

## Клинико–патогенетические аспекты сочетанной патологии органов пищеварения и обменных нефропатий у детей

Н. С. Журавлева<sup>1</sup>, Н. А. Хрущева<sup>1</sup>, Л. Е. Сафронова<sup>1</sup>, С. В. Овчинникова<sup>2</sup>, Т. П. Гурьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, кафедра детских болезней педиатрического факультета;

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница №1, г. Екатеринбург

### Clinic–pathogenetic aspects associated of the pathology of bodies of digestion and exchange nephropaty at children

N. S. Zhuravleva, N. A. Hrushcheva, L. E. Safronova, S. V. Ovchinnikova, T. P. Gureva

The Urals State Medical Academy

#### Резюме

Проведено обследование 93 детей в возрасте от 3–х до 16 лет с патологией билиарного тракта и гастродуоденальной системы, ассоциированной с обменными нефропатиями у 70% пациентов. В работе проанализированы факторы риска развития желчнокаменной болезни (ЖКБ): у 28 детей, угрожаемых по ЖКБ, и у 65 пациентов с желчнокаменной болезнью, ассоциированными с различными вариантами гастродуоденальной патологии и обменных нефропатий. В комплекс обязательных методов исследования входили клинико–генеалогический анамнез, традиционные лабораторно–инструментальные методы исследования, принятые в современной нефрологии, а также кристаллоскопия биологических жидкостей (желчь, моча, слюна). Выявленная полиорганный патология у наблюдаемых детей была обусловлена нестабильностью клеточных мембран на различных уровнях (органом, субклеточном, клеточном).

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, билиарный тракт, обменные нефропатии.

#### Summary

Inspection of 93 children in the age of from 3 till 16 years with a patologi of bodies of digestion associated with exchange nephropaty 70 % of patients is lead. In work risk factors of development illnesses are analysed: at 28 children threatened on, and at 65 patients with illness, associated with various variants gastroduodeni pathologies and exchange nephropaty. The complex of obligatory methods of research included the clinic–genealogic anamnesis, the traditional laboratory–tool methods of research accepted in modern nephrology, and also cristalloscopy biological liquids (bile, urine, a saliva). Revealed the pathology at observable children has been caused by instability of cellular membranes at various levels (subcellular, cellular).

**Keywords:** patologi of bodies, nephropaty, pathology at observable.

#### Введение

В течение последних двух десятилетий отмечается рост сочетанной патологии желче-

выделительной, гастродуоденальной и мочевой систем (ОМС) у детей [3, 4, 5, 9, 12, 14, 18]. Манифестация заболевания может происходить уже в раннем возрасте и даже в неонатальном периоде. Однако неясно, имеет ли место сочетанная или изолированная патология указанных нозологических форм, или есть общие этиологические и патогенетические механизмы их развития. Своеобразие подобного рода исследований связана и с тем, что до настоящего времени не разработаны вопросы терапии сочетанной патологии органов пищеварения и ОМС.

**Цель работы:** определить роль приобретенных, врожденных и наследственных факторов в развитии патологии желчевыделительной, гастродуоденальной и мочевой систем у детей для своевременной диагностики и разработки принципов их лечения.

*Хрущева Н. А.* — д. м. н., профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «УГМА» Росздрава, гл. внештатный детский нефролог Свердловской области;

*Журавлева Н. С.* — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «УГМА» Росздрава;

*Сафронова Л. Е.* — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «УГМА» Росздрава;

*Овчинникова С. В.* — врач–гастроэнтеролог Областной детской клинической больницы №1 г. Екатеринбург;

*Гурьева Т. П.* — врач–педиатр санатория «Обузовский», соискатель кафедры детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «УГМА» Росздрава.

## Материалы и методы исследования

В работе проанализированы факторы риска развития желчнокаменной болезни (ЖКБ): у 28 детей, угрожаемых по ЖКБ и у 65 пациентов с желчнокаменной болезнью, ассоциированными с различными вариантами гастродуоденальной патологии и обменных нефропатий; у 70% пациентов в возрасте от 3-х до 15 лет.

В комплекс обязательных методов исследования входил клинико-генеалогический анализ, традиционные лабораторно-инструментальные методы исследования, принятые в современной нефрологии, а также кристаллоскопия биологических жидкостей (желчь, моча, слюна).

Отбор детей в группы сравнения и контрольной группы (24 человека) осуществлялся методом случайной бесповторной выборки. Достоверных различий по полу и возрасту основной и контрольной групп не выявлено. Реабилитация детей осуществлялась в местном санатории «Обуховский».

Обработка комплекса данных проведена методами вариационной статистики на персональном компьютере с программным обеспечением Microsoft Excel 2000. Для определения уровня достоверности различий ( $p$ ) рассчитывался коэффициент Стьюдента ( $t$ ). Для выяснения степени статистической зависимости между изучаемыми параметрами-коэффициенты линейной или ранговой корреляции.

## Результаты работы и их обсуждение

Анализ данных анамнеза показал сочетание нескольких причинно-значимых факторов в развитии сочетанных заболеваний желудка, желче-и мочевыделительной систем. Клинико-генеалогические сопоставления позволили установить у 2/3 детей высокую частоту указанных заболеваний в семьях. При этом наиболее частыми были: гастриты, гастродуодениты, язвенная болезнь желудка, хронические панкреатиты (37,6%), болезни нарушенного обмена веществ в ОМС (28%), желчнокаменная болезнь (18,2%), патология эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение, диффузный токсический зоб — 16,1%), аллергические реакции — у 14% родственников наблюдаемых детей, что значительно превышает показатели, полученные в контрольной группе ( $p < 0,01$ ).

Помимо генетических факторов риска на реализацию пограничного состояния в болезнь влияют медико-биологические, климатогеографические и другие факторы. Отягощенный акушерский анамнез и патологическое течение беременности отмечены у 76,8% матерей наблюдаемых детей. Гипоксия в антенатальном и

перинатальном периодах нередко является, стартовым состоянием в формировании метаболических нарушений [5]. Осложнения в родах имели 51%, неблагополучие неонатального периода — 72% пациентов. В старшем возрасте выявлялись высокая частота ОРВИ, очаговая хроническая инфекция (54%), заболевания желудочно-кишечного тракта (66%). У подавляющего большинства наблюдаемых детей отмечался ранний перевод на искусственное вскармливание (до 4 месяцев жизни), нарушен режим питания, олигодипсия.

Таким образом, представленные выше данные характеризуют высокую интенсивность давления факторов внешней среды, приводящую к поражению триединства центральных регуляторных механизмов: центральной нервной, эндокринной и иммунной систем, и способствующую реализации генетической предрасположенности в болезнь.

При внешнем осмотре и лабораторно-инструментальном обследовании больных с сочетанной патологией органов гастродуоденальной зоны, желче- и мочевыделительной систем диагностирован недифференцированный синдром соединительной ткани, который проявлялся увеличением числа внешних малых аномалий развития ( $ВМАР > 5$ ,  $q = 0,81$ ), наличием аномалий костной системы ( $q = 0,74$ ), соматических аномалий: со стороны ОМС ( $q = 0,7$ ), сердца и сосудов ( $q = 0,63$ ), органов пищеварения ( $q = 0,34$ ), что было достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Кроме патологии почек и желчевыделительной системы у 8,6 % детей отмечались другие нарушения обмена веществ. Так, ожирением страдает 8 детей (2 мальчика и 6 девочек), у 1 девочки диагностирован сахарный диабет I типа.

Дети, которым был выставлен диагноз «угрожаемые по ЖКБ», имели изменения при ультразвуковом исследовании в виде наличия взвеси, осадка, замазкообразной желчи на дне желчного пузыря в 10,7 % случаях. В 24,7% случаев диагноз установлен на основании кристаллоскопии желчи, полученной при дуоденальном зондировании с последующей ее кристаллоскопией поляризационно-микроскопическим методом.

Почти всем детям старше 3-х лет с ЖКБ проводилась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). У наблюдаемых детей с ЖКБ или угрожаемых по ЖКБ при проведении ФГДС выявлена многообразная патология гастродуоденальной зоны, представленная в таблице.

У 65 детей с ЖКБ детей (86,1%) проведена динамическая гепатобилиосцинтиграфия, по результатам которой у 38,4 % больных выявлен «отключенный желчный пузырь» и у 41,5

Таблица Результаты фиброгастродуоденоскопии по нозологическим формам у детей

Результаты фиброгастродуоденоскопии	Угрожаемые по желчнокаменной болезни, %	Больные с желчнокаменной болезнью, %
Гастрит, дуоденит, гастродуоденит	22,5	27,9
Эрозивный гастродуоденит	2,2	4,3
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	-	2,2
Эзофагит	2,2	3,2
Дуодено-гастральный рефлюкс	9,7	16,1
Отсутствие морфологических изменений слизистой желудка и 12-перстной кишки	2,2	24,7

% пациентов — дуодено-гастральный рефлюкс. В катанезе динамическая гепатобилиосцинтиграфия проведена 5 детям, из них у двоих детей сохраняется наличие ДГР, у одного ребенка выявлен холестаза протоков. Четверем детям, угрожаемым по ЖКБ, проведена динамическая гепатобилиосцинтиграфия. У двоих детей выявлен «отключенный желчный пузырь», у 1 одного ребенка выявлен дуодено-гастральный рефлюкс.

Таким образом, у детей с отягощенным анамнезом по болезням нарушенного обмена веществ в возрасте до 3-х лет предположительно формируется патология билиарного тракта от стадии билиарного сладжа до развившейся ЖКБ. У 2/3 наблюдаемых детей выявляется кристаллурия солей или обменная нефропатия. У большинства детей с болезнями обмена веществ наблюдается сочетание с различными заболеваниями гастро-дуоденальной зоны.

При исследовании функции почек у обследованных детей зарегистрировано снижение концентрационной функции у 32% больных, никтурия — у 34%, неравномерная экскреция радиофармпрепарата — у 12% детей.

На основании комплексного серологического, вирусологического исследований установлена высокая частота ассоциации сочетанной патологии органов гастродуоденальной зоны, желче- и мочевыделительной систем с персистентной вирусной (HVS, CMV, HBV, HCV, Коксаки В) инфекцией (97,6%), что в 3 раза чаще, чем в контрольной группе (30,8%). Достоверных различий в результатах серо-вирусологических исследований в группах сравнения не выявлено ( $p < 0,1$ ). При наличии вирусного инфицирования сочетанные заболевания у наблюдаемых детей носили затяжное или часто рецидивирующее течение, были резистентны к проводимой терапии.

Изменения на молекулярном и надмолекулярном уровнях вызывают изменения морфологии биожидкостей. Иногда эти изменения могут быть обнаружены на доклиническом этапе или свидетельствовать об индивидуальном

риске развития заболевания [12]. Методом поляризационной микроскопии изучен фазовый состав желчи (ФСЖ) у детей, угрожаемых по ЖКБ. В исследуемых образцах пузырной желчи к концу суток появлялись яркие дендриты по типу «веточковых» с ветвями 4-го порядка. В удаленных от края препарата областях образовывались крупные звездчатые дендриты. Междендритное пространство заполнено мелкими игольчатыми кристаллами и их скоплениями. Фазовый состав печеночной порции желчи у большинства детей (78%) характеризовался формированием немногочисленных мелких палочковидных и тонких дендритных кристаллов с ветвями 2-3-го порядка, что свидетельствует о менее выраженном нарушении липидной структуры в печеночной желчи.

Нами проведено сравнение результатов поляризационной кристаллографии мочи у наблюдаемых детей с обменными нефропатиями (ОН) и детей контрольной группы.

При поляризационной кристаллографии мочи детей контрольной группы в открытой капле нативной мочи после суточной выдержки наблюдались пластинчатые кристаллы, дендриты с тонкими ветвями и мелкие игольчатые кристаллы (20%, 36% и 36% соответственно). Кристаллы оксалата кальция (52), уратов (22%), мочевой кислоты (17%), фосфатов (7%) были единичными — до 10 в поле зрения, мелкими. При введении альбумина в каплю мочи формировалось чистое прозрачное белковое кольцо по краю образца. В закрытой капле нативной мочи наблюдались пластинчатые и игольчатые кристаллы, расположенные по краю препарата (80% и 40% соответственно).

При ОН в открытых каплях отмечается увеличение количества кристаллических форм, появление атипичных кристаллов мочевой кислоты и оксалатов кальция. Наблюдается увеличение частоты встречаемости, количества и размеров двулучепреломляющих кристаллов: игольчатых, сферодендритов, геометрических дендритов. Выявлены морфотипы, не наблюдающиеся в образцах мочи здоровых

детей: феномен Шатохиной-Шабалина, сферолиты, собственное белковое кольцо, «папоротникообразные» и «древовидные» дендриты, атипичные формы. В закрытой капле при ОН отмечено уменьшение встречаемости и количества пластинчатых кристаллов, увеличение количества игольчатых кристаллов и их конгломератов и появление дендритов и геометрических дендритов ( $p < 0,01$ ).

В ходе анализа структурообразования в препаратах мочи, желчи, ротовой жидкости у детей с сочетанной патологией органов гастроуденальной зоны, желче- и мочевыделительной систем нами выявлено, что частота встречаемости, размер основных морфотипов коррелируют с функциональным состоянием исследуемых органов ( $0,6 < r < 1,0$ ;  $p < 0,001$ ). В период становления клинико-лабораторной ремиссии отмечалось увеличение выраженности базовых структур в сочетании с уменьшением или исчезновением «патологических» кристаллов ( $p < 0,05$ ). Данные особенности кристаллографической картины биологических жидкостей на фоне проводимой терапии свидетельствуют об уменьшении процессов мембранолиза, накопления продуктов перекисного окисления липидов.

Комплексная оценка регуляторных систем организма с помощью определения степени синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) была проведена детям с дисметаболическим вариантом пиелонефрита и тубулоинтерстициального нефрита. Нами выявлено достоверное наличие прямых и обратных корреляционных связей ( $r > 0,65$ ;  $r < -0,65$ ) между показателями СЭИ и кристаллоскопии биологических жидкостей, что позволило использовать методику для оценки нарушений метаболизма на различных стадиях патологического процесса.

## Заключение

1. На развитие полиорганной патологии обменного генеза у наблюдаемых детей оказывают многофакторное отрицательное влияние: отягощенный семейный, акушерско-гинекологический анамнез, средовые факторы, реализующиеся через поражение триединства центральных регуляторных механизмов: центральной нервной, эндокринной и иммунной систем.

2. Развитие болезни происходит при наличии дисплазии соединительной ткани на органном, субклеточном, клеточном уровнях.

3. Сочетанная патология гастроуденальной зоны, желчевыделительной и мочевыделительной систем обуславливает необходимость разработки системы реабилитации детей, которая включает индивидуальную программу

наблюдений и лечения в стационаре, местных санаториях с маломинерализованной водой, поликлинике.

## Литература

1. Ветшев П. С. Желчнокаменная болезнь и холецистит. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 1: 16-23.
2. Дадвани С. А., Ветшев П. С., Шулуто А. М., Прудков М. И. Желчнокаменная болезнь. М.: Изд. дом Видар-М., 2000; 150.
3. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей. Учебное пособие под редакцией профессора И. В. Маева. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2003; 96.
4. Журавлева Н. С. Клинико-патогенетические аспекты сочетанной патологии органов мочевой и гепатобилиарной систем у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2002; 212.
5. Игнатова М. С. Наследственные и врожденные нефропатии. М. С. Игнатова. Нефрология: Руководство для врачей. Под ред. И. Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000; 337-372.
6. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Хинтинская М. С. Холепатии у детей и подростков. М.: Медпрактика, 2000; 60.
7. Лисенко В. М., Запецкий Е. В., Кононенко Е. В., Минц Р. И. Экстракорпоральная жидкокристаллическая диагностика холецистита. Свердловск: Издательство Уральского университета, 1989; 104.
8. Маев И. В. Желчнокаменная болезнь: Пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006; 60.
9. Овчинникова С. В., Новожилова Е. П. Клинические аспекты патологии билиарного тракта и гастроуденальной зоны в сочетании с обменными нефропатиями. Новые медицинские технологии в оказании помощи детям Свердловской области: Сборник научно-практических работ, посвященных 50-летию ОДКБ № 1. Екатеринбург, 2007; 235.
10. Патент РФ на изобретение «Способ диагностики функции почек у детей с патологией органов мочевой системы» №2196329 от 20 сентября 2001 г.
11. Петухов В. А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного всасывания. М.: ВЕДИ, 2003; 128.
12. Ранняя диагностика заболеваний почек у детей. Современные технологии, терапии: Учебно-методические рекомендации. Н. А. Хрущева, О. А. Синявская, С. Н. Козлова, И. А. Тузанкина, Л. В. Кокорева, А. А. Шварцбеин, Н. Н. Кузнецов, Г. А. Вершинина, Л. Е. Сафронова, Н. А. Зарубина. Екатеринбург, 2007; 78.
13. Сафронова Л. Е. Клинические и патогенетические аспекты обменных нефропатий у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2002; 87.
14. Соматические болезни у детей: руководство для врачей, под общей редакцией М. С. Игнатовой. Москва-Оренбург, 2002; 672.
15. Урсова Н. И. Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей. Руководство для практикующих врачей под редакцией профессора Г.В. Римарчук. М.: «Прототип», 2005; 224.
16. Шварцбеин А. А. Диагностическое значение анализа фазового состава желчи в комплексной оценке состояния желчевыделительной системы у детей: Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Свердловск, 1988; 24.
17. Glesby M. J., Pyentz R. E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue (Text). J. Am. Med. Ass. 1989; 262: 523-525.
18. Sherlock Sh. Diseases of liver and biliary system. 6 Ed.-Oxford. London. 1983; 537.