалобы на головные боли. У некоторых детей отмечались кожные измненения (4,5% случаев, 3 детей) в виде мелкой пятнисто-папулезной сыпи. В 7,6% случаев (5 детей) отмечались боли в мышцах нижних конечностей.

При анализе связи мутаций гена MEFV и частоты симпотомв ПБ было отмечено, что абдоминальная форма заболевания отмечалась при мутациях M694V/V726A – у 5 больных, M694V/M694V – у 4 больных, M694V/N – у 2 больных, при мутациях M680I/V726A и L695A/N – у 1 ребенка в каждом случае.

Частота симптомов при смешанной форме ПБ при различных мутациях гена MEFV представлена на рисунке 3.10.

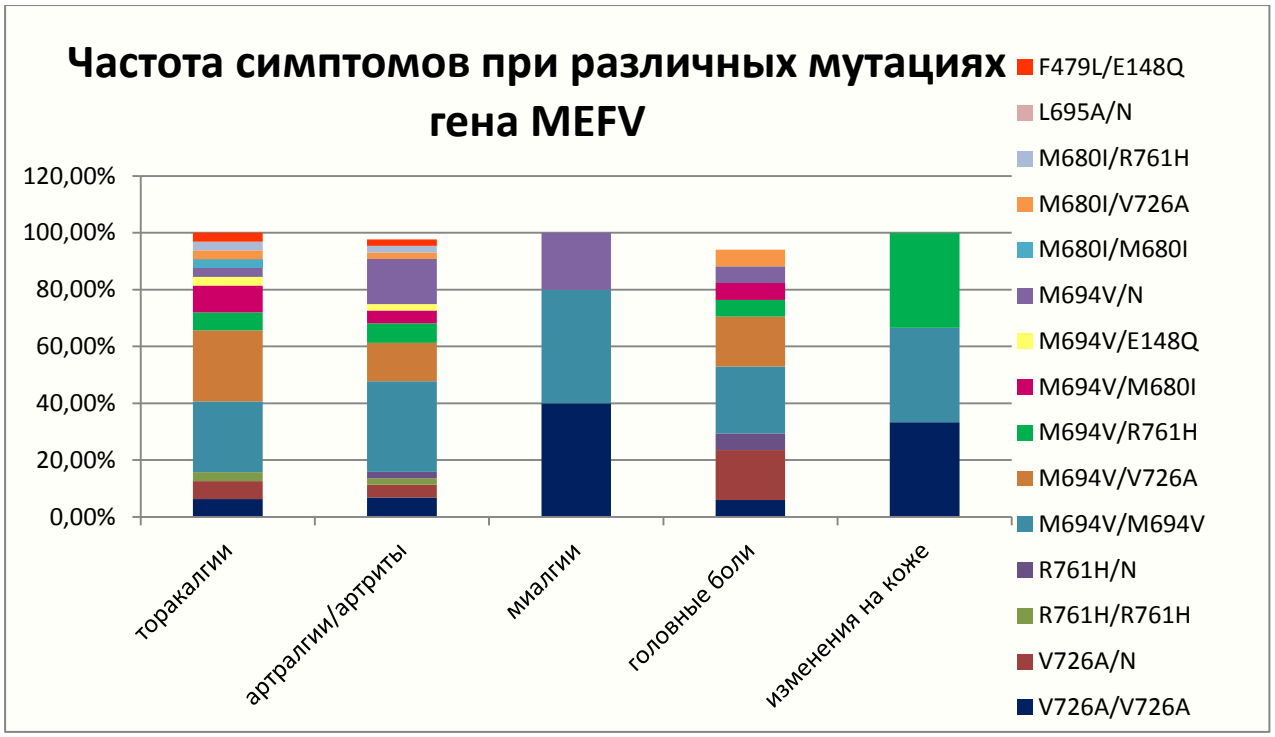


Рисунок 3.10 – Частота симптомов при различных мутациях гена MEFV

Торакалгии встречались у больных при различных мутациях гена MEFV: у 25% больных при мутациях M694V/M694V и M694V/V726A для каждого случая, в 9,4% случаев при мутации M694V/M680I, у 6,3% больных при мутациях

V726A/V726A, V726A/N и M694V/R761H (для каждого случая), в 3,1% случаев при мутациях R761H/R761H, M694V/E148Q, M680I/M680I, M680I/V726A, M680I/R761H, M694V/N, F479L/E148Q (для каждой из мутаций). Торакалгии не отмечались при мутациях R761H/N и L695A/N.

Суставной синдром также наблюдался при большинстве мутаций гена MEFV: в 31,8% случаев при мутации M694V/M694V, в 15,9% случаев – при мутации M694V/N, в 13,6% - при M694V/V726A, у 6,8% детей – при мутациях V726A/V726A и M694V/R761H (в каждом случае), у 4,5% больных – при мутациях M694V/M680I и V726A/N (в каждом случае), у 2,3% больных – при мутациях R761H/R761H, R761H/N, M694V/E148Q, M680I/V726A, M680I/R761H, F479L/E148Q. Суставной синдром не отмечался при мутациях M680I/M680I и L695A/N.

Головные боли беспокоили детей с ПБ при наличии следующих мутаций: в 23,5% случаев при мутации M694V/M694V, в 17,6% случаев – при мутациях M694V/V726A и V726A/N и в 5,9% случаев – при мутациях V726A/V726A, R761H/N, M694V/R761H, M694V/M680I, M694V/N, M680I/V726A. Головные боли не отмечались при мутациях - R761H/R761H, M694V/E148Q, M680I/M680I, M680I/R761H, F479L/E148Q, L695A/N.

Миалгии отмечались лишь при мутациях: M694V/M694V и V726A/V726A – в 40% случаев, M694V/N – в 20%.

Кожные изменения отмечались только при мутациях M694V/M694V, V726A/V726A, M694V/R761H – в 33,3% случаев.

При анализе частоты симптомов ПБ при различных мутантных аллелях были получены следующие результаты (таблица 3.1). У гомозигот торакалгии встречались в 50% случаев, артралгии или артриты – в 70,8% случаев, головные боли отмечались в 20,8% случаев, миалгии – в 16,7% случаев, изменения на коже – в 8,3% случаев. У компаунд-гетерогозигот чаще отмечались торакалгии (в 65,4% случаев), артралгии/артриты – в 57,7% случаев, головные боли отмечались у 19,2% пациентов, изменения на коже – в 3,8% случаев, миалгии не отмечачлись вовсе. У гетерозигот чаще отмечались артралгии или артриты – в 62,5% случаев,

головная боль – в 25% случаев, торакалгии – в 18,8% случаев, миалгии – в 6,3% случаев, кожные изменения не регистрировались.

Таблица 3.1.

Частота симптомов ПБ при различных мутациях гена MEFV

Симптомы	Гомозиготы (n=24)	Компаунд-гетерозиготы (N=26)	Гетерозиготы (n=16)	P (хи-квадрат)		
				ГЗ/ КГТЗ	КГТЗ/ ГТЗ	ГЗ/ ГТЗ
Торакалгии	12 (50,0%)	17 (65,4%)	3 (18,8%)	0,271	**0,003**	**0,046**
Артралгии/ артриты	17 (70,8%)	15 (57,7%)	10 (62,5%)	0,334	0,758	0,581
Головная боль	5 (20,8%)	5 (19,2%)	4 (25,0%)	0,887	0,658	0,757
Миалгии	4 (16,7%)	0	1 (6,3%)	**0,046**	0,400	0,329
Кожные изменения	2 (8,3%)	1 (3,8%)	0	0,602	1,0	0,507

Были обнаружены достоверные отличия по частоте торакалгий у гетерозигот по сравнению с гомозиготами (p=0,046) и компаунд-гетерозиготами (p=0,003), а также по частоте миалгий у гомозигот по сравнению с компаунд-гетерозиготами (p=0,046).

Нами проанализирована связь национальной принадлежности, мутаций гена MEFV и частоты симптомов ПБ.

Абдоминальная форма ПБ отмечалась у 9 детей армянской национальности, у 2 детей – азербайджанской национальности, у 1 ребенка грузинской национальности и у 1 – русского.

Частота симптомов ПБ при различных национальностях продемонстрирована на рисунке 3.11. У лиц армянской национальности отмечались различные симптомы ПБ: артралигии/артриты – в 62,3% случаев, торакалгии – в 50% случаев, головные боли – в 26,2% случаев, миалгии – в 11,9% случаев и кожные изменения – в 4,8% случаев. Среди лиц азербайджанской национальности выявлялись артралгии/артриты в 75% случаев, головные боли – в 25% случаев, торакалгии – в 12,5%. Не отмечались миалгии и кожные

изменения. Среди лиц из Дагестанской республики отмечались торакалгии в 85,7% случаев, артралгии – в 71,4% случаев, головные боли – в 28,6% случаев и кожные изменения – в 14,3% случаев, миалгии не отмечались вовсе. У детей из Чеченской республики отмечались торакалгии и артралгии/артриты в одинаковом % случаев (66,7%), головные боли в 33,3% случаев. Среди больных русской национальности чаще встреались артралгии (в 75% случаев), торакалгии – в 50% случаев, головные боли – в 25% случаев, миалгии и кожные изменения не отмечались. У 1 больного кабардинца отмечались торакалгии и артралгии (100%).

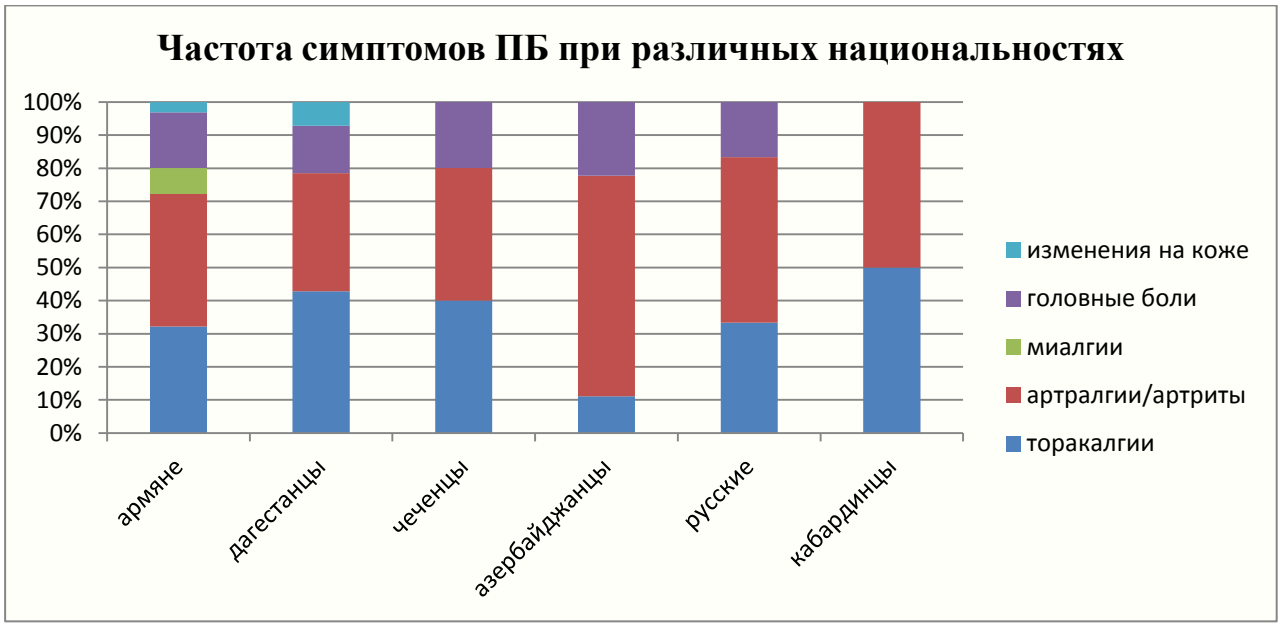


Рисунок 3.11 – Частота симптомов ПБ при различных национальностях

У детей из Дагестана достоверно чаще отмечались торакалгии, по сравнению с другими национальностями (p=0,046). У азербайджанских детей торакалгии встречались достоверно реже (p=0,024). У больных грузинской национальности достоверно чаще отмечалась абдоминальная форма ПБ (p=0,042).

Также мы проанализировали связь различных мутаций гена MEFV и национальностей. По данным таблицы 3.2 и рисунка 3.12 видно, что у детей армянской национальности в 50,0% обнаруживались компаунд-гетерозиготные мутации (M694V/V726A, M694V/M680I, M680I/V726A, M680I/R761H, F479L/E148Q в порядке убывания), гомозиготные мутации выявлялись у 26,2%

детей (M694V/M694Vи V726A/V726A в порядке убывания), гетерозиготные мутации были у 23,8% детей (только мутация M694V/N). Обнаружены достоверные отличия по более высокой частоте компаунд-гетерозиготных мутаций по сравнению с гомозиготами у армянский детей (p=0,01).

Таблица 3.2

Частота гомозиготных, гетерозиготных и компаунд-гетерозиготных мутаций при различных национальностях

Национальность	Гомозиготы (n=24)	Компаунд-гетерозиготы (n=26)	Гетерозиготы (n=16)	P (хи-квадрат)		
				ГЗ/ КГТЗ	КГТЗ/ ГТЗ	ГЗ/ ГТЗ
Армяне (n=42)	11 (26,2%)	21 (50,0%)	10 (23,8%)	**0,010**	0,191	0,301
Азербайджанцы (n=8)	6 (75,0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	**0,007**	0,380	0,126
Дагестанцы (n=7)	3 (42,9%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	0,571	0,606	1,0
Чеченцы (n=3)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1,0	1,0	1,0
Русские (n=4)	2 (50,0%)	0	2 (50,0%)	0,225	0,139	1,0
Кабардинцы (n=1)	0	1 (100%)	0	1,0	1,0	1,0
Грузины (n=1)	1 (100%)	0	0	1,0	1,0	1,0

У детей азербайджанцев в 75% случаев были выявлены гомозиготные мутации (M694V/M694V и V726A/V726A в порядке убывания), гетерозиготные мутации отмечались в 12,5% случаев (M694V/N), компаунд- гетерозиготные мутации – в 12,5% случаев (M694V/R761H). Обнаружены достоверные отличия по частоте гомозиготных мутаций по сравнению с компаунд-гетерозиготными (p=0,007).

У детей из Дагестана и Чечни отмечались примерно одинаковая частота мутантных аллелей. Так, у детей из Дагестана в 42,9% случаев выявлялись гомозиготные мутации (M694V/M694V, R761H/R761H и M680I/M680I), в 28,6% - компаунд-гетерозиготные мутации (M694V/R761H) и в 28,6% случаев – гетерозиготные (V726A/N, R761H/N). У детей из Чечни в 33,3% случаев выявлены

гетерозиготные мутации (V726A/N), в 33,3% - гомозиготные (M694V/M694V) и в 33,3% - компаунд-гетерозиготные (M694V/V726A).

У детей русской национальности отмечались лишь гомозиготные мутации в 50,0% случев (M694V/M694V) и гетерозиготные в 50,0% случаев (V726A/N, L695A/N).

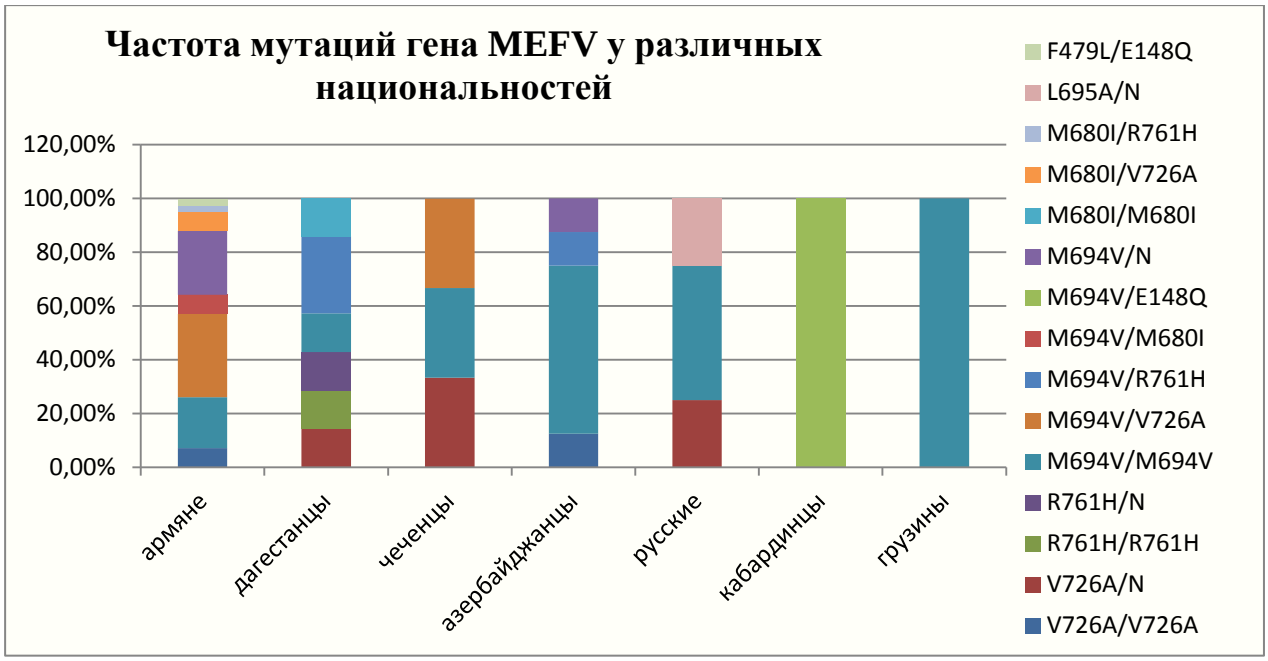


Рисунок 3.12 – Частота мутаций гена MEFV у детей с ПБ различных национальностей

У 1 больного кабардинца отмечалась только компаунд-гетерозиготная мутация M694V/E148Q.

У 1 больного грузинской национальности отмечалась гомозиготная мтуация M694V/M694V.

Таким образом, у обследованных нами детей смешанная форма ПБ отмечалась до 80,3% случаев. Помимо лихорадки и болевого абдоминального синдрома, у детей с ПБ чаще отмечался суставной синдром (до 66,7% случаев), торакалгии и головные боли также являются частыми симптомами при ПБ. Торакалгии достоверно чаще встречаются у компаунд-гетерозигот ($p=0,003$) и гомозигот ($p=0,0046$), чем при гетерозиготным мутациях. Миалгии характерны для гомозиготным мутаций ($p=0,046$). У детей из Дагестана достоврено чаще

присутствовали торакалгии (до 85,7% случаев, p = 0,046), для азербайджанской национальности, напротив, торакалгии были не характерны (лишь 12,5% случаев, p= 0,024). Абдоминальная форма ПБ была характерна для детей грузинской национальности, чем для других национальностей (p=0,042).

3.3 Оценка жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта у детей с периодической болезнью

Поскольку больные ПБ часто предъявляют жалобы со стороны ЖКТ, нами проведена оценка характера жалоб как в приступный, так и во внеприступный период и сопоставление результатов с группой сравнения. Помимо абдоминальных болей у больных из обеих групп отмечались такие жалобы: отрыжка, тошнота, рвота, изжога, снижение аппетита, метеоризм, разжиженный стул, запоры. Структура выявленных жалоб отражена в таблице 3.3 и рисунке 3.13.

Таблица 3.3

Структура жалоб со стороны ЖКТ у детей с ПБ и в ГС

Симптомы	ОГ (n=66)	ГС (n=61)	P (хи-квадрат)
Тошнота	11 (16,7%)	8 (13,3%)	0,575
Рвота	22 (33,3%)	8 (13,3%)	**0,007**
Изжога	2 (3,0%)	12 (20,0%)	**0,003**
Отрыжка	4 (6,1%)	10 (16,7%)	0,063
Снижение аппетита	2 (3,0%)	8 (13,3%)	**0,035**
Метеоризм	1 (1,5%)	4 (6,7%)	0,194
Разжиженный стул	16 (24,2%)	4 (6,7%)	**0,006**
Запоры	4 (6,1%)	14 (23,3%)	**0,006**

Нами было выявлено, что у детей с ПБ чаще, чем в ГС встречались такие жалобы: тошнота в 16,7% случаев у больных с ПБ и 13,3% случаев у больных ГС, рвота отмечена в 33,3 % случаев в ОГ и 13,3% в ГС (p=0,007), разжиженный стул отмечался в 24,2 % случаев у больных с ПБ и у 6,7% больных ГС (p=0,006). Такие

симптомы как отрыжка, изжога, снижение аппетита и запоры чаще выявлялись у детей КГ, а именно: изжога отмечалась лишь в 3,0% случаев у детей ОГ и в 20,0% случаев у детей ОГ (p=0,003), отрыжка встречалась в 6,1% у детей с ПБ и в 16,7% у детей ГС, снижение аппетита только в 3% встречалось в группе больных с ПБ и в 13,3% у детей ОГ (p=0,035), метеоризм отмечен в 1,5% детей ОГ и 6,7% ГС, запоры встречались в 6,1% в ОГ и в 23,3% в ГС (p=0,006).

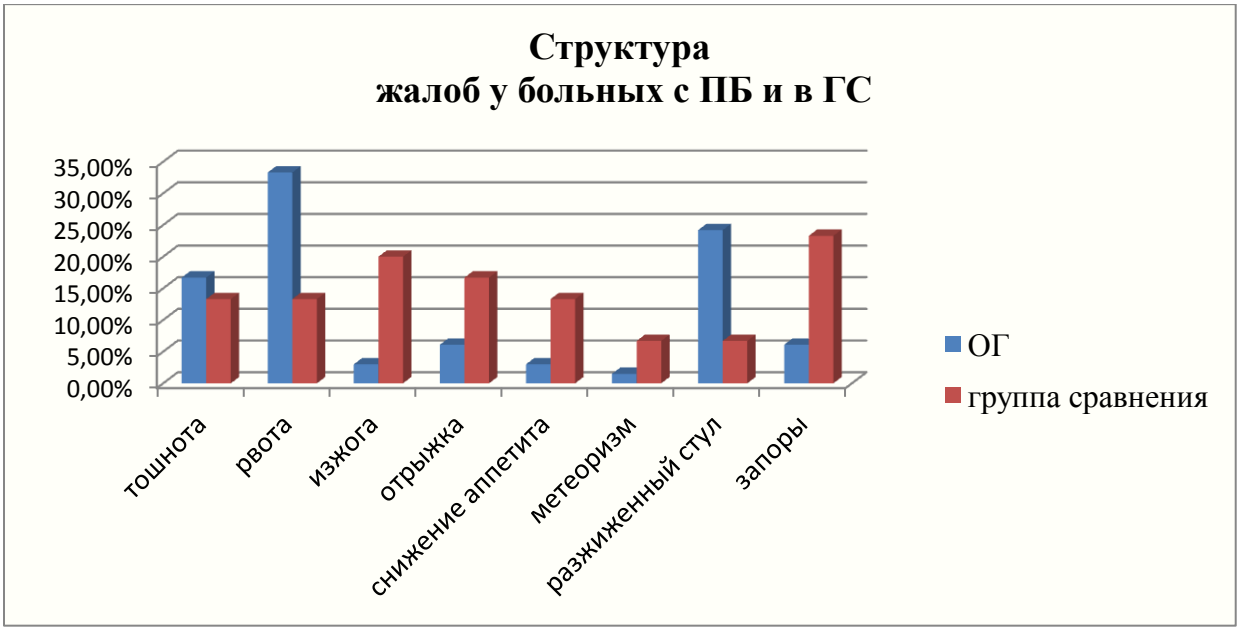


Рисунок 3.13 – Структура жалоб у детей с ПБ и в группе сравнения (%)

Были обнаружены достоверные различия по частоте встречаемости жалоб: рвота (p=0,041) и разжиженный стул (p=0,017) чаще встречались у больных с ПБ, изжога (p=0,005), сниженный аппертит (p=0,035) и запоры (p=0,014) встречались достоверно реже у больных с ПБ.

Мы также сравнили частоту жалоб со стороны ЖКТ у больных с ПБ в зависимости от варианта мутации. Все больные были поделены на подгруппы в зависимости от вида мутации (гомозиготы, компаунд-гетерозиготы, гетерозиготы). Сначала мы попарно сравнивали частоту жалоб у гомозигот, компаунд-гетерозигот и гетерозигот (таблица 3.4). Мы обнаружили, что самой частой жалобой в каждой подгруппе была рвота (25% - у гомозигот, 38,5% - компаунд-гетерозигот, и 37,5% у гетерозигот). Самой редкой жалобой были:

сниженный аппетит, метеоризм и запоры – у гомозигот (в 4,2% по каждой жалобе), отрыжка и запоры – у компаунд-гетерозигот (3,8% по каждой из жалоб), и сниженный аппетит – у гетерозигот (в 6,3% случаев). Гомозиготы предъявляли еще жалобы на разжиженный стул в 20,8% случаев и отрыжку в 12,5% случаев, тошноту – в 8,3% случаев. Компаунд-гетерозиготы также жаловались на разжиженный стул в 30,8% случаев, тошноту в 23,1% случаев, изжогу – в 7,7% случаев. Гетерозиготы предъявляли жалобы на разжиженный стул в 25,0% случаев, тошноту – в 18,8% случаев, запоры – в 12,5% случаев. Достоверных различий по частоте жалоб между подгруппами ОГ обнаружено не было.

Таблица. 3.4

Частота жалоб со стороны ЖКТ у подгрупп больных с ПБ

Жалобы	ОГ (n=66)			Р (хи-квадарат)		
	Гомозиготы (n=24)	Компаунд-гетерозиготы (n=26)	Гетерозиготы (n=16)	ГЗ/ КГТЗ	КГТЗ/ ГТЗ	ГЗ/ ГТЗ
Тошнота	2 (8,3%)	6 (23,1%)	3 (18,8%)	0,155	0,740	0,329
Рвота	6 (25,0%)	10 (38,5%)	6 (37,5%)	0,308	0,398	0,949
Изжога	0	2 (7,7%)	0	0,166	0,292	1,0
Отрыжка	3 (12,5%)	1 (3,8%)	0	0.260	0,427	0,141
Сниженный аппетит	1 (4,2%)	0	1 (6,3%)	0,293	0,211	0,802
Метеоризм	1 (4,2%)	0	0	0,293	1,0	0.408
Разжиженный стул	5 (20,8%)	8 (30,8%)	4 (25,0%)	0,423	0,408	1,0
Запоры	1 (4,2%)	1 (3,8%)	2 (12,5%)	1,0	0,347	0.305

Далее мы проанализировали частоту жалоб внутри подгрупп детей с ПБ для выявления связей с различными мутациями.

Подгруппу гомозигот составили 24 ребенка, структура жалоб со стороны ЖКТ у данной категории больных отображена в таблице 3.5. Нами обнаружено, что у больных с мутацией M694V в гомозиготном состоянии встречались такие жалобы: тошнота - в 5,5% случаев среди общего числа гомозигот, рвота - в 27,8%

случаев, отрыжка – в 5,5% случаев, разжиженный стул в 22,2% случаев, не встречались совсем жалобы на снижение аппетита, метеоризм и запоры. У детей с другими гомозиготными мутациями отмечались жалобы на: отрыжку – в 33,3% слуаев, тошноту и рвоту – в 16,7% для каждой из жалоб, отрыжку и снижение аппетита – в 16,7% случаев для каждой из жалоб, разжиженный стул и запоры встречались в 16,7% случаев для каждой жалобы. Достоверных различий по сравнению с другими гомозиготами обнаружено не было.

Таблица 3.5

Структура жалоб со стороны ЖКТ у детей с гомозиготными мутациями

Жалобы	ОГ гомозиготы (n=24)		Р (хи-квадрат)
	M694V/ M694V (n=18)	Другие гомозиготы (n=6)	M694V/ др.гомозиготы
Тошнота	1 (5,5%)	1 (16,7%)	0,446
Рвота	5 (27,8%)	1 (16,7%)	0,296
Отрыжка	1 (5,5%)	2 (33,3%)	0,143
Снижение аппетита	0	1 (16,7%)	0,077
Метеоризм	0	1 (16,7%)	0,077
Разжиженный стул	4 (22,2%)	1 (16,7%)	0,206
Запоры	0	1 (16,7%)	0,077

Подгруппу компаунд-гетерозигот составили 26 детей. Структура жалоб отражена в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Частота жалоб со стороны

ЖКТ у детей с компаунд-гетерозиготными мутациями

Жалобы	Компаунд-гетерозиготы (n=26)		Р (хи-квадрат)
	M694V/ V726A (n=14)	Другие компаунд-гетерозиготы (n=12)	M694V/ V726A / др. компаунд-гетерозиготы
Тошнота	2 (14,3%)	4 (33,3%)	0,365
Рвота	4 (28,6%)	6 (42,9%)	0,422
Изжога	2 (14,3%)	0	0,483
Отрыжка	0	1 (8,3%)	0,462
Разжиженный стул	4 (28,6%)	4 (33,3%)	1,0
Запоры	1 (7,1%)	0	1,0

Мы обнаружили, что дети с компаунд-гетерозиготной мутацией M694V/ V726A предъявляли жалобы на рвоту и разжиженный стул в 28,6% случаев, тошнота и изжога беспокоила 14,3% детей, запоры отмечались лишь в 7,1% случаев. У детей с другими компаунд-гетерозиготными мутациями обнаружены такие жалобы: рвота в 42,9% случаев, тошнота и разжиженный стул в 33,3% случаев для каждой жалобы, отрыжка в 8,3% случаев. Достоверных различий обнаружено не было.

Данные по структуре жалоб, полученные в подгруппе гетерозигот, которая включала 16 детей, отображены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Структура жалоб со стороны ЖКТ у гетерозигот

Жалобы	ОГ гетерозиготы (n=16)		Р (хи-квадрат)
	M694V/ N (n=11)	Др.гетерозиготы (n=5)	M694V/ другие гетерозиготы
Тошнота	2 (18,2%)	1(20,0%)	1,0
Рвота	4 (36,4%)	2 (40,0%)	1,0
Сниженный аппетит	1 (9,1%)	0	0,486
Разжиженный стул	4 (36,4%)	0	0,119
Запоры	1 (9,1%)	1 (20,0%)	0,541

Мы обнаружили, что дети с гетерозиготной мутацией M694V предъявляли наибольшее количество жалоб среди детей с гетерозиготными мутациями, а именно: рвота и разжиженный стул беспокоили 36,4% детей по каждой из жалоб, в 18,2% случаев отмечалась тошнота, в 9,1% случаев - сниженный аппетит и запоры. Дети с другими гетерозиготными мутациями предъявляли такие жалобы: на тошноту – в 20,0 % случаев, рвоту – в 40,0% случаев, запоры – в 20,0% случаев. Достоверных отличий в данной подгруппе не обнаружено.

Таким образом, нами выявлено, что у детей с периодической болезнью со стороны ЖКТ достоверно чаще отмечаются жалобы на рвоту и разжиженный стул, достоверно реже больные с ПБ жаловались на изжогу, сниженный аппетит и

запоры. При анализе частоты жалоб со стороны ЖКТ при различных мутациях гена MEFV каких-либо достоверных отличий обнаружено не было.

3.4 Оценка эндоскопических изменений ЖКТ у детей с периодической болезнью.

В некоторых исследованиях было отмечено, что у взрослых больных с ПБ часто обнаруживались эндоскопические изменения как верхних, так и нижних отделов ЖКТ [13,14,15], данные эндоскопической оценки ЖКТ у детей фрагментированы или отсутствуют. С этой целью нами были изучены изменения, выявленные при эндоскопических исследованиях, у больных с ПБ во время приступа и у больных вне приступа. Всем детям из ОГ и из ГС была проведена эзофагогастродуоденоскопия с определением наличия НР с помощью экспресс - теста «Хелпил-тест».

Обнаруженные эндоскопические изменения при проведении ЭГДС у детей с периодической болезнью отражены в таблице 3.8 и на рисунке 3.14. При проведении ЭГДС у всех детей с ПБ были выявлены эндоскопические изменения, как в приступный, так и во внеприступный периоды. Эндоскопические изменения в пищеводе в виде гиперемии слизистой оболочки в дистальном отделе были выявлены у 41,0% больных в приступе ПБ, у 25,9% больных вне приступа ПБ и у 62,2% детей из ГС. У 15,4% больных в приступном периоде ПБ и 14,8% больных вне приступа ПБ отмечались эрозивные поражения пищевода в виде одиночных эрозий дистального отдела пищевода. Недостаточность кардии отмечалась в 12,8% случаев во время приступа ПБ, в 18,5% случаев вне приступа ПБ и в 16,4% случаев у больных из ГС. Гастро-эзофагеальный рефлюкс отмечался лишь в 5,1% случаев у детей во время приступа ПБ и в 3,3% случаев у больных из ГС, вне приступа - не отмечался вовсе. Кардиоэзофагеальный пролапс выявлен у 7,7% больных в приступе ПБ, у 11,1% больных вне приступа ПБ и у 3,3% больных из ГС. Явления гастрита в виде очаговой гиперемии слизистой оболочки, отечности и ригидности складок желудка без эрозивных изменений выявлены у 71,8% больных в приступном периоде ПБ и 63,0% больных вне приступа ПБ, у детей из

ГС данные изменения отмечались в 93,4% случаев. У 5,1% больных с ПБ в приступе и 3,7% больных вне приступа были выявлены эрозивные поражения СО желудка в виде единичных и множественных эрозий.

Таблица 3.8

Эндоскопические изменения, выявленные при проведении ЭГДС, у больных с ПБ в приступный и внеприступный периоды

Эндоскопические изменения	ОГ (n=66)		ГС (n=61)	Р (Точный критерий Фишера)		
	Приступ (n=39)	Вне приступа (n=27)		ОГприс/ ОГвнепр	ОГприс / ГС	ОГвнепр / ГС
Неэрозивный эзофагит	16 (41,0%)	7 (25,9%)	38 (62,2%)	0,206	**0,037**	**0,002**
Эрозивный эзофагит	6 (15,4%)	4 (14,8%)	-	0,950	-	-
Недостаточность кардии	5 (12,8%)	5 (18,5%)	10 (16,4%)	0,526	0,626	0,806
Гастро-эзофагеальный рефлюкс	2 (5,1%)	0	2 (3,3%)	0,509	0,642	0,642
Кардиоэзофагеальный пролапс	3 (7,7%)	3 (11,1%)	2 (3,3%)	0,635	0,375	0,166
Неэрозивный гастрит	28 (71,8%)	17 (63,0%)	57 (93,4%)	0,449	**0,003**	**0,0003**
Эрозивный гастрит	2 (5,1%)	1 (3,7%)	-	1,0	-	-
Наличие Helicobacter Pylori	17 (45,6%)	10 (37,0%)	28 (45,9%)	0,595	0,821	0,439
Неэрозивный дуоденит	27 (69,2%)	14 (51,8%)	38 (62,2%)	0,152	0,478	0,358
Эрозивный дуоденит	1 (2,6%)	1 (3,7%)	-	1,0	-	-
Дуодено-гастральный рефлюкс	9 (23,1%)	3 (11,1%)	10 (16,4%)	0,215	0,406	0,519
Хористома желудка	0	1 (3,7%)	0	0,409	1,0	0,306
Еюнит	0	1 (3,7%)	0	0,409	1,0	0,306

При проведении «Хелпил-теста» с целью выявления наличия хеликобактерной инфекции присутствие H. Pylori было выявлено у 45,6% больных в приступном периоде (из них высокая обсемененность отмечалась у 27,8% больных, низкая– у 27,8%) , 37,0% больных вне приступа (высокая обсемененность у 26,7%, низкая- 33,3%) и у 45,9% больных из ГС (у 26,5% - высокий уровень обсемененности НР, у 29.9% -низкий). Заброс содержимого из 12-перстной кишки в желудок (дуодено-гастральный рефлюкс) был выявлен в 23,1% случаев у больных в приступный период ПБ, в 11,1% случаев у больных вне приступа ПБ и в 16,4% случаев у детей из ГС. Изменения 12-перстной кишки в виде гиперемии слизистой, отечности складок отмечалось у 69,2% больных ОГ в приступный период и у 51,8% больных вне приступа ПБ, у 62,2% детей из ГС. У 2,6% больных в приступе ПБ и 3,7% вне приступа ПБ были обнаружены единичные эрозии в луковице 12-перстной кишки. Интересными находками были хористома желудка у 1 больного (3,7%) с ПБ вне приступа и еюнит у 1 больного (3,7%) также вне приступа ПБ.

Рисунок 3.14 – Сравнение эндоскопических изменений в приступный, внеприступный период у детей с ПБ и у детей из ГС (%)

Выявлена достоверно значимая разница по частоте неэрозивного эзофагита (p=0,037, p=0002) и неэрозивного гастрита (p=0,003,p=0,0003) у детей с ПБ и детьми ГС. Значимой разницы по частоте других эндоскопических изменений при проведении ЭГДС между подгруппами больных с ПБ в приступном периоде и вне приступа и детьми из ГС получено не было.

Мы проанализировали частоту выявления тех или иных эндоскопических изменений при ЭГДС при различных мутациях гена MEFV. Парные сравнения в подгруппах детей с гомозиготными, компаунд-гетерозиготными и гетерозиготными мутациями представлены в таблице 3.9 и рисунке 3.15. Признаки неэрозивного эзофагита были обнаружены 54,2% детей с гомозиготными мутациями, у 34,6% детей с компаунд-гетерозиготными мутациями, и лишь у 6,3% детей с гетерозиготными мутациями, обнаружены достоверные отличия по частоте обнаружения неэрозивного эзофагита у детей с гомозиготными мутациями по сравнению с гетерозиготами (p=0,036, p=0,002). Эрозивный эзофагит во всех группах выявлялся почти с одинаковой частотой: в 16,7% -у гомозигот, в 15,4% - у компаунд-гетерозигот и в 12,5% - у гетерозигот.

Недостаточность кардии отмечалась в 19,2% случаев у компаунд-гетерозигот, у 16,7% детей с гомозиготными мутациями и в 6,3% случаев у гетерозигот. Гастро-эзофагеальный рефлюкс отмечался лишь в 4,2% случаев у гомозигот и в 3,8% случаев у компаунд-гетерозигот, у гетерозигот не отмечался. Кардио-эзофагеальный пролапс выявлен у 16,7% гомозигот, у 6,3% гетерозигот и в 3,8% случаев у компаунд-гетерозигот. Признаки гастрита без эрозивно-язвенных изменений были обнаружены в 79,2% случаев - у гомозигот и в 73,1% случаев – у компаунд-гетерозигот, у гетерозигот –в 43,8% случаев (p=0,021). Эрозивные изменения в желудке обнаруживались в 4,2% случаев у детей с гомозиготными мутациями, и в 3,8% случаев у детей компаунд-гетерозиготными мутациями, в 6,3% случаев – у гетерозигот. Наличие НР-инфекции выявлялось в 41,7% случаев - у гомозигот, в 42,3% случаев – у компаунд-гетерозигот, и в 37,5% случаев –у гетерозигот. Признаки дуоденита без эрозивных изменений отмечены в 75,0% случаев у гомозигот, в 65,4% - у компаунд-гетерозигот, в 37,5% случаев у

гомозигот (p=0,018). Эрозивные изменения 12-перстной кишки выявлены в 4,2% случаев у гомозигот и в 3,8% - у компаунд-гетерозигот, у гетерозигот не выявлялись. Дуодено-гастральный рефлюкс отмечался в 33,3% случаев у гомозигот, в 11,5% - у компаунд-гетерозигот в 6,3% случаев –у гомозигот (p=0,044).

Таблица 3.9

Эндоскопические изменения, выявленные при ЭГДС в подгруппах больных с ПБ

Эндоскопические изменения	ОГ (n=66)			Р (хи-квадарат)		
	Гомозиготы (n=24)	Компаунд-гетерозиготы (n=26)	Гетерозиготы (n=16)	ГЗ/ КГТЗ	КГТЗ/ ГТЗ	ГЗ/ ГТЗ
Неэрозивный эзофагит	13 (54,2%)	9 (34,6%)	1 (6,3%)	0,164	**0,036**	**0,002**
Эрозивный эзофагит	4 (16,7%)	4 (15,4%)	2 (12,5%)	0,902	0,796	0,717
Недостаточность кардии	4 (16,7%)	5(19,2%)	1 (6,3%)	0,813	0,243	0,329
Гастро-эзофагеальный рефлюкс	1 (4,2%)	1 (3,8%)	0	1,0	1,0	1,0
Кардио-эзофагеальный пролапс	4 (16,7%)	1 (3,8%)	1 (6,3%)	0,131	1,0	0,329
Неэрозивный гастрит	19 (79,2%)	19 (73,1%)	7 (43,8%)	0,614	0,057	**0,021**
Эрозивный гастрит	1 (4,2%)	1 (3,8%)	1 (6,3%)	1,0	1,0	1,0
НР-инфекция	10 (41,7%)	11 (42,3%)	6 (37,5%)	0,964	0,758	0,793
Неэрозивный дуоденит	18 (75,0%)	17 (65,4%)	6 (37,5%)	0,459	0,078	**0,018**
Эрозивный дуоденит	1 (4,2%)	1 (3,8%)	0	1,0	1,0	1,0
Дуодено-гастральный рефлюкс	8 (33,3%)	3 (11,5%)	1 (6,3%)	0,063	0,571	**0,044**

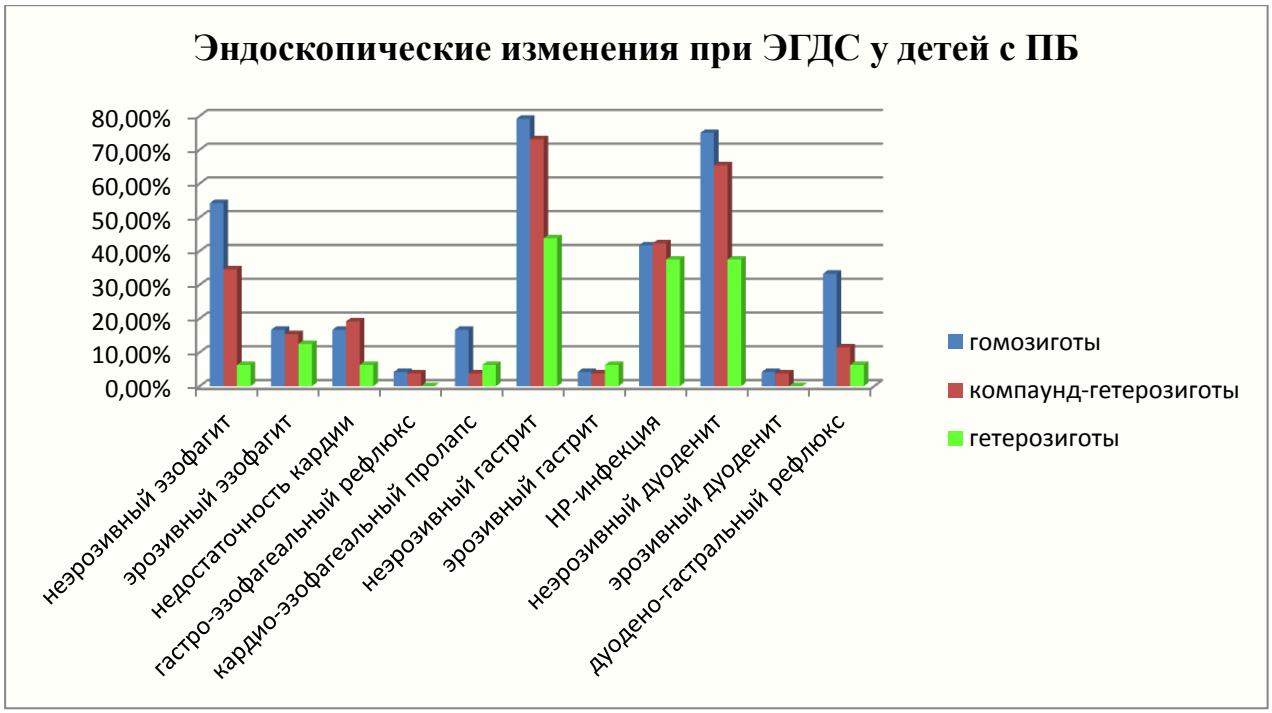


Рисунок 3.15 – Эндоскопические изменения, выявленные при ЭГДС, у детей с гомозиготными, компаунд-гетерозиготными и гетерозиготными мутациями гена MEFV

Выявлены достоверные отличия по частотам выявления неэрозивного эзофагита, неэрозивного гастрита, неэрозивного дуоденита и дуодено-гастрального рефлюкса.

Для обнаружения связи эндоскопических изменений, выявленных при ЭГДС, мы сравнили их частоты у детей с самыми частыми мутациями в каждой из подгрупп (гомозиготы, компаунд-гетерозиготы, гетерозиготы). Основываясь на данных таблицы 3.10, больше всего детей было с гомозиготной мутацией M694V/M694V – 18 детей. У них были выявлены следующие изменения: в 61,1% случаев выявлялись изменения, характерные для эзофагита, в 16,7% случаев – в пищеводе обнаруживались одиночные или множественные эрозии, недостаточность кардии выявлялась в 22,2 % случаев, гастро-эзофагеальный рефлюкс – в 5,6% случаев, в 16,7% случаев выявлялся кардио-эзофагеальный пролапс, признаки гастрита без эрозий в антральном отделе или во всех отделах желудка обнаруживались в 83,3% случаев, а эрозивные изменения в желудке встречались в лишь в 5,6% случаев, тесты на HP-инфекцию были положительными в 50,0% случаев, изменения, характерные для дуоденита без

эрозий, в 12-перстной кишке обнаружены в 77,8%, а эрозивные изменения в 12-перстной кишке отмечены в 5,6% случаев, дуодено-гастральный рефлюкс выявлен в 33,3% случаев. У детей с другими гомозиготными мутациями отмечались: признаки эзофагита отмечались в 33,3% случаев, эрозии в пищеводе отмечались в 16,7% случаев, кардио-эзофагеальный пролапс – 16,7% случаев, признаки гастрита – в 66,7% случаев, сочетание с НР-инфекцией – в 16,7% случаев, признаки дуоденита обнаружены у 66,7% пациентов, и дуодено-гастральный рефлюкс выявлен у 33,3% больных. Достоверных различий не обнаружено.

Таблица 3.10

Эндоскопические изменения, обнаруженные при ЭГДС, у детей с гомозиготными мутациями

Эндоскопические изменения	ОГ гомозиготы (n=24)		Р (Точный критерий Фишера)
	M694V/ M694V (n=18)	Другие гомозиготы (n=6)	M694V/ др.гомозиготы
Неэрозивный эзофагит	11 (61,1%)	2 (33,3%)	0, 786
Эрозивный эзофагит	3 (16,7%)	1 (16,7%)	1,0
Недостаточность кардии	4 (22,2%)	0	0,539
Гастро-эзофагеальный рефлюкс	1 (5,6%)	0	1,0
Кардио-эзофагеальный пролапс	3 (16,7%)	1 (16,7%)	1,0
Неэрозивный гастрит	15 (83,3%)	4 (66,7%)	0,568
Эрозивный гастрит	1 (5,6%)	0	1,0
НР-инфекция	9 (50,0%)	1 (16,7%)	0,341
Неэрозивный дуоденит	14 (77,8%)	4 (66,7%)	0,618
Эрозивный дуоденит	1 (5,6%)	0	1,0
Дуодено-гастральный рефлюкс	6 (33,3)%	2 (33,3%)	0,192

Среди детей с компаунд-гетерозигоными мутациями самая многочисленная группа была с мутацией M694V/ V726A (16 человек). Данные представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11

Эндоскопические изменения, выявленные при ЭГДС, у детей с компаунд-гетерозиготными мутациями

Эндоскопические изменения, выявленные при ЭГДС	Компаунд-гетерозиготы (n=26)		P (хи-квадрат)
	M694V/ V726A (n=16)	Другие компаунд-гетерозиготы (n=10)	M694V/ V726A / Др. компаунд-гетерозиготы
Неэрозивный эзофагит	6 (37,5%)	3 (30,0%)	0,696
Эрозивный эзофагит	3 (18,8%)	1 (10,0%)	0,547
Недостаточность кардии	3 (18,8%)	2 (20,0%)	0,938
Гастро-эзофагеальный рефлюкс	1 (6,3%)	0	0,420
Кардио-эзофагеальный пролапс	1 (6,3%)	0	0,420
Неэрозивный гастрит	9 (56,2%)	10 (100,0%)	**0,014**
Эрозивный гастрит	1 (6,3%)	0	0,420
HP-инфекция	7 (43,8%)	4 (40,0%)	0,852
Неэрозивный дуоденит	10 (62,5%)	6 (60,0%)	0,899
Эрозивный дуоденит	0	1 (10,0%)	0,384
Дуодено-гастральный рефлюкс	2 (12,5%)	1 (10,0%)	0,845

Нами были обнаружены следующие изменения у детей с мутацией M694V/V726A: признаки эзофагита без эрозивных изменений встречались в 37,5% случаев, эрозивные изменения в пищеводе обнаружены в 18,8% случаев, недостаточность кардии выявлялась в 18,8% случаев, гастро-эзофагеальный рефлюкс и кардио-эзофагеальный пролапс выявлялся в 6,8% для каждой патологии, изменения СО желудка в виде гиперемии выявлялись в 56,2% случаев, эрозивные изменения в желудке обнаружены в 6,3% случаев, наличие HP-инфекции выявлено у 43,8% детей, изменения СО 12-перстной кишки выявлены в

62,5% случаев, дуодено-гастральный рефлюкс выявлялся в 12,5% случаев. У детей с другими компаунд-гетерозиготными мутациями выявлено: признаки неэрозивного эзофагита – в 30,0% случаев, эрозии в пищеводе отмечались в 10,0% случаев, недостаточность кардии –в 20,0% случаев, признаки гастрита – в 100,0% случаев, в сочетании с HP-инфекцией – у 40,0% детей, дуоденит без эрозивных изменений отмечался у 60,0% больных, с эрозивными изменениями – у 10,0%, дуодено-гастральный рефлюкс – у 10,0% больных. Достоверные различия выявлены по частоте выявления неэрозивного гатрита (p=0,014).

Эндоскопические изменения, обнаруженные у гетерозигот, отображены в таблице 3.12.

Таблица 3.12

Эндоскопические изменения, выявленные при ЭГДС, у гетерозигот

Эндоскопические изменения	ОГ гетерозиготы (n=16)		P (Точный критерий Фишера)
	Др. гетерозиготы (n=6)	M694V/ N (n=10)	M694V/ др.гетерозиготы
Неэрозивный эзофагит	0	1 (10,0%)	1,0
Эрозивный эзофагит	1 (16,7%)	1(10,0%)	1,0
Недостаточность кардии	0	1 (10,0%)	1,0
Гастро-эзофагеальный рефлюкс	0	0	1,0
Кардио-эзофагельный пролапс	0	1 (10,0%)	1,0
Неэрозивный гастрит	5 (83,3%)	8 (80,0%)	1,0
Эрозивный гастрит	0	1 (10,0%)	1,0
HP-инфекция	1 (16,7%)	5 (50,0%)	0,307
Неэрозивный дуоденит	1 (16,7%)	5 (50,0%)	0,307
Эрозивный дуоденит	0	0	1,0
Дуодено-гастральный рефлюкс	0	1 (16,7%)	1,0

В подгруппе гетерозигот с мутацией M694V были обнаружены следующие эндоскопические изменения: признаки эзофагита с эрозиями и без встречались в 10,0% случаев, недостаточность кардии и кардио-эзофагеальный пролапс встречался в 10,0% случаев, изменения СО желудка (гастрит) встречались у 80,0% случаев, эрозивные изменения СО желудка отмечались лишь в 10,0% случаев, ассоциация с HP- инфекцией отмечена в 50,0% случаев, изменения СО 12-перстной кишки (дуоденит) выявлены в 50,0% случаев, также у больных с данной мутацией был отмечен дуодено-гастральный рефлюкс в 10,0% случаев.

У больных с другими гетерозиготными мутациями отмечались следующие изменения: эрозивный эзофагит в 16,7% случаев, гастрит без эрозивных изменений в 83,3% случаев, HP-инфекция обнаруживалась в 16,7% случаев, изменения СО 12-перстной кишки без эрозий -12,5% случаев. Достоверных различий по частоте выявленных изменений не обнаружено.

Приводим клинический пример.

Больной П., 13 лет. Наблюдается с 11 лет в УДКБ с диагнозом: Периодическая болезнь, подтверждённая молекулярно-генетическим методом, смешанная форма, средне-тяжелое течение.

Поступил с жалобами: на приступы болей в животе, в груди, сопровождающиеся подъёмом температуры до 38-39 Cº, боли в коленных суставах, на выраженную слабость, утомляемость.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик от 4-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания во II триместре, 2–х срочных родов. При рождении вес 2800 гр., рост 50см. Перенесённые заболевания: на 1-ом году жизни – редкие ОРИ, бронхит; в 2- года – оперирован по поводу паховой грыжи; частые бронхиты. Профилактические прививки по календарю без реакций до 5 лет, далее медотвод. Диаскин-тест 2016г – отрицательный. Наследственность отягощена по заболеваниям желудочно-кишечного тракта, онкологии (по отцовской линии у прадеда рак гортани; у дяди- рак желудка). Аллергоанамнез не отягощён.

Анамнез заболевания: Мальчик болен с 5 лет, когда появились эпизоды подъемов температуры тела до 39-41 Cº, через 2 месяца присоединились боли и

ограничение подвижности в тазобедренных суставах и голеностопных суставах. Состояние расценено как гематогенный остеомиелит бедра. Проводилась антибактериальная, иммуностимулирующая терапия без эффекта. Находился на стационарном лечении в ДКБ г. Нальчик, где продолжалось аналогичное лечение, также без эффекта. Приступы лихорадки повторялись еженедельно. На ЭХО-КГ в 5 лет обнаружены признаки перикардита. Получал антибактериальную, дезинтоксикационную терапию без эффекта, продолжались эпизоды лихорадки. Был переведен в НЦЗД РАМН с подозрением на аллергосептический синдром. При обследовании выявлен гидроперикард 4 мм. Проведено генетическое обследование на периодическую болезнь (обнаружены мутации M694V/E148Q в компаунд-гетерозиготном состоянии), назначен колхикум 0,5 мг/сут. На фоне лечения отмечена положительная динамика. Но дома лечение мальчик получал нерегулярно. В 9 лет родители самостоятельно отменили препарат, эпизоды подъема лихорадки, болей в животе, миалгий участились до 2-3р/месс. В 10 лет впервые был госпитализирован в УДКБ. На ЭГДС выявлены признаки распространенного гастрита, хелпил-тест - положительный. Проведена эрадикационная терапия, вновь назначен колхицин в дозе 1 мг/сут. Положительный эффект отмечался в течение 2 месяцев, после этого вновь появились жалобы на боли в животе, эпизоды лихорадки до 39-40^{0}С с частотой до 1 р/месяц.

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Мальчик астенического телосложения, рост 155 см, вес 39,5 кг. Кожные покровы – смуглые, суховатые. Краевая субиктеричность склер. В суставах движения в полном объёме, островоспалительных изменений не отмечено. В лёгких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца звучные, ритмичные. Язык обложен белым налётом. Живот симметричный, при пальпации трудно доступен глубокой пальпации, выражено болезненный в эпигастрии, зоне Шоффара, точке Кача. Печень у края рёберной дуги. Селезёнка не пальпируется. За время пребывания мальчика в стационаре отмечался эпизод лихорадки до 38,8ºС,

сопровождающийся болями в животе, в грудной клетке, миалгиями, длительностью 48 часов.

При обследовании:

В общем анализе крови: лейк – 5,9-6,9 тысяч, СОЭ 28-14 мм/ч. В биохимичесом анализе крови– все показатели в пределах нормы. В копрограмме отмечены изменения: перевариемая клетчатка ++++, крахмал +++, йодофильная флора ++, споры грибов немного.

ЭГДС: Признаки недостаточности кардии. Распространённый гастрит. Эрозивный бульбит (Луковица двенадцатиперстной кишки – не деформирована, гиперемирована, отёчна, с группой рассеянных эрозий 0,3 -0,4 см по вершинам складок с налётом белого фибрина). Хелпил – тест положительный (+++).

Таким образом, данное наблюдение демонстрирует эрозивные изменения СО луковицы 12-перстной кишки в сочетании с НР-инфекцией подтвержденной при проведении ЭГДС у подростка, больного ПБ, в приступный период. Наличие НР- инфекции является дополнительным фактором риска по развитию эрозивно-язвенных процессов СО верхних отделов ЖКТ.

Всем детям с ПБ была проведена ректороманоскопия с целью осмотра состояния нижних отделов толстого кишечника и забора биопсийного материала для определения амилоида. 1 ребенку проведена колоноскопия с взятием лестничной биопсии. Из группы сравнения ректороманоскопия проведена 32 детям.

Изменения, обнаруженные при эндоскопическом обследовании толстой кишки у детей с ПБ, отражены в таблице 3.13 и рисунке 3.16. При эндоскопическом исследовании кишечника в 5,1% случаев в подгруппе детей в приступном периоде ПБ, в 22,2% случаев в подгруппе детей вне приступа ПБ и в 34,4% случаев у детей из ГС не было выявлено каких-либо изменений. Изменения в прямой кишке в виде гиперемии слизистой оболочки, ее отечности отмечались в 41,0% случаев у детей в приступе ПБ, в 40,7% случаев у детей вне приступа ПБ и у 65,6% детей из ГС.

Таблица 3.13

Эндоскопические изменения, выявленные при ректороманоскопии и колоноскопии

Эндоскопические изменения	ОГ (n=66)		ГС (n=32)	Р (хи-квадрат)		
	Приступ (n=39)	Вне приступа (n=27)		ОГприс/ ОГвнепр	ОГприс / ГС	ОГвнепр / ГС
Проктит	16 (41,0%)	11 (40,7%)	21 (65,6%)	0,975	**0,039**	0,056
Сигмоидит	5 (12,8%)	2 (7,4%)	10 (31,3%)	0,483	0,058	**0,023**
Сфинктерит	3 (7,7%)	3(11,1%)	0	0,635	0,109	0,530
Левосторонний колит	9 (23,1%)	0	0	**0,007**	**0,004**	1,0
Эрозивный колит	1 (2,6%)	0	-	0,402	-	-
Норма	2 (5,1%)	6 (22,2%)	11 (34,4%)	**0,040**	**0,002**	0,305

Изменения СО сигмовидной кишки были выявлены у 12,8% детей с ПБ, находящихся в приступе, и у 7,4% детей вне приступа ПБ, в ГС подобные изменения были у 31,3% детей. Сфинктерит отмечался лишь у 7,7% больных с ПБ в приступе и у 11,1 % больных вне приступа, у детей из ГС не выявлялся вовсе. Более распространенные изменения кишечника такие, как левосторонний колит выявлены в 23,1% случаев у детей ОГ в приступном периоде и не выявлялись детей вне приступа и у детей из ГС, данные изменения СО толстой кишки были подтверждены результатами морфологического исследования. У 1 девочки (2,6%), находящейся в приступном периоде ПБ, был выявлен распространенный эрозивный колит, подтвержденный результатами морфологического исследования. Эрозивные изменения СО толстого кишечника в подгруппе больных вне приступа выявлены не были.

Рисунок 3.16 – Сравнение эндоскопических изменений в подгруппе больных в приступе и вне приступа (%).

Были обнаружены достоверные различия по частоте проктита у детей с ПБ во время приступа и детей из ГС (p=0,039). Частота сигмоидита была достоверно выше у детей из ГС по сравнению с детьми с ПБ вне приступа (p=0,023). Также обнаружены достоверные отличия по частоте эндоскопических изменений СО левых отделов толстого кишечника между подгруппами детей в приступном и внеприступном периодах (p=0,007) и при сравнении с детьми из ГС (p=0,004), также обнаружены достоверные различия в частоте выявления нормального состояния СО толстого кишечника у больных вне приступа и в приступе (p=0,04) и по сравнению с детьми из ГС (p=0,002). Достоверных различий по частоте других выявленных эндоскопических изменений среди подгрупп детей с ПБ и детей из ГС обнаружено не было.

Мы провели сравнительный анализ частоты выявления тех или иных эндоскопических изменений толстой кишки у больных с ПБ при различных мутациях гена MEFV. Данные, полученные при этих исследованиях, в подгруппах больных отображены в таблице 3.14 и на рисунке 3.17.

Таблица 3.14

Эндоскопические изменения, выявленные при ректоромано-/ колоноскопии, в подгруппах детей с ПБ

Эндоскопические изменения	ОГ (n=66)			Р (хи-квадарат)		
	Гомозиготы (n=24)	Компаунд-гетерозиготы (n=26)	Гетерозиготы (n=16)	ГЗ/ КГТЗ	КГТЗ/ ГТЗ	ГЗ/ ГТЗ
Проктит	9 (37,5%)	11 (42,3%)	7 (43,8%)	0,729	0,929	0,693
Сигмоидит	1 (4,2%)	5 (19,2%)	1(6,3%)	0,101	0,243	0,767
Сфинктерит	3 (12,5%)	0	3 (18,8%)	0,063	**0,022**	0,588
Левосторонний колит	4 (16,7%)	4 (15,4%)	1 (6,3%)	0,903	0,375	0,329
Эрозивный колит	1 (4,2%)	0	0	0,293	1,0	0,408
Норма	1 (4,2%)	6 (25,0%)	2 (12,5%)	0,054	0,396	0,327

Были выявлены следующие эндоскопические изменения при ректоромано-/ колоносокпии у больных с ПБ: проктит обнаруживался почти с одинаковой частотой во всех подгруппах (37,5% - у гомозигот, у 42,3% компаунд-гетерозигот, у 43,8% гетерозигот); признаки сигмоидита отмечались в 4,2% случаев – у гомозигот, в 19,2% случаев – у компаунд-гетерозигот, в 6,3% случаев –у гетерозигот; сфиктерит выявлялся у 12,5% больных с гомозиготными мутациями, у 18,8% больных с гетерозиготными мутациями, у компаунд-гетерозигот не выявлялся. Более распростаненные воспалительные изменения кишечника (левосторонний колит) отмечались у 16,7% больных с гомозиготными мутациями, у 15,4% - компаунд-гетерозигот, у 6,3% гетерозигот. Эрозивные изменения толстой кишки, подтвержденные морфологическим исследованием, отмечались лишь у больных с гомозиготными мутациями в 4,2% случаев. У 25,0% больных с компаунд-гетерозиготными мутациями, 12,5% гетерозигот и 4,2% гомозигот не было обнаружено каких-либо изменений толстой кишки при ректоромано-/колоноскопии. Были обнаружены достоверные отличия по частоте

сфинктерита у детей с компаунд-гетерозиготными мутациями по сравнению с гетерозиготами (p=0,022).

Рисунок 3.17 – Эндоскопические изменения толстого кишечника в подгруппах больных с ПБ

Для выявления связей эндоскопических изменений толстой кишки и некоторыми мутациями гена MEFV проведены сравнения внутри подгрупп детей с ПБ.

Эндоскопические изменения, которые мы обнаружили у гомозигот, продемострированы в таблице 3.15. У больных с гомозиготной мутацией M694V обнаружены следующие изменения: проктит выявлялся в 38,9% случаев, сфинктерит отмечался в 16,7% случаев, левосторонний колит в 16,7% случаев, распространенный эрозивный колит отмечался в 5,5% случаев, сигмоидит - в 5,5% случаев. У больных с другими гомозиготным мутациями были обнаружены изменения: в 33,3% случаев выявлялся проктит, в 16,7% случаев – левосторонний колит, и в 16,7% случаев – не было выявлено никаких изменений. Достоверных отличий по частоте выявленных изменений обнаружено не было.

Таблица 3.15

Эндоскопические изменения толстой кишки, обнаруженные у гомозигот при ректоромано-/колоноскопии

Эндоскопические изменения	ОГ гомозиготы (n=24)		Р (хи-квадрат)
	M694V/ M694V (n=18)	Другие гомозиготы (n=6)	M694V/ другие гомозиготы
Проктит	7 (38,9%)	2 (33,3%)	0,808
Сигмоидит	1 (5,6%)	0	0,556
Сфиктерит	3 (16,7%)	0	0,285
Левосторонний колит	3 (16,7%)	1 (16,7%)	1,0
Распространенный эрозивный колит	1 (5,6%)	0	0,556
Норма	0	1 (16,7%)	0,077

Группу больных с компаунд-гетерозиготными мутациями составили 26 больных. Данные, полученные при эндоскопическом обследовании, отображены в таблице 3.16.

Таблица 3.16

Эндоскопические изменения, выявленные при колоно-/ ректороманоскопии у больных с компаунд-гетерозиготными мутациями

Эндоскопические изменения	Компаунд-гетерозиготы (n=26)		Р (хи-квадрат)
	M694V/ V726A (n=16)	Другие компаунд-гетерозиготы (n=10)	M694V/ V726A / др. компаунд-гетерозиготы
Проктит	5(31,3%)	5 (60,0%)	0,339
Сигмоидит	2(12,5%)	3 (30,0%)	0,271
Левосторонний колит	4 (25,0%)	0	0,086
Норма	1 (6,3%)	5 (50,0%)	**0,010**

У больных с мутацией M694V/ V726A было выявлено: у 31,3% детей отмечался проктит, у 25,0% - признаки левостороннего колита, у 12,5% - сигмоидит, у 6,3% не было выявлено патологии (норма). У больных с другими компаунд-гетерозиготными мутациями было обнаружено: в 60,0% случаев - проктит, в 30,0% - сигмоидит, в 50,0% случаев не выявлено каких-либо изменений СО толстой кишки. Обнаружены достоверные различия по частоте

нормальных показателей СО толстой кишки у детей с мутацией M694V/ V726A по сравнению с другими компаунд-гетерозиготами (p=0,010). У больных с компаунд-гетерозиготными мутациями не выявлялись такие изменения как: сфинктерит и эрозивный колит.

У 16 детей с гетерозиготными мутациями мы обнаружили следующие изменения (таблица 3.17).

Таблица 3.17

Эндоскопические изменения, выявленные при колоно-/ ректороманоскопии, у детей с гетерозиготными мутациями

Эндоскопические изменения	ОГ гетерозиготы (n=16)		Р (хи-квадрат)
	M694V/ N (n=10)	Др. гетерозиготы (n=6)	M694V/ др. гетерозиготы
Проктит	6 (60,0%)	1 (16,7%)	0,091
Сигмоидит	1 (10,0%)	0	0,424
Сфинктерит	1 (10,0%)	2(33,3%)	0,247
Левосторонний колит	1 (10,0%)	0	0,424
Норма	1 (10,0%)	1 (16,7%)	0,697

У детей с гетерозиготной мутацией M694V обнаружено следующее: проктит в 60,0% случаев, сигмоидит в 10,0% случаев, сфиктерит – в 10,0% случаев, левосторонний колит – в 10,0% случаев, нормальное состояние СО прямой и сигновдной кищки – в 10,0%. У больных с другими гетерозиготными мутациями в 33,3% отмечался сфиктерит, в 16,7% - проктит, и в 16,7% случаев не выявлялись изменения толстого кишечника. Достоверных отличий по частоте выявленных изменений не обнаружено.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная С., 16 лет, впервые госпитализирована в УДКБ с жалобами на: частые эпизоды подъемов температуры до 39º С, сопровождающиеся болями в животе, миалгиями, артралгиями коленных и голеностопных суставов, утомляемость, слабость, головные боли.

Анамнез жизни: девочка от 8й беременности, протекавшей с токсикозом, 4х родов. При рождении рост 54см, вес 3200г. Перенесенные заболевания: с 4 лет наблюдалась фтизиатром (вираж туберкулиновой пробы, в семье туберкулезный контакт с отцом), проводились курсы химиопрофилактики. В 11лет – острый шейный лимфаденит, проведено оперированное лечение. Из детских инфекций перенесла краснуху, корь. Привита по календарю, без реакций. Последняя реакция Манту – папула 9мм. Семейный анамнез отягощен: старшая сестра умерла в 17 лет (ХПН?), старшая сестра и брат наблюдались с диагнозом: ревматоидный артрит, периодическая болезнь. У матери – хронический гастродуоденит, у отца - диссеминированный туберкулез легких, у бабки со стороны метери –язвенная болезнь желудка, у деда со стороны отца – ┼ рак легких, бабка со стороны отца - ┼ рак толстой кишки. Аллергоанамнез: на преднизолон – генерализованная сыпь.

Анамнез заболевания: С 5 лет у девочки появились жалобы на боли и отечность голеностопных и коленных суставов, лабораторно – повышение острофазовых показателей, гепатоспленомегалия (по данным УЗИ). Наблюдалась с диагнозом: Реактивный артрит. Получала кратковременно лечение сульфасалазином. С 8 лет появились эпизоды лихорадки и болей в животе. На ЭГДС обнаружены признаки гастродуоденита, НР-инфекция. Получала лечение антацидами, курсы антисекреторной терапии без эффекта. В 11 лет была госпитализирована с жалобами на лихорадку, боли в животе. При обследовании отмечалось повышение СОЭ до 51мм/час, нейтрофильный лейкоцитоз, в моче - эритроциты до 15-16 в п/зр. Обнаружено расширение чашечно-лоханочной системы слева. Выставлен диагноз: Хронический пиелонефрит, гепатомегалия, периодическая болезнь (?). В 13 лет была оперирована по поводу флегмонозного аппендицита, в послеоперационном периоде отмечено нарастание болевого абдоминального синдрома, проведено повторного оперативное вмешательство, была обнаружена спаечная тонкокишечная непроходимость, серозный перитонит. В дальнейшем приступы болей в животе и лихорадки сохранялись без четкой периодичности – 1 раз в 1-3 месяца. В 12 лет консультирована кардиоревматологом, был поставлен

диагноз: Периодическая болезнь. Генетическое обследование проведено не было, лечение колхицином не получала. В 15 лет госпитализировалась в ДГКБ г. Краснодар с жалобами на боли в животе, артралгии голеностопных и коленного суставов, сопровождающиеся лихорадкой. При обследовании: увеличение СОЭ до 34 мм/ч, повышение СРБ. На ЭГДС - эрозивный гастродуоденит. Назначен колхицин 2 мг/сут. Для дообследования госпитализирована в УДКБ.

Состояние при поступлении: средней тяжести по основному заболеванию. Рост 160 см, вес 48 кг. Кожные покровы смуглые, неравномерно пигментированы, на животе – послеоперационный рубец. Ограничен объем движений в тазобедренных суставах, визуально суставы не изменены. Язык обложен белым налетом. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот округлой формы, болезненный при пальпации практически во всех отделах. Печень +1 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный. Дизурии нет.

При обследовании:

В ОАК: лейкоцитоз 13,5-9,3 тысяч, нейтрофилез, СОЭ 49-37 мм/ч. СРБ до 1.21мг/дл.

Проведено исследование ДНК с целью поиска мутаций регистрируемых при «периодической болезни»: обнаружена мутация M694V в гомозиготном состоянии.

В копрограмме признаки нарушения переваривания: мыш. волокна без исчерч. +++, переваримая клетчатка +++ , слизь много.

На УЗИ органов брюшной полости: Петли кишечника с жидкостным содержимым, стенки утолщены, перистальтика прослеживается.

ЭГДС: Терминальный эзофагит. Распространенный гиперпластический (грануломатозный (?)гастрит. Бульбит. Дуоденит. Хелпил-тест-положительный (++++). Гистологическое исследование биоптатов, слизистой желудка антрального отдела- признаки фовеолярной гиперплазии эпителия слизистой оболочки желудка.

Левосторонняя колоноскопия: Слизистая оболочка прямой, сигмовидной и нисходящей кишки гиперемирована, отечная, рыхлая. В нисходящей и сигмовидной кишке - множественные эрозии. Отмечается фиксация петель сигмовидной кишки и нисходящей (в области селезеночного изгиба) за счет спаек к послеоперационному рубцу. Заключение: Эрозивный левосторонний колит. Спаечная болезнь. Гистологическое исследование биоптатов: фрагмент из нисходящей кишки - выраженный активный хронический эрозивный колит с деформацией поверхности слизистой оболочки кишки.; фрагменты из сигмовидной кишки – эрозивный хронический колит, фрагмент из прямой кишки-амилоид не обнаружен.

Проведено лечение: Колхицин 2 мг/сут, эрадикационная терапия: ультоп 40 мг/сут, кларитросин 1 г/сут, флемоксин солютаб 1,5 г/сут, салофальк 500 мг 3 раза, креон, бускопан. На фоне проведенной терапии уменьшились самостоятельные боли в животе, пальпаторная болезненность во всех отделах живота, сохраняется пальпаторная чувствительность в эпигастрии, околопупочной области.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует тяжелое течение, позднюю диагностику ПБ и начало колхицинотерапии, вовлечение в воспалительный процесс многих органов и систем (поражение суставов, ЖКТ, печени, почек). Девочке проведены несколько оперативных вмешательств с развитием спаечной болезни, что, в свою очередь, усугубляет болевой абдоминальный синдром. Впервые проведено генетическое исследование, где выявлена мутация M694V в гомозиготном состоянии; данная мутация сопряжена с тяжелым течением периодической болезни и требует раннего начала терапии колхицином и более высоких доз препарата. При проведении эндоскопических исследований в анамнезе выявлялись эрозивные изменения в желудке и 12-перстной кишке во время приступов. Нами при проведении колоноскопии были выявлены эрозивные поражения толстой кишки, что подтверждено при морфологическом исследовании биоптатов. Все вышесказанное подтверждает вовлечение в воспалительный процесс при ПБ органов ЖКТ.

Таким образом, при изучении эндоскопических изменений толстой кишки у детей с ПБ, и детей из ГС отмечалась достоверно более низкая частота встречаемости неэрозивных эзофагитов у детей с ПБ как в приступе, так и вне приступа, по сравнению с детьми из ГС (p=0,037, p=0,002), неэрозивный гастрит также достоверно чаще встречался у детей из ГС, чем у детей с ПБ во время приступа (p=0,003) и вне приступа (p=0,0003). У детей с ПБ при гетерозиготных мутациях неэрозивный эзофагит втречался достоверно реже, чем при гомозиготных (p=0,002) и компаунд-гетерозиготных мутациях (p=0,036). Явления неэрозивного гастрита и дуоденита встречались достоверно чаще у гомозигот, чем у гетерозигот (p=0,021, p= 0,018). Дуодено-гастральный рефлюск достоверно чаще обнаруживался у гомозигот, чем у гетерозигот (p=0,044). У детей с компаунд-гетерозиготной мутацией M694V/V726A явления нерозивного гастрита встречались достоверно реже, чем при других компаунд-гетерозиготных мутациях (p=0,014). Также обнаружено, что у детей с ПБ в приступном периоде достоверно чаще встречаются изменения СО левых отделов толстой кишки, чем у детей с ПБ вне приступа (p=0,007) и у детей из ГС (p=0,004). У детей из ГС достовено чаще отмечались поражения нижних отеделов толстой кишки (проктит, сигмоидит), чем у детей во время приступа (p=0,039 для проктита) и у детей вне приступа ПБ (p= 0,023 для сигмоидита). Нормальные показатели СО толстой кишки у детей у детей во время приступа ПБ встречались достоверно реже, чем вне приступа ПБ (p=0,04) и у детей из ГС (p=0,002). При проведении ректоромано- или колоноскопий у больных с компаунд-гетерозиготными мутациями не выявлялись изменения, характерные для сфинктерита, по сравнению с больными с гетерозиготными мутациями (p=0,022), у больных с мутациями M694V/V726A достоверно реже отмечалось нормальное состояние СО толстой кишки в сравнении с больными, имеющими другие компаунд-гетерозиготные мутации (p=0,01).

3.5 Оценка копрологических синдромов у детей с периодической болезнью

Всем детям из ОГ и ГС было проведено копрологическое исследование, на основании результатов которого мы проводили парные сравнения в ОГ и ГС. Результаты отображены в таблице 3.18 и на рисунке 3.18.

Таблица 3.18

Распределение больных в зависимости от выявленных копрологических синдромов

Копрологические синдромы	ОГ (n=66)		ГС n=61	Р (хи-квадрат)		
	Приступ (n= 39)	Вне приступа (n= 27)		ОГпр/ ОГвнепр	ОГпр / ГС	ОГвнепр / ГС
Гастритический	3 (7,7%)	0 (0%)	2 (3,3%)	0,140	0,323	0,341
Панкреатический	19 (48,7%.)	10 (37,0%)	14 (23,0%)	0,347	**0,008**	0,171
Энтеральный	8 (20,5%)	7 (25,9%)	24 (39,3%)	0,606	**0,049**	0,224
Илеоцекальный	5 (12,8%)	5 (18,5%)	4 (6,6%)	0,525	0,286	0,088
Колидистальный	3 (7,7%)	4 (14,8%)	10 (16,4%)	0,355	0,207	0,852
Норма	1 (2,6%)	1 (3,7%)	6 (9,8%)	0,790	0,165	0,327

По нашим данным копрограмму без отклонений от нормы имели лишь 2,6% детей в приступном периоде ПБ и 3,7% детей вне приступа ПБ, а также 9,8% больных из ГС. Гастритический синдром определялся по наличию в кале неизмененных мышечных волокон, соединительной ткани, крахмалу, перевариемой клетчатки. Дети с гастритическим синдромом составили 7,7% случаев в группе детей с ПБ во время приступа и 3,3% случаев у детей в ГС. Данный синдром у детей с ПБ вне приступа ПБ не отмечался.

.

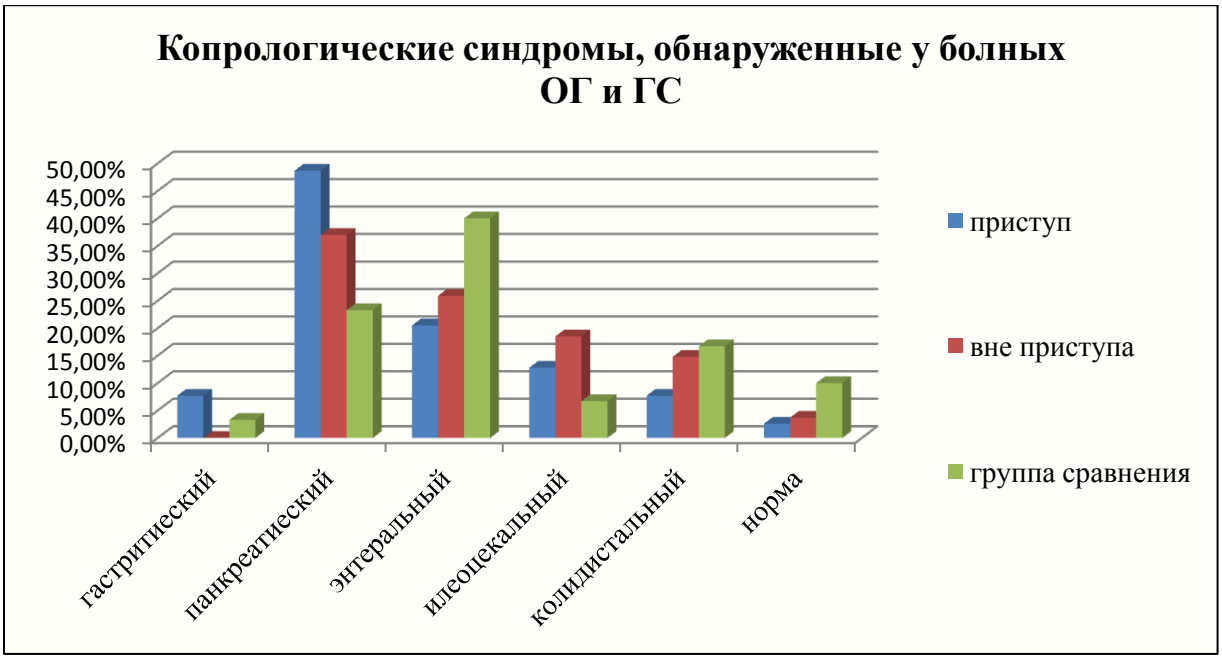


Рисунок 3.18 – Копрологические синдромы, обнаруженные в подгруппах основной группы и группы сравнения (в %)

Панкреатический синдром диагностировался при наличии в кале нейтрального жира, мышечных волокон, потерявших исчерченность, крахмала, переваримой клетчатки, йодофильной флоры. Доля больных с данным синдромом составила: 48,7% случаев при приступе ПБ, 37,0% случаев вне приступа ПБ и 23,0% случаев в ГС. Наличие в кале мышечных волокон без исчерченности, мыла, крахмала мы определяли как энтеральный синдром. Дети с энтеральным синдромом составили 39,3% случаев в ГС, 20,5% случаев вне приступа ПБ и 25,9% случаев в приступе ПБ. Илеоцекальный синдром определялся при обнаружении в кале перевариемой клетчатки, крахмала, йодофильной флоры. 18,5% детей вне приступа ПБ, 12,8% детей в приступе ПБ и 6,6% детей из ГС имели изменения в кале по типу илеоцекального синдрома. Колидистальный синдром включал такие изменения в кале, как присутствие крахмала, перевариваемой клетчатки, слизи и лейкоцитов. 16,4% детей из ГС, 14,8% детей с ПБ вне приступа и 7,7% детей во время приступа ПБ имели подобные изменения копрограммы.

Были обнаружены достоверные различия в частоте выявления панкреатического синдрома у детей в приступном периоде ПБ и детей ГС

(p=0,031) и по частоте энтерального синдрома у детей из ГС и детей во время приступа ПБ (p=0,049). По остальным копрологическим синдромам при сравнении подгрупп ОГ и ГС достоверных различий выявлено не было.

Также мы провели парные сравнения у детей с гомозигными, компаунд-гетерозиготными и гетерозиготными мутациями полученных измнениях в копрограмме. Данные, полученные в подгруппах детей с ПБ, отражены в таблице 3.19 и на рисунке 3.19.

Таблица 3.19

Частота копрологических синдромов у детей с различными мутациями гена MEFV

Копрологические синдромы	ОГ (n=66)			Р (хи-квадарат)		
	Гомозиготы (n=24)	Компаунд-гетерозиготы (n=26)	Гетерозиготы (n=16)	ГЗ/ КГТЗ	КГТЗ / ГТЗ	ГЗ/ ГТЗ
Гастритический	1 (4.1%)	2 (7,7%)	0	0,6	0,256	0,408
Панкреатический	10 (41,7%)	13 (50,0%)	6 (37,5%)	0,555	0,429	0,792
Энтеральный	8 (33,3%)	2 (7,7%)	5 (31,3%)	**0,024**	**0,047**	0,890
Илеоцекальный	3 (12,5%)	5 (19,2%)	2 (12,5%)	0,516	0,570	1,0
Колидистальный	2 (8,3%)	2 (7,7%)	2 (12,5%)	0,933	0,606	0,667
Норма	0	2 (7,7%)	0	0,166	0,256	1,0

При анализе данных копрограммы у больных с гомозиготными мутациями гена MEFV обнаружены следующие копрологические синдромы: панкреатический синдром – в 41,7% случаев, энтеральный – в 33,3%, илеоцекальный – в 12,5%, колидистальный – в 8,3% случаев, гастритический – в 4,1 % случаев, нормальных показателей копрограммы не было выявленно. У компаунд-гетерозигот в 50,0% случаев отмечался панкреатический синдром, в 12,5% случаев – илеоцекальный, гастритический, энтеральный, колидистальный синдромы отмечались в 7,7% случаев (для каждого синдрома), нормальные показатели копрограммы были у 7,7% больных. У детей с гетерозиготными мутациями в 37,5% случаев отмечался панкреатический синдром, в 31,3% - энтеральный, и в 12,5% - илеоцекальный и колидистальный синдромы (для

каждого синдрома), нормальных показателей копрогаммы отмечено не было. Были обнаружеы достоверные различия по более низкой частоте энтерального копрологического синдрома у больных с компаунд-гетерозиготными мутациями по сравнению с гомозиготами (p=0,024) и гетерозиготами (p=0,047).

Рисунок 3.19 – Частота копрологических синдромов в больных с ПБ (в %)

Проведено сравнение частоты выявленных копрологических синдромов у больных с гомозиготными мутациями, данные отображены в таблице 3.20.

Таблица 3.20

Частота выявленных копрологических синдромов у детей с гомозиготными мутациями

Копрологические синдромы	ОГ гомозиготы (n=24)		Р (хи-квадрат)
	M694V/ M694V (n=18)	Др. гомозиготы (n=6)	M694V/ др. гомозиготы
Гастритический	0	1 (16,7%)	0,077
Панкреатический	10 (55,6%)	0	**0,017**
Энтеральный	7 (38,9%)	1 (16,7%)	0,07
Илеоцекальный	1 (5,6%)	2 (33,3%)	0,075
Колидистальный	0	2 (33,3%)	**0,011**

У больных с гомозиготной мутацией M694V были выявлены следующие копрологические синдромы: панкреатический – в 55,6% случаев, энтеральный – в 38,9% случаев, илеоцекальный – в 5,6% случаев, не выялялись гастритический и колидистальный синдромы. У больных с другими гомозиготными мутациями в 33,3% случаев отмечались илеоцекальный и колидистальный синдромы (для каждого синдрома), в 16,7% - гастритический и энтеральный синдромы (для каждого из синдромов). У больных с мутацией M694V были выявлены достоверные различия по частоте панкреатического синдрома (p=0,017), и частоте колидистального синдрома (p=0,011) по сравнению с детьми с другими гомозиготными мутациями.

Частота копрологических синдромов у детей с компаунд-гетерозиготными мутациями отражена в таблице 3.21.

Таблица 3.21

Частота копрологических синдромов у детей с компаунд-гетерозиготными мутациями гена MEFV

Копрологические синдромы	Компаунд-гетерозиготы (n=26)		P (хи-квадрат)
	M694V/ V726A (n=16)	Др. компаунд-гетерозиготы (n=10)	M694V/ V726A / др. компаунд-гетерозиготы
Гастритический	2 (14,3%)	0	0,173
Панкреатический	8 (57,1%)	5 (41,6%)	0,431
Энтеральный	1 (7,1%)	0	0,420
Илеоцекальный	1 (7,1%)	4 (33,3%)	0,091
Колидистальный	1 (7,1%)	0	0,420
Норма	1 (7,1%)	1 (8,3%)	0,909

При наличии мутации M694V/ V726A определялись такие копролигические синдромы, как: гастритический – в 14,3% случаев, панкреатический – в 57,1% случаев, энтеральный, илеоцекальный и колидистальный синдромы отмечались в 7,1% случаев для каждого синдрома, отсутствие отклонений от нормы отмечалось лишь в 7,1% случаев. При других компаунд-гетерозиготных мутациях выявлены следующие копрологические синдромы: в 41,6% - панкреатический, в 33,3% -

илеоцекальный, в 8,3% случаев определялась нормальная копрограмма. Достоверных различий обнаружено не было.

Частота обнаруженных копрологических синдромов у больных с гетерозиготными мутациями гена MEFV отображена в таблице 3.22.

Таблица 3.22

Частота копрологических синдромов при гетерозиготных мутациях

Копрологические синдромы	ОГ гетерозиготы (n=16)		P (хи-квадрат)
	M694V/ N (n=10)	Др. гетерозиготы (n=6)	M694V/ др. гетерозиготы
Панкреатический	4 (40,0%)	2 (33,3%)	0,790
Энтеральный	4 (40,0%)	2 (33,3%)	0,790
Илеоцекальный	2 (20,0%)	0	0,308
Колидистальный	1 (10,0%)	2 (33,3%)	0,540

Мы выявили, что у больных с мутацией M694V в 40,0% случаев отмечался панкреатический и энтеральный синдром для каждого синдрома, в 20,0% случаев – илеоцекальный синдром, в 10,0% случаев – колидистальный. При других гетерозиготных мутациях отмечались панкреатический синдром в 33,3% случаев, колидистальный – в 33,3% случаев и энтеральный синдром в 33,3% случаев. Достоверных отличий по частоте выявленных копрологических синдромов обнаружено не было.

Итак, мы обнаружили достоверно более частое присутствие панкреатического копрологического синдрома у детей во время приступа ПБ по сравнению с детьми из ГС. Энтеральный синдром встречался достоверно чаще у детей из ГС по сравнению с детьми во время приступа ПБ (p=0,049). Также у больных с ПБ нами обнаружена связь некоторых мутаций с копрологическими синдромами. Так, у больных с компаунд-гетерозиготными мутациями достоверно реже встречался энтеральный копрологический синдром в сравнении с гомо- и гетерозиготами (p=0,024 и p= 0,047). При гомозиготной мутации M694V достоверно чаще выявлялся панкреатический синром, который не выявлялся при других гомозиготных мутациях (p=0,017), и достоверно реже выявлялся

колидистальный синдром при гомозиготной мутации M694V, чем при других гомозиготных мутациях (p=0,011).

3.6 Оценка состояния поджелудочной железы у детей с периодической болезнью

Для оценки функции поджелудочной железы нами были изучены уровни амилазы крови, амилазы мочи, концентрация панкреатической эластазы-1 в кале, оценены результаты УЗИ поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой, также учитывались изменения копрограммы, описанные выше.

Мы оценили биохимические показатели амилазы крови и амилазы мочи больных из ОГ, как в приступном периоде, так и вне приступа, и больных ГС методом парных сравнений (U-критерий Манна-Уитни). Результаты представлены в таблице 3.23.

Таблица 3.23

Показатели амилазы мочи и крови в ед/л у детей в исследуемых группах

Лабораторные показатели	ОГ (n=66)		ГС (n=61)	Р (критерий Манна-Уитни)		
	Приступ (n=39)	Вне приступа (n=27)		ОГприст/ ОГвнепр	ОГприст/ ГС	ОГвнеп / ГС
Амилаза крови (ед/л) M±m Me (н.кв.; в.кв)	64,5±7,3 58,0 118,6; 43,6	70,0±10,5 62,3 119,9;36,6	65,25±7,9 66,4 106,8; 36,8	0,489	0,46	0,731
Амилаза мочи (ед/л) M±m Me (н.кв.;в.кв)	374,4±63,8 399,0 110,9; 617,0	371,4±83,5 335,5 103,0; 657,1	295,2±73,1 221,6 104,4; 582,7	1,0	0,07	0,121

Наибольшие показатели амилазы крови были обнаружены у детей вне приступа ПБ и составили 70,0±10,5 ед/л, у детей в приступном периоде ПБ цифры

амилазы имели несколько меньшие значения 64,54±7,28 ед/л, у детей из ГС средние показатели амилазы крови составили 65,25±7,96 ед/л. Достоверных различий по среднему уровню амилазы крови в исследуемых группах методом парных сравнений обнаружено не было.

При изучении показателей амилазы мочи (ед/л) были отмечены практически равные средние значения в подгруппах ОГ: 374,35±63,83 ед/л в подгруппе детей в приступном периоде ПБ и 371,42±83,54 ед/л у детей вне приступа ПБ. У детей ГС обнаружены более низкие цифры амилазы мочи - 295,19±73,12 ед/л. Достоверных различий между подгруппами детей с ПБ и в сравнении детей ОГ с детьми из ГС обнаружено не было.

Также для оценки состояния поджелудочной железы у исследуемых детей нами изучена концентрация панкреатической эластазы-1 в кале, которая более достоверно отражает состояние экзокринной функции поджелудочной железы. Результаты отображены в таблице 3.24 и рисунке 3.20.

Таблица 3.24

Показатели панкреатической эластазы-1 в кале в исследуемых группах

Лабораторные показатели	ОГ (n=51)		ГС (n=51)	Р (критерий Манна-Уитни)		
	Приступ (n=32)	Вне приступа (n=19)		ОГпр/ ОГвнеп	ОГпр / ГС	ОГвнеп / ГС
Панкреатическая эластаза-1 в кале (мкг/г кала) M±m Me н.кв.; в.кв.	 451,7±62,6 484,5 178,6;703,6	 398,8±109,2 302,0 166,4;756,1	 554,5±66,6 585,0 285,5;808,7	0,345	**0,030**	**0,015**

У детей с ПБ вне приступа отмечен более низкий уровень эластазы-1 в кале (398,84±109,26) по сравнению с детьми с ПБ во время приступа (451,78±62,64) и по сравнению с ГС (554,5±66,6). Обнаружены достоверные различия в уровнях панкреатической эластазы-1 у детей как во время приступа ПБ (p=0,030), так и

вне приступа (p=0,015), по сравнению с уровнями данного фермента у детей из ГС.

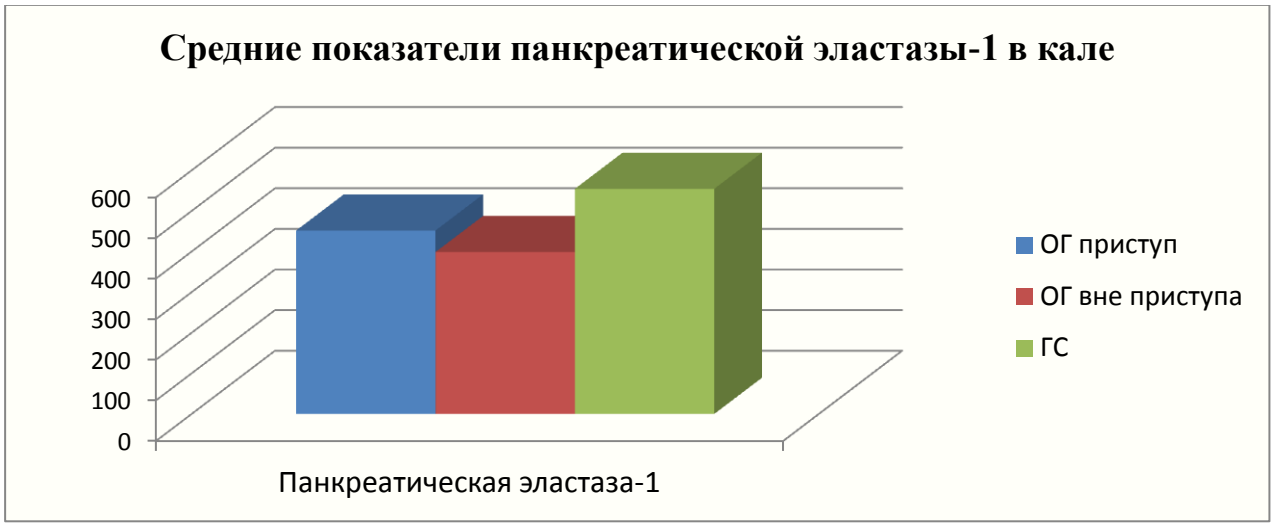


Рисунок 3.20 – Средние показатели панкреатической эластазы-1 в кале у больных с ПБ в приступный период, внеприступный период и у больных из ГС.

Для выяснения возможной связи концентрации панкреатической эластазы-1 в кале с длительностью заболевания и уровнем воспаления проведен анализ корреляционной взаимосвязи по Спирмену (таблица 3.25). В качестве показателя уровня воспаления во время приступа ПБ были использованы показатели СОЭ.

Таблица 3.25

Корреляционный анализ показателей эластазы-1 в кале и длительности заболевания, приступного и внеприступного периодов у обследованных детей (по Спирмену).

Анализируемые факторы	Категория пациентов	r	p
Длительность заболевания & панкреатическая эластаза-1			
	Все дети с ПБ (n=51)	-0,03	0,835
Панкреатическая эластаза-1 в кале & СОЭ			
	Дети в приступе	**-0,352**	**0,048**
Панкреатическая эластаза-1 в кале & СОЭ			
	Дети вне приступа	-0,132	0,589

Анализ выявил наличие умеренной обратной связи уровня панкреатической эластазы-1 в кале и уровнем СОЭ (r= -0,352, p=0,048). Связь между длительностью заболевания и уровнем эластазы-1 в кале (r=-0,03, p=0,835) и связь между уровнями СОЭ и эластазы-1 в кале у детей вне приступа (r=-0,132, p=0,589) оказалась обратной слабой.

Мы провели сравнительный анализ средних показателей амилазы крови, мочи и панкреатической эластазы-1 у детей в зависимости от мутаций гена MEFV. Уровни панкреатической эластазы-1 в кале в подгруппах детей с ПБ при гомозиготных, компаунд-гетерозиготных и гетерозиготных мутациях отражены в таблице 3.26.

Таблица 3.26

Уровень панкреатической эластазы-1 у детей с ПБ в зависимости от мутаций гена MEFV

Лабораторный показатель	ОГ (n=51)			Р (Критерий Манна-Уитни)		
	Гомозиготы (n=17)	Компаунд-гетерозиготы (n=23)	Гетерозиготы (n=10)	ГЗ/ КГТЗ	КГТЗ/ ГТЗ	ГЗ/ ГТЗ
Пакреатическая эластаза-1 кала, мкг/г кала M±m	437,6±45,7	456,8±41,8	384,4±64,5	0,692	0,422	0,505

По данным таблицы 3.26 видно, что уровень панкреатической эластазы-1 был ниже в подгруппе гетерозигот и составил 384,4±64,5мкг/г кала, средний уровень данного фермента у гомозигот составил 437,6±45,7 мкг/г кала, у компаунд-гетерозигот - 456,8±41,8 мкг/г кала. Достоверных различий методом парных сравнений обнаружено не было.

Подгруппу детей с гомозиготными мутациями, обследованных на панкреатическую эластазу-1 в кале, составили 17 человек. Данные, полученные в данной подгруппе больных отражены в таблице 3.27.

Таблица 3.27

Средние показатели панкреатической эластазы-1 в кале у гомозигот

Лабораторный показатель	Гомозиготы (n=17)		P (Манн-Уитни)
	M694V/M694V (n=14)	V726A/V726A (n=4)	M694V/V726A
Панкреатическая эластаза-1, мг/г кала M±m	448,5±47,4	401,3±32,5	0,703

Средние показатели панкреатической эластазы-1 в кале у больных с гомозиготной мутацией M694V составили 448,5±47,4 мг/г кала, при мутации V726A – 401,3±32,5 мг/г кала. Достоверных различий по уровню панкреатической эластазы-1 в кале у гомозигот обнаружено не было.

В подгруппе детей с компаунд-гетерозиготными мутациями 23 ребенка обследованы на панкреатическую эластазу-1. Данные этого показателя при компаунд-гетерозиготных мутациях отображены в таблице 3.28.

Таблица 3.28

Показатели панкреатической эластазы-1 в кале у больных с компаунд-гетерозиготными мутациями

Лабораторный показатель	Компаунд-гетерозиготы (n=23)		P (критерий Манна-Уитни)
	M694V/V726A (n=11)	Др. компаунд-гетерозиготы (n=12)	M694V/V726A/ др. компаунд-гетерозиготы
Панкреатическая эластаза-1, мг/г кала M±m	524,0±59,5	395,3±55,0	0,148

Было выявлено, что больные с мутацией M694V/V726A имели более высокие средние значения панкреатической эластазы-1 - 524,0±59,5 мг/г кала, у других компаунд-гетерозигот этот показатель составил 395,3±55,0 мг/г кала. Достоверных различий по уровню панкреатической эластазы-1 не обнаружено.

Детей с гетерозиготными мутациями, обследованных на панкреатическую эластазу-1, было 10 больных. Средние показатели отображены в таблице 3.29. У больных с гетерозиготной мутацией M694V средний уровень панкреатической эластазы -1 составил 483,9±81,8 мг/г кала, у других гомозигот - 230,3±40,5 мг/г кала. Обнаружены достоверные различия более низкого уровня панкреатической эластазы-1 в кале у других гетерозигот (p=0,038), чем при мутации M694V.

Таблица 3.29

Показатели панкреатической эластазы-1 в кале у гетерозигот

Лабораторный показатель	Гетерозиготы (n=10)		P (критерий Манна-Уитни)
	M694V/N (n=6)	Др. гетерозиготы (n=4)	M694V/ др. гетерозиготы
Панкреатическая эластаза-1, мг/г кала M±m	483,9±81,8	230,3±40,5	**0,038**

Также мы оценили средние показатели амилазы крови и мочи у детей с различными мутациями гена MEFV. Лабораторные данные этих показателей, выявленные у больных с ПБ, отражены в таблице 3.30. У больных с гомозиготными мутациями средний уровень амилазы крови составил 71,5±5,5 ед/л, амилазы мочи - 340,3±34 ед/л. У детей с компаунд-гетерозиготными мутациями средний уровень амилазы крови был 64,5±4,2 ед/л, средний уровень амилазы мочи был самым высоким среди детей с ПБ 420,6±42,3 ед/л. У гетерозигот отмечался самые низкие цифры среднего показателя амилазы крови - 63,3±6,2 ед/л, средний уровень амилазы мочи почти не отличался от гомозигот и составил 345,3±54,5 ед/л. Достоверных отличий выявлено не было.

Таблица 3.30

Средние показатели амилазы крови и мочи у больных с гомозиготными, компаунд-гетерозиготными и гетерозиготными мутациями гена MEFV

Лабораторные показатели	ОГ (n=66)			Р (критерий Манна-Уитни)		
	Гомозиготы (n=24)	Компаунд-гетерозиготы (n=26)	Гетерозиготы (n=16)	ГЗ/ КГТЗ	КГТЗ/ ГТЗ	ГЗ/ ГТЗ
Амилаза крови (ед/л) M±m	71,5±5,5	64,5±4,2	63,3±6,2	0,461	0,815	0,534
Амилаза мочи (ед/л) M±m	340,3±34,5	420,6±42,3	345,3±54,5	0,173	0,228	0,772

Средние показатели амилазы крови и мочи, полученные у детей с гомозиготными мутациями, отображены в таблице 3.31.

Таблица 3.31

Показатели амилазы крови и мочи (ед/л) у гомозигот

Лабораторные показатели	Гомозиготы (n=24)		Р (критерий Манна-Уитни) M694V/др.гомозиготы
	M694V/M694V (n=18)	Др. гомозиготы (n=6)	
Амилаза крови (ед/л) M±m	71,0±6,4	73,0±11,8	0,973
Амилаза мочи (ед/л) M±m	338,7±39,7	345,1±76,6	0,770

У больных с мутацией M694V/M694V средние показатели амилазы крови составили 71,0±6,4 ед/л, амилазы мочи - 338,7±39,7 ед/л; у детей с другими гомозиготными мутациями амилаза крови составила 73,0±11,8 ед/л, амилаза мочи - 345,1±76,6 ед/л. Достоверных различий по данным показателям не обнаружено.

Средние показатели амилазы крови и амилазы мочи (ед/л) у компаунд-гетерозигот отражены в таблице 3.32.

Таблица 3.32

Средние показатели амилазы крови и амилазы мочи (ед/л) у детей с компауд-гетерозиготными мутациями

Лабораторные показатели	Компаунд-гетерозиготы (n=26)		Р (критерий Манна-Уитни) M694V/V726A/ др.компаунд-гетерозиготы
	M694V/V726A (n=16)	Др. компаунд-гетерозиготы (n=10)	
Амилаза крови (ед/л) M±m	69,9±6,57	58,2±4,3	0,212
Амилаза мочи (ед/л) M±m	473,4±62,5	359,0±52,8	0,252

Средние показатели амилазы крови у больных с мутацией M694V/V726A составили 69,9±6,57 ед/л, амилазы мочи - 473,4±62,5 ед/л. У больных с другими компаунд-гетерозиготными мутациями средние показатели амилазы крови составили 58,2±4,3 ед/л, амилазы мочи - 359,0±52,8 ед/л. Достоверных отличий обнаружено не было.

Средние показатели амилазы крови и амилазы мочи (ед/л) у гетерозигот отображены в таблице 3.33. Средние показатели амилазы крови у больных с гетерозиготной мутацией M694V составили 56,1±4,45 ед/л, амилазы мочи - 275,6±39,57 ед/л. У больных с другими гетерозиготными мутациями средние показатели амилазы крови были 79,2±16,26 ед/л, амилазы мочи - 498,9±35,9 ед/л. Достоверных отличий обнаружено не было.

Таблица 3.33

Средние показатели амилазы крови и амилазы мочи (ед/л) у больных с гетерозиготными мутациями

Показатели	Гетерозиготы (n=16)		Р (критерий Манна-Уитни) M694V/ др.гетерозиготы
	M694V/N (n=10)	Др. гетерозиготы (n=6)	
Амилаза крови (ед/л) M±m	56,1±4,45	79,2±16,26	0,281
Амилаза мочи (ед/л) M±m	275,6±39,57	498,9±35,9	0,07

Для УЗ-диагностики патологии поджелудочной железы всем больным было проведено УЗИ поджелудочной железы натощак и через 2 часа после завтрака (поспрандиальная сонография). Данные были распределены в зависимости от прироста размеров поджелудочной железы в % после завтрака и представлены в таблице 3.34.

Таблица 3.34

Результаты УЗИ поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой в исследуемых группах

Результаты постпрандиальной сонографии поджелудочной железы	ОГ (n=66)		ГС (n=61)	Р (хи-квадрат)		
	Приступ (n=39)	Вне приступа (n=27)		ОГпр/ ОГвнепр	ОГпр/ ГС	ОГвнепр/ ГС
Прирост размеров ПЖ<5% (хронический панкреатит)	6 (15,4%)	3 (11,1%)	6 (9,8%)	0,619	0,405	0,856
Прирост размеров ПЖ 6-15% (реактивный панкреатит)	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 (23,0%)	**0,004**	**0,005**	0,763

У больных во время приступа ПБ в 15,4% случаев, в 11,1% случаев вне приступа ПБ и в 9,8% случаев в ГС отмечался прирост размеров менее 5%, что соответствовало хроническому панкреатиту. Прирост размеров поджелудочной железы в диапазоне от 6% до 15%, характерный для реактивных изменений поджелудочной железы, отмечался у 82,1% больных во время приступа ПБ, у 62,9% больных вне приступа ПБ и в 66,2% случаев в ГС.

Нормальные показатели прироста размеров поджелудочной железы (более 16%) встречались в 23,0% случаев у больных вне приступа ПБ, в 23,3% случаев у детей в ГС и лишь в 2,6% случаев (1 больной) среди детей во время приступа ПБ.

Таким образом, при анализе статистических данных обнаружены достоверные различия по частоте нормальных показателей прироста размеров ПЖ у детей во время приступа ПБ и вне приступа ПБ ($p=0,004$) и у детей из ГС ($p=0,005$).

Мы проанализировали частоту результатов постпрандиальной сонографии поджелудочной железы в зависимости от вида мутаций гена MEFV. Эти данные представлены в таблице 3.35. Мы обнаружили, что у гомозигот в 16,7% случаев отмечались минимальные приросты размеров ПЖ после завтрака, что соответствовало хроническому панкреатиту, в 70,8% случаев – отмечался прирост размеров ПЖ, соответствующий реактивному панкреатиту, и в 12,5% - отмечались нормальные приросты размеров ПЖ. У компаунд-гетерозигот в 11,5% случаев отмечались признаки хронического панкреатита, в 80,8% -признаки реактивного панкреатита по размерам прироста ПЖ, в 7,7% случаев – отмечались нормальные показатели прироста размеров ПЖ, У гетерозигот отмечалось в 18,8% случаев нормальные приросты размеров ПЖ, в 68,7% - прирост размеров ПЖ соответствовал реактивному панкреатиту, в 12,5% - прирост размеров был минимальным. Достоверных различий обнаружено не было.

Таблица 3.35

Результаты УЗИ поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой у больных с ПБ с гомозиготными, компаунд-гетерозиготными и гетерозиготными мутациями

Результаты постпрандиальной сонографии ПЖ	ОГ (n=66)			Р (хи-квадрат)		
	Гомозиготы (n=24)	Компаунд-гетерозиготы (n=26)	Гетерозиготы (n=16)	ГЗ/ КГТЗ	КГТЗ / ГТЗ	ГЗ/ ГТЗ
Прирост размеров ПЖ<5% (хронический панкреатит)	4 (16,7%)	3 (11,5%)	2 (12,5%)	0,601	1,0	0,717
Прирост размеров ПЖ 6-15% (реактивный панкреатит)	17 (70,8%)	21 (80,8%)	11 .(68,7%)	0,411	0,374	0,887
Прирост размеров ПЖ >16% (норма)	3 (12,5%)	2 (7,7%)	3 (18,8%)	0,571	0,282	0,588

Данные УЗИ ПЖ с прандиальной нагрузкой, полученные у больных с гомозиготными мутациями гена MEFV, представлены в таблице 3.36.

Таблица 3.36

Результаты УЗИ поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой у гомозигот

Результаты поспрандиальной сонографии ПЖ	ОГ гомозиготы (n=24)		Р (хи-квадрат)
	M694V/ M694V (n=18)	Др.гомозиготы (n=6)	M694V/ др. гомозиготы
Прирост размеров ПЖ <5% (хронический панкреатит	3 (16,7%)	1 (16,7%)	0,527
Прирост размеров ПЖ 6-15% (реактивный панкреатит	13 (72,2%)	4 (66,7%)	0,467
Прирост размеров ПЖ >16% (норма)	2 (11,1%)	1 (16,7%)	0,722

У больных с мутацией M694V прирост размеров ПЖ менее 5% встречался в 16,7% случаев, прирост размеров в диапазоне 6-15% встречался в 72,2% случаев, прирост более 16% встречался лишь в 11,1% случаев. У других гомозигот в 16,7% случаев отмечался минимальный прирост размеров ПЖ, у 66,7% - прирост размеров ПЖ, соответствующий реактивному панкреатиту, в 16,7% - нормальный прирост размеров ПЖ. Достоверных различий по частоте выявления изменений ПЖ обнаружено не было.

Данные, полученные при постпрандиальной соногафии ПЖ у больных с компаунд-гетерозиготными мутациями, показаны в таблице 3.37.

Таблица 3.37

Результаты УЗИ поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой у детей с компаунд-гетерозиготными мутациями

Прирост размеров ПЖ через 2 часа после еды (в %)	Компаунд-гетерозиготы (n=26)		Р (хи-квадрат)
	M694V/ V726A (n=16)	Другие компауд-гетерозиготы (n=10)	M694V/ V726A / др. компаунд-гетерозиготы
Прирост размеров ПЖ <5% (хронический панкреатит)	2 (12,5%)	1 (10,0%)	0,845
Прирост размеров ПЖ 6-15% (реактивный панкреатит)	12 (75,0%)	8 (80,0%)	0,768
Прирост размеров ПЖ >16% (норма)	2 (12,5%)	1 (10,0%)	0,845

При мутациях M694V/ V726A у детей в 75,0% случаев прирост размеров ПЖ был в диапазоне от 6 до15%, в 12,5% случаев – прирост размеров ПЖ был менее 5%, а в 12,5% случаев прирост размеров был более 16%. У детей с другими компаунд-гетерозиготными мутациями в 80,0% случаев отмечался прирост размеров, соответствующий реактивному панкреатиту, в 10,0% отмечался минимальный прирост размеров ПЖ, в 10,0% случаев прирост размеров ПЖ

соответствовал норме. Достоверных различий по частоте выявленных при постпрандиальной соногорафии ПЖ изменений обнаружено не было.

Результаты УЗИ поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой у больных с гетерозиготными мутациями показаны в таблице 3.38.

Таблица 3.38

Результаты УЗИ поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой у больных с гетерозиготными мутациями

Результаты постпрандиальной сонографии ПЖ	ОГ гетерозиготы (n=16)		Р (хи-квадрат)
	Др.гетерозиготы (n=6)	M694V/ N (n=10)	M694V/ др. гетерозиготы
Прирост размеров ПЖ <5% (хронический панкреатит)	1 (16,7%)	1 (10,0%)	0,697
Прирост размеров ПЖ 6-15% (реактивный пакреатит)	3 (50,0%)	8 (80,0%)	0,282
Прирост размеров ПЖ >16% (норма)	2 (33,3%)	1 (10,0%)	0,247

У больных с гетерозиготной мутацией M694V в 80% случаев отмечался прирост размеров ПЖ, соответствующий реактивным изменениям (от 6 до 15%), в 10,0% случаев прирост размеров ПЖ был в норме (более 16%) и в 10,0% случаев прирост был минимальными (менее 5%). У больных с другими гомозиготными мутациями минимальный прирост размеров ПЖ отмечался в 16,7% случаев, прирост размеров ПЖ, соответствующий реактивному панкреатиту, отмечался в 50,0% случаев, нормальный прирост размеров ПЖ отмечался в 33,3%. Достоверных отличий по частоте выявленных изменений обнаружено не было.

Нами было проанализированы частоты обнаруженных копрологических синдромов при различных результатах УЗИ поджелудочной железы с прандиальной пробой у больных с ПБ и ГС.

При приросте размеров поджелудочной железы менее 5% были обнаружены следующие сочетания с копрологическими синдромами (таблица 3.39).

Таблица 3.39

Наличие копрологических синдромов при приросте размеров поджелудочной железы менее 5%

Копрологические синдромы	ОГ (n=9)		ГС (n=6)	Р (Точный критерий Фишера)		
	Приступ (n=6)	Вне приступа (n=3)		ОГпр/ ОГвнеп	ОГпр/ ГС	ОГвнепр / ГС
Гастритический	1(16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0	1,0	1,0
Панкреатический	2(33,3%)	1(33,3%)	4(66,7%)	1,0	0,323	0,524
Энтеральный	2(33,3%)	1(33,3%)	2(33,3%)	1,0	1,0	1,0
Илеоцекальный	1(16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0	1,0	1,0
Колидистальный	0 (0%)	1(33,3%)	0 (0%)	0,333	1,0	0,500
Норма	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0	1,0	1,0

Среди больных ПБ в приступном периоде (6 детей) отмечены следующие копрологические синдромы: в 33,3% случаев присутствовали панкреатический и энтеральный синдромы, в 16,7% - гастритический и илеоцекальный. Среди детей с малым приростом размеров поджелудочной железы вне приступа ПБ (3 детей) в копрограмме в 33,3% случаев обнаруживались изменения, характерные для панкреатического, энтеральныого и колидистальныого синдромов. В ГС у 2 детей (66,7%) обнаружен панкреатический синдром, у 1 ребенка (33,3%) – энтеральный синдром.

Достоверные различия по частоте выявленных копрологических синдромов у данной категории больных с малым приростом размеров ПЖ при сравнении в подгруппах детей с ПБ и ГС обнаружены не были.

Нами также проанализированы присутствие тех или иных копрологических синдромов у детей с приростом размеров поджелудочной железы в диапазоне от 6% до 15% (таблица 3.40). Данная группа была самая многочисленная.

Таблица 3.40

Наличие копрологических синдромов при приросте размеров ПЖ в диапазоне от 6% до 15%.

Копрологические синдромы	ОГ (n= 49)		ГС (n=41)	Р (хи-квадрат)		
	Приступ (n=32)	Вне приступа (n=17)		ОГпр/ ОГвнепр	ОГпр/ ГС	ОГвнепр / ГС
Гастритический	2 (6,3%)	0 (0%)	2(4,9%)	0,293	0,799	0,354
Панкреатический	17(53,1%)	9(52,9%)	10 (24,4%)	1,0	**0,012**	**0,035**
Энтеральный	6(18,8%)	4(23,5%)	14 (34,1%)	0,693	0,143	0,426
Илеоцекальный	4(12,5%)	2(11,7%)	2(4,9%)	0,938	0,239	0,346
Колидистальный	3(9,4%)	2(11,7%)	8(19,5%)	0,793	0,230	0,477
Норма	0 (0%)	0 (0%)	4(9,8%)	1,0	0,069	0,182

У детей ОГ в приступном периоде ПБ (32 ребенка) было обнаружено присутствие таких копрологических синдромов: в 53,1% случаев выявлялся панкреатический синдром, в 18,8% случаев – энтеральный синдром, в 12,5% случаев – илеоцекальный синдром, в 9,4% случаев – колидистальный синдром и в 6,3% случаев – гастритический синдром. У детей вне приступа ПБ (17 больных) обнаружены схожие изменения: в 52,9% случаев выявлялся панкреатический синдром, в 23,5% случаев – энтеральный и в 11,7% - илеоцекальный и колидистальный синдромы. Нормальные показатели копрограммы у детей с ПБ и приростом размеров ПЖ от 6% до 15% обнаружены не были. У детей ГС были отмечены иные изменения в кале: в 34,1% случаев отмечался энтеральный синдром, в 24,4% случаев – панкратический, в 19,5% случаев – колидистальный, в 9,8% случаев обнаружены нормальные показатели копрограммы, и в 4,9% случаев отмечались гастритический и илеоцекальный синдромы.

Были выявлены достоверные различия по частоте сочетания приростов размеров поджелудочной железы от 6% до 15% и наличия панкреатического синдрома в кале в подгруппе больных с ПБ и ГС (p=0,012, p=0,035).

Данные частоты копрологических синдромов при приросте размеров ПЖ более 16%, что соответствует нормальным значениям, отображены в таблице 3.41.

Таблица 3.41

Распределение больных с нормальным приростом (более 16%) размеров ПЖ в зависимости от наличия копрологических синдромов

Копрологические синдромы	ОГ (n=8)		ГС (n=14)	Р (точный критерий Фишера)		
	Приступ (n=1)	Вне приступа (n=7)		ОГпр/ ОГвнепр	ОГпр/ ГС	ОГвнепр/ ГС
Гастритический	0	0	0	1,0	1,0	1,0
Панкреатический	0	0	0	1,0	1,0	1,0
Энтеральный	0	2(28,6%)	8(57,1%)	1,0	0,467	0,361
Илеоцекальный	0	3(42,9%)	2(14,3%)	1,0	1,0	0,280
Колидистальный	0	1(14,3%)	2(14,3%)	1,0	1,0	1,0
Норма	1(100%)	1(14,3%)	2(14,3%)	0,250	0,200	1,0

Нами обнаружены следующие распределения в подгруппе больных вне приступа ПБ: в 42,9% случаев отмечался илеоцекальный синдром, 28,6% случаев -энтеральный синдром, в 14,3% - колидистальный синдром и в 14,3% случаев была нормальная копрограмма. У 1 больного в приступе ПБ (100%) отмечалась нормальная копрограмма. В ГС были следующие изменения: в 57,1% случаев – энтеральный синдром, в 14,3% случаев –илеоцекальный и колидистальный синдромы, в 14,3% случаев обнаруживалась копрограмма без отклонений от нормы. Достоверных отличий по частоте копрологических синдромов выявлено не было.

Таким образом, нами обнаружены достоверно более низкие показатели панкреатической эластазы-1 в кале у детей с ПБ, как во время приступа, так и вне приступа, по сравнению с детьми из ГС. Выявлена умеренная обратная связь показателей панкреатической эластазы-1 у детей с ПБ и показателей СОЭ. При проведении УЗИ ПЖ с прандальной нагрузкой у больных во время приступа ПБ достоверно реже отмечались нормальные (более 16%) приросты размеров ПЖ, чем у больных вне приступа ПБ и детьми из ГС. Нами было выявлено также, что у больных с ПБ с приростами размеров ПЖ в диапазоне от 6% до 15% достоверно чаще выявляется панкреатический копрологический синдром по сравнению с

больными из ГС. При анализе воздействия мутации на функцию ПЖ мы обнаружили, что больные с гетерозиготной мутацией M694V имеют достоверно более высокие цифры панкреатической эластазы-1 в кале по сравнению с другими гетерозиготами.

3.7 Коррекция нарушений функции поджелудочной железы у детей с периодической болезнью

Всем детям с абдоминальными болевым синдромом, наличием в копрограмме панкреатического синдрома, и по данным постпрандиального УЗИ, указывающих на наличие хронического или реактивного панкреатита, были назначены диета стола ОВД и заместительная ферментная терапия препаратом панкреатина 10000ЕД в возрастной дозировке. При наличии у больного признаков хронического панкреатита данная терапия назначалась сроком на 1 месяц с постепенной отменой препарата; если у больного отмечались явления реактивного панкреатита медикаментозная терапия назначалась на 2 недели с постепенной отменой препарата. Препарат назначался в дозе 1000 ЕД/кг массы тела ребенка в 3 приема во время еды.

Всего заместительную терапию получали 43 ребенка, из них 29 детей с ПБ (19 детей в приступном периоде, 10 детей – вне приступа) и 14 детей из группы сравнения. В течение 1 месяца терапию получали 7 детей: 2 детей с ПБ во время приступа и 1 ребенок вне приступа, 4 детей из ГС. 2 недельный курс терапии получили 36 детей: 17 детей во время приступа ПБ, 9 детей вне приступа ПБ и 10 детей из ГС.

Эффективность терапии мы оценивали в конце госпитализации по таким показателям как: уменьшение/исчезновение болевого абдоминального синдрома, наличие или отсутствие изменений в копрограмме, контрольное УЗИ для оценки размеров поджелудочной железы.

Данные, полученные при контрольном обследовании детей, получавших заместительную ферментную терапию, отображены в таблице 3.42.

Таблица 3.42

Результаты обследования после курса ферментной терапии препаратом панкреатина

Оцениваемые параметры	ОГ (n=29)		ГС (n=14)	Р (Критерий Мак Немара)		
	Приступ (n=19)	Вне приступа (n=10)		ОГ прист	ОГ внеприст	ГС
Уменьшение/ исчезновение абдоминального болевого синдрома	13 (68,4%)	6 (60,0%)	8 (57,1%)	**0,0003**	**0,014**	**0,005**
Нормализация показателей копрограммы	10(52,6%)	6 (60,0%)	8(57,1%)	**0,0016**	**0,014**	**0,005**
Нормализация размеров поджелудочной железы по данным УЗИ	2 (10,5%)	1 (10,0%)	4 (28,6%)	0,157	0,317	0,080

Из таблицы 3.42 видно, что в подгруппе детей с ПБ во время приступа до и после заместительной ферментной терапии препаратом панкреатина отмечены достоверное уменьшение частоты по таким показателям, как: у 68,4% детей прошли или уменьшились боли в животе (p=0,0003), нормализовались показатели копрограммы у 52,6% детей (p=0,0016). Размеры поджелудочной железы по данным УЗИ нормализовались лишь у 10,5% больных, достоверной значимости по частоте этого показателя выявлено не было (p=0,157). У детей вне приступа ПБ после лечения также выявлены достоверные различия: болевой абдоминальный синдром купирован у 60,0% больных (p=0,014), показателей копрограммы нормализовались в 60,0% случаев (p=0,014). Достоверных различий по частоте нормализации размеров поджелудочной железы по данным УЗИ отмечено не было (p=0,317): лишь в 10,0% случаев (у 1 больного) размеры ПЖ после лечения были нормальными.

У детей из ГС болевой абдоминальный синдром уменьшился или купировался у 57,1% детей (p=0,005), показатели копрограммы нормализовались также у 57,1% детей (p=0,005), нормализация размеров ПЖ по данным УЗИ произошла в 28,6% случаев (у 4 больных) (p=0,08).

Таким образом, у больных с ПБ, как во время приступа, так и вне приступа после проведения курса заместительной ферментной терапии, достоверна частота улучшения таких показателей: уменьшение/исчезновение абдоминального болевого синдрома и улучшения показателей в анализе кала.

Приводим клинический пример.

Пациентка А., 17 лет, наблюдается в УДКБ с 8 лет с диагнозом: Периодическая болезнь, подтвержденная молекулярно-генетическим методом, смешанная форма, средне-тяжелое течение.

Жалобы при поступлении: на подъемы температуры до фебрильных цифр, сопровождающиеся болями в животе, болями в коленных суставах, болями в грудной клетке, миалгиями, головными болями.

Анамнез жизни: девочка от 2-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза, от 2-х срочных родов. Вес при рождении 3100 гр, рост 50 см. Ранее физическое и психическое развитие по возрасту. Привита по календарю, без реакций, Диаскин-тест от февраля 2016г отрицательный. Перенесенные заболевания: с 1-го года жизни наблюдалась неврологом с диагнозом - нарушение терморегуляции по центральному типу, перинатальное поражение ЦНС, гипертензионный синдром. В 10 лет - двусторонний отит, получала антибактериальную терапию. С 4 лет наблюдалась кардиологом с диагнозом: Инфекционно-токсическая кардиопатия. Из детских инфекций перенесла ветряную оспу. Аллергоанамнез: не отягощен. Наследственность: родители девочки являются троюродными братом и сестрой. Отца и бабку со стороны отца беспокоят боли в животе (диагноз не известен), у бабки по материнской линии – мочекаменная болезнь; у деда по материнской линии – хронический панкреатит; младшая сестра (5 лет): периодическая болезнь, подтвержденная молекулярно-генетическим методом.

Анамнез заболевания: У ребенка с 1-го месяца жизни ежемесячно отмечались подъемы температуры до 37,8-38,5ºС, беспокойство, вздутие живота. Получала курсы антибактериальной терапии. С 3 лет неоднократно госпитализировалась по месту жительства с диагнозом: Хронический энтероколит, реактивный гепатит, инфекционно-токсическая кардиопатия. Лечение панкреатическими ферментными препаратами, биопрепаратами, сорбентами было не эффективно. В возрасте 4 лет оперирована в связи с парадуоденальной грыжей Грейда, врожденной частичной кишечной непроходимостью. Однако приступы болей в животе и подъемов температуры сохранялись раз в 7-10 дней. С 6 лет на фоне эпизодов лихорадки появились артралгии коленных суставов и боли в грудной клетке. В 8 лет впервые госпитализировалась в УДКБ. Было проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена мутация M694V в гомозиготном состоянии, поставлен диагноз Периодической болезни. Назначен колхицин в дозе 0,5 мг/сут с выраженной положительной динамикой (уменьшилась частота и интенсивность приступов). В дальнейшем периодически принимала колхикум, в 10 лет в течение 3 месяцев колхицин не получала, приступы лихорадки и болей в животе участились. В 12 лет повторно находилась на обследовании в УДКБ, доза колхицина повышена до 1 мг/сут, после чего отмечалось снижение частоты приступов до 1 р/3 недели на непродолжительное время. С осени 2015г приступы лихорадки, болей в животе, болей в грудной клетке, атралгии беспокоят практически еженедельно.

При поступлении: состояние средней тяжести, лихорадит до 38,2º С. Вес 41 кг, рост 153 см. Кожные покровы смуглые, чистые, краевая субэктеричность склер. Язык густо обложен белым налетом. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот при пальпации напряжен, правая половина живота не доступна глубокой пальпации из-за резко выраженной болезненности. Печень +1 см от края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, без патологических примесей примесей. Мочеиспускание свободное,

безболезненное. Через неделю у девочки вновь отмечалось повышение температуры до 38,5ºС, сопровождающиеся болями в животе, в грудной клетке, артралгиями в коленных суставах, миалгиями, головной болью. Подобные приступы длились 24-48 часов, выраженные боли в животе с пальпаторной мышечной защитой сохранялись до 3 сут.

При обследовании:

В общем анализе крови отмечалось повышение СОЭ до 37-22 мм/ч, лейкоциты – 5,7-5,9 *$10^{3.}$ С-реактивный белок – 9,55 мг/дл. В биохимическом анализе крови: Амилаза крови – 118 ед/л при норме до 100 ед/л. Диастаза мочи составила 323,2 ед/л, что соответствовало норме. Панкреатическая эластаза-1 в кале составила 203 мг/г кала, что соответствует нижней границе нормальных значений.

В копрограмме на фоне приступа отмечалось наличие большого количества мыла(+++) и крахмала (+++), слизь немного, разрушенный и частично сохранненный эпителий- немного. Данные копрограммы можно трактовать как наличие сочетания панкреатического и колидистального синдромов.

Девочке была проведена эзофагогастродуоденоскопия, где были обнаружены явления рефлюкс-эзофагита 1 степени, антрального гастрита, бульбита и дуоденита. Хелпил-тест– отрицательный.

На УЗИ органов брюшной полости: Желчный пузырь с физиологичным перегибом в шейке, отмечалось уплотнение стенки без ее утолщения. Осадок в виде «плавающих хлопьев». Печень - паренхима средней эхогенности, однородная, значительно усилен сосудистый рисунок. Поджелудочная железа: контур четкий, ровный, 17х8х26 (норма 17х14х18мм), паренхима средней эхогенности, неоднородная. Вирсунгов проток в норме. Заключение: Эхопризнаки дисхолии, реактивные изменения поджелудочной железы, умеренного увеличения размеров печени. Косвенные признаки гастрита. Через 2 часа после завтрака проведена УЗ оценка размеров поджелудочной железы, которые составили: головка -18 мм, тело – 9,4 мм, хвост – 26 мм. Прирост размеров поджелудочной

железы через 2 часа после завтрака составил 2,4 мм (4,7%). Полученные данные мы трактовали как явления хронического панкреатита.

В связи с выявленными изменениями в биохимическом анализе крови (повышение показателей амилазы), изменениями в копрограмме, показателей панкреатической эластазы на нижней границе нормы, данными полученными при УЗИ органов брюшной полости (увеличение размеров поджелудочной железы, изменение ее паренхимы, данные постпрандиальной нагрузки) девочке была назначена ферментная терапия препаратом панкреатина 10000ЕД в дозе 50000ЕД в сутки, разделенные на 3 приема. Также в связи с выявленными на ЭГДС изменениями была назначена терапия антацидами и домперидоном. В связи с частыми приступами доза колхицина повышена до 1,25 мг/сут (из расчета 0,03 мг/кг массы тела).

При контрольном обследовании: уменьшилась пальпаторная болезненность во всех отделах живота, при глубокой пальпации отмечалась болезненность в эпигастральной области и зоне Шоффара. При повторном копрологическом исследовании обнаружено: минимальное количество мыла (+) и крахмала (++),йодофильная флора в небольшом количестве (+-), слизь и эпителий не обнаружены. При повторном биохимическом обследовании обнаружено уменьшение цифр амилазы крови до 72,4 ед/л. При повторном УЗИ поджелудочной железы сохранялись увеличенные размеры: головка – 16 мм, тело -8мм, хвост - 24 мм.

Таким образом, на фоне частых приступов ПБ у девочки отмечены явления рефлюкс-эзофагита, хронического нехеликобактерного гастрита, хронического дуоденита в стадии обострения. Также на основании обследований выявлены признаки хронического панкреатита. Из данного клинического примера видно, что у детей с периодической болезнью в приступном периоде отмечается поражение верхних отделов ЖКТ и поджелудочной железы. При проведении курса заместительной ферментной терапии отмечена положительная динамика со стороны болевого абдоминального синдрома, отмечена нормализация лабораторных показателей.

3.8 Оценка состояния печени и моторики желчевыводящих путей у детей с периодической болезнью

Нами было оценено состояние печени и желчного пузыря у детей с ПБ в приступный и внеприступный период: были проанализированы уровни общего билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), аланиламинотрансверазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) печени в венозной крови больных.

При детальном анализе биохимических показателей нами получены следующие результаты, отображенные в таблице 3.43.

Таблица 3.43

Биохимические показатели у больных с ПБ в приступный и внеприступный период

Биохимические показатели	ОГ (n=66)		ГС (n=61)	Р (критерий Манна-Уинтни)		
	Приступ (n=39)	Вне приступа (n=27)		ОГприст/ ОГвнепр	ОГприст / ГС	ОГвнепр / ГС
Общий билирубин, мкмоль/л M±m	12,3±1,2	11,7±1,7	14,3±1,3	0,282	0,271	**0,017**
Аспартатамино 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	524,1±19,9	**0,023**	**0,011**	0,678

Из представленных в таблице 3.43 данных видно, что уровень общего билирубина был достоверно ниже у больных вне приступа ПБ, чем у больных из ГС: 11,7±1,7 мкмоль/л против 14,3±1,3 мкмоль/л соответственно (p=0,017), в подгруппе детей с ПБ во время приступа уровень билирубина составил 12,3±1,2

мкмоль/л, достоверных различий при парном сравнении с подгруппой детей с ПБ вне приступа (p=0,282) и детьми из ГС (p=0,271) обнаружено не было.

Уровень аспартатаминотрансферазы в крови у детей вне приступа ПБ оказался достоверно выше, чем у детей в приступный период ПБ: 32,9±2,4 ед/л и 24,7±1,2 ед/л соответственно (p=0,002). У детей из ГС уровень аспартатаминотрансферазы также оказался достоверно ниже, чем у детей вне приступа ПБ, и составил 25,4±1,3 ед/л (p=0,015).

Уровень аланиламинотрансферазы был выше у детей вне приступа ПБ и составил 22,1±2,7 ед/л, у детей в приступный период ПБ и у детей из ГС уровень данного фермента был почти одинаков: 17,3±1,6 ед/л и 17,7±1,0 ед/л соответсвенно. Достоверных различий при парных сравнениях обнаружено не было.

При изучении уровня щелочной фосфатазы было выявлено, что у детей во время приступа ПБ ее уровень оказался достоверно ниже, чем у детей вне приступа ПБ и составил 431,8±34,4 ед/л и 541,4±38,0 ед/л соответственно (p=0,023). При сравнении уровней щелочной фосфатазы у детей в приступный период ПБ и детей ГС также обнаружены достоверные различия (p=0,011). Уровень щелочной фосфатазы в ГС составил 524,1±19,9 ед/л.

Мы проанализировали средние показатели общего билирубина, АСТ, АЛТ и ЩФ у больных с ПБ в зависимости от мутаций гена MEFV. Средние биохимические показатели в подгруппах больных с ПБ представлены в таблице 3.44 и на рисунке 3.21. По данным таблицы 3.44 отмечено, что средние показатели общего билирубина были практически равными в подгруппах детей с ПБ: у гомозигот средний показатель общего билирубина составил 11,7±1,2 ммоль/л, у компаунд-гетерозигот отмечались самые высокие средние значения общего билирубина - 12,8±2,0 ммоль/л, у гетерозигот средний уровень билирубина был самый низкий- 11,0±1,9 ммоль/л. Достоверных различий при парных сравнениях по этому показателю обнаружено не было. Средний показатель АСТ оказался самым низким в подгруппе гомозигот и составил 24,0 ±1,6 ед/л, средний показатель АСТ у компаунд-гетерозигот был 27,5±1,7 ед/л,

самый высокий средний показатель АСТ был в группе гетерозигот 35,5±2,5 ед/л. Обнаружены значимые различия по средним показателям АСТ у гетерозигот и гомозигот (p=0,002) и у гетерозигот и компаунд-гетерозигот (p=0,031) в парных сравнениях.

Таблица 3.44

Средние показатели общего билирубина, АСТ, АЛТ и ЩФ у больных с гомозиготными, компаунд-гетерозиготными и гетерозиготными мутациями

Биохимические показатели	ОГ (n=66)			Р (критерий Манна Уитни)		
	Гомозиготы (n=24)	Компаунд-гетерозиготы (n=26)	Гетерозиготы (n=16)	ГЗ/ КГТЗ	КГТЗ/ ГТЗ	ГЗ/ ГТЗ
Общий билирубин, ммоль/л M±m	11,7±1,2	12,8±2,0	11,0±1,9	0,719	0,526	0,499
Аспартатамино-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

Средний уровень АЛТ были ниже в подгруппе гомозигот и составил 15,4±1,0 ед/л, средние уровни АЛТ в подгруппах компаунд-гетерозигот и гетерозигот были практически равными и составили 21,1±2,5 ед/л и 22,1±3,2 ед/л, соответственно. Обнаружены достоверные различия среднего уровня АЛТ у гомозигот в парных сравнениях с компаунд-гетерозиготами (p=0,029) и гетерозиготами (p=0,016). Средний уровень ЩФ был практически равным во всех подгруппах у больных с ПБ и составил у гомозигот 481,3±49,2 ед/л, у компаунд-гетерозигот - 479,6±40,0, у гетерозигот - 464,9±49,5. Достоверных различий обнаружено не было.

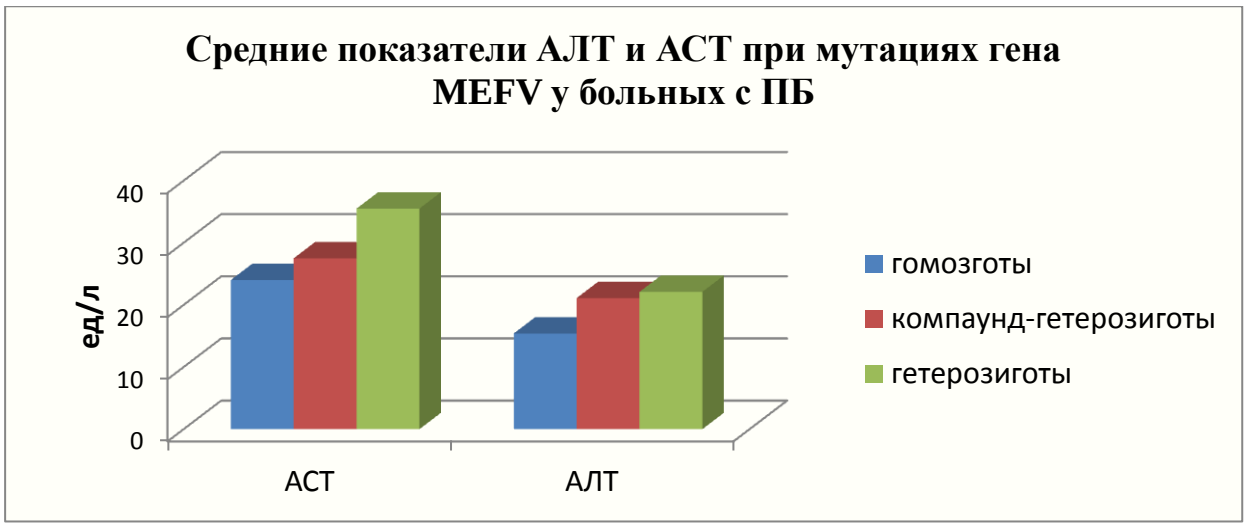


Рисунок 3.21 – Средние уровни АЛТ и АСТ у больных с гомозиготными, компаунд-гетерозиготами и гетерозиготами

Для выявления возможного влияния конкретных мутаций на показатели ферментов печени нами проведены сравнения этих показателей внутри подгрупп с гомозиготными, компаунд-гетерозиготными и гомозиготными мутациями.

Данные, полученные у больных с гомозиготными мутациями, отображены в таблице 3.45.

Таблица 3.45

Биохимические показатели у больных с гомозиготными мутациями

Биохимические показатели	Гомозиготы (n=24)		Р (критерий Манна Уитни)
	M694V/M694V (n=18)	Др. гомозиготы (n=6)	M694V/др. гомозиготы
Общий билирубин, ммоль/л M±m	11,8±1,4	11,6±2,4	0,974
Аспартатаминотрансфераза, ед/л M±m	22,6±1,6	28,0±3,9	0,243
Аланиламинотрансфераза, ед/л M±m	13,3±1,6	21,7±5,9	0,141
Щелочная фосфатаза, ед/л M±m	407,9±49,2	701,7±83,3	**0,009**

Нами выявлено, что у больных с гомозиготной мутацией M694V средние показатели общего билирубина составили 11,8±1,4 ммоль/л, у других гомозигот средний показатель общего билирубина был 11,6±2,4 ммоль/л. Средние показатели АСТ при мутации M694V были 22,6± 1,6 ед/л, у других гомозигот – 28,0±3,9 ед/л. Средние показатели АСТ при мутации M694V составили 13,3±1,6 ед/л, у других гомозигот-21,7±5,9 ед/л. Показатели ЩФ при мутации M694V были 407,9±49,2 ед/л, у других гомозигот -701,7±83,3 ед/л. Обнаружены достоверные различия по более низкому уровню ЩФ у больных с гомозиготной мутацией M694V (p=0,009).

Средние показатели общего билирубина, АСТ, АЛТ и ЩФ, полученные у больных с компаунд-гетерозиготными мутациями, отражены в таблице 3.46.

Таблица 3.46

Биохимические показатели у больных с компаунд-гетерозиготными мутациями

Биохимические показатели	Компаунд-гетерозиготы (n=26)		Р (критерий Манна Уитни)
	M694V/V726A (n=16)	Др. компаунд-гетерозиготы (n=10)	M694V/V726A/ др. компаунд-гетерозиготы
Общий билирубин, ммоль/л M±m	11,4±1,2	14,3±4,1	0,456
Аспартатаминотрансфераза, ед/л M±m	25,4±1,7	30,1±3,1	0,328
Аланиламинотрансфераза, ед/л M±m	20,6±2,7	21,8±4,7	0,624
Щелочная фосфатаза, ед/л M±m	473,6±62,8	486,7±49,2	0,631

Средние показатели общего билирубина были 11,4±1,2 ммоль/л у больных с мутацией M694V/V726A, у других компаунд-гетерозигот - 14,3±4,1 ммоль/л. Средние показатели АСТ у больных с мутацией M694V/V726A составили

25,4±1,7 ед/л, у других компаунд-гетерозигот - 30,1±3,1 ед/л. Средние показатели АСТ были почти равными у детей с мутацией M694V/V726A и у детей с другими компаунд-гетерозиготными мутациями и составили 20,6±2,7 ед/л и 21,8±4,7 ед/л соответственно. Средний уровень ЩФ также практически не отличался у детей с мутацией M694V/V726A и у детей с другими компаунд-гетерозиготными мутациями и составил 473,6±62,8 ед/л и 486,7±49,2 ед/л соответственно. Достоверных различий по уровню данных показателей выявлено не было.

Средние показатели общего билирубина, АСТ, АЛТ и ЩФ, полученные у детей с гетерозиготными мутациями, отражены в таблице 3.47.

Таблица 3.47

Биохимические показатели у детей с гетерозиготными мутациями

Биохимические показатели	Гетерозиготы (n=16)		P (критерий Манна Уитни)
	M694V/N (n=10)	Др. гетерозиготы (n=6)	M694V/др. гетерозиготы
Общий билирубин, ммоль/л M±m	9,6±1,4	14,1±5,6	0,733
Аспартатаминотрансфераза, ед/л M±m	36,1±5,0	34,2±2,4	0,460
Аланиламинотрансфераза, ед/л M±m	25,1±4,3	15,4±1,8	0,156
Щелочная фосфатаза, ед/л M±m	438,0±65,9	524,2±65,4	0,221

Средний уровень общего билирубина у детей с гетерозиготной мутацией M694V составил 9,6±1,4 ммоль/л, у детей с другими гетерозиготными мутациями - 14,1±5,6 ммоль/л. Средние показатели АСТ у больных с мутацией M694V и другими гетерозиготными мутациями были практически равными, составили 36,1±5,0 ед/л и 34,2±2,4 ед/л соответственно. Средний показатель АЛТ у детей с мутацией M694V был выше и составил 25,1±4,3 ед/л, у других гетерозигот - 15,4±1,8 ед/л. Средний уровень ЩФ у детей с мутацией M694V был ниже и

составил 438,0±65,9 ед/л, у других гетерозигот - 524,2±65,4 ед/л. Достоверных отличий в уровне данных биохимических показателей выявлено не было.

Для оценки моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря было проведено УЗИ желчного пузыря с желчегонным завтраком, в качестве которого мы использовали препарат, содержащий экстракт свежих листьев артишока полевого, в дозе 3 мл или 5 мл в зависимости от возраста больного.

Больным с имеющимися фиксированными перегибами желчного пузыря данное исследование не проводилось. На рисунке 3.26 отображена частота присутствия фиксированных перегибов желчного пузыря при ульразвуковом исследовании у детей с ПБ и детей из ГС. У 28 детей (42,4%) с ПБ были обнаружены фиксированные перегибы желчного пузыря, у больных из ГС подобные изменения обнаружены у 13 больных (21,3%). Обнаружены достоверные различия по частоте фиксированных перегибов желчного пузыря (p=0,011).

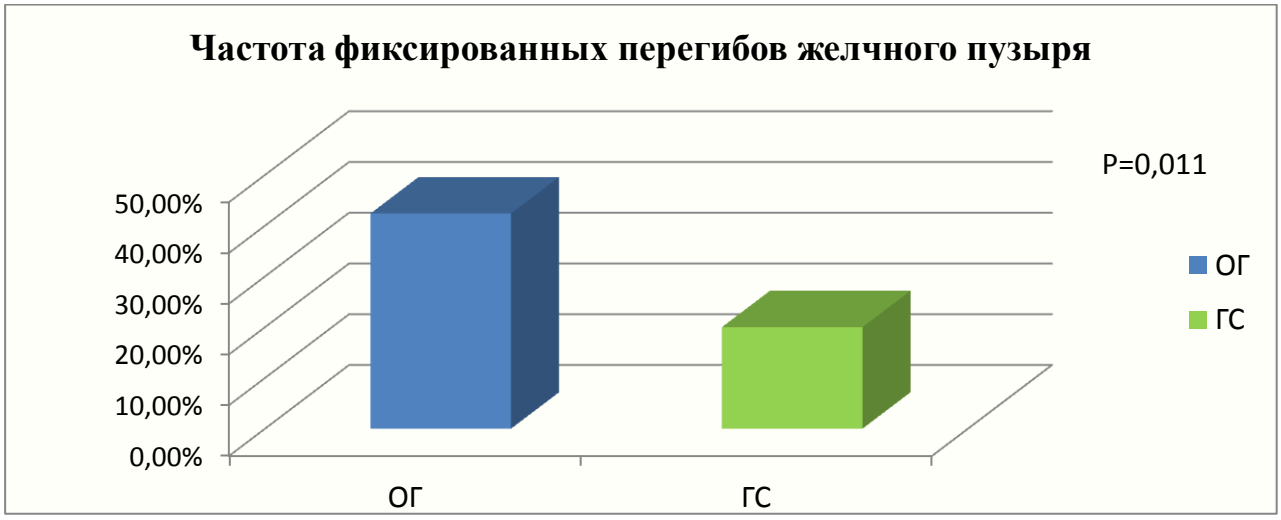


Рисунок 3.26 – Частота фиксированных перегибов желчного пузыря у детей с ПБ и у детей в ГС

В качестве показателя, характеризующего функцию желчного пузыря, мы использовали минутный объем выделенной желчи. В зависимости от величины этого показателя были получены следующие данные (рисунок 3.23 и таблица 3.48).

Таблица 3.48

Распределение больных в зависимости от минутного объема выделенной желчи

Результаты исследования выделенного объема желчи за минуту	ОГ (n=38)		ГС (n=48)	Р (хи-квадрат)		
	Приступ (n=25)	Вне приступа (n=13)		ОГпр/ ОГвнепр	ОГпр/ ГС	ОГвнепр/ ГС
Гипомоторная функция ЖП (<0,13 мл/мин)	16 (64,0%)	3 (23,1%)	16(33,3%)	**0,017**	**0,012**	0,479
Гипермоторная функция ЖП (>0,24 мл/мин)	2 (8,0%)	8 (61,5%)	16 (33,%)	**0,0004**	**0,017**	0,065
Нормальная функция ЖП (0,13-0,24 мл/мин)	7 (28,0%)	2 (15,4%)	16 (33,3%)	0,929	0,641	0,208

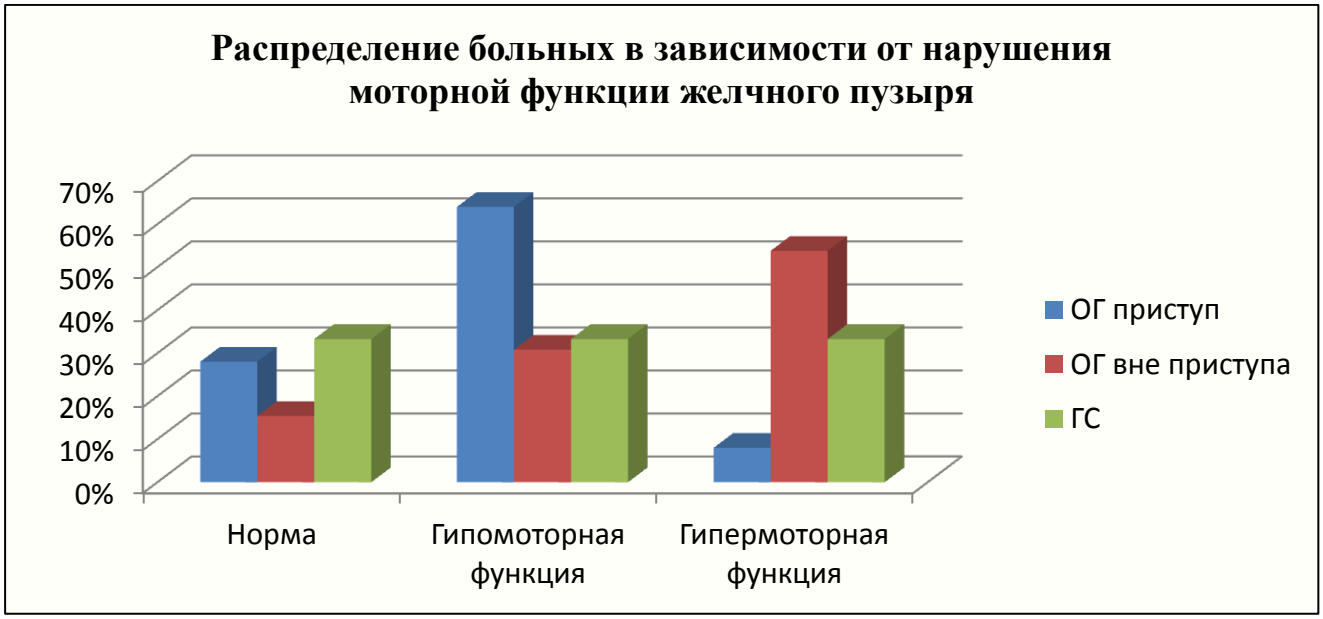


Рисунок 3.23 – Распределение больных в зависимости от выявленной функции желчного пузыря

Из данных рисунка 3.23 и таблицы 3.48 видно, что нормальная функция желчного пузыря встречалась у 28,0% детей с ПБ во время приступа, у 15,4%

больных с ПБ вне приступа и у 33,3% детей из ГС. Достоверных различий в частоте в данной подгруппе больных не было обнаружено.

Гипомоторная функция желчного пузыря встречалась у 64,0% детей во время приступа ПБ, у 23,1% детей вне приступа ПБ, у 33,3% детей из ГС. Нами были обнаружены достоверные различия в частоте обнаружения гипомоторной функции ЖП у детей в приступном периоде ПБ по сравнению с детьми вне приступа (p=0,017), и у детей из ОГ (p=0,015).

Гипермоторная функция встречалась у 61,5% больных вне приступа ПБ, у 33,3% детей из ГС и лишь в 8,0% у детей во время приступа ПБ. Были обнаружены достоверные внутригрупповые различия по частоте выявления гипермоторной функции ЖП у детей с ПБ (p=0,002), а также у детей с ПБ в приступе и у детей из ГС (p= 0,019).

Мы оценили моторную функцию желчного пузыря у детей с ПБ при различных мутациях MEFV.

Частота фиксированных перегибов желчного пузыря у детей с ПБ при различных мутациях отображена в таблице 3.49 и на рисунке 3.24.

Таблица 3.49

Частота фиксированных перегибов у больных с ПБ при различных мутациях

Показатель	Больные с ПБ (n=66)			Р (хи-квадрат)		
	Гомозиготы (n=24)	Компаунд-гетерозиготы (n=26)	Гетерозиготы (n=16)	ГЗ/ КГТЗ	КГТЗ/ ГТЗ	ГЗ/ ГТЗ
Фиксированные перегибы желчного пузыря	10 (41,7%)	8 (30,8%)	10 (62,5%)	0,423	**0,044**	0,197

Обнаружено, что при компаунд-гетерозигных мутациях самая низкая частота фиксированных перегибов (30,8% случаев), при гетерозиготных мутациях отмечена самая высока частота фиксированных перегибов (62,5%), у гомозигот -

41,7%. Выявлены достоверные различия по частоте фиксированных перегибов у детей с гетерозиготными мутациями по сравнению с детьми с компаунд-гетерозиготными мутациями (p=0,044).

Рисунок 3.24 – Частота фиксированных перегибов ЖП при различных мутациях гена MEFV

Далее мы оценили моторную функцию ЖП у детей с различными мутациями гена MEFV.

Моторной функция ЖП оценивалась по минутному объему выделенной желчи у больных с гомозиготными, компаунд-гетерозиготными и гетерозиготными мутациями и представлена в таблице 3.50.

Гипомоторная функция ЖП встречалась у гомозигот в 57,1% случаев, у гетеозигот – в 50% случаев, и компаунд-гетерозигот – в 44,4% случаев. Гипермоторная функция встречалась в 33,3% случаев у гетерозигот, в 28,6% случаев у гомозигот и в 27,8% случаев у компаунд-гетерозигот. Нормальная функция ЖП чаще всего отмечалась у компаунд-гетерозигот (в 27,8% случаев), реже всего – у гомозигот (в 14,3% случаев), у гетерозигот – в 16,7% случаев. Достоверных различий по частоте нарушений функции желчевыводящих путей обнаружено не было.

Таблица 3.50

Моторная функция ЖП при различных мутациях гена MEFV

Моторная функция ЖП в зависимости от минутного объема выделенной желчи	Больные с ПБ (n=38)			Р (хи-квадрат)		
	Гомозиготы (n=14)	Компаунд-гетерозиготы (n=18)	Гетерозиготы (n=6)	ГЗ/ КГТЗ	КГТЗ / ГТЗ	ГЗ/ ГТЗ
Гипомоторная функция ЖП (<0,13 мл/мин)	8 (57,1%)	8 (44,4%)	3 (50%)	0,476	0,813	0,768
Гипермоторная функция ЖП (>0,24 мл/мин)	4 (28,6%)	5 (27,8%.)	2 (33,3%)	1,0	0,796	0,832
Нормальная функция ЖП (0,13-0,24 мл/мин)	2 (14,3%)	5 (27,8%)	1 (16,7%)	0,360	0,586	0,890

Были проведены сравнения данных по моторной функции ЖП внутри подгрупп детей с гомозиготными, компаунд-гетерозиготными и гетерозиготными мутациями гена MEFV.

Данные моторной функции желчного пузыря у детей с гомозиготными мутациями отображены в таблице 3.51.

Таблица 3.51

Показатели моторной функции желчного пузыря у детей с гомозиготными мутациями

Моторная функция ЖП в зависимости от объема выделенной желчи за минуту	ОГ гомозиготы (n=14)		Р (хи-квадрат)
	M694V/ M694V (n=10)	Др. гомозиготы (n=4)	M694V/ др. гомозиготы
Гипомоторная функция ЖП (<0,13 мл/мин)	6(60,0%)	2 (50,0%)	0,237
Гипермоторная функция ЖП (>0,24 мл/мин)	2(20,0%)	2 (50%)	0,262
Нормальная функция ЖП (0,13-0,24 мл/мин)	2 (20,0%)	0	0,334

У детей с гомозиготной мутацией M694V в 20% отмечалась нормальная функция желчного пузыря, в 60% - гипомоторная и в 20% - гипермоторная. У детей с другими гомозиготными мутациями гипомоторная дискинезия отмечалась лишь в 50% случаев, гипермоторная – в 50%, нормальных значений по данным УЗИ ЖП с хофитолом не отмечалось. Достоверных различий выявлено не было.

Данные моторной функции ЖП, полученные у детей с компаунд-гетерозиготными мутациями, отображены в таблице 3.52.

Таблица 3.52

Показатели моторной функции желчного пузыря у детей с компаунд-гетерозиготными мутациями

Моторная функция ЖП в зависимости объема выделенной желчи за минуту	Компаунд-гетерозиготы (n=18)		P (Хи-квадрат)
	M694V/ V726A (n=10)	Др. компаунд-гетерозиготы (n=8)	M694V/ V726A / др. компаунд-гетерозиготы
Гипомоторная функция ЖП (<0,13 мл/мин)	4 (40,0%)	4 (50,0%)	0,671
Гипермоторная функция ЖП (>0,24 мл/мин)	2 (20,0%)	3 (37,5%)	0,410
Нормальная функция ЖП (0,13-0,24 мл/мин)	4 (40,0%)	1 (12,5%)	0,196

У детей с компаунд-гетерозиготными мутациями M694V/ V726A гипомоторная функция ЖП встречалась в 40% случаях, гипермоторная функция ЖП -20,0% случаев, нормальная функция ЖП – в 40,0% случаев. При других компаунд-гетерозиготных мутациях в 50% случаев отмечалась гипомоторная дискинезия ЖП, гипермоторная – в 37,5% случаев, и нормальная функция отмечалась в 12,5% случаев. Достоверных различий не обнаружено.

Данные моторной функции ЖП, полученные у детей с гетерозиготными мутациями, показаны в таблице 3.53.

Таблица 3.53

Показатели моторной функции желчного пузыря у детей с гетерозиготными мутациями

Моторная функция ЖП в зависимости от объема выделенной желчи за минуту	ОГ гетерозиготы (n=6)		Р (хи-квадрат)
	M694V/ N (n=4)	Др.гетерозиготы (n=2)	M694V/ др. гетеозиготы
Гипомоторная функция ЖП (<0,13 мл/мин)	2(50,0%)	1 (50%)	0,403
Гипермоторная функция ЖП (>0,24 мл/мин)	1(25,0%)	1 (50%)	0,54
Нормальная функция ЖП (0,13-0,24 мл/мин)	1 (25,0%)	0	0,439

У больных с гетерозиготной мутацией M694V в 50% случаев отмечалась гипомотрная функция ЖП, в 25 % случаев – гипермоторная функция ЖП, в 25% случаев отмечалась нормальная функция ЖП. У больных с другими гетерозиготными мутациями отмечалась гипермотоная и гипомотрная функция ЖП в 50% случаев (для каждого случая).

Для оценки взаимосвязи биохимических показателей и длительности заболевания нами проведен корреляционный анализ по Спирмену (таблица 3.54).

Таблица 3.54

Корреляционный анализ биохимических показателей и длительности заболевания (по Спирмену)

Анализируемые факторы	Категория больных	r	p
Щелочная фосфатаза&длительность заболевания			
	Все дети с ПБ	-0,20	0,109
АСТ&длительность заболевания			
	Все дети с ПБ	**0,49**	**0,00003**
АЛТ&длительность заболевания			
	Все дети с ПБ	0,187	0,132
Общий билирубин&длительность заболевания			
	Все дети с ПБ	0,024	0,851

Анализ связи выявил наличие прямой умеренной связи уровня АСТ с длительностью заболевания у всех детей с ПБ (r=0,49, p=0,00003). Связь между уровнями ЩФ, АЛТ, общего билирубина и длительностью заболевания оказалась слабой (r=-0,2, p=0,109; r=0,187, p=0,132; r=0,024, p=0,851).

Таким образом, нами было выявлены достоверные различия более высоких показателей общего билирубина у детей из ГС по сравнению с детьми ПБ вне приступа, показатели АСТ были достоверно выше у детей вне приступа ПБ, показатели ЩФ были достоверно ниже у больных во время приступа ПБ. При изучении моторики ЖП с помощью УЗ-методов нами выявлено, что у больных с ПБ достоверно чаще встречаются фиксированные перегибы ЖП; гипомоторная функция ЖП достоверно чаще обнаруживалась у детей во время приступа ПБ; гипермоторная функция, наоборот, достоверно чаще встречалась вне приступа ПБ. При анализе связей выявлена прямая умеренная связь между показателями АСТ и длительностью заболевания. У больных с гетерозиготными мутациями достоверно чаще встречаются фиксированные перегибы ЖП в сравнении с больными с компаунд-гетерозиготными мутациями. У гетерозигот отмечались достоверно более высокие уровни АЛТ по сравнению с гомозиготами. У детей с гомозиготной мутацией M694V отмечались достоверно более низкие уровни ЩФ по сравнению с детьми, имеющими другие гомозиготные мутации.

3.9 Коррекция функциональных нарушений желчевыводящих путей у детей с периодической болезнью

Учитывая тот факт, что больных с ПБ, беспокоили боли в животе, всем детям, у которых были выявлены функциональные нарушения желчевыводящих путей по данным УЗИ с желчегонным завтраком и больным с фиксированными перегибами, мы проводили медикаментозную коррекцию селективным спазмолитическим препаратом гиосцина бутилбромида 10 мг, который назначался в дозе по 1 таблетке х 3 р/сут детям старше 6-летнего возраста в течение 3 недель.

Всего терапию препаратом гиосцина бутилбромида получили 89 больных. Из них 28 детей во время приступа ПБ, 21 ребенок вне приступа ПБ и 40 детей из ГС. Больные были разделены на подгруппы в зависимости от нарушения функции желчного пузыря: подгруппа с гипомоторными нарушениями ЖП (n=31), которая состояла из 15 детей во время приступа ПБ, 2 детей вне приступа ПБ и 14 детей из ГС; подгруппа с гипермоторными нарушениями ЖП (n=24) состояла из 2 детей в приступе ПБ, 8 детей вне приступа ПБ и 14 детей из ГС; подгруппа детей с фиксированными перегибами ЖП (n=34) состояла из 11 детей в приступном периоде ПБ, 11 детей вне приступа ПБ и 12 детей из ГС.

Оценку эффективности терапии мы проводили по уменьшению абдоминального болевого синдрома, уменьшению болезненности в точке желчного пузыря, по снижению цифр общего билирубина и ЩФ.

Данные, полученные в подгруппе детей с гипомоторными нарушениями ЖП, представлены в таблица 3.55. Основываясь на данных таблицы 3.55, у детей в приступном периоде ПБ, получавших терапию препаратом гиосцина бутилбромида, достоверны уменьшение абдоминального болевого синдрома в 53,3% случаев (p=0,005), уменьшение болезненности при пальпации в точке желчного пузыря в 73,3% случаев (p=0,0009), снижение уровня общего билирубина в крови в 33,3% случаев(p=0,025) и снижение уровня ЩФ в крови в 40% случаев (p=0,014). У детей вне приступа ПБ после терапии препаратом гиосцина бутилбромида уменьшение абдоминального болевого синдрома отмечалось в 50,0% случаев, уменьшение болезненности в точке желчного пузыря - в 100% случаев, снижение уровней общего билирубина и ЩФ в крови – в 50,0% случаев соответственно. Достоверных различий обнаружено не было. У детей из ГС после терапии препаратом гиосцина бутилбромида было достоверно уменьшение болевого абдоминального синдрома в 62,5% случаев (p=0,044) и уменьшение болезненности при пальпации в точке желчного пузыря в 87,5% случаев (p=0,014). Снижение уровней общего билирубина и ЩФ в крови произошло в 50% и 37,5% случаев соответственно, достоверных отличий после лечения по этим показателям обнаружено не было.

Таблица 3.55

Результаты, полученные после терапии препаратом гиосцина бутилбромида у детей с гипомоторными нарушениями желчевыводящих путей

Оцениваемые параметры	ОГ (n=17)		ГС (n=16)	Р (критерий Мак Немара)		
	Приступ (n=15)	Вне приступа (n=2)		ОГ приступ	ОГ вне приступа	ГС
Уменьшение/ исчезновение болевого абдоминального синдрома	8 (53,3%)	1 (50%)	10 (62,5%)	**0,005**	0,617	**0,044**
Уменьшение болезненности при пальпации в т. желчного пузыря	11 (73,3%)	2 (100%)	14 (87,5%)	**0,0009**	0,289	**0,014**
Снижение уровня общего билирубина в венозной крови	5 (33,3%)	1 (50%)	8 (50,0%)	**0,025**	0,617	0,08
Снижение уровня ЩФ в венозной крови	6 (40,0%)	1 (50%)	6 (37,5%)	**0,014**	0,617	0,149

Результаты, полученные в подгруппе больных с гипермоторными нарушениями ЖП, отображены в таблице 3.56. Исходя из данных таблицы 3.56, у детей из ОГ в приступный период в 100% случаев уменьшились болевой абдоминальный синдром и уровень общего билирубина в крови, в 50,0% случаев уменьшалась болезненность при пальпации в точке желчного пузыря и уровень ЩФ в крови, достоверных различий после терапии препаратом гиосцина бутилбромида обнаружено не было. У детей вне приступа ПБ абдоминальный болевой синдром достоверно уменьшился в 75,0% случаев (p=0,025), также достоверно снижение уровня общего билирубина в крови после терапии у 62,5% больных (p=0,044), уменьшение болезненности при пальпации в точке желчного пузыря отмечено в 42,9%, как и снижение уровня ЩФ в крови, достоверных различий по этим показателям обнаружено не было. У детей из ГС болевой абдоминальный

синдром уменьшился в 51,7% случаев, уменьшение болезненности в точке желчного пузыря произошло в 42,9% случаев, снижение уровня билирубина в крови отмечено у 42,9% больных, уровень ЩФ снизился в крови также у 42,9% больных, достоверных различий после лечения нами не обнаружено.

Таблица 3.56

Результаты, полученные после терапии препаратом гиосцина бутилбромида у детей с гипермоторными нарушениями желчевыводящих путей

Оцениваемые параметры	ОГ (n=10)		ГС (n=16)	Р (критерий Мак Немара)		
	Приступ (n=2)	Вне приступа (n=8)		ОГ приступ	ОГ вне приступа	ГС
Уменьшение/ исчезновение болевого абдоминального синдрома	2 (100%)	6 (75,0%)	9 (56,3%)	0,289	**0,025**	0,08
Уменьшение болезненности при пальпации в т. желчного пузыря	1 (50,0%)	4 (50,0%)	7 (43,8%)	0,617	0,08	0,149
Снижение уровня общего билирубина в венозной крови	2 (100%)	5 (62,5%)	7 (43,8%)	0,289	**0,044**	0,149
Снижение уровня ЩФ в венозной крови	1 (50,0%)	3 (37,5%)	7 (43,8%)	0,617	0,149	0,149

Результаты контрольного обследования после терапии препаратом гиосцина бутилбромида в подгруппах больных с фиксированными перегибами желчного пузыря показаны в таблице 3.57.

Таблица 3.57

Результаты, полученные после терапии препаратом гиосцина бутилбромида у детей с фиксированными перегибами желчного пузыря

Оцениваемые параметры	ОГ (n=22)		ГС (n=13)	Р (критерий Мак Немара)		
	Приступ (n=11)	Вне приступа (n=11)		ОГ приступ	ОГ вне приступа	ГС
Уменьшение/ исчезновение болевого абдоминального синдрома	5 (45,5%)	6 (54,5%)	9 (69,2%)	**0,044**	**0,025**	0,08
Уменьшение болезненности при пальпации в т. желчного пузыря	4 (36,4%)	3 (27,3%)	9 (69,2%)	0,08	0,149	0,08
Снижение уровня общего билирубина в венозной крови	7 (63,6%)	6 (54,5%)	11 (84,6%)	**0,014**	**0,025**	**0,044**
Снижение уровня ЩФ в венозной крови	4 (36,4%)	6 (54,5%)	6 (46,2%)	0,08	**0,025**	0,149

На основании данных таблицы 3.57 видно, что у больных с фиксированными перегибами желчного пузыря из ОГ в приступном периоде достоверно наблюдалось уменьшение абдоминального болевого синдрома в 45,5% (p=0,044) и снижение уровня общего билирубина крови в 63,6% случаев (p=0,014), уменьшение болезненности при пальпации в т.желчного пузыря отмечено лишь в 36,4% случаев и не было достоверным (p=0,08), снижение уровня ЩФ в крови также не было достоверным и отмечалось в 36,4% случаев (p=0,08). У детей вне приступа ПБ после лечения препаратом гиосцина бутилбромида отмечалось достоверное уменьшение болей в 54,5% случаев (p=0,025), снижение уровня общего билирубина и ЩФ в крови (p=0,025) и отмечалось в 54,5% случаев, уменьшение болезненности при пальпации в точке желчного пузыря отмечалось только в 27,3% случаев и достоверным не было. У

детей из ГС достоверным было снижение цифр общего билирубина в крови в 83,3% случаев (p=0,044), уменьшение абдоминального болевого синдрома отмечалось в 66,7% случаев, уменьшение болезненности при пальпации также отмечалось в 66,7% случаев, снижение уровня ЩФ отмечалось в 50,0% случаев, достоверных различий после лечения обнаружено не было.

Приводим клиническое наблюдение.

Больной Ч., 16 лет, наблюдается в УДКБ с 4 лет с диагнозом: Периодическая болезнь, с частыми приступами, смешанная форма (лихорадка, торакалгии, абдоминалгии, артралгии), средне-тяжелое течение.

Жалобы при поступлении: на повышение температуры до 39ºС, сопровождающиеся болями в животе, грудной клетке, плечевых суставах.

Анамнез жизни: Мальчик от 1-й беременности (родители в близкородственном браке), от 1 физиологических родов. Вес при рождении 2700, рост 46 см. Психомоторное развитие по возрасту. На первом году перенес левосторонний гнойный отит. Из детских инфекционных болезней перенес краснуху, ветряную оспу. Привит по возрасту, без реакций. Тубинфицированность с 6 лет. Последняя реакция Манту – гиперемия 6 мм. Наследственность отягощена по заболеваниям желудочно–кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, онкозаболеваниям. У дяди со стороны матери-периодическая болезнь. Аллергоанамнез: реакция в виде аллергической сыпи на парацетамол и микстуру «Доктор МОМ» в сиропе.

Анамнез заболевания: На 2-м году каждые 1-2 месяца отмечались эпизоды повышения температуры до 38-39ºС, сопровождающееся болями в животе. Обследован в Ереване, поставлен диагноз: периодическая болезнь. Назначен колхицин 0,25 мг/сут с положительным эффектом. Через 3 месяца мама самостоятельно отменила препарат, приступы возобновились, появились артралгии правого плечевого сустава. В 3 года оперирован по поводу острого аппендицита. В 4 года впервые госпитализирован в УДКБ с диагнозом6 периодическая болезнь, непрерывно - рецидивирующие течение, смешанная форма. В биоптатах слизистой прямой кишки: картина диффузного колита,

выявлен амилоид. Доза колхицина увеличена до 0,5 мг/сут, отмечена положительная динамика с урежением приступов. В 5 лет больной стал принимать препарат нерегулярно и приступы вновь участились. В 8 лет при обследовании на фоне приступа отмечалось снижение миелопероксидазы нейтрофилов, микрогематурия, при проведении динамической нефросцинтиграфии: умеренное замедление выведения препарата, нарушение уродинамики. Продолжал терапию колхицином в дозе 0,5 мг/сут, приступы беспокоили с частотой раз в месяц. В 12 лет при повторной госпитализации доза колхицина увеличена до 1 мг, приступы беспокоили 1 раз в 3 месяца, больной самостоятельно снизил дозу препарата до 0,75 мг/сут. Последние полгода приступы участились до 1-2 р/мес. Поступает в УДКБ для контрольного обследования и коррекции терапии.

Статус при поступлении: состояние средней тяжести. Вес 55 кг, рост 179 см. Ребенок астенического телосложения, пониженного питания. Кожные покровы сухие, бледные, неравномерно пигментированы. Язык обложен белым налетом. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, систолический шум в 5 точке и на верхушке. Живот мягкий, при пальпации отмечается болезненность в эпигастрии, в точке желчного пузыря. Печень +0,5 см. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный. Дизурии нет.

При обследовании:

В ОАК: лейк -7,0 тыс, СОЭ 4 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение ЩФ до 750 ед/л (норма до 727), общий билирубин 10,7 мкмоль/л (норма до 21). СРБ ++. Общий анализ мочи – без патологии.

Проведено генетическое исследования с целью выявления мутации: обнаружена мутация M694V/V726A в компаунд-гетерозиготном состоянии.

В копрограмме признаки нарушения переваривания: жирные кислоты +++, йодофильная флора ++. Анализ кала на панкреатическую эластазу: 793 мкг/г (норма 250 и более).

ЭГДС: Терминальный эзофагит, на задней стенке пищевода след от линейной эрозии розового цвета. Распространенный гастрит. Дуоденит. Косвенные

признаки патологии желчевыводящих путей. Хелпил-тест +++. Ректороманоскопия: Проктит. Результаты биопсии на амилоид: амилоид не обнаружен.

УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь: 92 х 28 мм, небольшой пристеночный осадок. Стенка не утолщена. Печень: правая доля 150 мм (+1,0 см). Паренхима средней эхогенности. Поджелудочная железа: Головка 16,6 мм, тело 8 мм, хвост 20 мм (норма до 17-14-18 мм). Паренхима изоэхогенна печени, умеренно неоднородная за счет мелких гиперэхогенных сигналов. Проведена постпрандиальная проба (через 2 часа после завтрака): головка 17мм, тело 10 мм, хвост 24,5 мм. Прирост размеров составил – 15,5%, что соответствует нормальным показателям.

Проведена проба с препаратом, содержащим экстракт листьев артишока полевого (5 мл). Максимальный размер желчного пузыря после приема хофитола 107 х 28 мм, минимальный размер желчного пузыря после приема хофитола 99 х 26 мм. Время выделения желчи составило 7 минут. В результате вычислений минутный объем выделенной желчи (Q) составил 0,25 $см^3$/мин, что соответствует гипермоторной функции желчного пузыря. УЗ-картина исследования представлена на рис. 3.29 (фаза наполнения) и 3.30 (фаза сокращения).

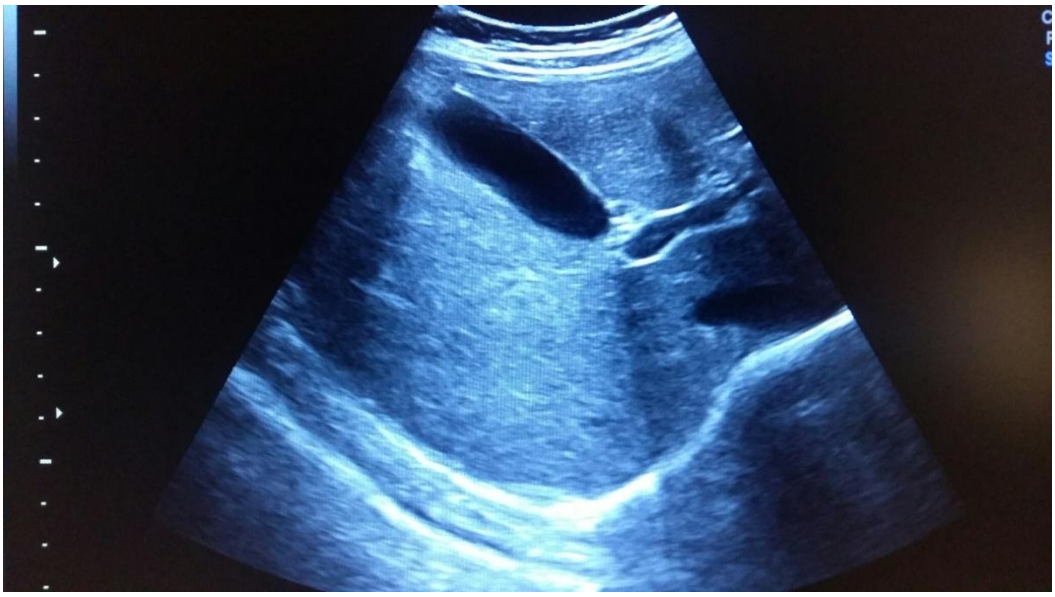


Рисунок 3.25 – Желчный пузырь в фазу наполнения через 8 мин от приема хофитола

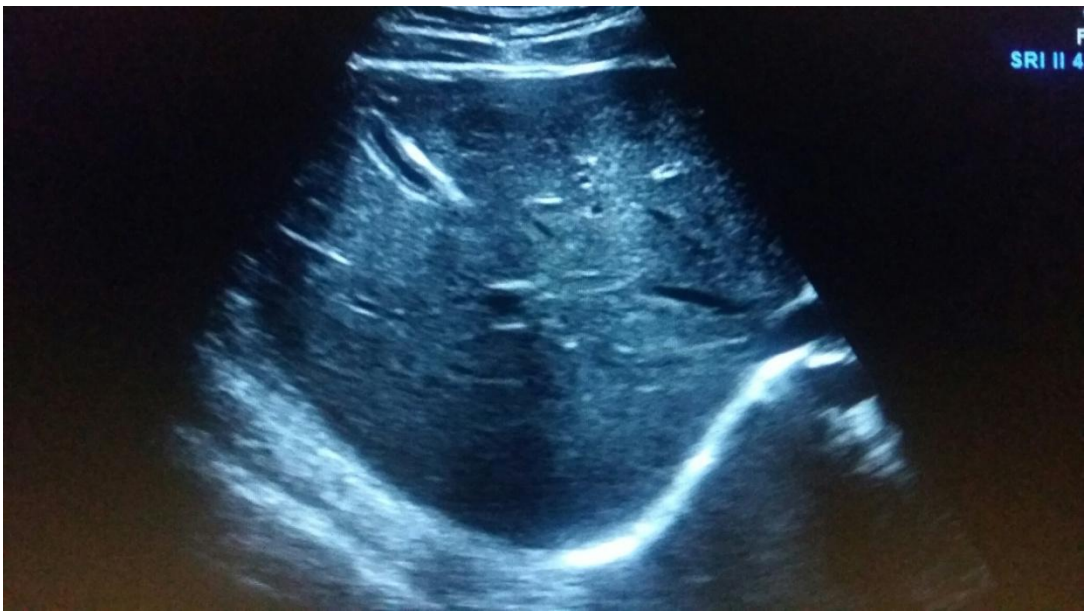


Рисунок 3.26 – Фаза сокращения желчного пузыря через 15 мин после приема хофитола.

В связи с выявленными изменениями: минимальный осадок в желчном пузыре, гипомоторная функция желчного пузыря, в б/х анализе крови отмечалось повышение уровня ЩФ, при физикальном обследовании – болезненность в т. желчного пузыря, больному назначен препарат гиосцина бутилбромда в форме таблетированной форме по 1 таблетке х 4 раза/сут до еды на 3 недели.

После окончания курса терапии мы оценили эффективность лечения: у больного уменьшился болевой абдоминальный синдром, прошла болезненность при пальпации в точке желчного пузыря. В биохимическом анализе крови отмечалось некоторое снижение уровня ЩФ до 684 ед/л, уровень общего билирубина остался практически без изменений – 11,2 мкмоль/л.

Также больной получал лечение: колхикум 1 мг/сут, креон, бифиформ, эрадикационную терапию: нексиум 40 мг/сут, флемоксин-солютаб 1,5г/сут, кларитромицин 500 мг/сут.

Таким образом, данное наблюдение демонстрирует раннюю манифестацию заболевания, и даже не смотря на быстро поставленный диагноз и начало лечения колхицином, у мальчика выявлялись признаки амилиоидоза прямой кишки, больному не удалось избежать оперативного вмешательства при развитии приступа. Данные анамнеза демонстрируют негативный настрой пациента к

лечению (частые отмены и снижения дозы препарата), что приводило к учащению и утяжелению приступов. Генетическое исследование проведено больному в 16 лет и выявлена мутация M694V/V726A в компаунд-гетерозиготном состоянии. Даже вне приступа ПБ у больного СРБ оставался повышен. При ЭГДС было выявлено эрозивное поражение пищевода и HP-инфекция, что в свою очередь, является дополнительным фактором риска для развития эрозивно-язвенных процессов. После проведения УЗ нагрузочных проб, выявлены реактивные изменения поджелудочной железы и гипомоторная фукнкция желчевыводящих путей. Все эти данные подтверждают вовлеченность ЖКТ у больных с ПБ даже вне приступов.

Таким образом, при наличии гипомоторной дискинезии достоверно чаще после терапии препаратом гиосцина бутилбромида уменьшался болевой абдоминальный синдром и болезненность в т. желчного пузыря у больных с ПБ во время приступа и у больных из ГС; уровни общего билирубина и ЩФ в крови достоверно снижались только у больных во время приступа ПБ. При наличии гипермоторной дискинезии после терапии у больных с ПБ вне приступа достоверно чаще уменьшался абдоминальный болевой синдром и снизился уровень общего билирубина в крови. У больных с фиксированными перегибами желчного пузыря после терапии достоверно чаще уменьшался болевой абдоминальный синдром у детей с ПБ как во время приступа, так и вне приступа; уровень общего билирубина достоверно снизился у больных с ПБ в приступном и внеприступном периоде и у больных из ГС, уровень ЩФ достоверно снизился только у больных вне приступа ПБ.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день отмечается рост числа больных периодической болезнью не только у национальностей, которые ранее считались носителями данной болезни. Эти тенденции диктуют необходимость как можно ранней диагностики ПБ и начала терапии колхицином для предотвращения развития грозных осложнений – амилоидозу почек, который и приводит больных к смерти, а также спаечной болезни, что в свою очередь, усугубляет течение абдоминального болевого синдрома. Тем не менее, самыми частыми симптомами, которые в достаточной мере влияют на активность и самочувствие больных с ПБ, являются лихорадка и абдоминальный болевой синдром. По литературным данным, взрослые больные с ПБ имеют различные патологии ЖКТ, которые ухудшают течение болевого абдоминального синдрома [13;15]. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение функционального состояния желудочно-кишечного тракта у детей, больных периодической болезнью, а также разработка алгоритма ведения данной категории пациентов. Для этого были поставлены следующие задачи: изучить морфо-функциональное состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, оценить обсемененность Helicobacter pylori; определить функциональное состояние желчного пузыря и поджелудочной железы у больных периодической болезнью, оценить внешенесекреторную функцию поджелудочной железы методом определения в кале эластазы-1; выявить особенности клиники, течения и прогноза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных периодической болезнью в зависимости от генотипа; оптимизировать терапию функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных периодической болезнью.

Для изучения особенностей состояния ЖКТ у детей с ПБ проведено комплексное обследование у 66 детей, страдающих ПБ, в возрасте от 4 до 18 лет, из них 39 детей находились во время приступа, 27 детей были вне приступа. В группу сравнения были включены данные о 61 ребенке с функциональной

патологией ЖКТ (исключая эрозивно-язвенные процессы СО верхних и нижних отделов ЖКТ, органическую патологию печени и поджелудочной железы).

При анализе клинико-анамнестических данных и выявлении особенностей течения на современном этапе нами установлено, что манифестация заболевания приходиться на первые 5 лет жизни и это подтверждает данные зарубежных авторов [7; 91; 108]. У наблюдаемых нами больных на 1- 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. У девочек возраст начала заболевания был несколько более ранний (2.56±0,39 лет), чем у мальчиков (3,2±0,43 лет). Время задержки в постановке диагноза в среднем составило около 3 лет (3,16±0,73 лет). У наших пациентов абдоминальная форма ПБ (сочетание лихорадки и аспетического перитонита) встречалась в 19,7% случаев, смешанная форма (сочетание лихорадки, асептического перитонита и других симптомов ПБ) отмечалась в 80,3% случаев. Довольно частыми симптомами ПБ у наших больных являлись суставной синдром (до 66,7% случаев), торакалгии (до 48,5% случаев) и головные боли (до 25,8% случаев). Больные с ПБ в связи с развитием асептического перитонита до постановки диагноза и начала терапии колхицином были повергнуты оперативным вмешательствам на брюшной полости в 20% случаев. Оперативные вмешательства были проведены по поводу: аппендицита, кишечной непроходимости, инвагинации кишечника, парадуоденальной грыжи.

Известно, что ПБ чаще страдают народы средиземноморского бассейна, но в последние годы отмечается расширение географии распространенности ПБ. В нашем исследовании основную массу больных составили дети армянской национальности (63,6% случаев), 12,1% детей были азербайджанцами, в 10,6% случаев больные были уроженцами Дагестана. В 6,1% случаев больные имели русскую национальность. Также встреались больные из Чечни (в 4,5% случаев), кабардинцы (1,5% случаев) и грузины (1,5% случаев).

Также по данным литературы некоторые национальности могут иметь особенности клинической картины [7; 13; 63; 80; 87; 100; 139]. В нашем исследовании мы выявили, что абдоминальная форма ПБ встречалась у детей армянской, азербайджанской и русской национальностях, но только при грузинской национальности абдоминальная форма встречалась достоверно чаще ($p<0,05$). У детей армянской национальности чаще всего отмечались суставной синдром (до 62,3% случаев), торакалгии (до 50,0%) и головные боли (до 26,2% случаев). У детей азербайджанской национальности торакалгии встречались достоверно реже, чем при других национальностях (лишь в 12,5% случаев, $p<0,05$), суставной синдром отмечался в 75% случаев, головные боли – в 25%. Для детей из Дагестана были характерны торакалгии ($p<0,05$), которые отмечались у 85,7% детей. Также неспецифичними проявлениями ПБ у данной подгруппы детей был суставной синдром (до 71,4% случаев) и головные боли (до 28,6%). У детей из Чечни с равной частотой встречались торакалгии и суставной синдром (до 66,7% случаев), и головные боли (до 33,3%). У русских детей встречался суставной синдром (в 75% случаев), торакалгии (до 50%) и головные боли (до 25%).

Ключевым исследованием для точной диагностики ПБ является генетическое тестирование, которое позволяет определить точный генотип болезни, что помогает прогнозировать ее течение, ответ на колхицинотерапию и частоту развития амилоидоза. У всех наших больных был проведен генетический анализ мутаций гена MEFV. 24,2% больных имели гетерозиготные мутации гена MEFV, 39,4% - компаунд-гетерозиготные, 36,7% - гомозиготные. Наши данные отличаются от данных зарубежных авторов, где основную массу больных с ПБ составляют компаунд-гетерозиготы (до 42%), гомозиготы – до 14,5%, гетерозиготы – до 18%. [63].

У наблюдаемых нами больных 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 встречалась в равных долях у 4,5%. По данным литературы одним из показателей

тяжести течения ПБ является возраст начала заболевания и частота приступов, также известно, что мутация M694V ассоциирована с тяжелым течением ПБ [63; 109]. При сборе анамнеза мы выявили, что на 1-м году жизни проявления болезни начинались у 36% больных с такими мутациями: M694V/M694V, M694V/V726A, M694V/N, M694V/R761H, M680I/M680I, M680I/R761H. На 2-м году заболевание 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- 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, что убедительно доказывает тот факт, что манифестация заболевания происходит наиболее часто в раннем возрасте. Частые приступы (более 2 раз в месяц) отмечались у 56% детей и ассоциировались с мутациями: 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 (реже раза в месяц) отмечались лишь у 5,6% больных с мутациями M694V/N, V726A/V726A, R761H/ R761H , L695A/N. Исходя из этих данных, можно отметить, что мутация V726A также может влиять на тяжесть течения ПБ. Семейные случаи у родных братьев и сестер нами были выявлены в 28,8% случаев, что не отличается от данных литературы [7; 13; 24].

Мутации гена MEFV определяют течение и клиническую картину болезни. Многими авторами доказано, что гомозигоная мутация M694V/M694V ассоциирована с тяжелым течением ПБ и частым развитием амилоидоза [9; 11; 32; 36; 79; 87; 92; 108; 125; 162]. В нашем исследовании было обнаружено, что абдоминальная форма ПБ встречалась при гомозиготной мутации M694V/M694V,

компаунд-гетерозиготных мутациях M694V/V726A, M680I/V726A и гетерозиготной мутации L695A. Суставной синдром встречался несколько чаще у гомозигот - в 70,8% случаев (при мутациях M694V/M694V, R761H/R761H, V726A/V726A), у гетерозигот - в 62,5% случаев (при мутациях M694V/N, V726A/N, R761H/N), у компаунд-гетерозигот – в 57,7% слуаев (при мутациях M694V/V726A, M694V/M680I, M694V/E148Q, M694V/R761H). Торакалгии у гетерозигот встречались достоверно реже (лишь в 18,8% случаев при мутации V726A/N), чем у компаунд-гетерозигот (в 65,4% случаев при мутациях M694V/V726A, M694V/M680I, M694V/E148Q, M680I/V726A, M694V/R761H) ($p<0,01$) и гомозигот (в 52,4% случаев при мутациях M694V/M694V, R761H/R716H, M680I/M680I, V726A/V726A) ($p<0,05$). Головные боли отмечались примерно с одинаковой частотой у гомозигот (в 20,8% случаев при мутациях M694V/M694V и V726A/V726A), компаунд-гетерозигот (в 19,2% случаев при мутациях M694V/V726A, M694V/R761H, M694V/M680I, M680I/V726A) и у гетерозигот (в 25,0% случаев при мутациях V726A/N, M694V/N и R761H/N). Миалгии достоверно чаще встречались у гомозигот – в 16,7% случаев (при мутациях M694V/M694V и V726A/V726A), чем у компаунд-гетерозигот, у которых они не встречались вовсе ($p<0,05$). У гетерозигот миалгии отмечались в 6,3% случаев (при мутации M694V/N). Изменения на коже отмечались в 8,3% случаев у гомозигот (при мутациях M694V/M694V и V726A/V726A) и у 3,8% компаунд-гетерозигот (при мутации M694V/R761H), у гетерозигот не отмечались вовсе.

В нашем исследовании были получены данные, что мутантные аллели при некоторых национальностях имеют специфичность. Так, среди детей армянской национальности достоверно чаще отмечались компаунд-гетерозиготные мутации гена MEFV (до 50,0% случаев), чем гомозиготные ($p<0,01$), которые встречались в 26,2% случаев; гетерозиготные мутации отмечались в 23,8% случаев. Среди азербайджанских детей достоверно чаще встречались гомозиготные мутации – в 75% случаев, чем компаунд-гетерозиготные мутации – в 12,5% случаев ($p<0,01$), гетерозиготные мутации встречались в 12,5% случаев. У детей из Дагестана

несколько чаще встречались гомозиготные мутации (в 42,9% случаев), компаунд-гетерозиготные и гетерозиготные мутации встречались с одинаковой частотой (до 28,6% случаев). У русских детей встречались лишь гомозиготные мутации (до 50%) и гетерозиготные мутации с одинаковой частотой. У детей из Чечни одинаково часто отмечались гомозиготные, компаунд-гетерозиготные и гетерозиготные мутации (до 33,3% случаев). У ребенка – кабардинца отмечалась компаунд-гетерозиготная мутация, а у ребенка грузинской национальности – гомозиготная.

У детей с ПБ абдоминальный болевой синдром может сопровождаться диспептическими симптомами и нарушением дефекации. 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 изжогу - лишь в 3,0% случаев ($p<0,01$), запоры выявлены лишь в 6,1% случаев ($p<0,01$) и снижение аппетита отмечалось в 3,0% случаев ($p<0,05$). При анализе частоты жалоб внутри ОГ в зависимости от сочетания мутантных аллелей нами также было обнаружено, что у гомозигот, компаунд-гетерозигот, гетерозигот самой частой жалобой во время приступа была жалоба на рвоту (25% - у гомозигот, 37,5% - у гетерозигот, 38,5% - у компаунд-гетерозигот. Неспецифичной жалобой для компаунд-гетерозигот была жалоба на изжогу (в 7,7% случаев), для гомозигот – жалоба на метеоризм (в 4,2% случаев). Каких-либо достоверных различий по частоте различных жалоб со стороны ЖКТ внутри подгрупп больных с ПБ нами обнаружено не было.

На практике часто возникают трудности при дифференциальной диагностике абдоминальной формы ПБ и заболеваний органов системы пищеварения, поэтому важно проводить дополнительные исследования ЖКТ у больных с ПБ. Изучение структурно-функциональных изменений со стороны органов ЖКТ, патогенетически связанных с ПБ, способствует улучшению дифференциальной диагностики болевого абдоминального синдрома при данном заболевании. При изучении эндоскопических изменений, выявленных при проведении ЭГДС, мы отмечали достоверно более низкую частоту неэрозивных

эзофагитов у детей вне приступа ПБ (25,9% случаев, p<0,01) и у детей во время приступа ПБ (41% случаев, p<0,05), по сравнению с детьми из ГС (62,2% случаев). Эрозивные изменения пищевода выявлены в 15,4% случаев у больных во время приступа ПБ и в 14,8% вне приступа ПБ. Признаки недостаточности кардии отмечались в 18,5% случаев вне приступа и в 12,8% случаев во время приступа ПБ; явления гастро-эзофагеального рефлюкса встречались лишь у больных в приступный период ПБ в 5,1% случаев. Кадио-эзофагеальный пролапс отмечался у 7,7% больных в приступе, у 11,1% больных вне приступа. Эрозивные изменения СО желудка встречались в 5,1% у больных в приступном периоде и в 3,7% случаев у больных вне приступа. Изменения СО желудка в виде гиперемии его различных отделов отмечались достоверно реже у больных с ПБ (71,8% - во время приступа, p<0,05, и 63,0% - вне приступа, p<0,01), чем у больных из ГС (в 93,4% случаев). Наличие Helicobacter pylori было выявлено у 45,6% больных во время приступа ПБ и у 37,0% больных вне приступа ПБ, что не отличалось от показателей обсемененности H.pylori в ГС (45,9%), уровни обсемененности H. pylori были практически одинаковыми во всех подгруппах. 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. 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 отмечались в 23,1% случаев во время приступа и в 11,1% случаев у больных вне приступа. По данным армянских авторов у взрослых больных с ПБ эрозивные процессы в гастродуоденальной области встречались в 15% случаев, неэрозивные гастродуодениты отмечались в 67,5%, что согласуется с нашими данными [13; 15]. При сравнении подгрупп детей ОГ с различными мутациями мы обнаружили, что признаки эзофагита без эрозивных изменений у больных с гомозиготными мутациями встречаются в 54,2% случаев, у компаунд-гетерозигот подобные изменения отмечались в 36,4% случаев что было достоверно чаще, чем у больных с гетерозиготными мутациями (лишь в 6,3% случаев) (p<0,01, p<0,05). Эрозивные изменения в пищеводе и желудке регистрировались примерно с

одинаковой частотой у гомозигот (16,7% случаев), у компаунд-гетерозигот (15,4% случаев), гетерозигот (12,5% случаев). Эрозивные изменения в желудке примерно одинаково частото зарегистрированы у больных с гомозиготными (в 4,2% случаев), компаунд-гетерозиготными мутациями (3,8% случаев), у гетерозигот – в 6,3% случаев. У гетерозигот не выявлялись явления гастро-эзофагеального рефлюкса и признаки эрозивных изменений 12-перстной кишки. HP-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. При сравнениях частоты выявленных изменений при проведении ЭГДС у детей с ПБ внутри подгрупп с различными мутациями гена MEFV нами выявлено, что у детей с мутацией M694V/V726A признаки гастрита без эрозивно-язвенных изменений обнаруживаются достоверно реже (в 56,2% случаев), чем у других компаунд-гетерозигот (100% случаев, $p<0,01$). Внутри подгрупп детей с гомозиготными и гетерозиготными мутациями каких-либо специфических эндоскопических изменений характерных для той или иной мутации нами обнаружено не было.

При эндоскопическом исследовании толстой кишки обнаружено, что у детей в приступном периоде ПБ достоверно чаще встречаются изменения СО левых отделов толстого кишечника (в 23,1%), чем у детей вне приступа ПБ (не отмечались вовсе, $p<0,01$) и детей из ГС (не отмечался вовсе, $p<0,01$). Явления проктита достоверно реже встречались у детей с ПБ (41% во время приступа, 40,7% - вне приступа), чем у детей из ГС – до 65,6% случаев ($p<0,05$). Признаки сигмоидита также достоверно реже отмечались в детей вне приступа ПБ (в 7,7% случаев, $p<0,05$), чем у детей из ГС (до 31,3% слечаев), у детей во время приступа ПБ сигмоидит встречался у 12,8% детей. У больных во время приступа ПБ достоверно реже встречались признаки нормального состояния СО толстой кишки (в 5,1 % случаев) по сравнению с детьми вне приступа ПБ (22,2% случаев, $p<0,05$) и детьми из ГС (34,4% случаев, $p<0,01$). Эрозивные изменения толстой кишки регистрировались лишь в 2,6 % детей в приступном периоде ПБ и достоверных отличий по сравнению с больными вне приступа ПБ обнаружено не

было. Данные некоторых авторов свидетельствуют о наличии у взрослых больных с ПБ явлений неэрозивного колита в 18,4-32,4% наблюдений[13]. При анализе результатов ректоромано- или колоноскопии мы выявили, что у больных с компаунд-гетерозиготными мутациями не выявлялись изменения, характерные для сфинктерита, в сравнении с больными с гомо- (в 12,5% случаев) и гетерозиготными мутациями (в 18,8% случаев, $p<0,05$). При внутригрупповых сравнениях у больных с ПБ, имеющих мутацию M694V/V726A достоверно реже обнаруживалось нормально состояние СО толстой кишки (в 6,3% случаев) в сравнении с больными, имеющими другие компаунд-гетерозиготные мутации – до 50, 0% ($p<0,01$). Достоверных отличий при внутригрупповых сравнениях эндоскопических изменений у подгрупп гомо- и гетерозигот обнаружено не было.

Полученные нами данные при эндоскопических исследованиях верхних и нижних отделов ЖКТ в детской популяции показывают, что у детей с ПБ, как и у взрослых пациентов, нередко имеют место быть эрозивные процессы в верхних и нижних отделах ЖКТ. Т.к. нами не были обнаружены достоверные отличия по частоте эрозивных изменений верхних отделов ЖКТ у больных во время приступа ПБ и у больных вне приступа ПБ, данный факт указывает на то, что даже при внешнем клиническом благополучии, больные с ПБ нуждаются в дополнительном эндоскопическом обследовании с целью раннего выявления патологии ЖКТ. Развитие некоторых патологических процессов в органах ЖКТ, например, развитие эзофагита или дуоденита, может быть ассоциировано с рядом мутаций, выявленные у больных с ПБ. Эндоскопические исследования толстой кишки убедительно показали связь развития изменений в СО толстого кишечника и приступа ПБ на примере различия частот выявления левостороннего колита. Также нами установлено, что влияние на развитие воспалительного процесса в СО толстого кишечника 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. К сожалению, не смотря на простоту этого метода, данные в литературе об изменениях в копрограмме у детей

с ПБ отсутствуют или представлены крайне скудно, у взрослых признаки мальабсорбции в кале встречались в 2% случаев [13; 47]. При сравнении результатов копрологического исследования у детей, больных ПБ и ГС, мы обнаружили, что у детей во время приступа ПБ достоверно чаще встречается панкреатический синдром (в 48,7% в приступном периоде, $p<0,01$), который проявлялся наличием в кале нейтрального жира, мышечных волокон, потерявших исчерченность, крахмала, перевариемой клетчатки, йодофильной флоры выше минимальных значений. У детей вне приступа ПБ данный сидром отмечался несколько реже – в 37% случаев. Энтеральный синдром выявлялся у детей во время приступа ПБ достоверно реже (в 20,5% случаев, $p<0,05$), чем у детей из ГС – в 39,3% случаев. У детей вне приступа ПБ энтеральный синдром выявлялся в 25,9% случаев. По частоте выявляемости остальных копрологических синдромов не выявлено достоверных отличий: нормальные показатели копрограммы встречались примерно с одинаковой частотой у больных в приступном периоде ПБ (2,6%) и вне приступа (3,7%); колидистальный синдром отмечался несколько чаще у больных с ПБ вне приступа (14,8%), чем у больных в приступе ПБ (7,7%); илеоцекальный синдромы обнаруживались примерно с одинаковой частотой в приступе (12,8%) и вне приступа (18,5%); гастритический синдром встречался только у больных во время приступа ПБ в 7,7% случаев, но эти изменения не являются специфичными ($p>0,05$). Также у больных с ПБ нами обнаружена связь некоторых мутаций с копрологическими синдромами. У больных с гомо- и гетерозиготными мутациями достоверно чаще встречался энтеральный копрологический синдром (33,3% и 31,3% соответственно) по сравнению с компаунд-гетерозиготами (7,7% случаев, $p < 0,05$). Показатели нормальной копрограммы отмечались только у больных с компаунд-гетерозиготными мутациями в 7,7% случаев, и не встречались у гомо- и гетерозигот, но данный показатель не является специфичным для какой- либо из подгрупп больных с ПБ ($p>0,05$). У больных с гетерозиготными мутациями не отмечались изменения в копрограмме, характерные для гастритического копрологического синдрома, что также не является специфичным. При гомозиготной мутации M694V достоверно

чаще встречался панкреатический синдром (42,5%), который не выявлялся при других гомозиготных мутациях ($p<0,05$), но при других гомозиготных мутациях достоверно чаще выявлялся колидистальный синдром (8,4%), который отсутствовал при гомозиготной мутации M694V ($p<0,01$). Выявленные данные, возможно, могут косвенно свидетельствовать о связи мутации M694V с поражением поджелудочной железы у больных с ПБ. У больных с компаунд-гетерозиготными и гетерозиготными мутациями при анализе частоты фиксации копрологических синдромов внутри подгрупп каких-либо достоверных отличий обнаружено не было. Как неспецифичные признаки можно отметить наличие гастритического синдрома только у больных с мутацией M694V/ V726A в 7,7% случаев и его отсутствие у больных с другими компаунд-гетерозиготными мутациями ($p>0,05$). В подгруппе гетерозигот илеоцекальный синдром встречался только у детей с мутацией M694V/N в 12,5% случаев и не встречался у детей с другими гетерозиготными мутациями ($p>0,05$).

По данным литературы, поджелудочная железа может быть органом-мишенью для отложений амилоида, что приводит к нарушению ее экзокринной и эндокринной функции; также микроциркуляторные нарушения при приступе ПБ приводят к нарушению трофики ПЖ, и, возможно, к гибели паренхимы ПЖ [13]. Для того, чтобы оценить степень поражения поджелудочной железы у детей с ПБ, мы провели ряд исследований, которые включали: биохимические показатели амилазы крови и мочи, панкреатическую эластазу-1 кала, как более специфичный показатель экзокринной функции ПЖ, а также данные УЗИ поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой. При анализе биохимических показателей, таких как амилаза крови, средний показатель у детей во время приступа были несколько ниже (64,54±7,28 ед/л), чем у детей вне приступа (70,0±10,5 ед/л), но практически не отличался от средних показателей у детей из ГС (65,25±7,9 ед/л). Средние показатели амилазы мочи были выше у детей с ПБ, как во время приступа (374,35±63,83ед/л), так и вне его (371,42±83,54 ед/л), по сравнению с детьми с функциональной патологией ЖКТ (295,19±73,1 ед/л), но эти изменения не являются специфичными для ПБ. Средние показатели панкреатической

эластазы-1 в кале у больных с ПБ в приступном периоде составили 451,78±62,64 мкг/г кала, вне приступа - 398,84±109,26 мкг/г кала, а в группе сравнения отмечены самые высокие средние показатели этого фермента - 554,5±66,6 мкг/г кала. Данные значения средних показателей панкреатической эластазы-1 оказались достоверно ниже у детей с ПБ во время приступа ($p<0,05$) и вне приступа ($p<0,05$) по сравнению с детьми из ГС. При анализе влияния варианта мутации на экскреторную функцию ПЖ, мы обнаружили, что средние показатели панкреатической эластазы-1 у гомозигот, компауд-гетерозигот и гетерозигот различались незначительно, но при анализе средних значений панкреатической эластазы-1 среди гетерозигот обнаружены достоверно более высокие показатели данного фермента у детей с мутацией M694V/N (483,9±81,8 мкг/г кала), чем у других гетерозигот (230,3±40,5 мкг/г кала) ($p<0,05$). Этот результат диктует необходимость проведения дальнейших исследований у детей с мутациями V726A/N, R761H/N и L695A/N. Средние показатели амилазы крови и амилазы мочи практически не отличались в подгруппах гомозигот, компаунд-гетерозигот и гетерозигот. Также была выявлена умеренная обратная связь показателей панкреатической эластазы-1 у детей с ПБ и показателей СОЭ, следовательно, чем выше воспалительная активность при ПБ, тем больше снижается ферментативная функция ПЖ.

При проведении УЗИ ПЖ с прандиальной нагрузкой у больных с ПБ во время приступа нормальные приросты размеров ПЖ обнаружены лишь в 2,6% по сравнению с больными вне приступа ПБ -25,9% ($p<0,01$) и больными из группы сравнения – 23,3% ($p<0,01$). Этот факт также демонстрирует, что во время приступа ПБ развивается панкреатит разной степени выраженности. Каких-либо достоверных отличий между подгруппами детей с различными мутациями гена MEFV по частоте выявленных на УЗИ изменений ПЖ обнаружено не было. При анализе связи копрологических синдромов и показателей прироста размеров ПЖ было выявлено, что у больных с ПБ во время приступа с приростами размеров ПЖ в диапазоне от 6% до 15% достоверно чаще выявляется панкреатический

копрологический синдром (51,3% случаев), по сравнению с больными из ГС (25,0%) ($p<0,05$).

По данным литературы, у 4% взрослых больных во время приступа могут быть обнаружены признаки поражения печени и желчевыводящих путей [13,24]. Для выявления нарушения желчевыводящих путей и изменений в печени мы проанализировали ряд биохимических показателей (общий билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланиламинотрасфераза, щелочная фосфатаза), а так же полученные УЗ данные с желчегонным завтраком (Хофитол). Мы обнаружили достоверные различия в уровннях общего билирубина у детей вне приступа ПБ (11,7±1,7 ммоль/л) по сравнению с детьми из ГС (14,3±1,3 ммоль/л)($p<0,05$), у детей во время приступа ПБ средний уровень билирубина составил 12,3±1,2 ммоль/л. Средние показатели АСТ были достоверно выше у детей вне приступа ПБ (32,9±2,4 ед/л) по сравнению со средними показателями АСТ у детей во время приступа (24,7±1,2 ед/л. $p<0,01$) и у детей из ГС (25,4±1,3 ед/л, $p<0,05$), средние показатели ЩФ были достоверно ниже у больных с ПБ во время приступа (431,8±34,4 ед/л), чем у детей вне приступа (541,4±38,0 ед/л, $p<0,05$) и у детей ГС (524,1±19,9 ед/л, $p<0,05$). При анализе связей выявлена прямая умеренная связь между показателями АСТ и длительностью заболевания, что указывает на влияние аутовоспалительных процессов при ПБ на функцию печени при длительном течении заболевания. Средний уровень АСТ у гетерозигот был выше и составил 22,1±3,2 ед/л, чем у гомозигот (15,4±1,0 ед/л,$p<0,01$) и компаунд-гетерозигот (27,5±1,7 ед/л, $p<0,05$). Средний уровень АЛТ был достоверно ниже в подгруппе детей с гомозиготными мутациями (15,4±1,0 ед/л) по сравнению с детьми, имеющими гетерозиготные мутации (22,1±3,2 ед/л, $p<0,005$) и компаунд-гетерозиготные мутации (21,1±2,5 ед/л, $p<0,05$). При этом средние показатели общего билирубина крови практически не отличались в подгруппах детей с ПБ (11,7±1,2 ммоль/л у гомозигот, 12,8±2,0 ммоль/л – у компаунд-гетерозигот, 11,0±1,9 ммоль/л – у гетерозигот), также как и уровни ЩФ (у гомозигот - 481,3±49,2 ед/л, у компаунд-гетерозигот - 479,6±40,0 ед/л, 464,9±49,5 ед/л – у гетерозигот). При анализе средних уровней биохимических показателей в

подгруппе гомозигот, мы обнаружили, что 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). 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. Внутри подгруппы 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. Средний уровень ЩФ был выше у детей с различными гетерозиготными мутациями (524,2±65,4 ед/л), чем у детей с гетерозиготной мутацией M694V (438,0±65,9 ед/л). Описанные выше изменения в подгруппе гетерозигот нуждаются в дальнейших исследованиях.

При изучении моторики ЖП с помощью УЗ-методов нами выявлено, что у больных с ПБ достоверно чаще встречаются фиксированные перегибы ЖП (в 42,6% случаев, p<0,01), чем у детей из ГС (21,3% случаев). Гипомоторная функция ЖП достоверно чаще обнаруживалась у детей во время приступа ПБ (в 64,0% случаев) по сравнению с детьми вне приступа (23,1% случаев, p<0,05) и детьми из ГС (33,3%, p<0,05); гипермоторная функция, напротив, достоверно чаще встречалась при ПБ вне приступа (61,5% случаев) по сравнению с детьми с ПБ во время приступа (лишь в 8% случаев, p<0,01) и достоверно чаще гипермоторная функция ЖП встречалась в ГС (33,3% случаев), чем у детей во

время приступа (8% случаев, p<0,05). Нормальная функция ЖП встречалась несколько реже у детей с ПБ вне приступа (15,4% случаев), чем у детей с ПБ во время приступа (28,0% случаев) и у детей из ГС (33,3%), но это не было специфичным для какой-либо из изучаемых групп. Было обнаружено, что у больных с гетерозиготными мутациями гена MEFV достоверно чаще встречаются фиксированные перегибы ЖП (62,5% случаев) в сравнении с больными с компаунд-гетерозиготными мутациями (30,8% случаев, p<0,05). Какой-либо связи вида и варианта мутации гена MEFV и нарушения функции желчевыводящих путей нами обнаружено не было.

Своевременно начатое лечение больных с ПБ приводит к снижению частоты приступов и уменьшения их тяжести, препятствует развитию осложнений. По данным литературы на сегодняшний день перспективы лечения ПБ связывают с внедрением биологической терапии [100; 154]. 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 10000ЕД без возрастных ограничений и коррекция моторных нарушений желчевыводящий путей препаратом гиосцина бутилбромида 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 произошла более, чем в половине случаев (p<0,01). Терапия препаратом гиосцина бутилбромида также оказалась эффективной при различных нарушениях желчевыводящих путей: у детей с ПБ более, чем в 50% случаев купировался или уменьшался

абдоминальный болевой синдром, уменьшилась болезненность при пальпации в точке желчного пузыря в более 50% случаев ($p<0,01$), лишь при фиксированных перегибах желчного пузыря достоверных отличий по уменьшению частоты данного симптома обнаружено не было; уровень общего билирубина и ЩФ также снизился более, чем в 50% случаев ($p<0.05$). 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 таких важных органов, как поджелудочная железа, печень и желчевыводящие пути, как во время приступа, так 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. Работа ставит новые задачи перед будущими исследователями, в частности, более подробного изучения влияния некоторых мутаций на 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 ПБ характеризуется нарушением функционального состояния поджелудочной железы и проявляется выраженными изменениями копрограммы по пакреатическому 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 пактератической эластазы-1 кала и снижение 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 аспартатминотрансфеазы.

4. Абдоминальный болевой синдром при периодической болезни у детей, не зависимо 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 копрологический синдром 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 панктеатическому 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.

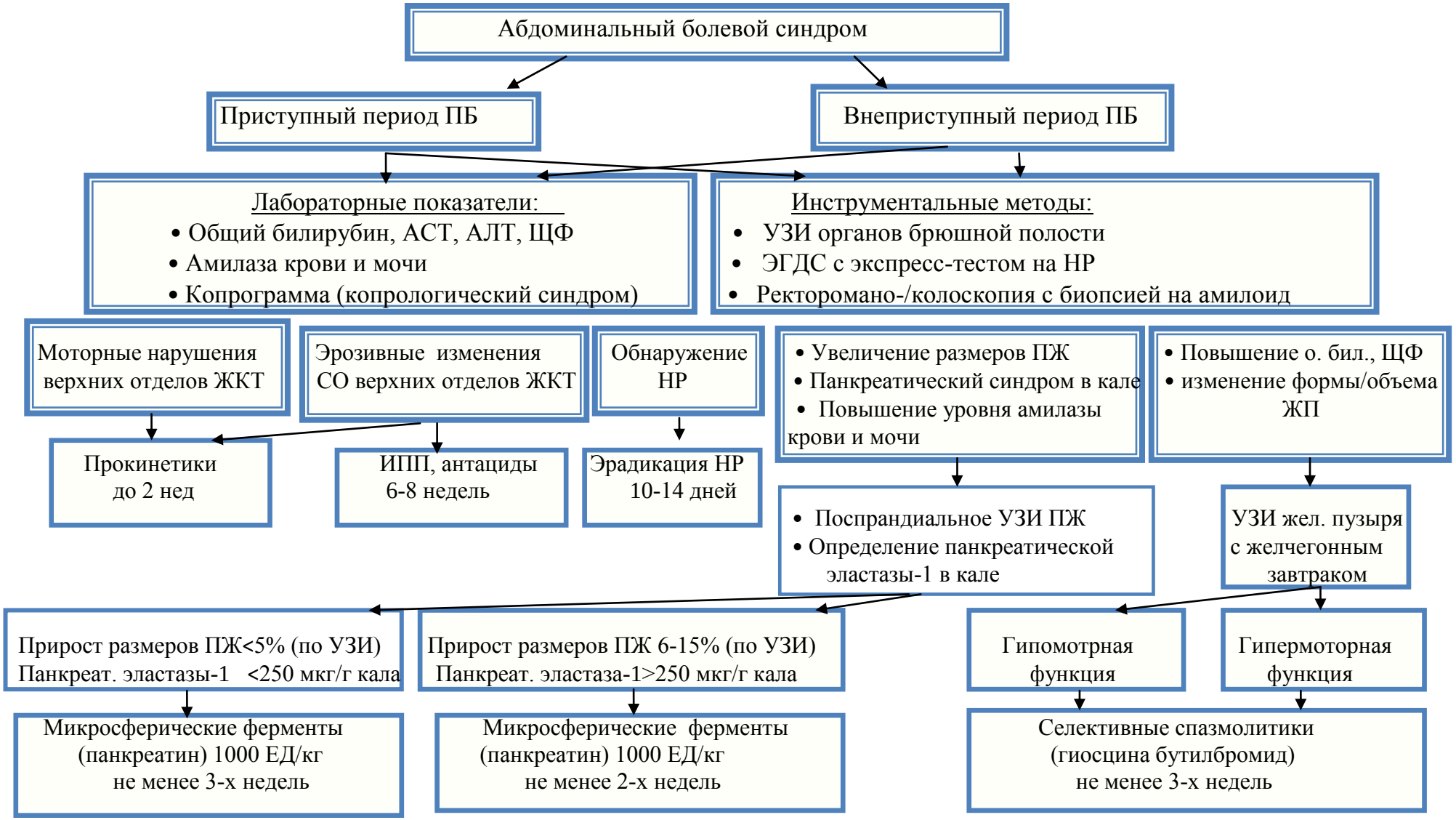
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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 у детей с ПБ



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланиламинотрасфераза

АСТ – аспартатаминотрасфераза

АД – артериальное давление

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖП – желчный пузырь

ИЛ – интерлейкин

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ИФН – интерферон

КФК – креатинфосфокиназа

мРНК – митохондриальная рибонуклеиновая кислота

ОАК – общий анализ крови

ОРИ – острые респираторные инфекции

ПЖ – поджелудочная железа

ПБ – Периодическая болезнь

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СО – слизистая оболочка

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухолей

ФН – функциональные нарушения

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЦНС – центральная нервная система

ЩФ – щелочная фофсфотаза

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиография

ЮРА – ювенильный ревматоидный артртрит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алекберова З.С., Барскова В.Г. «Колхицин в ревматологии —вчера и сегодня . Будет ли завтра?» Современная ревматология. № 2. 2010, с.25-29
2. Айвазян А.А. «Разработка эффективных методов диагностики и лечения периодической болезни». Автореф. дисс. … док.мед.наук. – Ереван, 2004 – с. 35-36
3. Айвазян А.А. «Периодическая болезнь». Ереван, 1982 – с.215.
4. Акопян А.В. «HLA- генетические маркеры в предрасположенности периодической болезни у армян». Автореферат дисс…. канд. мед. наук. –1998. - с. 17-24
5. Амарян Г.Г. «Влияние некоторых социально-биологических факторов на раннюю манифестацию периодической болезни у детей в Армении» Медицинская наука Армении НАН РА, 2009. - № 3. - С. 113-120.
6. Амарян Г.Г. «Периодическая болезнь у детей: клинико-генетические аспекты и современный подход к лечению». Автореферат дисс….докт.мед.наук. Ереван, 2010.
7. Амарян Г.Г., Саркисян Т.Ф., Айрапетян А.С., «Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты». Методическое пособие. Ереван-2012. С. 6-8, с. 13, с.50-52, с.68-70.
8. Амарян Г.Г., Саркисян Т.Ф., Айрапетян А.С., Тадевосян А.Э. «Клиническая оценка эффективности молекулярно-генетического анализа для коррекции колхицинотерапии при периодической болезни у детей». Медицинская генетика. - 2010. - Т. 9, № 10. - С. 39-43.
9. Амарян Г.Г., Саркисян Т.Ф., Айрапетян А.С., Тадевосян А.Э. «Клиническая и генетическая характеристика гетерозиготных носителей мутаций в гене MEFV у детей с периодической болезнью» Медицинская генетика. - 2010. - Т. 9, № 8. - С. 29-35.
10. Амбарцумян С.В. «Системный амилоидоз при периодической болезни» Медицинские новости. - 2012. - № 8. - С. 71-73.
11. Аракелов Г. Г, Осипов О. В., Назарян К. Б. «Влияние мутаций M680I и M694V на третичную структуру домена B30.2 пирина и на его взаимодействие с каспазой-1». Молекулярная биология, 2015, Т. 49, № 5, с. 826–831.
12. Арустамян С.С. «Оценка возраста родителей как фактор риска при периодической болезни у детей». Сборник материалов конференции детских врачей Армении. - Ереван, 2008. - С.9.

13. Арутюнян В. М. Монография «Этнические, генетические факторы, обменно-дистрофические и клинико-функциональные нарушения в патогенезе периодической болезни» ЕРЕВАН – 2004
14. Арутюнян В.М, Акопян Г.С. «Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты)». М.: МИА, 2000.
15. Арутюнян В.М., Еганян Г.А. «Гастроэнтерологические проблемы периодической болезни». Ереван. Айастан, 1994. - 25 с.
16. Аствацатрян А.А., Саргисян С.Г., Амарян Г.Г. и др. «Современные вопросы эпидемиологии и этиопатогенеза периодической болезни у детей». Медицинская наука Армении. - 2000. - Т.40, № 3. - С.103-109.
17. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. «Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению». М.: Союз педиатров России – 2011 – с. 228.
18. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. «Функциональные расстройства органов пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV)». Методическое пособие. Москва, 2016. с. 39,89
19. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Эль-Хатиб М.А. «Семейная средиземноморская лихорадка: обзор рекомендаций EULAR-2016». Архивъ внутренней медицины. №6 – 2016 – с. 7-10
20. Виноградова О.М. «Периодическая болезнь». М.: Медицина, 1973 – с. 50-52.
21. Воробьѐва, М.А., Виллевальде С.В., Мирилашвили Т.Ш. «Периодическая болезнь с развитием терминальной стадии хронической почечной недостаточности». Земский врач. - 2011. - № 3. - С. 34-36.
22. Гатторно М. «Аутовоспалительные заболевания у детей», лекция Международной конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения ювенильного ревматоидного артрита» 18-20.09.2013г Санкт-Петербург
23. Гаспарян А.Ю., Петросян А.Г. «Вовлечение сердца в патологический процесс при периодической болезни». Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2007. - Т. 6, № 6. - С. 117-124.
24. Григорян С.Х. «Роль лапароскопии в диагностике острого приступа абдоминальной формы периодической болезни». Автореферат дисс….. канд. мед. наук. – 1984г – с. 8-12, 17-19

25. Денисов М.Ю. «Практическая гастроэнтерология для педиатра» 2-е издание-М: Изд-во Мокеева, 1999 – с.295
26. Джндоян З.Т. «Интерлейкин-6-ассоциированные клинические проявляения периодической болезни». Медицинские новости. №6 – 2013 – с. 98-101.
27. Джндоян З.Т. «Некоторые аспекты патогенеза амилоидоза при периодической болезни» Клиницист. - 2012. - № 3-4. - С. 62-67.
28. Ериджанян А.Х. «Клинико-иммунологические параллели при периодической болезни у детей». Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – 1988- с. 15-20
29. Карагезян К.Г., Белобородова Н.В., Кцоян Ж.А. и др. «Исследование летучих жирных кислот в крови больных периодической болезнью». Клиническая лабораторная диагностика. -2006 - №1- С.11-15
30. Карагезян К.Г., Назаретян Э.Е., Завгородняя А.М., Овнанян К.О. «Иммунологические показатели в развитии периодической болезни» . Терапевтический архив. №10 – 2000- с.43-46.
31. Клочкова У.Н., Важнова И.М. «Периодическая болезнь у детей. Клинический случай». Педиатрическая фармакология. №1 (Т.7) – 2010 – с. 85-87.
32. Кривцова Л.А., Михайлова Т.А., Горбунова А.А. и др. «Клиническое наблюдение периодической болезни у девочки 12 лет». Вопросы практической педиатрии. - 2012. Т. 7, № 2. - С.80-83.
33. Крутихина С.Б., Горелов А.В., Ратникова М.А. «Опыт применения селективных холинолитиков при периодической болезни у детей» Вопросы современной педиатрии. 2011 – Т.10. №5. с. 138-142.
34. Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р., Салугина С.О., Федоров Е.С. «Современный взгляд на вопросы диагностики и лечения аутовоспальтельных заболеваний у детей». Лечащий врач - №4-2008 – с. 28-33.
35. Лобанова О.С., Волошинова Е.В. «Некоторые особенности течение семейной средиземноморской лихорадки, осложненной развитием АА-амилоидоза». Архивъ внутренней медицины. - № 1(21), 2015г – с. 7-11.
36. Лянгасова О.В., Машкина Е.В, Луценко Е.В. и др. «Исследование спектра мутаций гена MEFV в Ростовской области». Живые и биокосные системы. №8, 2014. (электронное периодическое издание)

37. Малкоч А.В. «Периодическая болезнь и почечный амилоидоз у детей». Коллоквиум Педиатрия. 2008. № 1. С. 62-65.
38. Малкоч А.В., Карпина Л.М., Матина И.А. и др. «Амилоидоз и периодическая болезнь у детей» Вопросы практической педиатрии. -2009.- Т. 4, № 4. - С. 56-59.
39. Манукян Г.П., Казарян К.А., Кцоян Ж.А. и др. «Изменение цитокинового баланса при разных стадиях периодической болезни». Аллергология и иммунология. 2006 – Т.7, №3 – С.382
40. Махнырь Е.Ф. «Периодическая болезнь – трудности диагностики». Клиницист. - №1 – 2008- с. 50-53.
41. Мкртчян Г.М., Оганесян Л.П., Айвазян А.А., Назаретян Э.Е., Бояджян А.С. «Дисфункция системы комплемента при семейной средиземноморской лихорадке». Медицинская иммунология. № 1 (Т.11), 2009. – с.85-90
42. Назаретян Э.Е. «Клинико-энзимологичесие параллели при периодической болезни» Автореф. ….док. мед. наук, 1985. - 38с.
43. Нерсисян, А.А., Даниелян К.Г. «Периодическая болезнь с явлениями психической соматизации» Независимый психиатрический журнал. - 2007. - № I. - С. 27-32.
44. Овсепян, Л.А. «Глюкокортикоидная и андрогенная функция коры надпочечников в динамике развития периодической болезни». Автореф. дис. … канд. мед наук : 03.00.13 - Ереван, 1990. - 24 с.
45. Оганесян А., Авакян В.М. «Ряд случаев неизвестной инфекционной болезни». Советская медицина. 1938. - №16.1. - С. 9.
46. Осипенко М. Ф., Венжина Ю. Ю., Жук Е. А. «Характеристика относительной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы». Сибирский научный медицинский журнал. № 3 / 2009, с. 81-85.
47. Пепоян А.З., Арутюнян Н.А., Григорян А.Г., Цатурян В.В. и др. «Некоторые клинические характеристики крови у больных семейной средиземноморской лихорадкой армянской популяции». Клиническая лабораторная диагностика. №6 – 2015 – с. 46-47
48. Пепоян А.З., Балаян М.А., Арутюнян Н.А., Григорян А.Г. и др. «Антибиотикорезистенстность Escherichia Coli кишечной микробиоты у больных семейной средиземноморской лихорадкой». Клиническая медицина. №7 – 2015 – с. 37-39.

49. Петросян Р.А. «Взаимосвязь состояния β2-адренорецепторов и содержания Т-лимфоцитов при периодической болезни у детей» Дисс. Канд. Ереван 1997, 159с.
50. Петросян Р.А. «Клинико-генетические параллели колхицинотерапии у детей, страдающих периодической болезнью». Научно-медицинский журнал №1, 2010. С. 61-64
51. Петросян Р.Е. «Клинико-лабораторная, цитохимическая и иммунологическая характеристика периодической болезни». Автореф. дис…. д-ра мед. наук : 14.00.39 - Ереван, 1994. - 40 с.
52. Петросян Р.А. «Отличительная характеристика состояния клеточного звена иммунитета у детей, страдающих периодической болезнью, в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта». Доклады Национальной академии наук Армении. - Ереван, 2011. - № 1. - С.81-86.
53. Пирузян Л.А., Лексина Л.А. «Переходы от физиологических показателей к патофизиологическим на примере амилоидоза при периодической болезни, инсулиннезависимом сахарном диабете и болезни Альцгеймера». Физиология человека. - 2009. - Т. 35, № 1. - С.107-120.
54. Плетнева Н.Г., Лещенко В.И. «Диагностические возможности копрограммы». Росс. Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 1998 – Т. 8, №6, - с.26-30.
55. Полещук Л.А., Пыков М.И., Османов И.М., Хавкин А.И. «Современные методы ультразвуковой диагностики патологии поджелудочной железы у детей». Эффективная фармакотерапия. №30, 2011, с 16-23
56. Пыков М. И., Иззатдуст Ф. Н., Коровина Н. А. и др. «Способ диагностики моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря у детей». Патент РФ № 2293521 от 2007г.
57. Рамеев В.В., Козловская Л.В. «Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению». Нефрология. - 2012.- Т. 16, № 2.- С. 49-63.
58. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. и др. «Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения». Клиницист. - 2006. - № 4. - С. 35-41.
59. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А., Симонян А.Х. «Генетические аспекты периодической болезни и ассоциированного с ней амилоидоза». Терапевтический архив. - 2002. - № 74(6). - С.80-83.

60. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А. и др. «Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания». Клиницист. - 2008. - Т. 1, № 2.- С. 6-15.
61. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. «Аутовосальтельные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии» Педиатрия. 2012-Т. 91- № 5, с. 120-132
62. Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н., Захарова Е.Ю. «Опыт применения ингибитора интерлейкина-1 канакинумаба у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями». Педиатрическая фармаклогия. №12 (2) – 2015 – с.209-217.
63. Саркисян Т.Ф., Айрапетян А.С., Шахсуварян Г.Р., Егиазарян А.Р. «Молекулярная диагностика семейной средиземноморской лихорадки (Периодической болезни) среди армян» Новый Армянский Медицинский журнал. 2007. Т. 1- №1
64. Суровикина М. С.,Полякова С. И., Ананьева Е. Н., Урсова Н. И. «Состояние калликреин-кининовой системы у детей с хроническим панкреатитом». Альманах клинической медицины, № 5 / 2002, с. 229-235
65. Терещенко Ю.А., О.Н. Захаринская, А.А. Бегельдинова и др. «Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь)». Сибирское медицинское обозрение. - 2009. - Т. 60, № 6. - С. 92-94.
66. Тер-Каспарова М.Р. «Органопатология периодической болезни». Ереван: «Саак Партеев», 2002. - 166 с.
67. Торосян Е.Х. «Периодическая болезнь в Армении: тип наследования и концепция этиопатогенеза, классификация и моделирование клинического течения у детей», Автореф. дисс. … док.мед.наук. Ереван- 1996, с. 37-38.
68. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. «Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь) : современный взгляд на проблему» Современная ревматология. 2013,1, 24-30
69. Хачатрян З.А., Аминов Р.И., Ж.А. Кцоян и др. «Оценка кишечной микрофлоры у больных периодической болезнью молекулярно-генетическими методами». Аллергология и иммунология. - 2006. - Т. 7, № 3. - С. 380-381.
70. Шамов И.А. «Семейная средиземноморская лихорадка (пароксизмальный полисерозит, семейный рецидивирующий полисерозит, периодическая болезнь)» Клиническая медицина, № 3, 2014 с.31-34

71. Шиляев Р.Р., Копилова Е.Б., Харитонова Е.В., Менагаришвили И.В. «Периодические лихорадки в практике детского врача». Вестник Ивановской медицинской академии. - №4(Т.18) – 2013 – с.53-55
72. Щербакова М.Ю., Ярошевская О.Ю., Гуревич О.Е. и др. «Случай периодической болезни с исходом в амилоидоз у мальчика 15 лет». Педиатрия. - №4 – 2006 – с.111-114.
73. Юрченко Н.В., Елизарова В.М., Горелов А.В. «Актуальность профилактики заболеваний пародонта у детей, страдающих периодической болезнью (семейной средиземноморской лихорадкой)» Сборник трудов 9-й Всероссийская научно-практическая конференция «Образование, наука и практика в стоматологии» по единой тематике «Пути повышения качества стоматологической помощи». –2012. – С.230-231.
74. Юрченко, Н.В. «Биохимические показатели нестимулированной смешанной слюны у детей». Сборник научных трудов XXXIV Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ. – 2012. – №3. - С.110-111.
75. Юрченко Н.В. «Оценка влияния дозировки колхицина на состояние периодонтальных тканей при периодической болезни у детей». Сборник научных трудов XXXV Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ. – 2013. – №2. - С.112.
76. Юрченко Н. В., Елизарова В. М., Горелов А. В., Амарян Г. Г., Саркисян А. С. «Основные показатели заболевания пародонта при периодической болезни у детей. Биохимические показатели нестимулированной смешанной слюны». Российский стоматологический журнал, №2, 2013, с 42-45.
77. Adwan M. H. «A brief history of familial Mediterranean fever». *Saudi Med J* 2015; Vol. 36 (9) - p. 1126-1127
78. Almeida de Jesus A.; Goldbach-Mansky R. «Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations». *Clin. Immunol.*,- 2013 - Vol. 147, 155-174.
79. Akar N., Misiroglu M., Yalcinkaya F. et al. «MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean Fever». *Hum. Mutat.* 2000, no. 15, pp.118-119.
80. Akar S, Solmaz D, Kasifoglu T et al. «Different disease subtypes with distinct clinical expression in familial Mediterranean fever: results of a cluster analysis». *J. Rheumatology*. 2016- Vol. 55- p. 343-346

81. Akar T., Dindar G., Malkoc D. et al. «Newly Diagnosed Crohn's Disease in Patient with Familial Mediterranean Fever». *Arch Iran Med.* 2016- Vol. 19(3) – pp. 225-8.
82. Anwar G., Fouad H. M., El-Hamid A. et al. «A study of familial Mediterranean Fever (MEFV) gene mutations in Egyptian children with type 1 diabetes mellitus». *European Journal of Medical Genetics* Vol. 58-2015- p.31-34
83. Ashida M., Koike Y., Kuwatsuka S. et al. «Psoriasis-like lesions in a patient with familial Mediterranean fever». *Journal of Dermatology* 2015 Vol. 42: p. 1–4
84. Balbo B.E., Silva A.A., Amaral A.G. et al. «Abdominal pain, arthritis, and nephrotic syndrome in a Syrian patient». *Clinics* (Sao Paulo). - 2012. - № 67(6). - P.685-688.
85. Basaran O., Uncu N., Celikel B.A. et al. «Interleukin-1 targeting treatment in familial Mediterranean fever: an experience of pediatric patients». *Mod. Rheumatol.*, 2015, Vol. 25, p.621-624.
86. Bayram M. T., Cankaya T., Bora E. et al. «Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever». *Rheumatol Int* 2015, Vol. 35, p.1393–1398
87. Ben-Chetrit E. «Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis, phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis». *J. Nephrol.*, 2003, Vol. 16, p. 431-434
88. Ben-Chetrit E., Hayrapetyan H., Yegiazaryan A. et al. «Familial Mediterranean fever in Armenia in 2015: some interesting lessons». *Clin Exp Rheumatol* 2015; Vol. 33 (Suppl. 94); p.15-S18.
89. Ben-Chetrit E.; Levy M. «Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years». *Semin. Arthritis Rheum.*, 1991, Vol. 20, p. 241-246.
90. Ben-Chetrit E.; Ozdogan H. «Non-response to colchicine in FMF--definition, causes and suggested solutions». *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2008, Vol. 26, p. 49-51
91. Ben-Chetrit E.; Touitou I. «Familial mediterranean Fever in the world». *Arthritis Rheum.*, 2009, 61, p. 1447-1453.
92. Ben-Zvi I., Herskovizh C., Kukuy O. et al. «Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case–control study». *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2015, Vol. 10, p. 34-36
93. Beser O.F., Cokugras F. C., Kutlu T. «Association of familial Mediterranean fever in Turkish children with inflammatory bowel disease». *Turk Pediatri Ars*. 2014, Vol. 49(3), p.198-202.

94. Cantarini L.; Vitale A.; Lucherini O.M. et al. «The labyrinth of autoinflammatory disorders: a snapshot on the activity of a third-level center in Italy». *Clin. Rheumatol.*, **2015**, *34*, 17-28.

95. Celikbilek M., Dogan S., Akyol L. et al. «Neutrophil–Lymphocyte Ratio in Patients With Familial Mediterranean Fever». *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2015, vol. 29, p. 80–83.

96. Cetin P., Sari I., Sozeri B. et al. «Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial mediterranean fever». *Inflammation*, 2015, vol. 38, p. 27-31.

97. Centola M., Chen X., Sood R. et al. «Construction of an ~700-kb Transcript Map Around the Familial Mediterranean Fever Locus on Human Chromosome 16p13.3». *Genome Res*, 1998, no. 8, p.1172-1191

98. Ceylan O., Ozgur S., Orun U. et al. «Assessment of left ventricular functions with tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with familial Mediterranean fever». *Anatol J Cardiol* 2015, vol.15, p. 663-668

99. Comak E., Tufekci O., Kılıcbay F. et al. «Febrile seizures in children with familial Mediterranean fever: Coincidence or association?» *European journal of paediatric neurology* 2015, vol.19, p. 572 -576

100. Coskun S., Kurtgoz S., Keskin E. et al. «Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype–phenotype correlations in a Turkish population». *J. Genet.* 2015, vol. 94 , p. 629–635

101. Cronstein B.N.; Molad Y.; Reibman J. et al. «Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils». *J. Clin. Invest.*, 1995, Vol. 96, p. 994-1002.

102. Chae, J.J., Aksentijevich, I., Kastner, D.L. «Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy». *Br. J. Haematol.*, 2009, Vol. 146, p. 467- 478.

103. Chae, J.J., Wood, G., Masters, S.L. et al. «The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006

104. Debeljak M., Toplak N., Abazi N., Szabados B. «The carrier rate and spectrum of *MEFV* gene mutations in central and southeastern European populations». *Clin Exp Rheumatol* 2015, vol. 33 (Suppl. 94): p. 19-23.

105. Demirkaya E., Erer B., Ozen S., Ben‑Chetrit E. «Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean fever: a systematic review» J. Rheumatol Int. 2015, online version, doi:10.1007/s00296-015-3408-9

106. Demirkaya E., Saglam C., Turker T. et al. «Performance of Different Diagnostic Criteria for Familial Mediterranean Fever in Children with Periodic Fevers: Results from a Multicenter International Registry».*The Journal of Rheumatology,* 2016, Vol. 43, no. 1., p. 154-160

107. Dinarello C.A.; Wolff S.M.; Goldfinger S.E. et al. «Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial». *N. Engl. J. Med.*, 1974, vol. 291, p. 934-937.

108. Dogan H., Bayrak O., Emet M. et el. «Familial Mediterranean fever gene mutations in north-eastern part of Anatolia with special respect to rare mutations». *J. Gene* 2015, no.568, p.170–175

109. Erer B., Demirkaya E., Ozen S., Kallinich T. «What is the best acute phase reactant for familial Mediterranean fever follow-up and its role in the prediction of complications? A systematic review». *J. Rheumatol Int.*, 2015 online version, doi:10.1007/s00296-015-3413-z.

110. Eroglu, F.K.; Besbas, N.; Topaloglu, R.; Ozen, S. «Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents». *Rheumatol. Int.*, 2015, no. 35, p. 1733-1737.

111. Fujikura K. «Global epidemiology of Familial Mediterranean fever mutations using population exome sequences». *Molecular Genetics & Genomic Medicine,* 2015; vol. 3(4), p. 272–282

112. Gershoni-Baruch R., R. Brik, M. Shinawi, A. Livneh «The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranena fever» *Eur. J. Hum. Genet.*, 2002, no.10., p. 145-149.

113. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, et al. «The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever». *Arthritis Rheum* , 2003, vol. 48, p.1149–1155.

114. Giancane G., Ter-Haar N. M., Wulffraat N. et al. «Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever». *Ann Rheum Dis* , 2015, no. 74, p. 635–641.

115. Goldfinger S.E. «Colchicine for familial Mediterranean fever». *N. Engl. J. Med.*, 1972, no *287*, p. 1302.

116. Goldstein R.C.; Schwabe A.D. «Prophylactic colchicines therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study». *Ann. Intern. Med.*, 1974, no. 81, p. 792-794.

117. Gul A., Ozdogan H., Erer B. et al. «Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicineresistant familial Mediterranean fever». *Arthritis Research & Therapy*. 2015,no.17, p. 243-247

118. Hashkes P. J., Huang B. «The Familial Mediterranean Fever (FMF) 50 Score: Does it Work in a Controlled Clinical Trial? Re-Analysis of the Trial of Rilonacept for Patients with Colchicine- resistant or Intolerant FMF». *IMAJ*, 2015; vol. 17, p. 137–140

119. Ibrahim J.-N., Chouery E., Lecron J.-C. et al. «Study of the association of IL-1b and IL-1RA gene polymorphisms with occurrence and severity of Familial Mediterranean fever». *European Journal of Medical Genetics* 2015, vol. 58, p. 668-673

120. Kallinich T., Haffner D., Niehue T. et al. «Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement». *Pediatrics*, 2007, no. 119, p. 474-483.

121. Kastner D. L. «FMF: the genetics of inflammation». *Hosp. Pract.*, 1998, no. 15, p. 131-158.

122. Kastner D.L. «Intermittent and periodic arthritic syndromes». *In Arthritis and allied conditions*, 13th ed. (ed. W.J. Koopman). Williams and Wilkins, Baltimore, MD. 1996. p. 1279-1306

123. Kuijk L.M., Hoffman H.L., Neven B., Frenkel J. «Episodic Autoinflammatory Disorders in Children. In: Handbook of Systemic Autoimmune Disease». *Pediatrcs in Systemic Autoimmune Disease.* R. Cimas, T. Lehman (eds). Elselvier, 2008; V.6, pp.119–35.

124. Langevitz P, Zemer D, Livneh A. «Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever». *J. Rheumatol* ,1994;no 21, pp.1708-1709.

125. Lieber M., Kallinich T., Lohse P. et al. «Increased serum concentrations of neutrophil-derived protein S100A12 in heterozygous carriers of *MEFV* mutations». *Clin Exp Rheumatol*, 2015;no. 33 (Suppl. 94): pp.113-116.

126. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al. «Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever». *Arthr Rheum*, 1997; no. 40, pp.1879–85.

127. Livneh A.; Zemer D.; Langevitz P. et al. «Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome». *Arthritis Rheum.*, 1994, no. 37, pp. 1804-1811.

128. Livneh A.; Zemer D.; Siegal B. et al. «Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever». *Nephron*, 1992, no. 60, pp. 418-422.

129. Marzouk H., Lotfy H. M., Farag Y. et al. «Mean Platelet Volume and Splenomegaly as Useful Markers of Subclinical Activity in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever: A Cross-Sectional Study». *International Journal of Chronic Diseases*, 2015, Article ID 152616.

130. Migita K., Izumi Y., Fujikawa K. et al. «Dysregulated mature IL-1b production in familial Mediterranean fever» . *Rheumatology*, 2015, no. 54, pp. 660-665.

131. Milhavet F., Cuisset L., Hoffman H.M. et al. «The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions». *Hum. Mutat.*, 2008, no. 29, pp. 803-808.

132. Mukhin N. A., Kozlovskaya L. V. , Bogdanova M. V., Rameev V. V. «Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever» . *Rheumatol Int* 2015, no. 35, pp.1257–1261.

133. Neocleous V., Costi C., Kyriakou C. «Familial Mediterranean Fever Associated with *MEFV* Mutations in a Large Cohort of Cypriot Patients». *Annals of Human Genetics*, 2014, no. 00,pp.1–8

134. Nogueira A.C., Neubert R., Helge H., Neubert D. «Thalidomide and the immune system. Simultaneous up- and down-regulation of different integrin receptors on human white blood cells». *Life Sci.*, 1994, no. 55, pp. 77-92.

135. Onen F. «Familial Mediterranean fever». *Rheumatol. Int.*,2006, no. 26, pp. 489-496.

136. Ozen S., Batu E. D. «The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years?» *Semin Immunopathol*, 2015, no. 37, pp. 363–369

137. Ozen S.; Demirkaya E.; Amaryan G. et al. «Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children». *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, no. 73, pp. 662-667.

138. Ozen S., Demirkaya E., Erer B. et al. «EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever». *Ann Rheum Dis*, 2016;no. 0, pp. 1–8.

139. Ozen S., Frenkel J., Ruperto N. et al. «The Eurofever Project: towards better care for autoinflammatory diseases». *Eur. J. Pediatr.*, 2011, no. 170, pp. 445-452.

140. Ozer S., Yılmaz R., Sonmezgoz E. et al. «Simple Markers for Subclinical Inflammation in Patients with Familial Mediterranean Fever». *Med Sci Monit*, 2015, no. 21, pp. 298-303.

141. Ozturk M., Kanbay M., Kasapoglu B. et al. «Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update». *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2010, no. 29, pp. 77-86.

142. Petrushkin H., Stanford M., Fortune F. et al. «Clinical Review: Familial Mediterranean Fever—An Overview of Pathogenesis, Symptoms, Ocular Manifestations, and Treatment». *Ocular Immunology & Inflammation*, Early Online, 2015, pp.1–9.

143. Pope R.M., Tschopp J. «The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy». *Arthritis Rheum.*, 2007, no. 56, pp. 3183-3188

144. Portincasa P. «Colchicine, Biologic Agents and More for the Treatment of Familial Mediterranean Fever. The Old, the New, and the Rare». *Current Medicinal Chemistry*, 2016, no. 23, pp. 60-86.

145. Pras M. «What is familial Mediterranean fever?». Familial Mediterranean fever: II International Conference on FMF. -Antalya, 2000. P.8-12.

146. Rees F.; Hui M.; Doherty M. «Optimizing current treatment of gout». *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2014, no. 10, pp. 271-283.

147. Reimann HA. «Periodic disease». *JAMA* 1948, no. 136, pp. 239-244.

148. Repa A., Bertsias G. K, Petraki E. et al. «Dysregulated production of interleukin-1b upon activation of the NLRP3 inflammasome in patients with familial Mediterranean fever». *Human Immunology* 2015, no. 76, pp.488–495.

149. Roberge C.J.,Gaudry M., Gilbert C. et al. «Paradoxical effects of colchicine on the activation of human neutrophilis by chemotactic factors and inflammatory microcrystal». *J. Leukocl Biol.*, 1996, no. 59, pp. 864-871.

150. Rozenbaum M, Boulman N, Feld J, et al. «Intravenous colchicine treatment for six months: adjunctive therapy in familial Mediterranean fever (FMF) unresponsive to oral colchicines». *Clin Exp Rheumatol*, 2009, no. 27 (Suppl. 53), p.105.

151. Said R., Hamzeh Y., Musleh T. et al. «Rapid progressive glomerulonephritis in patients with FMF». *Am. J. of Kidney Disease,* 1989, v. 14, 5, pp. 412-416.

152. Seyahi E., Ozdogan H., Celik S. et al. «Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents». *Clin. Exp. Rheumatol.,* 2006, no. 24, pp. 99-103.

153. Siegal S. «Benign paroxysmal peritonitis». *Ann Intern Med* 1945, no. 23, pp. 1-21.

154. Simon A., van der Meer J.W.S. «Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes». *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007, no. 292, pp. 86–98.

155. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. «Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature». *Am J Med,* 1967, no. 43, pp. 227-53.

156. Sozeri B., Kasapcopur O. «Biological Agents in Familial Mediterranean Fever Focusing on Colchicine Resistance and Amyloidosis». *Current Medicinal Chemistry,* 2015, no. 22, pp. 1986-1991.

157. Stoffels, M.; Szperl, A.; Simon, A. et al. «MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease». *Ann. Rheum. Dis.,* 2014, no. 73, pp. 455-461.

158. Taylan A., Gurler O., Toprak B. et al. «S1000A12, Chitotriosidase, and Resolvin D1 as Potential Biomarkers of Familial Mediterranean Fever». *Jkms.* 2015, no. 30, pp.1241-1245.

159. Ter Haar N.M.; Frenkel J. «Treatment of hereditary autoinflammatory diseases». *Curr. Opin. Rheumatol.,* 2014, no. 26, pp. 252-258.

160. Ter Haar N., Lachmann H., Ozen S. et al. «Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review». *Ann. Rheum. Dis.,* 2013, no. 72, pp. 678-685.

161. Terkeltaub R.A. «Colchicine update: 2008». *Semin Arthritis Rheum.,* 2009, no. 38, pp. 411-419.

162. Terzi M., Taskın E., Akdemir N. U. et al. «The relationship between familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations and clinical and radiologic parameters in multiple sclerosis patients». *International Journal of Neuroscience,* 2015; Vol.125(2), pp.116–122

163. Touitou I., Milhavet F., Cuisset L. et al. «Response to Li and Zhang: infevers, a human gene mutation database for autoinflammatory diseases including disseminated superficial actinic porokeratosis». *J. Dermatol. Sci.*, 2014, no. 75, pp. 208-209.

164. Tufan A., Babaoglu M.O., Akdogan A. et al. «Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicines response in familial Mediterranean fever». *J. Rheumatol.*, 2007, no. 34, pp. 1540-1544.

165. Tunca M.; Akar S.; Soyturk M. et al. «The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A doubleblind, placebo-controlled trial». *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2004, no. 22, pp. 37-40

166. Tunca M.; Tankurt E.; Akbaylar Akpinar H. et al. «The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study». *Br. J. Rheumatol.*, 1997, no. 36, pp. 1005-1008.

167. Tweezer-Zaks N.; Rabinovich E.; Lidar M.; Livneh A. «Interferon-alpha as a treatment modality for colchicine- resistant familial Mediterranean fever». *J. Rheumatol.*, 2008, no. 35, pp. 1362-1365.

168. Weinert C., Grutter C. et al. «The crystal structure of human pyrin b30.2 domain: implication for mutations associated with familial mediterranean fever». *J. Mol. Biol.* 2009, no. 394, pp. 226−236.

169. Wu B, Xu T, Li Y et al. «Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever (Review)». The Cochrane Collaboration, 2015, pp. 10-12, 15-17, 22-23.

170. Yesilkaya S., Acikel C., Fidanci B.E. et al. «Development of a medication adherence scale for familial Mediterranean fever (MASIF) in a cohort of Turkish children». *Clin Exp Rheumatol*, 2015, no. 33 (Suppl. 94), pp.156-162.

171. Yalcinkaya S., Ozen S., Ozcakar Z.B. et al. «A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood». *Rheumatology* 2009, no. 48, pp. 395-8.

172. Yoldaş T. C. , Cakar N., Başaran O. «The effect of colchicine and disease severity on physical growth in children with familial Mediterranean fever». *Clin Rheumatol.* 2015, DOI 10.1007/s10067-015-3077-9

173. Zemer D.; Revach M.; Pras M. et al. «A controlled trial of colchicine in preventingattacks of familial Mediterranean fever». *N. Engl. J. Med.*, 1974, no. 291, pp.932-934