

УДК 616 - 009.7 - 039.13 - 053.2

Клинико-генетическая характеристика спаечной кишечной непроходимости при периодической болезни у детей

Г.Г. Амарян^{1,2}, К.Г. Мирзабекян^{1,2}, С.Г. Казарян^{1,2},
А.С. Баблоян^{1,2,3}, А.С. Айрапетян⁴

¹Медицинский комплекс "Арабкир"—

Институт здоровья детей и подростков,

²Республиканский детский центр периодической болезни,

³ЕГМУ им. М. Гераци,

⁴Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья
0014, Ереван, ул.Мамиконяц, 30

Ключевые слова: периодическая болезнь, дети, спаечная кишечная непроходимость, клинико-генетические особенности

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF; OMIM 249100), моногенное аутосомно-рецессивно наследуемое генетическое заболевание воспалительной природы, характеризующееся спонтанными стереотипными приступами лихорадки и асептических серозитов (перитонит, плеврит, перикардит). ПБ является наиболее распространенным аутовоспалительным синдромом гетерогенной группы наследственных периодических воспалительных лихорадок (Hereditary Periodic Fever Syndromes), общим для которых является развитие спонтанного воспалительного процесса, при отсутствии какого-либо явного аутоиммунного или инфекционного причинного фактора [11,12,14,19,25,28].

Одним из тяжелых осложнений ПБ, определяющим фатальный прогноз болезни, является системный амилоидоз, в частности амилоидоз почек (АП), развивающийся, в основном, у больных ПБ, нелеченных колхицином [8,10,16,20,21]. Другим серьезным осложнением ПБ является спаечная болезнь, как результат повторных эпизодов асептического перитонита и/или оперативных вмешательств, нередко необоснованных. Большинство больных ПБ имеют перитонеальные спаечные поражения, осложняющие течение болезни в 3% случаев развитием механической тонкокишечной непроходимости, требующей экстренного хирургического вмешательства [17,18,24,27]. Высокий риск как спонтанного, так и постоперативного развития спаечной кишечной непроходимости (СКН) у больных ПБ по сравнению со здоровой популяцией

подтвержден ретроспективными исследованиями Berkun Y. et al. [7]. Нередкое упущение первых клинических симптомов спаечной болезни у больных ПБ (возвратные эпизоды афебрильных абдоминальных болей с задержкой отхождения газов, выраженным вздутием и др.), равно как и рентгенологических признаков механической интестинальной обструкции (обзорный рентген-снимок брюшной полости и др.), а также отсутствие достоверных дифференциально-диагностических критериев кишечной непроходимости (КН) при ПБ и других заболеваниях с кишечной обструкцией затрудняют диагностику СКН. Поздняя диагностика ПБ и спаечной болезни способствует прогрессированию спаечного процесса с частым образованием шнуровидных тяжей, повышая вероятность развития угрожающего жизни тяжелого осложнения – странгуляционной КН с некрозом [9, 21, 27]. Однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении из-за малочисленности и противоречивости опубликованных работ.

Учитывая историческую эндемичность ПБ для армянской популяции, ее широкую распространенность и особенно резкий рост выявляемости ПБ среди детей (в 3.5 раза) в Армении в течение последних 5 лет актуальность изучения данной проблемы у больных ПБ детей становится очевидной [2,3,6,22,23].

Цель исследования – изучить клинические и генетические особенности спаечной кишечной непроходимости у детей, больных ПБ.

Материал и методы

Всего исследовано 715 больных ПБ (438 мальчиков и 277 девочек) в возрасте от 1 месяца до 17 лет (средний возраст 8.64 ± 0.17), наблюдавшихся в РДЦПБ МК "Арабкир" с 1997 по 2007 гг. Диагноз ПБ устанавливался на основании общепринятых критериев диагностики, степень тяжести ПБ оценивалась в баллах (по Tel-Hashomer) [15]. В целом у 91.1% больных ПБ (652) наблюдалось среднетяжелое и тяжелое течение ПБ. В большинстве случаев – 82.6% (у 591 больного) отмечалась средняя степень тяжести болезни, причем у 1/4 из них (145 детей) имелось пограничное с тяжелым течением (9-10 баллов).

Молекулярно-генетический анализ проводился в Центре медицинской генетики и первичной охраны здоровья (ЦМГиПОЗ). Для генетической диагностики ПБ и выявления носителей рецессивных мутаций в гетерозиготном состоянии фрагмент ДНК, содержащий ген *MEFV*, амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции. Идентификацию генных мутаций, т.е. обнаружение нарушений в первичной нуклеотидной последовательности ДНК исследуемых больных, проводили с помощью ферментативного рестриктивного анализа. Полученные продукты рестрикции определяли методом электрофореза в 2% агарозном геле. В ЦМГиПОЗ выделены 12 мутаций гена *MEFV*, наиболее

часто встречающихся среди армян, и 23 различных генотипа [2,22,23,28,29]. Последние, в зависимости от наличия наиболее патогенной мутации M694V, нами были условно распределены на пять относительно однородных групп: *гомозиготы* (237 больных): M694V/M694V (211); M680I/M680I (16); V726A/V726A (8); R761H/R761H (2); *M694V гетерозиготы* (61): M694V/0; *M694Vкомпаунд-гетерозиготы* (257): M694V/другие; *другие компаунд-гетерозиготы* (93): другие/другие; *другие гетерозиготы* (39 больных): другие/0.

Группа больных ПБ с отсутствием мутаций гена MEFV 0/0 (7 пациентов) в дальнейшем из статистической обработки были исключены. Больные ПБ без генетического тестирования на мутации гена MEFV (21 больной) в статистический анализ генотип-фенотипических корреляций также не были включены. Таким образом, при анализе клинико-генетической взаимосвязи использовались мутации 687 пациентов.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере Pentium-4 при помощи стандартного пакета программы Epi-Info 2000. Для сравнения двух номинальных переменных в таблицах 2x2 был использован критерий соответствия с поправкой Йетса на непрерывность (Yet's corrected chi-square test).

Результаты и обсуждение

СКН, как проявление одного из классических осложнений ПБ – спаечной болезни (перитонеальных спаек, чаще в виде шнуровидных тяжей), наблюдалась у 23 больных (в 3.2% случаев) – 14 мальчиков, 9 девочек. Большинство из них (14 из 23, 60.8%) после рентгенологического подтверждения диагноза механической интестинальной непроходимости подверглись лапаротомии с рассечением спаечных тяжей (14 детей) и в двух случаях – резекции некротизированной петли тонкого кишечника в связи с развитием странгуляционной КН с некрозом (в среднем через 1-3 дня после начала явлений КН). У остальных больных удалось устранить явления кишечной обструкции комплексом консервативных мероприятий (инфузионная, антибактериальная, симптоматическая терапия и др.) с последующим взятием на диспансерный учет. У больных ПБ со СКН, как правило, имелись предшествующие анамнестические и клинические симптомы спаечной болезни: жалобы на частые эпизоды вздутия живота с повторной рвотой, задержкой отхождения газов и/или стула, исчезающие после гипертонических солевых очистительных клизм.

У большинства больных ПБ, осложнившейся СКН (у 16 из 23, 69.5%), наблюдалось раннее начало болезни в течение первых 3 лет жизни, из них у 6 пациентов – в грудном возрасте. Однако, в целом по

выборке, фактор ранней манифестации ПБ не играл существенной роли в развитии СКН ($RR=1.17 (0,44\pm 3,16)$; $\chi^2=0,01$; $p=0,95$).

Вместе с тем у больных этой группы была отмечена поздняя диагностика ПБ: средний интервал между возрастом манифестации и постановкой диагноза ПБ у них составил 7.09 ± 0.74 ($t=2.207$; $p=0.03$), что достоверно выше, чем в исследованной выборке в целом (5.25 ± 0.15 лет).

У 1/3 больных (7 детей) развитие острой КН совпало с манифестацией ПБ, а вслед за этим начались стереотипные приступы болезни. У остальных больных (16 пациентов) СКН осложнила течение уже диагностированной ПБ. У большинства больных (у 17 из 23; в 73,9% случаев) она развилась спонтанно, как прямое осложнение возвратных перитонитов при ПБ, в 26,1% – постоперационно. В исследованной группе больных ПБ аппендэктомии подверглись 8 больных: в 6 случаях – одновременно с лапаротомией при СКН, в двух – аппендэктомия предшествовала СКН. Практически у всех оперированных больных с КН макроскопически определялись увеличенные брыжеечные лимфатические узлы, но, к сожалению, без морфологической верификации (мезентериальная лимфаденопатия?). Это согласуется с данными Berkun Y. et al. о том, что в 1% случаев мезентериальные лимфадениты могут стать причиной СКН. Определенная роль в развитии СКН придается также повышенной активности воспалительных цитокинов при ПБ, что, однако, нуждается в дальнейшем подтверждении [7]. СКН при ПБ чаще развивается после аппендэктомии у пациентов с осложненным, перфорированным аппендицитом [4,7, 27]. Острый аппендицит, нередко провоцирующий приступ ПБ, может быть не диагностирован и, осложнившись развитием диффузного гнойного перитонита (в 0,7% случаев), способствовать образованию спаек в брюшной полости [1,14,26]. Тем не менее, по данным ряда исследователей, среди хирургических вмешательств у больных ПБ, в том числе у детей, несмотря на повышенную частоту аппендэктомий (9-30%), лишь в 5% случаев удается подтвердить диагноз острого аппендицита [5,24]. Не редкими являются и обратные ситуации необоснованной гипердиагностики острого аппендицита у больных ПБ, когда из-за повреждения воспаленной брюшины при аппендэктомии развивается постоперационная (вторичная) СКН. Острый аппендицит, по данным турецких исследователей, наблюдается лишь у 30% больных ПБ, по сравнению с популяцией, не пораженной ПБ (73-95%), что, возможно, указывает на неспецифическое значение этого показателя в течение ПБ [4,5,7]. Это согласуется с мнением о том, что возвратные перитониты у больных ПБ сами по себе могут быть одной из вероятных причин развития у них СКН. Таким образом, СКН может быть как прямым осложнением возвратных перитонитов при ПБ, так и развиваться вторично (КН странгуляционного типа) в результате повреждения вос-

паленной брюшины при абдоминальном хирургическом вмешательстве, ставшем пусковым для начала спаечного процесса [7,8,26,27].

Осложненному течению ПБ у исследованных нами больных могла способствовать и поздняя диагностика ПБ и соответственно – позднее начало лечения колхицином (в среднем в 10.4 лет), т.е. – через 7.3 года после ее манифестации. В 1/3 случаев, у 7 детей, наблюдался частичный эффект колхицинотерапии (сохранение воспалительного синдрома или снижение только частоты приступов), в связи с чем им были назначены более высокие дозы колхицина (0,05-0,06 мг/кг). Однако при сравнении эффективности колхицинотерапии у больных ПБ, осложнившейся СКН, со всей выборкой в целом, статистически достоверной разницы между ними не выявлено ($\chi^2=2.458$; $p=0.12$). В 30,4% случаев СКН развилась на фоне нерегулярной колхицинотерапии, в основном, у пациентов с низким комплаенсом, причем у троих из них были отмечены повторные эпизоды острой механической обструкции. По мнению некоторых авторов, несмотря на то, что колхицинотерапия не всегда предотвращает развитие спонтанной СКН у больных ПБ, тем не менее, при регулярном и адекватном использовании колхицина, благодаря его антифибротическому действию, развитие спаек маловероятно, что, однако, нуждается в дополнительном исследовании [7,13].

При анализе результатов генетического исследования у 90.5% пациентов со СКН (у 19 из 21) было выявлено преобладание мутации M694V в различных генотипах, причем почти в 1/3 случаев (8 больных) – в гомозиготном варианте. Частота СКН была в 1.5-3.5 раза выше при наличии мутации M694V (табл. 1).

Таблица 1

Распределение мутаций MEFV у больных ПБ со спаечной кишечной непроходимостью

Мутации MEFV	Больные СКН n=21(2)*	
	абс.	%
Гомозиготы	8	38.0
(M694V/M694V)	7	33.3
V726A/ V726A	1	4.7
Гетерозиготы	3	14.2
M694V/0	2	9.5
V726A/0	1	4.7
Компаунд-гетерозиготы	10	47.5
M694V/ M680I	5	23.8
M694V/V726A	3	14.3
M694V/R761H	1	4.7
M680I/ V726A	1	4.7

Таблица 2

Частота спаечной кишечной непроходимости и генотипы больных ПБ

Генотипы больных, n=687 (28)*	Больные СКН, n=21(2)**	
	абс.	%
Гомозиготы, 237	8	3.4
M694V/0, 61	2	3.3
M694V/другие, 257	9	3.5
Другие/другие, 93	1	1.0
Другие/ 0, 39	1	2.5

В скобках приведены: * больные без мутации (7 человек) и без генетического тестирования (21) на мутации MEFV; ** пропущенные данные (missed value)

Однако вероятность развития СКН не зависела от генотипа, поскольку достоверной зависимости между ними не было ($\chi^2=1,94$; $p=0,75$), что, возможно, объясняется редкостью данного явления (табл. 2).

У абсолютного большинства больных со СКН (у 20 из 23; 95.2% детей) наблюдалось тяжелое (5 больных) и среднетяжелое течение (17 пациентов) типичной смешанной формы ПБ, причем чаще (у 13 детей из 17) – пограничное с высокой степенью тяжести (табл. 3). При анализе взаимосвязи между частотой СКН и степенью тяжести ПБ была выявлена статистически достоверная зависимость $\chi^2=6,65$; $p<0,04$. Это совпадает с данными Bergin Y. et al., о том, что СКН, как осложнение ПБ, наблюдается, в основном, у гомозигот по мутации M694V, с более тяжелым течением болезни и ранним ее началом.

Таблица 3

Спаечная кишечная непроходимость и степень тяжести ПБ

Степень тяжести ПБ, баллы	n =715	Больные СКН, n=23	
		абс.	%
Легкая ≤ 5	63	1	1.6
Средняя 6-10	591	17	2.5
Тяжелая ≥ 11	61	5	8.2

Таким образом, у больных ПБ с тяжелым течением наблюдался высокий риск развития СКН. Среди них преобладали больные с мутацией M694V (особенно с гомозиготным генотипом), поздней

диагностикой ПБ и поздним началом колхицинотерапии. В этой группе больных отмечалась также ранняя манифестация ПБ. Вероятно, сочетание вышеуказанных факторов может способствовать развитию СКН как спонтанной (более вероятной), так и постхирургической (в частности, после аппендэктомии, грыжесечения), что, однако, нуждается в проведении специального более расширенного проспективного исследования, в том числе генетического и патоморфологического, на большем контингенте детей больных ПБ.

Армянские дети с острой кишечной непроходимостью, на наш взгляд, нуждаются в целенаправленном клиническом и генетическом исследовании на предмет ПБ с определением спектра мутаций гена *MEFV*, что имеет важное прогностическое и диагностическое значение и позволит снизить риск развития СКН, второго по частоте (после амилоидоза почек) тяжелого, угрожающего жизни, осложнения ПБ.

Поступила 11.09.09

Կպումային աղիքային անանցելիության կլինիկա - ժառանգաբանական բնութագիրը երեխաների մոտ պարբերական հիվանդության ժամանակ

**Գ.Գ. Ամարյան, Կ.Գ. Միրզաբեկյան, Ս.Հ. Ղազարյան,
Ա.Ս. Բաբլոյան, Հ.Ս. Հայրապետյան**

Ուսումնասիրվել է երեխաների մոտ պարբերական հիվանդության ժամանակ կպումային աղիքային անանցելիության (ԿԱԱ) կլինիկա-ժառանգաբանական բնութագիրը և հաճախականությունը: Հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ ՊՀ բարձր ակտիվություն ունեցող հիվանդ երեխաները ռիսկի խումբ են կազմում ԿԱԱ զարգացման առումով: Վերջիններիս շրջանում գերակշռում էր՝ *MEFV* գենի M694V մուտացիայի կրելիությունը, հիմնականում հոմոզիգոտ վիճակում, ՊՀ վաղ սկիզբը, վերջինի ուշ ախտորոշումը, ինչպես նաև ուշ սկսած կոլիսիցինոթերապիան: Մեր կարծիքով, ԿԱԱ դեպքում հայազգի երեխաներին նպատակահարմար է կատարել ՊՀ առումով կլինիկական և ժառանգաբանական հետազոտություններ *MEFV* գենի մուտացիաների որոշումով, ինչը ունի կարևոր պրոգնոստիկ և ախտորոշիչ նշանակություն: Դա թույլ կտա նվազեցնել ամփոփողից հետո առավել հաճախ հանդիպող կյանքին սպառնացող ՊՀ բարդության՝ ԿԱԱ զարգացման ռիսկը:

Clinical and genetic characteristics of the adhesive intestinal obstruction in familial Mediterranean fever in children

G.G. Amaryan, K.G. Mirzabekyan, S.H. Gazaryan,
A.S. Babloyan, H.S. Hayrapetyan

The clinical-genetic characteristics and frequency of the severe complication of FMF course (second after amyloidosis) – adhesive intestinal obstruction (AIO) in Armenian children have been evaluated as well as associations of AIO with MEFV gene mutations spectrum and disease severity were studied.

It has been established that FMF patients with high disease severity have increased risk of developing AIO. M694V mutation (especially in homozygous genotype), early disease onset and delayed FMF diagnosis as well as colchicine treatment prevail among them. We believe that Armenian FMF patients with AIO should be investigated for MEFV gene mutations, because early diagnosis of FMF and start of therapy by colchicine will improve the course of disease and probably prevent this severe FMF complication, which can result in surgical emergency.

Литература

1. Айвазян А.А. Периодическая болезнь, Ереван, 1982.
2. Айрапетян А.С. Генетические аспекты периодической болезни у армян. Автореф. докт. дис., Ереван, 2002.
3. Аствацатурян В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей, Ереван, 1989.
4. Anderson R.E. Small bowel obstruction after appendectomy. Br. J. Surg., 2001;88:1387-91.
5. Asfar S., Safar H., Khourshed M., Dashri H., al-Bader A. Would measurement of C-reactive protein reduce the rate of negative exploration for acute appendicitis? J. R. Coll. Surg. Edinb., 2000;45:21-4 (7).
6. Astvatsatryan V., Amaryan G., Aroustamyan S. et al. Tendency to Increasing the Frequency of Early Manifestation of Familial Mediterranean Fever in Children in Armenia. The Fourth International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases, Bethesda, Maryland, USA, 2005, 210 (23).
7. Berkun Y., Ben-Sherit Eli., Klar A., Ben-Sherit Eldad. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever – are they more frequent? Semin. Arthritis Rheum., 2007; 36: 316-319 (20).
8. Bitar E., Rizk A., Nasr W., Gedeon E.M., Tabbara W. Familial paroxysmal polyserositis. Previously inpublished peritoneal complications. A case. Presse Med., 1985;14:586-8 (27).
9. Cifci A., Tanyel F.C., Buyukpamukcu N., Hicsonmez A. Adhesive small bowel obstruction caused by familial Mediterranean fever: the incidence and outcome. J. Pediatr. Surg., 1995;30:577-9 (21).
10. Dusunsel R., Dursum I., Gunduz Z., Poyrazoglu H. et al. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. Pediatrics International, 2008; 50: 208-212 (5).
11. Gershoni-Baruch R., Brik R., Shinawi M., Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. Eur. J. Hum. Genet., 2002; 10: 145-149 (6).
12. Giaglis S., Papadopoulos V. et al. MEFV alterations and population genetics analysis in large cohort of Greek patients with Familial Mediterranean fever. Clin. Genet., 2007; 71:458-467 (14).

13. Granar M., Tur-Kaspa I., Zylber-Katz E., Schenker J.G. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertil. Steril.*, 1983;40:369-72 (28).
14. Lidar M., Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and managements advancements. *The Netherlands Journal of Medicine*, 2007; 65, 9:318-324 (11).
15. Livneh A., Langevitz P., Zewer D., Zaks N., Keess., Lidar T., Migdal A., Padeh S., Pras M. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.*, 1997; 40:1879 - 1885 (8).
16. Livneh A., Langevitz P., Shinar Y. et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*, 1999; 9:1-6 (16)
17. Majeed H., Rawashdeh M., El-Shanti H., Qubain H. et al. Familial Mediterranean fever in children. *Q.J.Med.*, 1999; 92: 309-318 (17).
18. Mor A., Rivka G., Livneh A. Abdominal and digestive systems associations of familial Mediterranean fever. *The American Journal of Gastroenterology*, 2003; Vol.98, 12; 2594-2604 (18).
19. Pras M. What is Familial Mediterranean Fever. 2-nd International Conference, 2000, p 8-13, Antalya- Turkey (9).
20. Rigante D., La Torraca I., Ansuni V. et al. The multi-face expression of familial Mediterranean fever in the child. *Eur. Rev. for Med. and Pharmacol. Sci.*, 2006; 10:163-171 (10).
21. Rimon D., Meir Y., Coheri L. Retroperitoneal lymphadenopathy in familial Mediterranean fever *Postgrad. Med.J.*, 1989;65:776-8 (22).
22. Sarkissian T., Ajrapetyan H., Shahuvaryan G. Molecular study of familial Mediterranean fever patients in Armenia. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 2005; 4, 113-116 (24).
23. Sarkissian T., Ajrapetyan H., Beglaryan A. et al. Molecular diagnosis of familial Mediterranean fever in Armenians. *The New Armenian Medical Journal*, 2007; vol.1, 1, p.33-40(25).
24. Shai Padeh, Periodic fever syndromes. *Pediatr. Clin. N. Am.*, 52 (2005) 577-609 (19).
25. Stojanov S., Kastner D. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Rheumatology*, 2005; 17:586-599 (12).
26. Tal Y., Berger A., Abrahamson J., Horowitz I., Winter S.T. Intestinal obstruction caused by primary adhesions due to familial Mediterranean fever. *J. Pediatr. Surg.*, 1980; 15:186-7 (26).
27. Tireli G.A., Unal M., Sander S. An unusual complication of familial Mediterranean fever: intestinal volvulus and necrosis. *Turk. J. Gastroenter.*, 2006;17 (3):231-235.
28. Touitou I., Sarkisian T., Medlej-Hashim M., Tunca M., Livneh A. et al. MEFV mutations and their distribution in different populations of the Mediterranean region, *Arthritis & Rheum.*, 2007; 1148: 1-20 (13).
29. Touitou I., Sarkisian T., Medlej-Hashim M., Tunca M., Livneh A. et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheum.*, 2007;56 (11):3879-80 (15).