© Коллектив авторов, 2002

А.А. Кузнецова, М.О. Ревнова, Ю.В. Наточин

ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН И ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ ПРИ ЦЕЛИАКИИ И ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ *

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

Обследовано 68 детей, в том числе 18 пациентов с целиакией в период обострения и ремиссии, 30 больных хроническим гастродуоденитом. При целиакии в стадии обострения выявлены гипокальциемия, уменьшение осмоляльности сыворотки крови и концентрации в ней ионов натрия до нижней границы нормы, в почке повышена реабсорбция осмотически свободной воды, снижена экскреция ионов кальция и магния. При хроническом гастродуодените обнаружены аналогичные изменения в сыворотке крови при отсутствии отклонений в состоянии осморегулирующей функции почки. Различия этого показателя при целиакии и гастродуодените, по-видимому, обусловлены гиповолемией при целиакии из-за больших потерь жидкости с фекальными массами. При целиакии выявлены гипоосмия, гипонатриемия и изменение осморегулирующей функции почек. Обсуждается вопрос о принципах терапии отклонений водно-солевого обмена при целиакии.

Authors examined 68 children, including 18 patients with celiac disease in acute stage and in remission and 30 patients with chronic gastroduodenitis. Patients with acute stage of celiac disease demonstrated hypocalciemia, low serum osmolaliry, and decreased serum sodium concentration up to lower limit of norm. These patients had also increased tubular reabsorption of osmotic free water and decrease renal excretion of calcium and magnesium ions. Patients with chronic gastroduodenitis had similar changes of serum but there were no abnormalities in renal osmoregulation. These differences are probably die to hypovolemia in patients with celiac disease because of increased fluid loss with feces. Authors showed presence of hypoosmia, hyponatremia and disorders of renal osmoregulating functions in cases of celiac disease and discuss principles of water-electrolyte balance correction in these cases.

Водно-солевой гомеостаз имеет важнейшее значение для эффективной деятельности клеток всех органов у человека. Осмоляльность крови, концентрация в ней отдельных ионов определяются соотношением между их всасыванием в желудочно-кишечном тракте, распределением в жидкостных фазах тела и выведением из организма. В постнатальном периоде у детей эта система проходит весьма долгий период становления до дефинитивного состояния. Более сложная ситуация возникает при развитии патологического процесса, в частности при заболеваниях кишечника. Так, при целиакии (глютенчувствительная энтеропатия) происходят нарушения функций эпителия тонкой кишки, что сопровождается тяжелой диареей и мальабсорбцией [1]. При этом заболевании выявлены симптомы нарушения функций ЦНС, остеопороз [2—4] и ряд других дефектов, обусловленных изменениями минерального обмена [5—7]. В связи со сказанным представляло интерес выяснить состояние основных параметров водно-солевого гомеостаза (они являются строго константными у детей и взрослых) при целиакии и для выявления специфичности вызванных целиакией изменений сопоставить их с аналогичными показателями при хроническом гастродуодените. Можно предположить, что система стабилизации водно-солевого обмена при участии почки в определенной степени способна компенсировать некоторые дефекты системы всасывания воды и ионов в кишечнике, поэтому существенно охарактеризовать состояние осмо- и ионорегулирующей функции почки у детей при целиакии. При отклонениях от нормы показателей ионного и осмотического гомеостаза могли быть показаны терапевтические воздействия для нормализации функций и профилактики осложнений. Выяснение этих вопросов послужило задачей настоящего исследования.

Материалы и методы исследования

Обследовано 68 пациентов, среди них 18 больных целиакией в стадии обострения и ремиссии (9 мальчиков и 9 девочек), 30 пациентов с хроническим гастродуоденитом (14 мальчиков, 16 девочек), и 20 детей составили контрольную группу (4 мальчика и 16 девочек). Возраст всех обследованных был

* Работа поддержана РФФИ (02-04-48065), Программой «Ведущие научные школы» (НШ-2106.2003.04), Программой Отделения биологических наук РАН.

от 5 до 15 лет. Обследование и лечение проводили в период с сентября 2001 г. по май 2002 г. включительно.

При поступлении в клинику основными симптомами у детей с целиакией были боли в животе, снижение аппетита, нарушение стула, эмоциональная лабильность, у части пациентов отставание физического развития. Данные клинического и инструментального обследования, включавшего фиброгастродуоденоскопию с биопсией участка слизистой оболочки тонкой кишки с последующим гистологическим и морфометрическим исследованием биоптата, серологическое исследование с определением уровня антител к тканевой трансглутаминазе и антиглиадиновых антител, позволили 18 пациентам поставить диагноз целиакии. У обследованных больных целиакией не было проявлений сопутствующих заболеваний, исключены глистные инвазии, лямблиоз, псевдотуберкулез, кишечные инфекции. Лечение пациентов в период обследования включало только симптоматическую терапию.

Хронический гастродуоденит был диагностирован у 30 больных на основании клинических данных, фиброгастродуоденоскопии с проведением уреазного теста и гистологическим исследованием биоптата слизистой оболочки антрального отдела желудка.

Контрольная группа в основном состояла из детей сотрудников нашего коллектива, у них не было симптомов каких-либо заболеваний, они не принимали лекарств в течение 2 недель до обследования.

В день обследования натощак брали пробу крови из локтевой вены утром в период с 8 ч 30 мин до 9 ч 30 мин утра. Ночные пробы мочи собирали при произвольном мочеиспускании в период после отхода ко сну и до подъема утром, точно регистрировали время, в течение которого накапливалась ночная проба мочи. Диурез рассчитывали в мл/мин на 1,73 $м^2$ поверхности тела. В моче и сыворотке крови определяли осмоляльность на осмометре МТ-4, концентрацию креатинина — по методу Поппера (реакция Яффе с пикриновой кислотой) на спектрофотометре СФ-16, концентрацию белка — иммуноэлектрофоретическим методом, концентрацию Na и K — на плазменном фотометре Corning 410, концентрацию Mg — на атомном абсорбционном спектрофотометре Hitachi, мод. 508. Данные представлены как M±SE. Различия всех показателей у обследованных статистически оценивали по тесту ANOVA и t-критерию Стьюдента, различие $p<0,05$ рассматривали как статистически значимое.

Результаты и их обсуждение

У детей с целиакией в стадии обострения по сравнению со здоровыми детьми осмоляльность сыворотки крови была достоверно уменьшена и находилась на нижней границе нормы (табл. 1). Это хорошо соотносится с концентрацией в сыворотке основного осмотически активного катиона внеклеточной жидкости — Na, значения которого также находятся на нижней границе нормы (табл. 1). В отношении ионов K отличий от нормы не выявлено. Обращает внимание достоверное снижение концентрации общего Ca на фоне высоких значений содержания Mg в сыворотке крови (норма 0,78—0,91 ммоль/л [8]).

Достоверное снижение концентрации общего Ca требовало дальнейшего анализа, поскольку для целиакии присуще развитие остеопороза [3], эпилепсии с кальцификатами в головном мозгу [4]. Уменьшение концентрации общего Ca могло зависеть от гипопротеинемии либо быть истинной гипокальциемией, при которой первично уменьшено содержание активных ионов Ca в сыворотке крови. Концентрация белка в сыворотке крови пациентов с целиакией составляла в фазе обострения 73±1,6 г/л, в фазе ремиссии — 73±2,7 г/л (норма 65—85 г/л). Следовательно, концентрация белка в сыворотке крови не была нарушена. Однако это может иметь и иное объяснение. Так как в кишечнике при целиакии изменено всасывание органических веществ [1], нормальная концентрация белка может быть обусловлена и уменьшением объема плазмы крови из-за потери жидкости в связи с диареей.

Измерение концентрации активного Ca выявило достоверное снижение этого показателя: в стадии обострения 1,08±0,01 ммоль/л, в стадии ремиссии 1,05±0,04 ммоль/л (норма 1,12—1,23 ммоль/л

Таблица 1

Осмоляльность и концентрация ионов в сыворотке крови при целиакии и гастродуодените

Объект исследования	n	Осмоляльность, мосмоль/кг H_2O	Натрий, ммоль/л	Калий, ммоль/л	Кальций, ммоль/л	Магний, ммоль/л
Контрольная группа	20	286±0,4	140±0,4	4,2±0,1	2,3±0,01	0,81±0,01
Целиакия, обострение	9	282±1,5*	135±2,7	4,1±0,1	1,9±0,1*	1,02±0,11
Целиакия, ремиссия	9	283±1,9	135±2,6	3,9±0,2	2,1±0,15	0,87±0,07
Хронический гастродуоденит	30	281±1,2*	136±1,2*	4,1±0,1	1,9±0,05*	0,93±0,04*

Здесь и в табл. 2: * достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой.

[8]). Следовательно, имеется истинное уменьшение концентрации активного Са, обусловленное целиакией при нормальной концентрации белка в плазме крови.

Изменения концентрации ионов в сыворотке крови были характерны для периода обострения целиакии, они смягчались по многим параметрам или исчезали в стадии ремиссии (табл. 1). Достоверности отличий изученных параметров сыворотки крови в период ремиссии целиакии по отношению к контрольной группе обнаружено не было.

Рассмотрим данные о деятельности почки у пациентов с целиакией для ответа на вопрос: изменения концентрации веществ в сыворотке крови являются следствием неадекватной деятельности почки или она корригирует изменения состава внутренней среды? Величина клубочковой фильтрации при целиакии достоверно не отличалась от значений у здоровых детей. В ночных пробах мочи, когда организм находится в покое, отсутствовали отличия в экскреции осмотически активных веществ, ионов Na и K почкой (табл. 2). При целиакии выявлено снижение экскреции Са (табл. 2), что на фоне гипокальциемии имеет компенсаторное значение.

Низкая осмоляльность сыворотки крови (табл. 1) может быть следствием повышения реабсорбции осмотически свободной воды в почке. Сопоставление параметров работы почки в период обострения и ремиссии целиакии свидетельствует об усилении всасывания осмотически свободной воды в кровь, что способствует снижению в ней концентрации ионов и осмоляльности. Эти данные нуждаются в объяснении. Величина индекса осмотического концентрирования при целиакии в период обострения (U_{Osm}/P_{Osm}=3,2±0,34) была на 35% выше, чем в контроле (U_{Osm}/P_{Osm}=2,4±0,13; $p<0,05$). Это указывает на бóльшую секрецию вазопрессина и адекватную реакцию на него всех структур почки при целиакии. В период ремиссии эти изменения исчезали, и отличия от контроля отсутствовали. Возможной причиной усиления секреции вазопрессина может являться увеличенная потеря солей Na вместе с жидкостью при обильном стуле (так называемая осмотическая диарея [9]). Это должно привести к уменьшению количества внеклеточной жидкости в организме. В результате происходит адекватная реакция системы регуляции водно-солевого обмена с усилением задержки воды и Na в организме для возмещения дефицита внеклеточной жидкости и восстановления нормальных условий работы сердечно-сосудистой системы.

Существенно отметить, что гипоосмия, по-видимому, развивается на фоне гиповолемии, поскольку при целиакии происходит выделение обильного стула. Так как в тонкой кишке содержимое изоосмотично плазме крови, а основным осмотически активным агентом в содержимом тонкой кишки является хлористый Na, то потеря этих ионов и воды с фекальными массами приведет к уменьшению объема внеклеточной жидкости. У этих пациентов увеличена реабсорбция осмотически свободной воды в почке (табл. 2), в результате ее поступления в кровь будет разбавление плазмы, снижение ее осмоляльности. Таков генез гипоосмии при целиакии на фоне возможной гиповолемии.

Сравнительное изучение водно-солевого гомеостаза и функций почки при хроническом гастродуодените показало более низкие, чем у здоровых детей значения осмоляльности сыворотки крови, концентрации в ней ионов Na и Са при нормальном уровне содержания ионов K и более высоком зна-

Таблица 2

Показатели функции почки при целиакии и хроническом гастродуодените у детей

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Целиакия, обострение (n=9)	Целиакия, ремиссия (n=9)	Хронический гастродуоденит (n=30)
V, мл/мин 1,73м^2	0,46±0,04	0,43±0,03	0,46±0,05	0,4±0,03
C_{Cr}, мл/мин	109±9,8	90±15,1	69±7,9	82±5,5
$U_{Osm}V$, мкосм/мин	303±29	389±60	321±40,6	276±16,9
$T^c_{H_2O}$, мл/мин	0,59±0,06	0,98±0,18*	0,76±0,1	0,59±0,06
$U_{Na}V$, мкмоль/мин	64,3±6,9	70,5±15	52,6±8,8	40,8±3,6*
U_KV, мкмоль/мин	17,3±2,05	23,7±4,1	15,2±2,2	15,7±1,4
$U_{Ca}V$, мкмоль/мин	0,4±0,1	0,2±0,08	0,14±0,04*	0,2±0,06
$U_{Mg}V$, мкмоль/мин	2,04±0,2	0,99±0,2*	1,27±0,2*	0,95±0,09*

V — диурез, C_{Cr} — клиренс креатинина, $U_{Osm}V$ — выделение почкой осмотически активных веществ, выделение ионов натрия — $U_{Na}V$, калия — U_KV, кальция — $U_{Ca}V$, магния — $U_{Mg}V$; $T^c_{H_2O}$ — реабсорбция осмотически свободной воды.

чении концентрации ионов Mg (табл. 1). Функция почки не отличалась у них от здоровых детей по величине клубочковой фильтрации, экскреции ионов K и Ca. Следовательно, при хроническом гастродуодените имеются небольшие отклонения состояния водно-солевого обмена, которые компенсированы и не вызывают патологических проявлений, характерных для целиакии, вероятно, из-за значительной диареи.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что регуляция водно-солевого обмена при целиакии резко изменена. У детей развивается вторичный гиперпаратиреоз [3], повышена секреция ряда аутакоидов, в частности, лейкотриенов [10]. Исходя из современных представлений об участии в регуляции водно-солевого обмена не только эфферентных нервов и гормонов, но и аутакоидов [11, 12], трудно корректно оценить реальное значение каждого из компонентов системы регуляции в тех процессах при целиакии, которые происходят в организме ребенка на фоне измененного состава жидкостей внутренней среды, где сочетается гипокальцемия с гипоосмией, изменена концентрация гормонов и аутакоидов. В то же время полученные результаты позволяют предложить следующую схему изменения водно-солевого обмена при целиакии: частый обильный стул приводит к потере жидкости (воды и ионов), гиповолемия стимулирует секрецию вазопрессина, который усиливает реабсорбцию осмотически свободной воды в почечных канальцах, и цепь замыкается возникновением гипоосмии. Потеря солей Ca с калом сопровождается гипокальциемией, развивается вторичный гиперпаратиреоз, а впоследствии и остеопороз. Результаты проведенных исследований дали возможность не только предложить эту гипотетическую схему изменений водно-солевого обмена, но и считать целесообразным на фоне безглютеновой диеты рекомендовать добавление продуктов для коррекции баланса Ca и Na.

ЛИТЕРАТУРА

А.А. Кузнецова, М.О. Ревнова, Ю.В. Наточин

Водно-солевой обмен и функции почек у детей при целиакии и хроническом гастродуодените

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала http://www.pediatriajournal.ru № 5/2004, приложение № 2

1. Полин Р.А., Дитмар Р.Ф. Секреты педиатрии: Пер. с англ. — М.; СПб., 1999. — 783 с.
2. Corazza G.R., Di-Sario A., Cechetti L. et al. // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109, № 1. — P. 122—128.
3. Selby P.L., Davies M., Adams J.E., Maver E.B. // J. Bone Miner. Res. — 1999. — Vol. 14, № 4. — P. 652—657.
4. Ревнова М.О. Целиакия у детей. — СПб., 2001. — 24 с.
5. Keaveny A.P., Freaney R., McKenna M.J. et al. // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 91, № 6. — P. 1226—1231.
6. Pratico G., Caltabiano L., Bottaro G. et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1997. — Vol. 24, № 2. — P. 170—173.
7. Shaker J.L., Brickner R.C., Findling J.W. et al. // Arch. Intern. Med. — 1997. — Vol. 157, № 9. — P. 1013—1116.
8. Наточин Ю.В. Почка. Справочник врача. — СПб., 1997. — 208 с.
9. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения: Пер. с англ. — М.; СПб., 1997. — 287 с.
10. Shimizu T., Beijer E., Ryd W., Strandvik B. // Digestion. — 1994. — Vol. 55, № 4. — P. 239—242.
11. Наточин Ю.В. // Вестн. РАН. — 2000. — Т. 70, № 1. — С. 21—35.
12. Natochin Y.V., Kuznetsova A.A. // Pediatr. Nephrol. — 2000. — Vol. 14, № 1. — P. 42—47.