

Н.Б. Думова¹, В.Г. Арсентьев¹, И.Ю. Богданов², Д.В. Иванов²

ВРОЖДЕННАЯ НАТРИЕВАЯ ДИАРЕЯ

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ,
²ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург, РФ



Врожденная натриевая диарея (ВНД) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся секреторной диареей, гипонатриемией, метаболическим ацидозом. В настоящее время в мире описано немногим более 40 пациентов. На примере клинического случая обобщены современные данные об этиологии, локализации генов, патогенезе, клинической картине и симптоматической терапии данного заболевания. Приведено описание собственного наблюдения ребенка с клинически доказанным диагнозом ВНД.

Ключевые слова: врожденная натриевая диарея, врожденная хлоридная диарея, метаболический ацидоз, гипонатриемия.

Цит.: Н.Б. Думова, В.Г. Арсентьев, И.Ю. Богданов, Д.В. Иванов. Врожденная натриевая диарея. *Педиатрия*. 2017; 96 (6): 173–176.

N.B. Dumova¹, V.G. Arsentev¹, I.Yu. Bogdanov², D.V. Ivanov²

CONGENITAL SODIUM DIARRHEA

¹S.M. Kirov Military Medical Academy; ²City Children's Hospital № 1, St. Petersburg, Russia

Congenital sodium diarrhea (CSD) is a rare autosomal-recessive disease manifested by secretory diarrhea, hyponatremia, metabolic acidosis. Now just a little more than 40 patients are described in the world. The article summarizes modern data on the etiology, gene localization, pathogenesis, clinical picture and symptomatic therapy of this disease on the clinical case example. It provides description of the original observation of a child with clinically proved CSD diagnosis.

Keywords: congenital sodium diarrhea, congenital chloride diarrhea, metabolic acidosis, hyponatremia.

Quote: N.B. Dumova, V.G. Arsentiev, I.Y. Bogdanov, D.V. Ivanov. Congenital sodium diarrhea. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 173–176.

Врожденная натриевая диарея (ВНД) (P78.3 по МКБ 10) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением транспортного белка, обеспечивающего обмен иона натрия на ион водорода в энтероците [1]. Заболевание впервые описано в 1985 г., всего в мире зарегистрировано более 40 пациентов. ВНД обусловлена функциональным дефектом натрий-протонного «насоса», который локализуется на апикальной мембране эпителиальных клеток

кишечника, и связана с нарушением синтеза транспортных белков, обеспечивающих обмен иона натрия на ион водорода в энтероците. В настоящее время доказанными причинами развития являются мутации в генах *SPINT2* (ингибитора сериновой пептидазы, тип Куница (Kunitz); локализация 19q13.2; код OMIM 270420, большинство описанных случаев) и *SLC9A3* (переносчика Na⁺/H⁺ семейства 9; локализация 5p15.33; код OMIM 616868) [2–4]. Не обнаружено

Контактная информация:

Арсентьев Вадим Геннадиевич – д.м.н., проф.
каф. детских болезней ФГБВОУ ВО
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны РФ
Адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург,
ул. Лебедева, 6А
Тел.: (812) 329-71-64, E-mail: rainman63@mail.ru
Статья поступила 28.08.17,
принята к печати 17.11.17.

Contact Information:

Arsentyev Vadim Gennadievich – MD., prof.
of Pediatric Diseases Department, S.M. Kirov
Military Medical Academy
Address: Russia, 194044, St. Petersburg,
Lebedeva str., 6A
Tel.: (812) 329-71-64, E-mail: rainman63@mail.ru
Received on Aug. 28, 2017,
submitted for publication on Nov. 17, 2017.

мутаций в большинстве генов, кодирующих натрий-протонные «насосы» (*SLC9A1*, *SLC9A2*, *SLC9A4*, *SLC9A5*, *SLC9A6*, *SLC10A1* и др.).

Усиленная секреция натрия с калом (по механизму секреторной диареи) сопровождается потерей воды и постоянным защелачиванием кала. Нарушение Na^+/H^+ обмена способствует задержке в организме водородных ионов и развитию метаболического ацидоза. Симптоматика заболевания сходна с врожденной хлоридной диареей (ВХД), клинический случай которой описан нами более 20 лет назад [5]. Тогда же было обращено внимание на сходство патогенеза, биохимического профиля и клинической картины ВХД и синдрома Барттера, что впоследствии получило подтверждение [6–8]. Очевидно, при ВХД развивается вторичный гиперальдостеронизм с петлевой тубулопатией. Первое место по числу случаев ВХД занимает Финляндия, второе – Кувейт и Саудовская Аравия. В частности, наблюдение случая ВХД, осложнившейся тубулопатией с острой почечной недостаточностью и тубулярным некрозом, было описано в Саудовской Аравии в 2004 г. [9].

Подобно хлоридной, при ВНД в последнем триместре беременности может быть многоводие, ребенок рождается с задержкой внутриутробного развития. С рождения наблюдается профузная диарея с выделением очень жидких водянистых фекалий, имеющая упорное течение без какого-либо эффекта от диетической коррекции. В ряде случаев наблюдаются дисморфии лица, атрезия хоан. Развиваются тяжелая гипонатриемия, метаболический ацидоз. В дальнейшем формируются различные уровни нарушения интеллектуального и физического развития.

Диагностическое значение имеют упорный профузный понос с рождения, повышение экскреции натрия с калом, гипонатриемия и метаболический ацидоз. Заболевание следует дифференцировать с сольтеряющей формой адреногенитального синдрома, ВХД, мальабсорбцией моносахаридов, дисахаридазной недостаточностью. Эндоскопических и гистологических изменений со стороны слизистой оболочки кишечника обычно не наблюдается. В дифференциальной диагностике решающее значение имеет определение кислотнo-основного состояния, электролитов в кале. Для хлоридной диареи характерно наличие алкалоза и $\text{Cl}^- \rightarrow \text{Na}^+ + \text{K}^+$, для натриевой диареи – ацидоз и преобладание экскреции натрия с калом ($\text{Na}^+ > \text{Cl}^- + \text{K}^+$) [1, 2].

Тяжелая профузная диарея и дегидратация требуют перевода ребенка на парентеральное питание, после которого состояние ребенка несколько улучшается, хотя персистирующая диарея остается. С целью восстановления потерь натрия назначают цитрат натрия и глюкозо-солевые растворы (Регидрон, Оралит), так как всасывание натрия при назначении их происходит по другому, глюкозо-натриевому каналу энтероцита.

Прогноз неблагоприятный, персистирующая секреторная диарея сохраняется, хотя после длительного периода парентерального питания чаще не имеет жизнеугрожающего характера. Приводим описание клинического наблюдения ребенка с проявлениями ВНД.

Девочка К. поступила в педиатрическое отделение в возрасте 6 дней с жалобами на частые и обильные срыгивания, убыль в массе тела.

Анамнез болезни: на грудном вскармливании. С рождения срыгивает после каждого кормления, необильно. Госпитализирована в связи с нарастанием срыгиваний.

Анамнез жизни: ребенок от III беременности, протекавшей без особенностей. Роды II, срочные, естественным путем, без патологии. Старший ребенок здоров. Масса тела при рождении 4000 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Закричала сразу, к груди приложена в первые сутки. Желтушность кожи с 3-го дня жизни, билирубин в роддоме не определяли. Не привита. ЭХОКГ на 4-е сутки – диагностирован врожденный порок сердца: открытое овальное окно 2 мм, трикуспидальная регургитация, НК0. Стандартный неонатальный скрининг наследственных заболеваний – отрицательный. Выписана на 5-й день жизни с массой тела 3770 г.

При поступлении состояние средней тяжести. Правильного телосложения, пониженного питания. Сознание ясное, активная. На осмотр реагирует адекватно. Рефлексы новорожденных вызываются, симметричные. Мышечный тонус физиологический. Крик громкий, эмоциональный. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. Большой родничок нормотоничен, 2,5x2,5 см. Кожа умеренно иктеричная, без сыпи. Слизистые оболочки чистые, влажные. Носовое дыхание свободное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД 46 в мин. Тоны сердца ясные, звучные, ЧСС 150 в мин. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, не вздут. Печень, селезенка не увеличены. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. Мочится свободно. Стул желтый, разжиженный, без патологических примесей. Пупочная ранка сухая, чистая.

С момента поступления у матери диагностирована гипогалактия, в связи с чем начат докорм смесью «ПреНАН». На фоне введения молочной смеси – резкое ухудшение состояния, появление высыпаний на коже. С 10-х суток жизни – нарастающая в динамике вялость, отказ от еды, потеря массы тела, жидкий, водянистый стул (визуально похожий на мочу). В биохимическом анализе крови – появление азотемии (уровень мочевины – 10,35 ммоль/л). Состояние было расценено как проявления непереносимости белков коровьего молока с вторичной лактазной недостаточностью. Установлен назогастральный зонд, девочка переведена на энтеральное питание в микроструйном режиме безлактозным гидролизатом сывороточного белка («Альфаре»), начато проведение инфузионной терапии. В динамике срыгивания прекратились, но в массе не прибавляла, сохранялся жидкий водянистый стул в значительном объеме. Лабораторно – нормализация показателей азотистого обмена, сохранялась гипербилирубинемия за счет прямой фракции, в анализе мочи – протеинурия (0,68 г/л), лейкоцитурия (15–20 в поле зрения). С 3-й недели жизни – дальнейшее ухудшение состояния, появление вялости, потеря массы тела, обильный жидкий зеленый стул, лихо-

радка до 38 °С, повторная рвота. По данным лабораторного обследования: декомпенсированный метаболический ацидоз (с этого времени постоянно), гипергликемия (7,7 ммоль/л), гипербилирубинемия за счет прямой фракции (80–72 мкмоль/л), гипокалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия (до 118 ммоль/л), повышение креатинина до 0,1 мкмоль/л, в клиническом анализе крови лейкоцитоз, нейтрофилез, в анализах мочи транзиторно протеинурия, глюкозурия, что было расценено как вторичная тубулопатия. По данным УЗИ – почки, мочевого пузыря без патологии, гепатомегалия, метеоризм. Проведено вирусно-бактериологическое исследование кала, данных за инфекционный генез имеющейся симптоматики не получено. Назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон), продолжена инфузионная терапия, коррекция ацидоза (гидрокарбонат натрия), водно-электролитных нарушений без значимого клинического эффекта. Переведена на энтеральное питание элементной смесью («Альфаре-амино»).

В дальнейшем сохранялись стойкие электролитные нарушения, не зависящие от характера питания, в т.ч. гипонатриемия (даже на фоне постоянной парентеральной коррекции солевыми растворами), выраженный метаболический ацидоз, требующий ежедневной коррекции гидрокарбонатом натрия, отмечались большие потери воды и натрия с водянистым стулом. Наросли воспалительные изменения в гемограмме (лейкоцитоз выше $28 \cdot 10^9/\text{л}$), повысился результат прокальцитонинового теста, диагностирован сепсис. Наросли биохимические изменения (протеинурия, гипопроteinемия, гипоальбуминемия, дислипидемия – повышение триглицеридов, холестерина, снижение ЛПВП), появились отеки, асцит. Отмечалась анемия со снижением гемоглобина до 70 г/л, в связи с чем проведена трансфузия эритроцитарной взвеси. Для исключения нейроинфекции сделана люмбальная пункция – ликвор без воспалительных изменений. По жизненным показаниям назначены ципрофлоксацин, меропенем, ванкомицин через рот, к инфузионной терапии добавлены аминокислоты – с временной положительной динамикой воспалительных изменений. Выявлено умеренное снижение эластазы-1 в кале до 150 мкг/г (при норме более 200 мкг/г), что расценено как вторичная панкреатическая недостаточность.

Девочка повторно осмотрена неврологом: выраженная мышечная гипотония, психомоторное развитие с темповой задержкой, неврологический статус без особенностей, нейросонография – без органической патологии. Для уточнения механизма диареи пациентка на сутки была переведена на полное парентеральное питание (энтерально получала только воду), что не привело к прекращению диареи и позволило верифицировать секреторный механизм. По совокупности клинико-анамнестических и лабораторных данных было высказано предположение о наличии у ребенка ВНД, что подтверждено результатами определения уровня электролитов в кале: Na^+ – 128 ммоль/л, K^+ – 11,9 ммоль/л, Cl^- – 61 ммоль/л; $\text{Na} > \text{K} + \text{Cl}^-$.

За период нахождения ребенка на отделении (в течение 5,5 месяцев) исключены: первичный почеч-

ный тубулярный ацидоз (вторичный – не исключен); врожденные пороки желудочно-кишечного тракта (по результатам рентгеноконтрастного исследования, фиброэзофагогастродуоденоскопии – ФЭГДС); первичные аномалии энтероцитов (по данным электронной микроскопии биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки); внутриутробные инфекции, в т.ч. герпетической группы (по результатам ПЦР, ИФА); кишечные инфекции (по результатам бактериологического и вирусологического исследования кала, в т.ч. методом ПЦР); аллергическая энтеропатия (в связи с отсутствием эффекта элиминационных мероприятий); аутоиммунная энтеропатия; ВИЧ-инфекция; дисахаридазная недостаточность; мальабсорбция моносахаров; врожденный дефицит лизосомной кислотной липазы (по результатам определения активности кислотной липазы в сухих пятнах крови); врожденные дефекты гликозилирования; хромосомные аберрации; муковисцидоз; врожденные эндокринопатии; наследственные ферментопатии (аминоацидопатии, органические ацидемии, дефекты β -окисления жирных кислот) – по результатам тандемной масс-спектрометрии (проведена двухкратно); первичная экссудативная энтеропатия (следовая экскреция альбумина с калом, результаты гистологического исследования биоптатов тонкой кишки, взятых при ФЭГДС).

За время наблюдения основными синдромами являлись секреторная диарея (водянистый, без калового содержимого стул до 20 раз в сутки), метаболические (декомпенсированный ацидоз, гипогликемия) и электролитные (гипокалиемия, гипонатриемия) нарушения, низкие весовые прибавки, синдром диффузной мышечной гипотонии.

Проводились попытки подбора энтерального питания, с 1 месяца получала парентеральное питание с постоянной коррекцией водно-электролитных нарушений и кислотно-основного состояния. На фоне проводимого лечения удалось достигнуть некоторой временной стабилизации состояния. Ребенок неоднократно был консультирован гастроэнтерологами, генетиками, неврологами, состояние расценивалось как течение ВНД, однако имели место волнообразность течения, повторные эпизоды гипогликемии, что не совсем укладывалось в вышеуказанный диагноз. Однократно имел место эпизод экссудативной энтеропатии, сопровождавшийся гипопроteinемией, отечным синдромом. Генетическое обследование в соответствии с обсуждаемым диагнозом провести не удалось в связи с отсутствием соответствующих тестов.

21.05.17 – резкое ухудшение состояния, брадикардия с переходом в асистолию, проводились реанимационные мероприятия с положительным эффектом, сердечная деятельность восстановилась через 2 мин. Лабораторно: декомпенсированный метаболический ацидоз, гипергликемия. Проводились ИВЛ, седация тиопенталом натрия. 22.05.17 – вновь брадикардия с переходом в асистолию, реанимационные мероприятия в течение 2 мин с эффектом, отмечалась нестабильная гемодинамика, получала инотропную поддержку, проводилась гипотермия аппаратом «Cool body» в течение 48 ч. Лабораторно: в гемограмме – лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом до юных форм,

повышение уровня СРБ, прокальцитонина, неустойчивая гликемия, показатели азотемии стабильные, в динамике не нарастают, гипопротейнемия, субкомпенсированный смешанный ацидоз. По результатам суточного мониторирования ЭКГ – нарушений ритма не выявлено. По данным УЗИ – гепатомегалия, асцит.

С 23.05.17 усилена антибактериальная терапия (левофлоксацин, сульперазон), проведен курс Пентаглобина. К 24.06.17 – стабилизация состояния, нормогликемия, гемодинамика стабильная, диурез сохранен. Энтеральное зондовое питание возобновлено 25.05.17.

Для дальнейшего лечения и обследования по инициативе родителей девочка была переведена в госпиталь Ниса (Валенсия, Испания), где были отменены парентеральная поддержка и антибактериальная терапия. На 8-е сутки пребывания в госпитале констатирован летальный исход (в связи с выраженными некорректируемыми электролитными нарушениями и развившимся сепсисом).

Основной диагноз: врожденная натриевая диарея, врожденное нарушение обмена веществ.

Осложнения: состояние после клинической смерти от 21.05.2017. Бактериальный сепсис неуточненной этиологии. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени.

Сопутствующий диагноз: атопический дерматит, распространенная форма (сенсibilизация к белкам коровьего молока).

Заключение

Хотя «редкие заболевания» встречаются редко, вероятность столкнуться с ними в клинической практике не исключена, что требует проведения разностроннего диагностического поиска с привлечением специалистов разного профиля. Своевременная (ранняя) диагностика ряда наследственных заболеваний с подбором адекватного питания (при наличии лечебных смесей) и парентеральной поддержки дает шанс для выживания и нормального развития ребенка.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Литература

1. Шабалов Н.П. Детские болезни. 8-е изд. В 2 тт. СПб.: Питер, 2017; 1: 684–685.
2. Janecke AR, Heinz-Erian P, Müller T. Congenital Sodium Diarrhea: A Form of Intractable Diarrhea, With a Link to Inflammatory Bowel Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 63 (2): 170–176.
3. Sivagnanam M, Janecke AR, Müller T, Heinz-Erian P, Taylor S, Bird LM. Case of syndromic tufting enteropathy harbors *SPINT2* mutation seen in congenital sodium diarrhea. *Clin. Dysmorphol.* 2010; 19 (1): 48.
4. Online Mendelian Inheritance in Man database. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> (дата обращения 24.08.2017).
5. Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П. Является ли врожденная хлортерияющая диарея разновидностью болезни Бартера? *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 1997; 42 (4): 53–56.
6. Sakali H, Bucak HI. Type IV neonatal Bartter syndrome complicated with congenital chloride diarrhea. *Am. J. Case. Rep.* 2012; 13: 230–233.
7. Saneian H, Bahraminia E. Congenital chloride diarrhea misdiagnosed as pseudo-Bartter syndrome. *J. Res. Med. Sci.* 2013; 18 (9): 822–824.
8. Артемова И.В., Митина Ю.Ю., Британишская Е.А., Шулакова О.А., Вайнштейн Н.П. Врожденная хлоридная диарея. *Педиатрия.* 2016; 95 (1): 137–139.
9. Al Makadma AS, Al-Akash SI, Al Dalaan I, Al Turaihi M, Shabib SM. Congenital sodium diarrhea in a neonate presenting as acute renal failure. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19 (8): 905–907.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-176-182
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-176-182>

Л.В. Горленко^{1,2}, Г.Н. Янкина^{1,2}, Т.В. Давыдова², С.В. Вторушин¹, Е.В. Лошкова^{1,2},
Е.И. Кондратьева^{1,3}, В.А. Желев¹, Т.С. Кривоногова¹

ЭКССУДАТИВНАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

²Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская больница № 1», г. Томск;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (ФГБНУ МГНЦ), Москва, РФ

Контактная информация:

Янкина Галина Николаевна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Адрес: Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2
Тел.: (3822) 530-42-34, E-mail: gal.happy@mail.ru
Статья поступила 4.09.17, принята к печати 17.11.17.

Contact Information:

Yankina Galina Nikolaevna – MD., prof. of Hospital Pediatrics Department, Siberian State Medical University
Address: Russia, 634050, Tomsk, Moskovskiy trakt, 2
Tel.: (3822) 530-42-34, E-mail: gal.happy@mail.ru
Received on Sep. 4, 2017, submitted for publication on Nov. 17, 2017.