



Функциональное состояние поджелудочной железы при семейной средиземноморской лихорадке у детей

С.Б. Крутихина¹, А.В. Горелов^{1,2}, Е.В. Борисова¹

¹ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

² ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

Цель исследования: изучение функционального состояния поджелудочной железы (ПЖ) во время и вне приступов семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) у детей, разработка алгоритма терапевтической коррекции нарушения функции ПЖ.

Дизайн: рандомизированное групповое сравнительное исследование.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 66 пациентов в возрасте 4–18 лет с генетически подтвержденной ССЛ: 39 детей в приступном периоде заболевания и 27 — вне приступа. У больных определяли уровни амилазы крови и мочи, панкреатической эластазы 1 (ПЭ-1) кала, оценивали данные копрограммы и УЗИ ПЖ с прандиальной нагрузкой.

Результаты. Со стороны желудочно-кишечного тракта преобладали рвота и разжиженный стул, в копрограмме — изменения по панкреатическому типу (48,7% во время приступа и 37,0% вне его). Средние показатели амилазы крови и мочи в приступный и бесприступный периоды, а также при разных мутациях гена *MEFV* не различались. Средние значения ПЭ-1 кала у гетерозигот были ниже, чем у гомозигот и компаунд-гетерозигот. В ходе УЗИ с прандиальной нагрузкой при приступе чаще отмечались изменения размеров ПЖ.

Заключение. Для оценки функционального состояния ПЖ у детей с ССЛ следует применять копрологическое исследование в сочетании с УЗИ с прандиальной нагрузкой. Дополнительным маркером может быть ПЭ-1 кала. Терапия микросферическими ферментными препаратами позволяет уменьшить проявления абдоминального болевого синдрома при ССЛ.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, абдоминальная боль, панкреатическая эластаза 1.

Для цитирования: Крутихина С.Б., Горелов А.В., Борисова Е.В. Функциональное состояние поджелудочной железы при семейной средиземноморской лихорадке у детей // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 6–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-6-9



Pancreatic Gland's Functional Status in Children with Familial Mediterranean Fever

S.B. Krutikhina¹, A.V. Gorelov^{1,2}, E.V. Borisova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

² Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service of Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance (Rosпотребнадзор), Moscow

Study Objective: study of the pancreatic gland's (PG) functional status during and between attacks of familial Mediterranean fever (FMF) in children, development of therapeutic correction algorithms for impaired pancreatic function.

Study Design: randomized group comparative study.

Material and Methods. The study involved 66 patients aged 4–18 years with genetically confirmed FMF: 39 children during the FMF attack and 27 — between attacks. Amylase levels in blood and urine, faecal pancreatic elastase 1 (PE-1) were determined for the patients, data of coprogram and of postprandial pancreatic ultrasound were assessed.

Study Results. Vomiting and thin stool were prevalent gastrointestinal signs, coprogram showed changes according to the pancreatic type (48.7% during attack and 37.0% between attacks). Mean values of amylase levels in blood and urea during attack and attack-free periods, and well as in case of different *MEFV* mutations did not differ. Mean values of faecal PE-1 in heterozygotes were lower than in homozygotes and compound heterozygotes. Postprandial ultrasound tests revealed that changes in pancreatic size were more often during attack periods.

Conclusion. Scatology in combination with postprandial pancreatic ultrasound should be used to assess the pancreatic functional status in children with FMF. Faecal PE-1 might be an additional marker. Therapeutic treatment with microspheric enzymatic agents allows reduction of abdominal pain syndrome in FMF.

Keywords: familial Mediterranean fever, abdominal pain, pancreatic elastase 1.

For reference: Krutikhina S.B., Gorelov A.V., Borisova Ye.V. Pancreatic Gland's Functional Status in Children with Familial Mediterranean Fever. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 6–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-6-9

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ, периодическая болезнь) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся периодически рецидивирующим серозитом и частым развитием амилоидоза. Ген, ответственный за развитие ССЛ (ген *MEFV*), локализован на коротком плече 16-й хромосо-

Борисова Елена Васильевна — к. м. н., заведующая гастроэнтерологическим отделением Университетской детской клинической больницы ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: bor-len@yandex.ru

Горелов Александр Васильевич — д. м. н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. E-mail: agorelov_05@mail.ru

Крутихина Светлана Борисовна — ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: svetulkakru@gmail.com

мы. Подавляющее большинство мутаций расположено в экзоне 10, а также в экзонах 2 и 5. На сегодняшний день известно более 300 вариантов последовательностей гена *MEFV* [1].

ССЛ относится к орфанным заболеваниям, в мире им страдают более 100 тысяч человек, в основном представители народов средиземноморского бассейна (евреи-сефарды, турки, армяне, арабы). Частота носительства мутантных вариантов гена *MEFV* колеблется от 1 : 56 у арабов до 1 : 50 у евреев-сефардов и турок [2]. Последними тенденциями являются рост заболеваемости среди армянских детей [3] и увеличение количества случаев ССЛ по всей Европе (в частности, во Франции, Греции, Италии, Бельгии) из-за исторических и недавних миграций [4]. Фиксируется рост заболеваемости в Японии и странах Юго-Восточной Азии [2]. В Российской Федерации также наблюдается рост заболеваемости и носительства генетических мутаций [5].

Наиболее частыми клиническими проявлениями ССЛ у детей являются приступы лихорадки в сочетании с абдоминальными болями и артралгиями [3].

Некоторые исследования показали, что у взрослых пациентов с ССЛ абдоминальный болевой синдром сопровождается различными жалобами со стороны ЖКТ [3, 6]. Частым осложнением ССЛ является амилоидоз почек, ЖКТ и поджелудочной железы [6].

Цель исследования: изучить функциональное состояние поджелудочной железы во время и вне приступов семейной средиземноморской лихорадки, разработать терапевтический алгоритм коррекции нарушения функции поджелудочной железы при этом заболевании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В гастроэнтерологическом отделении Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (заведующая отделением — к. м. н. Борисова Е.В.) под наблюдением находились 66 детей в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст — $10,2 \pm 1,0$ года) с генетически подтвержденной ССЛ. Ведущими клиническими проявлениями заболевания являлись лихорадка и абдоминальный болевой синдром. Среди больных было 40 (60,6%) мальчиков и 26 (39,4%) девочек; 39 (59,1%) детей находились в приступном периоде ССЛ, 27 (40,9%) детей — вне приступа.

При оценке степени тяжести ССЛ по критериям Tel HaShomer [7] у 21 ребенка (31,8%) выявлена умеренная степень тяжести, у 41 ребенка (62,1%) — средняя степень, 4 ребенка (6,1%) были с тяжелым течением болезни. Наиболее часто встречались компаунд-гетерозиготные ($n = 26$; 39,4%), гомозиготные ($n = 24$; 36,4%) и гетерозиготные мутации ($n = 16$; 24,2%). Средний возраст манифестации ССЛ составил $2,89 \pm 0,59$ года, у девочек и мальчиков он различался: $2,56 \pm 0,39$ и $3,20 \pm 0,43$ года соответственно.

Для изучения функционального состояния поджелудочной железы всем больным были проведены лабораторные исследования (определение уровней амилазы крови и мочи, панкреатической эластазы 1 кала, оценка результатов копрограммы по Н.Г. Плетневой и М.Ю. Денисову) [8] и УЗИ поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой по патенту Г.В. Римарчук, С.И. Поляковой, А.В. Лебедевой [9].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel «Пакет анализа» (2013) и пакета прикладных программ

SPSS 15.0. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У обследованных больных ССЛ со стороны ЖКТ самыми частыми были жалобы на рвоту ($n = 22$; 33,3%) и разжиженный стул ($n = 16$; 24,2%). Реже отмечались жалобы на метеоризм ($n = 1$; 1,5%), изжогу и снижение аппетита ($n = 2$; 3,0%). У 19,7% больных ($n = 13$) в анамнезе имелись оперативные вмешательства на брюшной полости.

При оценке результатов копрограммы (рис. 1) обнаружена наибольшая частота панкреатического копрологического синдрома (при наличии в кале нейтрального жира, мышечных волокон, потерявших исчерченность, крахмала, перевариваемой клетчатки, йодофильной флоры): 48,7% случаев (19/39) при приступе, 37,0% (10/27) — вне приступа ($p = 0,347$). Копрограмму без отклонений от нормы имели лишь 2,6% детей (1/39) в приступном периоде и 3,7% (1/27) — вне приступа ССЛ ($p = 0,790$).

Средние показатели амилазы крови и мочи представлены в таблице 1. Как показано в таблице, уровни амилазы крови вне приступа ССЛ были несколько выше, чем в приступном периоде ($p > 0,05$), показатели амилазы мочи у детей во время приступа ССЛ и вне его имели практически равные значения.

В качестве более специфичного показателя функции поджелудочной железы был оценен уровень панкреатической эластазы 1 кала. У детей с ССЛ вне приступа отмечено более низкое содержание эластазы 1 в кале ($398,84 \pm 109,26$ ед/л) по сравнению с детьми во время приступа ($451,78 \pm 62,64$ ед/л, $p = 0,345$).

Для выявления влияния мутаций гена *MEFV* анализировались средние показатели амилазы крови и мочи, панкреа-

Рис. 1. Частота копрологических синдромов у больных семейной средиземноморской лихорадкой, %

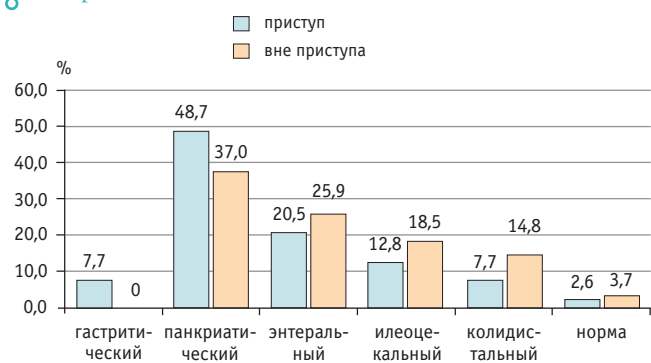


Таблица 1

Показатели амилазы крови и мочи у больных семейной средиземноморской лихорадкой во время и вне приступов, ед/л

Показатели	Приступ (n = 39)	Вне приступа (n = 27)	P*
Амилаза крови	$64,5 \pm 7,3$	$70,0 \pm 10,5$	0,489
Амилаза мочи	$374,4 \pm 63,8$	$371,4 \pm 83,5$	1,0

* Критерий Манна — Уитни.

Примечание. В таблицах 1–3 данные представлены в форме $M \pm m$, где M — среднее значение, m — ошибка среднего.

Таблица 2

Средние показатели амилазы крови и мочи при различных мутациях гена *MEFV*, ед/л

Показатели	ГЗ (n = 24)	КГТЗ (n = 26)	ГТЗ (n = 16)	P*		
				ГЗ/КГТЗ	КГТЗ/ГТЗ	ГЗ/ГТЗ
Амилаза крови	71,5 ± 5,5	64,5 ± 4,2	63,3 ± 6,2	0,461	0,815	0,534
Амилаза мочи	340,3 ± 34,5	420,6 ± 42,3	345,3 ± 54,5	0,173	0,228	0,772

* Критерий Манна — Уитни.

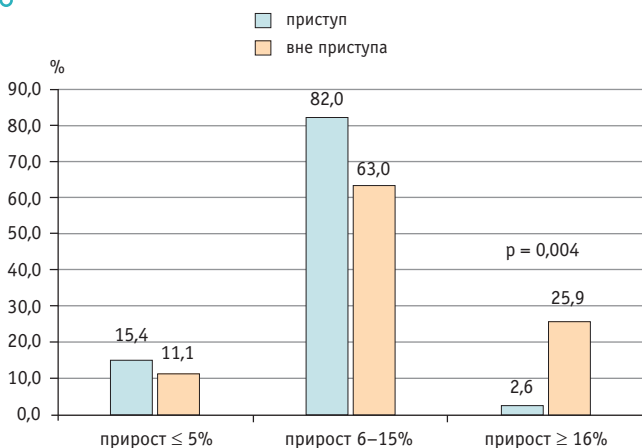
Примечание. В таблицах 2, 3: ГЗ — гомозиготы; КГТЗ — компаунд-гетерозиготы; ГТЗ — гетерозиготы.

Таблица 3

Уровни панкреатической эластазы 1 в кале при различных мутациях гена *MEFV*, мкг/г кала

Показатель	ГЗ (n = 17)	КГТЗ (n = 23)	ГТЗ (n = 10)	ГЗ/КГТЗ	КГТЗ/ГТЗ	ГЗ/ГТЗ
Панкреатическая эластаза 1 кала	437,6 ± 45,7	456,8 ± 41,8	384,4 ± 64,5	0,692	0,422	0,505

Рис. 2. Результаты ультразвукового исследования поджелудочной железы с прандиальной нагрузкой, %



тической эластазы 1 при гомозиготных, компаунд-гетерозиготных и гетерозиготных мутациях гена *MEFV* (табл. 2). Наиболее высокий уровень амилазы крови выявлен у детей с гомозиготными мутациями ($p > 0,05$). Наибольшая концентрация амилазы в моче отмечена в группе детей с компаунд-гетерозиготными мутациями, что также не являлось специфичным ($p > 0,05$).

Средний уровень панкреатической эластазы 1 кала в группе гетерозигот оказался ниже, чем у гомозигот и компаунд-гетерозигот ($p > 0,05$) (табл. 3).

При анализе корреляционной взаимосвязи по Спирмену выявлена умеренная обратная связь между уровнями панкреатической эластазы 1 в кале и СОЭ ($r = -0,352$, $p = 0,048$).

Всем больным было проведено УЗИ поджелудочной железы натощак и через 2 часа после завтрака с измерением ее размеров. Прирост размеров поджелудочной железы у больных ССЛ показан на рисунке 2. Как видно из рисунка, прирост на 16% и более, что являлось нормой, у пациентов вне приступа встречался статистически значимо чаще, чем у детей во время приступа ($p = 0,004$).

«Золотым стандартом» лечения больных ССЛ является пожизненная терапия колхицином. В настоящее время активно изучаются возможности применения иммунобиологических препаратов. Немаловажным направлением является купиро-

вание абдоминального болевого синдрома. С этой целью 29 детям с ССЛ, сопровождавшейся изменениями в копрограмме, сниженными показателями панкреатической эластазы 1 и недостаточным приростом размеров поджелудочной железы по данным УЗИ, была проведена терапия микросферическим ферментным препаратом (панкреатин) в дозе 1000 ЕД/кг в течение 2 недель (26 детей) или одного месяца (3 ребенка).

Эффективность терапии оценивалась по уменьшению/исчезновению абдоминального болевого синдрома, наличию или отсутствию изменений в копрограмме, размерам поджелудочной железы по результатам контрольного УЗИ. В подгруппе детей с приступом ССЛ ($n = 19$) после курса заместительной ферментной терапии в 68,4% случаев прошли боли в животе ($p < 0,001$), у 52,6% пациентов нормализовались показатели копрограммы ($p < 0,001$), нормализация размеров поджелудочной железы по данным УЗИ произошла лишь в 10,5% случаев ($p > 0,05$). В подгруппе детей вне приступа ССЛ ($n = 10$) получены следующие результаты: абдоминальный болевой синдром купировался у 60,0% больных ($p < 0,01$), показатели копрограммы нормализовались также у 60,0% детей ($p < 0,01$), нормализации размеров поджелудочной железы по данным УЗИ удалось достичь у 10,0% пациентов ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ) часто отмечаются жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, разжиженный стул). В копрограмме как для приступного, так и для внеприступного периода характерны изменения по типу панкреатического копрологического синдрома. Средние показатели амилазы мочи и крови в различные фазы болезни практически не различаются. С помощью УЗИ с прандиальной нагрузкой выявлены изменения размеров поджелудочной железы во время приступа ССЛ. Для оценки экзокринной функции поджелудочной железы у детей с ССЛ целесообразно использовать копрологическое исследование в сочетании с УЗИ с прандиальной нагрузкой. При длительном течении ССЛ дополнительным показателем может быть панкреатическая эластаза 1 кала, значения которой несколько ниже у детей вне приступа ССЛ и у детей с гетерозиготными мутациями гена *MEFV*. Уровень СОЭ коррелирует с показателями панкреатической эластазы 1 в кале.

Терапия микросферическими ферментными препаратами в течение не менее чем 3 недель позволяет снизить проявления абдоминального болевого синдрома у больных ССЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Debeljak M., Toplak N., Abazi N., Szabados B., Mulaosmanović V., Radović J. et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015; 33(6 Suppl. 94): S19–23.
2. Fujikura K. Global epidemiology of Familial Mediterranean fever mutations using population exome sequences. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2015; 3(4): 272–82. DOI: 10.1002/mgg3.140
3. Ben-Chetrit E., Hayrapetyan H., Yegiazaryan A., Shahsuvaryan G., Sarkisian T. Familial Mediterranean fever in Armenia in 2015: some interesting lessons. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015; 33(6 Suppl. 94): S15–8.
4. Cantarini L., Vitale A., Lucherini O.M., De Clemente C., Caso F., Costa L. et al. The labyrinth of autoinflammatory disorders: a snapshot on the activity of a third-level center in Italy. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34(1): 17–28. DOI: 10.1007/s10067-014-2721-0
5. Лянгасова О.В., Машкина Е.В., Луценко Е.В., Пирумян К.В., Бояджян А.С., Батталов Д.В. и др. Исследование спектра мутаций гена MEFV в Ростовской области. Живые и биокосные системы: электрон. периодич. изд. ЮФУ. 2014; 8. URL: <http://www.jbks.ru/assets/files/content/2014/issue8/article-13.pdf> (дата обращения — 01.11.2018). [Lyangasova O.V., Mashkina E.V., Lutsenko E.V., Pirumyan K.V., Boyadzhyan A.S., Battalov D.V. i dr. Issledovanie spektra mutatsii gena MEFV v Rostovskoi oblasti. Zhivye i biokosnye sistemy: elektron. periodich. izd. YuFU. 2014; 8. (in Russian)]
6. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению. *Нефрология.* 2012; 16(2): 49–63.
7. Livneh A., Langevitz P., Zemer D., Zaks N., Kees S., Lidar T. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(10): 1879–85.
8. Плетнева Н.Г., Лещенко В.И. Диагностические возможности копрограммы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1998; 8(6): 26–30. [Pletneva N.G., Leshchenko V.I. Diagnosticheskie vozmozhnosti koprogrammy. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 1998; 8(6): 26–30. (in Russian)]
9. Полещук Л.А., Пыков М.И., Османов И.М., Хавкин А.И. Современные методы ультразвуковой диагностики патологии поджелудочной железы у детей. *Эффектив. фармакотерапия.* 2011; 30: 16–23. [Poleshchuk L.A., Rykov M.I., Osmanov I.M., Khavkin A.I. Sovremennyye metody ul'trazvukovoi diagnostiki patologii podzheludochnoi zhelezy u detei. *Effektiv. farmakoterapiya.* 2011; 30: 16–23. (in Russian)] 