

© Коллектив авторов, 2015

И.В. Артемова¹, Ю.Ю. Митина², Е.А. Британишская²,
О.А. Шулакова², Н.П. Вайнштейн^{2,3}

ВРОЖДЕННАЯ ХЛОРИДНАЯ ДИАРЕЯ

¹ФБГУ «НЦЗД» МЗ РФ, ²ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.И. Сперанского ДЗМ»,
³ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

I.V. Artemova¹, Y.Y. Mitina², E.A. Britanishskaya²,
O.A. Shulakova², N.P. Vaynshteyn^{2,3}

CONGENITAL CHLORIDE DIARRHEA

¹Scientific Center of Children's Health; ²Children's City Clinical Hospital № 9 n.a. G.N. Speransky;
³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Врожденная хлоридная диарея (ВХД) – редкое генетическое заболевание, проявляющееся персистирующей водянистой диареей, гипонатриемией, гипохлоремией, гипокалиемией, тяжелым метаболическим алкалозом. В настоящее время в мире описаны более 250 случаев данной патологии. В статье обобщены данные мировой литературы о патогенезе, клинической картине и симптоматической терапии данного заболевания, а также описание собственного клинического наблюдения ребенка с генетически подтвержденным диагнозом ВХД.

Ключевые слова: врожденная хлоридная диарея, метаболический алкалоз, гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия.

Congenital chloride diarrhea (CCD) is a rare genetic disorder that causes persistent watery diarrhea, hyponatremia, hypochloremia, hypokalemia, severe metabolic alkalosis. Currently there are more than 250 described cases of this disease. The article summarizes international literature data on pathogenesis, clinical and symptomatic treatment of this disease, and presents its own clinical observations of a child with genetically confirmed CCD diagnosis.

Keywords: congenital chloride diarrhea, metabolic alkalosis, hyponatremia, hypochloremia, hypokalemia.

Врожденная хлоридная диарея (ВХД) – редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное мутацией в гене *SLC26A3*, который локализуется на хромосоме 7 (7q22.3-31.1), код в МКБ10: E87.8 [3, 8]. Ген *SLC26A3* кодирует трансмембранный белок, являющийся апикальным эпителиальным транспортером $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (рис. 1). Первое описание заболевания было сделано в 1945 г. T.L. Gambel и F.A. Darrow. В настоящее время описаны более 250 случаев данного заболевания [4]. Наибольшая частота встречаемости зарегистрирована в Кувейте (1/14000),

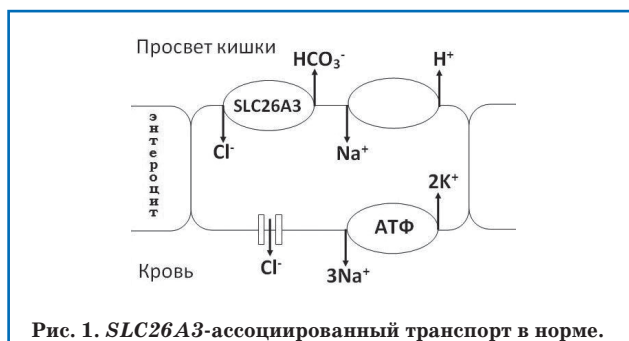


Рис. 1. *SLC26A3*-ассоциированный транспорт в норме.

Контактная информация:

Артемова Инга Витальевна – клинический интерн кафедры госпитальной педиатрии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Адрес: Россия, 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29
Тел.: (916) 539-95-64, E-mail: sko-inga@yandex.ru
Статья поступила 2.03.15, принята к печати 23.09.15.

Contact Information:

Artemova Inga Vitalievna – clinical intern of Hospital Pediatrics Department, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 123317, Moscow, Shmitovskiy pr., 29
Tel.: (916) 539-95-64, E-mail: sko-inga@yandex.ru
Received on March 2, 2015, submitted for publication on Sep. 23, 2015.

Саудовской Аравии (1/5000), Финляндии (1/30000) и Польше (1/200000) [3, 10]. Описаны свыше 30 мутаций в гене *SLC26A3*, приводящих к ВХД [2, 3, 8].

В случае мутации гена *SLC26A3* в подвздошной и толстой кишке происходит нарушение всасывания ионов Cl^- и секреции HCO_3^- . Вторично нарушается Na^+/H^+ транспорт, что в итоге приводит к повышенным потерям как $NaCl$, так и воды. В результате отмечаются гипохлоремия, гипонатриемия, дегидратация, которая в свою очередь приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Результатом компенсаторного гиперальдостеронизма является повышение реабсорбции Na^+ в дистальных отделах толстой кишки и в большей степени в дистальных канальцах почек, вызывая вторичное снижение уровня калия, что приводит к гипокалиемии, и к метаболическому алкалозу у пациентов, не получающих лечение.

Первые симптомы ВХД появляются в антенатальном периоде. Характерно многоводие в связи с началом диареи еще внутриутробно; визуализируются раздутые петли кишечника плода по данным УЗИ. Чаще всего происходит преждевременное рождение ребенка. После рождения практически сразу отмечается профузная водянистая диарея, приводящая к тяжелой дегидратации. У детей отмечается увеличение окружности живота при нормальных размерах печени и селезенки. Часто отсутствует меконий (в связи с началом диареи еще внутриутробно), что ошибочно принимают за болезнь Гиршпрунга, кишечную непроходимость, что приводит к ненужному хирургическому вмешательству. Лабораторно выявляются гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия, тяжелый метаболический алкалоз. Отличительным признаком является повышенная экскреция ионов хлора с калом (выше 90 ммоль/л), превышающая суммарную экскрецию ионов натрия и калия. При наличии данных симптомов диагноз ВХД может быть поставлен без генетического подтверждения [10].

Дифференциальный диагноз проводится с Барттер-синдромом (БС), при котором наблюдаются аналогичные биохимические показатели крови, кроме уровня хлоридов в моче (у детей с ВХД он снижен, при всех вариантах БС – повышен) [2, 7].

Патогенетического лечения не существует. Основным звеном симптоматической терапии, оказывающей положительный эффект, является пожизненный пероральный прием растворов $NaCl$ и KCl [3, 6]. Рациональная солевая терапия компенсирует электролитные нарушения, однако диарейный синдром сохраняется [3]. По данным некоторых авторов, на частоту и объем стула могут влиять такие препараты, как ингибиторы протонной помпы, бутират (масляная кислота), холестирамин, но их эффективность не доказана [3–5]. При адекватной солевой заместительной терапии прогноз благоприятный [11].

Ниже представляем наше клиническое наблюдение ВХД.

Девочка А. от матери и отца 25 лет, являющихся родственниками в пятом поколении. От II самопроизвольной беременности (I беременность в 2008 г. – своевременные роды, мальчик здоров, от другого отца),

протекавшей с анемией, артериальной гипертензией, многоводием, с амниоцентезом на 21-й неделе (7 л вод). Проведено экстренное кесарево сечение на сроке 32 недели в связи с нарастающим многоводием. Масса тела при рождении 1900 г, длина 42 см, диагностирована кишечная непроходимость. На 2-е сутки жизни выведена колостома, закрыта в возрасте 2 недель, резекции участка кишки не проводилось. Начато энтеральное питание с постепенным наращиванием объема до 50 мл x 8 р к выписке. Выписана в возрасте 2 месяцев с массой тела 3300 г. В течение следующих 2 месяцев находилась дома. Со слов мамы, ела хорошо, не срыгивала, гулила, улыбалась, но отмечалась плохая прибавка в весе (рис. 2).

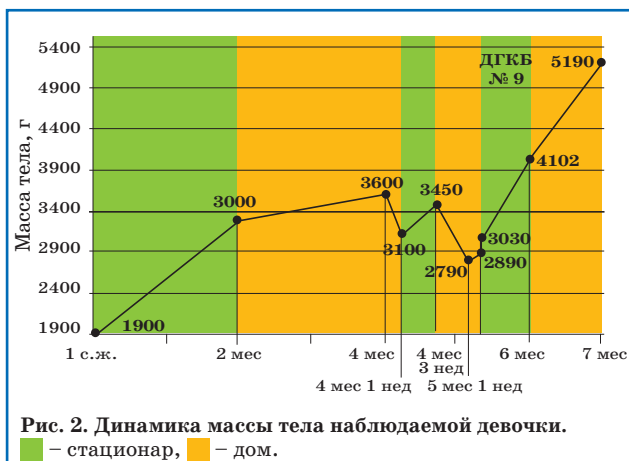


Рис. 2. Динамика массы тела наблюдаемой девочки.

■ — стационар, ■ — дом.

В это же время мама заметила, что у ребенка на фоне желтого кашицеобразного стула отмечается частый до 6–8 раз стул в виде желтой жидкости. В возрасте 4 месяцев заболела ОРВИ (субфебрильная температура, ринит), через неделю обратились к врачу в связи с ухудшением состояния: температура тела 40 °С, вялая, вес 3100 г. Был диагностирован менингит, метаболический алкалоз. Находилась в стационаре 14 дней с диагнозом: острая нейроинфекция: менингит; анемия легкой степени; недоношенность; гипотрофия II степени. После выписки ребенок находился дома в течение 2 недель, ел по 90 мл x 7 раз в сутки, стул зеленого цвета. На катамнетическом осмотре в возрасте 5 месяцев 1 недели у ребенка отмечена большая потеря в весе (–660 г за 14 дней), в связи с чем мать приехала в Москву и обратилась в ДГКБ № 9.

Девочка поступила в ИОРИТ в очень тяжелом состоянии за счет течения внебольничной пневмонии, энтероколита, токсикоза с эксикозом, тяжелого декомпенсированного метаболического алкалоза (рН 7,6; ВЕ +25 ммоль/л), неврологической симптоматики. За сутки состояние ребенка с некоторой положительной динамикой, переведена в инфекционное отделение в возрасте 5 месяцев 11 дней. Состояние при поступлении очень тяжелое за счет выраженного токсикоза с эксикозом, дыхательная недостаточность 0–I степени на фоне декомпенсированного метаболического алкалоза. У ребенка отмечались постнатальная гипотрофия, увеличенный объем живота. Рвоты не было. Стул зеленого цвета с комочками с большой зоной обводнения. Отмечалась одышка I степени, крепитирующие хрипы в нижних отделах легких. По

Таблица

Динамика электролитов и рН крови у наблюдаемой девочки

Показатели	1-е сутки	6-е сутки	18-е сутки
Na, ммоль/л	118	138	141
K, ммоль/л	1,6	5,2	6,3
Cl, ммоль/л	59	103	111
рН	7,6	7,499	7,388

данным лабораторных анализов отмечались умеренные воспалительные изменения, выраженные электролитные нарушения (см. таблицу).

Ребенку был поставлен диагноз: внебольничная пневмония, энтероколит. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, однако у ребенка сохранялся жидкий стул в виде желтой мутноватой жидкости до 10 раз в сутки. На 2-е сутки после попытки отмены инфузионной терапии регистрировались признаки нарастающего метаболического алкалоза, в связи с чем инфузионная терапия была возобновлена. При биохимическом исследовании жидкого компонента кала было выявлено, что содержание ионов хлора превышает суммарное содержание ионов калия и натрия (129 ммоль/л, калий 26 ммоль/л, натрий менее 100 ммоль/л).

Учитывая данные анамнеза жизни ребенка (многочисленные, признаки кишечной непроходимости при

рождении, плохая прибавка в весе, быстро нарастающий метаболический алкалоз при инфекционном процессе), лабораторных исследований при поступлении, биохимического анализа кала, ребенку был поставлен диагноз: врожденная хлоридная диарея. Ребенок был переведен на оральную регидратацию глюкозо-солевыми растворами, содержащими NaCl и KCl, 5% глюкозу. На фоне данной терапии сохранялась водянистая диарея, но в то же время состояние ребенка оставалось стабильным, прибавляла в весе, электролитные показатели оставались в норме.

Ребенок был выписан с рекомендациями по ежедневному приему солевых растворов. За месяц нахождения дома девочка прибавила в весе 1080 г, гулит, переворачивается со спины на живот, переключает игрушки из руки в руку, радуется общению, электролитные показатели оставались в норме. Для подтверждения диагноза кровь ребенка была направлена на исследование в МГНЦ, где был проведен частичный анализ гена *SLC26A3* и найдена мутация с.2024_2026dupTCA в гетерозиготном положении. Выявленная мутация уже была описана у больных с ВХД и является второй по частоте встречаемости [4]. Для поиска второго мутантного аллеля было рекомендовано исследование гена *SLC26A3* полностью, так как для аутосомно-рецессивного заболевания возможно расположение мутантных аллелей как на одном уровне, так и в разных локусах, но в связи с высокой стоимостью анализа родители отказались от дальнейшего генетического обследования.

Литература

1. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения: пособие. М.Д. Ардатская, ред. М.: Форте принт, 2014: 64.
2. Gürakan F, Baysoy G, Wedenoja S, Uslu N, Özen H, Özaltın F, Höglund P. Three cases of a rare disease, congenital chloride diarrhea, summons up the variation in the clinical course and significance of early diagnosis and adequate treatment in the prevention of intellectual disability. *Turk. J. Pediatr.* 2011; 53: 194–198.
3. Alzahrani AK. Congenital Chloride Losing Diarrhea. *Pediatr. Therapeut.* 2014; 4: 193.
4. Wedenoja S, Pekansaari E, Höglund P, Mäkelä S, Holmberg C, Kere J. Update on SLC26A3 Mutations in Congenital Chloride Diarrhea. *Hum. Mutat.* 2011; 32: 715–722.
5. Canani, et al. Genotype-dependency of butyrate efficacy in children with congenital chloride diarrhea. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013; 8: 194.
6. Al Bishi L, Al Toonisi M. Congenital chloride diarrhea: late presentation. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics.* 2011; 2: 35–38.
7. Saneian H, Bahraminia E. Congenital chloride diarrhea misdiagnosed as pseudo-Bartter syndrome. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2013; 18 (9): 822–824.
8. Hihnala S, Kujala M, Toppari J, Kere J, Holmberg C, Höglund P. Expression of SLC26A3, CFTR and NHE3 in the human male reproductive tract: role in male subfertility caused by congenital chloride diarrhoea. *Mol. Hum. Reprod.* 2006; 12 (2):107–111.
9. Wedenoja S, Ormala T, Berg UB, et al. The impact of sodium chloride and volume depletion in the chronic kidney disease of congenital chloride diarrhea. *Kidney International.* 2008; 74: 1085–1093.
10. Elrefae F, Elhassanien AF, Alghiaty HA. Congenital chloride diarrhea: a review of twelve Arabian children. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2013; 6: 71–75.
11. Hihnala S, Höglund P, Lammi L, Kokkonen J, Ormlä T, Holmberg C. Long-term clinical outcome in patients with congenital chloride diarrhea. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42 (4): 369–375.