

Дьяконова Е.Ю., Валиева С.И., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Слепцова Т.В., Бекин А.С., Романова Е.А.

## ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ КАК «МАСКА ОСТРОГО ЖИВОТА» И ПРИЧИНА ЭКСПЛОРАТИВНЫХ ЛАПАРОТОМИЙ

Научный центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации

Dyakonova E.U., Valieva S.I., Alekseeva E.I., Bzarova T.M., Sleptsova T.V., Bekin A.S., Romanova E.A.

## PERIODIC DISEASE AS «THE MASK OF THE ACUTE ABDOMEN» AND CAUSE "IN VAIN" SURGERY IN CHILDREN

Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow, Russia

### Резюме

**Актуальность:** Сложность диагностики абдоминальной формы периодической болезни нередко приводит к необоснованным оперативным вмешательствам.

**Цель:** оценить особенности течения периодической болезни (ПБ) у детей и разработать алгоритм ведения пациентов в период обострения.

**Материалы и методы:** представлен анализ лечения 18 пациентов с ПБ. Описаны анамнестические данные, клиническая картина течения заболевания, лабораторно-инструментальное обследование пациентов, в том числе генетический анализ; а также проведена подробная дифференциальная диагностика с другими острыми хирургическими заболеваниями.

**Выводы:** Соблюдение алгоритма диагностики периодической болезни позволяет избежать необоснованных оперативных вмешательств.

**Ключевые слова:** периодическая болезнь, семейная средиземноморская лихорадка, дети, острый живот, аутовоспалительный синдром

### Abstract

**Actuality:** The complexity of the diagnosis of abdominal forms of periodic disease often leads to unnecessary surgical intervention.

**Objective:** To evaluate the characteristics of the course of periodic disease in children, and to develop patient management algorithm during an exacerbation.

**Materials and Methods:** The presented analysis of treatment of 18 patients with Barrett's esophagus. We describe the medical history, the clinical picture of the disease, laboratory and instrumental examination of patients, including genetic testing; and also carried out a detailed differential diagnosis with other acute surgical diseases.

**Conclusions:** Adherence to the algorithm of diagnosis of periodic disease to avoid unjustified surgical interventions

**Key words:** periodic disease, family Mediterranean fever, children, acute abdomen, autoinflammatory syndrome

Периодическая болезнь (Periodic disease) (синонимы: Семейная средиземноморская лихорадка, армянская болезнь, пароксизмальный синдром Джейнуэя – Мозенталя, периодический перитонит, синдром Реймана, болезнь Сигала – Маму, рецидивирующий серозит и т.д.) – моногенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся периодическими атаками лихорадки и полисерозитами. Заболевание относится к аутовоспалительным синдромам и является самым распространенным из них.

В мире этим синдромом страдают более 100 000 пациентов [1]. Заболевание встречается в определенных этнических группах, относящихся к народам средиземноморского бассейна. Наиболее подвержены заболеванию представители четырех этнических групп: армяне, еврей-сефарды, арабы, турки. Частота носительства мутантных вариантов гена в этих этнических группах составляет 1:7; 1:5–1:16; 1:56; 1:5 соответственно [2, 3, 4]. В Армении распространенность периодической болезни достигает 1% и считается краевой патологией. Также значи-

тельное, хотя и менее частое, чем в вышеуказанных популяциях, число случаев отмечено среди греков, итальянцев и бельгийцев [5, 6, 7]. В последние десятилетия отмечено учащение случаев периодической болезни в других регионах и у представителей других национальностей [8, 9]. Данная тенденция объясняется ростом числа смешанных браков, усилением миграционных процессов, а также осведомленностью о данном заболевании врачей других стран [10, 11, 12].

Заболевание начинается, как правило, в детском и юношеском возрасте. Пациенты с ПБ впервые обращаются за помощью к врачам различных специальностей – педиатрам, хирургам, ревматологам, гастроэнтерологам, инфекционистам и др.

Периодическая болезнь проявляется эпизодами лихорадки до 40 °С и выше продолжительностью от 6 до 96 часов, интервалами между атаками – 3–4 недели; асептическим перитонитом (острая абдоминальная боль у 82–98%); плевритом (острая боль в грудной клетке у 30%); перикардитом (у <1%); артритом (как правило, моноартрит коленного сустава со значительным выпотом – у 75%); эритематозной сыпью на голенях и стопах; отеком и болезненностью мошонки; гепатоспленомегалией; миалгией; неврологическими и психоневрологическими симптомами [13, 14]. Характерными являются стереотипность, периодичность и ритмичность приступов, длительное течение [15, 16].

Болевой синдром возникает в результате развития асептического перитонита. Симптомы раздражения брюшины (Щеткина – Блюмберга и др.) становятся у этих больных резко положительными.

Больные во время приступа ПБ нередко направляются в хирургические отделения [17, 18]. Число необоснованных операций, по данным различных авторов, достигает 55–75% всех случаев ПБ [4, 10, 19]. Это ухудшает течение болезни и качество жизни больных, часть больных становится инвалидами вследствие развития тяжелых форм спаечной болезни [9, 11, 13].

В связи с трудностью диагностики ПБ актуальным является знание клинической картины, диагностических и лечебных алгоритмов врачами всех специальностей. Этому и посвящено наше исследование.

### Пациенты и методы

В данном ретроспективном исследовании участвовали пациенты с периодической болезнью,

находившиеся на лечении в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей. Все пациенты поступили с направляющим диагнозом ювенильный идиопатический артрит. В исследование включено 18 пациентов (6 девочек и 12 мальчиков) в возрасте 7 (3; 12) лет (медиана (25; 75 перцентиль).

Были проанализированы следующие показатели: семейный анамнез, возраст дебюта, анамнез болезни, клинические проявления, лабораторные показатели, частота и длительность приступов, продолжительность межприступных промежутков, наличие эпизодов симптомов «острого живота», проведение хирургических вмешательств.

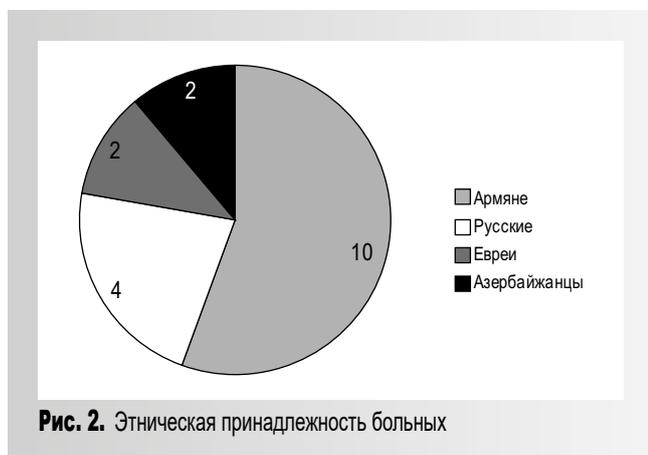
### Результаты

Анализ анамнеза заболевания показал, что у 15 пациентов периодическая болезнь дебютировала в возрасте до 10 лет, у 3 – до 14 лет. В дебюте заболевания практически у всех больных (17) отмечалась лихорадка от 37,8 до 40,0 °С, эритематозная сыпь – у 6, боли в животе – у 5, артралгии – у 3, артрит – у 3, миалгии – у 4, кашель – у одного больного (рис. 1). Высокая клиническая активность дебюта заболевания сопровождалась общей воспалительной реакцией: лейкоцитоз – у 15, анемия – у 9, ускорение СОЭ – у 18, повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка – у 16 пациентов.

Семейный анамнез был отягощен по периодической болезни лишь у 4 пациентов, в других семьях родители отрицали наличие данного синдрома. Большинство детей (10) в нашем исследовании были армянской национальности, 4 – русской, 2 – еврейской, 2 – азербайджанской национальной принадлежности (рис. 2).

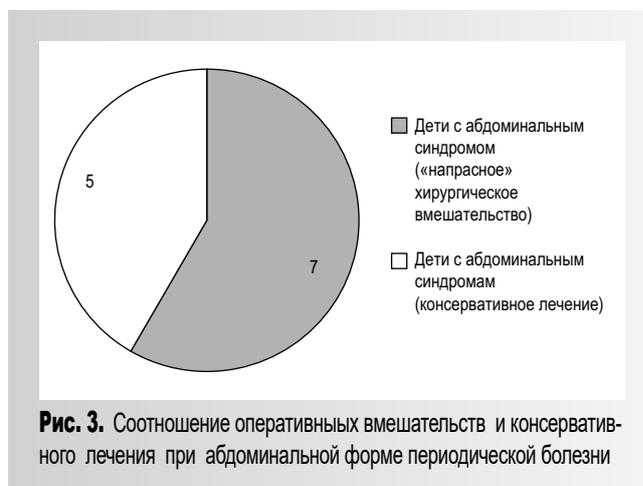
При анализе течения болезни было выявлено, что у 16 больных заболевание имеет периодический характер с длительностью приступов в среднем 5 (2; 7) дней. Продолжительность межприступного периода колебалась от 2 недель до 2 лет.

В течение всего периода болезни у 12 больных отмечался абдоминальный синдром, проявляющийся сильными болями в животе: у 11 больных сначала беспокоили локальные боли, сохраняющиеся от 2 часов до 5 суток. В последующем у 9 из них боль усилилась и у 8 – распространилась. У 1 ребенка было отмечено сразу появлений сильных диффузных болей по всей поверхности живота. Все



это служило основанием для обращения родителей к хирургам. При осмотре обращало на себя внимание вынужденное положение больного в постели – на спине, поверхностная пальпация и даже легкое прикосновение к животу резко болезненны, глубокая пальпация невозможна, симптомы раздражения брюшины (Щеткина – Блюмберга и др.) резко положительные, живот не участвовал в акте дыхания. У 7 пациентов данная симптоматика послужила основанием для хирургических вмешательств. В 4 случаях была проведена аппендэктомия. У 2 больных в результате лапаротомии был диагностирован асептический перитонит, у 1 ребенка по итогам лапароскопического исследования был выявлен мезаденит. У 2 пациентов к моменту появления абдоминального синдрома был поставлен диагноз периодическая болезнь, что позволило докторам по месту жительства избежать хирургического вмешательства. У 2 детей болевой синдром был непродолжительный, купирующийся самостоятельно (рис. 3).

При поступлении в ревматологическое отделение у всех пациентов были активные клинические



проявления: лихорадка – у 6, боли в животе – у 4, артралгии – у 15 пациентов. В отделении было проведено полное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование, включающее клинический, биохимический, иммунологический анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мочеполовой системы, сердца, рентгенологическое исследование грудной клетки. Все дети были проконсультированы генетиком и обследованы с помощью молекулярно-генетического типирования для выявления характерных мутаций гена MEFV.

Результаты обследования выявили изменения лабораторных показателей: лейкоцитоз – у 13 (число лейкоцитов –  $16 (10; 21) \times 10^9/\text{л}$ ), анемия – у 7 (уровень гемоглобина –  $91 (86; 102) \text{ г/л}$ ), ускорение СОЭ – у 15 ( $37 (25; 51) \text{ мм/час}$ ), повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка – у 14 ( $18 (5; 37) \text{ мг/л}$ ). У одной девочки отмечались лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня трансаминаз, ферритина, что было расценено как осложнение периодической болезни – гемафагоцитарный синдром.

Инструментальные исследования диагностировали гепатомегалию у 7 пациентов, спленомегалию – у 3, перикардит – у 3, плеврит – у 1, лимфаденопатию – у 10 больных. Молекулярно-генетический анализ у всех пациентов, включенных в исследование, подтвердил периодическую болезнь. После постановки диагноза всем детям был назначен препарат колхицин в дозе  $0,03\text{--}0,07 \text{ мг/кг/сут}$ .

При оценке эффективности терапии было показано, что у 16 пациентов терапия колхицином

позволила достичь контроля над течением заболевания: у 13 больных в течение года не зарегистрировано ни одного приступа болезни, у 2 детей отмечено увеличение межприступных промежутков и выраженное снижение интенсивности симптомов болезни, у 1 ребенка приступы проявлялись лишь периодической лихорадкой до субфебрильных цифр. У двух пациентов была констатирована неэффективность терапии колхицином, что послужило основанием для коррекции терапии и назначения генно-инженерных биологических препаратов: этанерцепта (1) и канакиумаба (1) с хорошим эффектом.

### Обсуждение

Результаты нашего исследования выявили большую частоту заболевания у лиц мужского пола (12 мальчиков и 6 девочек), практически у всех больных (17) отмечалась лихорадка от 37,8 до 40,0 °С, эритематозная сыпь – у 6, боли в животе – у 5, артралгии – у 3, артрит – у 3, миалгии – у 4, плеврит – у одного больного.

Абдоминальный синдром отмечался у 12 больных. Он проявлялся сильными болями в животе: у 11 больных сначала беспокоили локальные боли, сохраняющиеся от 2 часов до 5 суток. В последующем у 9 из них боль усилилась и у 8 – распространилась. У 1 ребенка было отмечено сразу появление сильных диффузных болей по всей поверхности живота. У 7 пациентов данная симптоматика послужила основанием для хирургических вмешательств: аппендэктомия – у 4, лапаротомии – у 2, лапароскопия – у 1 ребенка. Лишь у 2 пациентов к моменту появления абдоминального синдрома был поставлен диагноз периодическая болезнь, что позволило избежать хирургического вмешательства.

В отличие от хирургических заболеваний, в период предвестников, до острого приступа ПБ, больные отмечают недомогание, головокружение, потерю аппетита, проявление дискомфорта в животе [10, 11]. Указанные предвестники наблюдаются у 85% больных за несколько часов до болевого синдрома, иногда за 1–2 дня до приступа. Во втором периоде у больных появляются боли в животе и высокая температура тела, причем в начале боли без определенной локализации, в последующем они усиливаются, охватывая одну половину живота или весь живот. В третьем периоде

боли в животе постоянно усиливаются, одновременно температура тела повышается до 38,0–39,0 °С. Последняя держится чаще до 4–5 часов, реже – до 10–12 часов, после чего внезапно понижается с обильным потоотделением. Далее, через 2–3 часа, локальные боли становятся диффузными, присоединяются тошнота, рвота, вздутие живота, задержка газов – развивается типичная клиническая картина «острого живота». В периоде разрешения приступа отмечается регресс вышеперечисленных симптомов. Длительность приступа при абдоминальной форме ПБ составляет от нескольких часов до 3–4 дней [12]. Межприступный период колеблется от 1 недели до 1 года и редко больше [9, 10].

Диагностические ошибки чаще всего допускаются в периоде разгара периодической болезни и выполняются эксплоративные лапаротомии. Острый абдоминальный криз ошибочно принимают за «острый хирургический живот», и во время одного из приступов выполняется аппендэктомия, а о возможности ПБ нередко забывают.

Дифференциальная диагностика требует тщательного подхода, который основан на совокупности данных анамнеза, осмотра и ряда лабораторно-инструментальных способов диагностики. Специфическая картина при ПБ при ультразвуковом исследовании отсутствует, и в наиболее сложных случаях окончательным методом диагностики является лапароскопия. Визуальный осмотр брюшной полости позволяет достоверно исключить острый аппендицит, выполнить цитологическое исследование серозной жидкости и биологического материала (из сальника, брюшины, червеобразного отростка), при котором выявляются признаки асептического воспаления [10].

Опыт нашей клиники позволил разработать следующие рекомендации детям с ПБ: постоянная пожизненная патогенетическая терапия колхицином в дозе 0,03–0,07 мг/кг/сут, при неэффективности – генно-инженерная биологическая терапия. В приступный период – симптоматическая терапия под наблюдением хирурга и ревматолога. Выполнение данных рекомендаций позволит купировать обострения заболевания, увеличить межприступные промежутки, избежать эксплоративных хирургических вмешательств, а значит, улучшить качество жизни детей с этой загадочной болезнью.

**Заключение:**

Периодическая болезнь представляет сложности в дифференциальной диагностике с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Предупреждением «необоснованных» оперативных вмешательств является учет наслед-

ственных факторов, национальной принадлежности и знание клинических особенностей ПБ, для которой характерны повторные приступы и остро развивающаяся гепатоспленомегалия при отсутствии общей интоксикация и сдвига лейкоцитарный формулы влево.

**Список литературы**

1. Lidar M., Livnech A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements // *Netherl. J. Med.*, 2007. Vol. 65. P. 318–324.
2. Padeh S. Periodic fever syndromes // *Pediatr. Clin. N. Am.*, 2005. No. 5. P. 577–609.
3. Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р., Салугина С.О., Никишина И.П., Федоров Е.С. Лихорадочный синдром в практике педиатра-ревматолога: от симптома к диагнозу // *Научно-практическая ревматология*. №1. 2008 (Kuzmin N.N., Movsesyan G.R., Salugina S.O., Nikishina I.P., Fedorov E.S. Febrile syndrome in the practice of pediatric rheumatologist: from symptom to diagnosis // *Scientific-practical rheumatology*. No. 1. 2008).
4. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь. М., 2000 (Harutyunyan V.M., Hakobyan G.S. Recurrent disease. M., 2000).
5. Айрян Г.Г. Периодическая болезнь у детей: клинико-генетические аспекты и современный подход к лечению. Автореф. Дисс. ... докт. мед. наук. Ереван, 2010 (Aryuan G. Periodic disease in children: clinical and genetic aspects and modern approach to treatment. Abstract of Diss. doctor. med. sciences. Yerevan, 2010).
6. Агаджанян В.В. Клиника и течение периодической болезни. Ленинск-Кузнецкий, 2003 (Agadzhanian V.V. Clinical features and course of recurrent disease. Leninsk-Kuznetsky, 2003).
7. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии // *Педиатрия*, 2012. Т. 91. №5 (Salugina S.O., Kuz'mina N. N., Fedorov E.S. Hereditary autoinflammatory syndromes – the «new» multidisciplinary problem of Pediatrics and rheumatology // *Pediatrics*, 2012. Vol. 91. No. 5).
8. Клочкова У.Н., Важнова И.М. Периодическая болезнь у детей. Клинический случай // *Педиатрическая фармакология*, 2010. Т. 7. №1 (Klochkova U.N., Vazhnova I.M. Periodic disease in children. Clinical case // *Pediatric pharmacology*, 2010. Vol. 7. No. 1).
9. Литвинова Л.С., Волобуев И.А. Случай абдоминальной формы периодической болезни // *Клінічна генетика і перинатальна діагностика*, 2013. №1. С. 68–69 (Litvinova L.S., Volobuev I.A. A case of recurrent abdominal form of the disease // *Clona genetics i perinatally dagnostika*, 2013. No. 1. P. 68–69).
10. Оганесян Л.С., Айвазян А.А. Анализ случаев поздней диагностики периодической болезни // *Медицинская наука Армении НАН РА*, 2013. №2. С. 118–121 (Oganesyan L.S., Ayvazyan A.A. Analysis of late diagnosis cases of recurrent disease // *Medical science of Armenia, NAS RA*, 2013. No. 2. P. 118–121).
11. Карагезян К.Г., Назаретян Э.Е., Завгородняя А.М. Иммунологические показатели при периодической болезни в динамике ее развития // *Терапевтический архив*, 2000. №10. С. 43–46 (Gharagvozyan G.K., Nazaretyan E.E., Zavgorodnyaya A.M. Immunological parameters in recurrent disease in the dynamics of its development // *Therapeutic archive*, 2000. No. 10. P. 43–46).
12. Струтынский А.В. Острый живот: диагноз и дифференциальный диагноз в практике терапевта // *Фарматека*, 2012. №8. С. 56–60 (Strutyanski V.A. The Acute abdomen: diagnosis and differential diagnosis in practice therapist // *Farmateka*, 2012. No. 8. P. 56–60).
13. Садыкова Ф.Г., Тимербулатов Ш.В. Периодическая болезнь в неотложной хирургии // *Клиническая и экспериментальная хирургия*, 2013. №2. С. 36–38 (Sadykova F.G., Timerbulatov Sh.V. Recurrent disease in emergency surgery // *Clinical and experimental surgery*, 2013. No. 2. P. 36–38).

14. Лобанова О.С., Волошинова Е.В. Некоторые особенности течения семейной средиземноморской лихорадки, осложненной развитием аа-амилоидоза // Архив внутренней медицины. №1 (21). 2015 (Lobanova O.S., Voloshinov E.V. Some characteristics of the course of familial Mediterranean fever complicated by development of AA-amyloidosis // Archives of internal medicine. No. 1 (21). 2015).
15. Бондаренко К.С. Случай периодической болезни у ребенка раннего возраста // Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150) 2014. Vol. 4. Issue 5 (Bondarenko K.S. The case of periodic disease in the young child // Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150) 2014. Vol. 4. Issue 5).
16. Григорян С.Х. Хирургические аспекты абдоминальных пароксизмов периодической болезни // Вестник хирургии, 2004. №6. С. 17–20. (Grigoryan S.H. Surgical aspects of abdominal paroxysms of periodical diseases // Journal of Surgery, 2004. No. 6. P. 17–20).
17. Карагезян К.Г., Белобородова Н.В., Кцоян Ж.А. Исследование летучих жирных кислот в крови больных периодической болезнью // Биохимия, 2006. №1. С. 11–15. (Karagezyan K.G., Beloborodova N.V., Ktsoyan J.A. Study of volatile fatty acids in blood of patients with recurrent disease // Biochemistry, 2006. No. 1. P. 11–15).
18. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes // Acta Biol. Ateneo Parmense. 2004. Vol. 75. P. 92–99.
19. Drenth G., van der Meer G.W. Hereditary Periodic fever // N. Engl. J. Med., 2001. Vol. 345. No. 24. P. 1748–1757.

#### Авторы

<b>ДЬЯКОНОВА Елена Юрьевна</b>	Заместитель главного врача по хирургии, заведующий отделением неотложной хирургии НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» МЗ РФ, кандидат медицинских наук,; dyakonova.nczd@gmail.com
<b>ВАЛИЕВА Сания Ирикевна</b>	Главный врач клиники НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» МЗ РФ, доктор медицинских наук,; doctor@nczd.ru
<b>АЛЕКСЕЕВА Екатерина Иосифовна</b>	Заведующий ревматологическим отделением НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук,; alekatya@yandex.ru
<b>БЗАРОВА Татьяна Маратовна</b>	Старший научный сотрудник ревматологического отделения НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» МЗ РФ, врач ревматолог, кандидат медицинских наук,; bzarova@nczd.ru
<b>СЛЕПЦОВА Татьяна Владимировна</b>	Научный сотрудник ревматологического отделения НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» МЗ РФ, врач ревматолог, кандидат медицинских наук,; tatyanasl08@mail.ru
<b>БЕКИН Александр Сергеевич</b>	Врач детский хирург отделения неотложной хирургии НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» МЗ РФ; bekin@nczd.ru
<b>РОМАНОВА Екатерина Алексеевна</b>	Клинический аспирант, врач детский хирург отделения неотложной хирургии НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» МЗ РФ; romanova@nczd.ru