



Врожденная хлоридная диарея

Апенченко Ю. С., Кочегурова Е. М., Никифоров А. Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4, Россия

Для цитирования: Апенченко Ю. С., Кочегурова Е. М., Никифоров А. Ю. Врожденная хлоридная диарея. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;200(4): 192–196. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-192-196

✉ Для переписки:

Апенченко Юлия Сергеевна
apen@mail.ru

Апенченко Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских болезней; декан педиатрического факультета
Кочегурова Елена Михайловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии и неонатологии
Никифоров Андрей Юрьевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней

Резюме

EDN: WSPFHW



Врожденная хлоридная диарея — аутосомно-рецессивное заболевание, редкий вариант осмотической диареи. Большинство описанных случаев относятся к трем регионам — Финляндии, Польше, странам Персидского залива. Заболевание обусловлено мутацией в гене SLC26A3, который локализуется на 7 хромосоме (локус 7q22-q31).

Первые признаки врожденной хлоридной диареи начинают развиваться внутриутробно, вызывая многоводие и преждевременные роды. При ультразвуковом исследовании плода определяются раздутые петли кишечника, что в совокупности с отсутствием мекония после рождения приводит к ошибочной диагностике кишечной непроходимости или болезни Гиршпрунга и к необоснованному хирургическому вмешательству. Основными проявлениями заболевания являются водянистая диарея, дегидратация, недостаточный набор массы, гипохлоремия, гипонатриемия, гипокалиемия, метаболический алкалоз. Экскреция хлоридов с калом выше суммарной экскреции натрия и калия. Солевая поддержка в виде заместительной терапии хлоридом калия и хлоридом натрия является основным методом лечения. При своевременной постановке диагноза и адекватном лечении пациенты достигают взрослой жизни. Терапия купирует электролитные нарушения, однако диарея сохраняется.

В течение 20 лет нам встретились 3 пациента с классической клинической картиной врожденной хлоридной диареи с дальнейшим подтверждением мутации в гене SLC26A3. Все дети родились преждевременно, у матерей во время беременности отмечалось многоводие, у плода — расширение петель кишечника при ультразвуковом исследовании. Двое оперированы в раннем возрасте (подозрение на кишечную непроходимость и болезнь Гиршпрунга). На первом году жизни обращали на себя внимание жидкий стул, гипотрофия, множественные стигмы дизэмбриогенеза, задержка психомоторного развития. Один из пациентов нами наблюдается в течение пяти лет, с момента постановки диагноза по настоящее время. Ребенок постоянно получает терапию хлоридом натрия и хлоридом калия, физическое и психомоторное развитие соответствует возрасту, электролитных нарушений нет.

Ключевые слова: врожденная хлоридная диарея, дети, ген SLC26A3

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-192-196>



Congenital chloride diarrhea

Yu. S. Apenchenko, E. M. Kochegurova, A. Yu. Nikiforov
Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

For citation: Apenchenko Yu. S., Kochegurova E. M., Nikiforov A. Yu. Congenital chloride diarrhea. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;200(4): 192–196. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-192-196

Yulia S. Apenchenko, PhD, Head of the Child Disease Department, Dean of the Pediatric Faculty; ORCID: 0000–0001–5810–0686, Scopus Author ID 54889015800

✉ Corresponding author:

Yulia S. Apenchenko
apen@mail.ru

Elena M. Kochegurova, PhD, Associate Professor of the Outpatient Pediatric Department; ORCID: 0000–0002–8011–589X

Andrey Yu. Nikiforov, PhD, Associate Professor of the Child Disease Department; ORCID: 0000–0002–6856–5150

Summary

Congenital chloride diarrhea is an autosomal recessive congenital disease caused by a mutation in the SLC26A3 gene mapped to chromosome 7 (locus 7q22–q31). At the beginning of the 21st century, more than 250 cases of congenital chloride diarrhea have been reported, mostly in Finland, Poland, Kuwait, and Saudi Arabia, single cases appear all over the world.

SLC26A3 gene encodes an intestinal $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger, a defect of which causes malabsorption of Cl^- in the ileum and colon. The disease can be revealed during pregnancy by polyhydramnios, dilated intestinal loops of the fetus on sonography. Most children are born prematurely. Visualization of distended bowel loops and the absence of meconium after birth often leads to unnecessary surgical intervention due to suspected intestinal obstruction or Hirschsprung's disease. The main features of the disease are watery diarrhea, dehydration, failure to thrive, hypochloremia, hyponatremia, hypokalemia and metabolic alkalosis. Fecal chloride excretion is higher than total sodium and potassium excretion. Treatment consists of potassium chloride and sodium chloride replacement therapy. Nowadays patients with adequate treatment reach adulthood but the long-term prognosis is unknown. Therapy stops electrolyte disturbances, but diarrhea persists.

Since 2003, we have observed 3 patients with clinical signs of congenital chloride diarrhea with further confirmation of a mutation in the SLC26A3 gene. All the children were born prematurely, the mothers had polyhydramnios during pregnancy, and the fetus had dilated bowel loops on ultrasound examination in utero. Two patients underwent surgical treatment because of suspected intestinal obstruction or Hirschsprung's disease in early neonatal period. Before salt substitution therapy, all children had watery diarrhea, failure to thrive and delayed psychomotor development. We have been observing one of our patients for five years from the moment of diagnosis until now. The girl receives therapy with sodium chloride and potassium chloride, her physical and psychomotor development corresponds to her age, there are no electrolyte abnormalities.

Keywords: congenital chloride diarrhea, children, SLC26A3 gene

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Врожденная хлоридная диарея (ВХД) – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание (OMIM 214700), которое относится к редким вариантам осмотической диареи и связано с нарушением всасывания хлоридов в кишечнике. Заболевание обусловлено мутацией гена SLC26A3, находящегося на 7 хромосоме (локус 7q22.3–q31.1) и кодирующего трансмембранный белок – апикальный эпителиальный транспортер $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Описано более 30 различных мутаций данного гена, однако корреляции генотип-фенотип не найдено, то есть клинические проявления заболевания сходны при разных вариантах мутации [1].

Заболевание впервые описано в 1945 году T. L. Gambel et al., F. A. Dargow, аутосомно-рецессивный характер наследования установлен

в 1971 году. В начале 21 века было описано около 250 случаев ВХД, преимущественно в Финляндии (с частотой 1:30 000), Польше (1:200 000), Саудовской Аравии, Кувейте (1:5 000). Высокую распространенность заболевания в Финляндии связывают с «эффектом основателя», в странах Персидского залива – с высокой частотой близкородственных браков [1]. В последнее десятилетие увеличилось количество публикаций, касающихся ВХД, в том числе из Венгрии, Словакии, Литвы, Японии, а также из России [2,3]. Большинство публикаций – это описание клинических случаев, причем мы связываем появление таких сообщений из разных стран не столько с ростом заболеваемости, сколько с улучшением ранней диагностики и особенно возможностью генетического подтверждения мутации в гене SLC26A3.

В норме абсорбция ионов хлора преимущественно пассивная в верхних отделах тонкой кишки и активная в подвздошной и толстой кишке. При ВХД из-за неполноценной функции белка-переносчика $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ нарушена должная активная абсорбция хлора в подвздошной и толстой кишке, хлор теряется с калом, в результате чего развивается гипохлоремия, метаболический алкалоз, закисление кишечного содержимого. Вторично происходит подавление абсорбции натрия из-за нарушения активного обмена Na^+/H^+ , развивается осмотическая диарея, теряется натрий и вода. В дальнейшем активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к вторичному гиперальдостеронизму, а, следовательно, к гипокалиемии и усугублению метаболического алкалоза [4].

Клиническая картина заболевания достаточно характерна и складывается из двух групп симптомов – пренатальных и постнатальных. К пренатальным симптомам относят многоводие у матери во время беременности, расширенные, наполненные жидкостью петли кишечника у плода, преждевременные роды. Особое значение приобретает пренатальная диагностика: при ультразвуковом исследовании определяется симптом «пчелиных сот», а также возможна визуализация пассажа стула с помощью цветного доплерографического исследования [5, 6].

К постнатальным симптомам относят отсутствие мекония, с рождения определяется частый водянистый стул, который визуально похож на мочу. Живот увеличивается в размерах, перистальтика кишечника ослаблена. В дальнейшем развивается обезвоживание, весовая кривая уплощается или ребенок теряет массу. Достаточно часто у таких пациентов возникает подозрение на кишечную непроходимость или болезнь Гиршпрунга, и дети необоснованно подвергаются оперативному вмешательству.

Основными биохимическими изменениями при ВХД являются гипохлоремия (менее 100 ммоль/л), гипонатриемия (менее 130 ммоль/л), которые в дальнейшем дополняются метаболическим алкалозом и гипокалиемией. Реакция мочи щелочная, уровень хлоридов в моче снижен. Экскреция хлоридов с калом более 90 ммоль/л и превышает суммарную экскрецию ионов натрия и калия. В большинстве случаев этого достаточно для диагностики заболевания, особенно при наличии характерной клинической картины. Щелочная реакция кала исключает диагноз ВХД. В настоящее время доступно генетическое исследование, при котором выявляется дефект гена *SLC26A3* [1].

Дифференциальный диагноз проводится с кишечными инфекциями, сольтеряющей формой

адреногенитального синдрома, другими вариантами синдрома мальабсорбции с осмотической диареей, синдромом Барттера. Следует отметить, что по патогенезу, клинике и особенностям пренатальной диагностики на ВХД очень похожа врожденная натриевая диарея, однако при данном заболевании за счет потери натрия развивается гипонатриемия и метаболический ацидоз. При синдроме Барттера развиваются те же электролитные нарушения, что и при ВХД (гипохлоремия, гипонатриемия и гипокалиемия), которые сопровождаются метаболическим алкалозом, однако обусловлены они нарушением реабсорбции хлоридов в восходящем колоне петли Генле.

Терапия ВХД заключается в пожизненном приеме хлорида натрия и хлорида калия, что компенсирует электролитные нарушения, однако практически не влияет на частоту стула. Адекватность солевой поддержки оценивается по электролитному составу крови, по уровню хлоридов в моче. Особое внимание уделяется ведению пациентов при гастроэнтеритах и других инфекциях, при необходимости регидратации она проводится без бикарбонатов. Обсуждается возможность использования в терапии ВХД ингибиторов протонной помпы, бутирата, холестирамина, однако эти положения спорны [7].

В отечественных источниках нам не встретилась подробная информация о возмещении солей у пациентов с ВХД, хотя именно расчет дозы солевых растворов является актуальным и неотложным вопросом для практического врача, впервые столкнувшегося с этим заболеванием. У новорожденных и детей до 3 лет используется 0,7% раствор NaCl (7 г/л; 120 ммоль/л) и 0,3% раствор KCl (3 г/л; 40 ммоль/л) – сначала внутривенно, затем per os, исходя из потребности в Cl^- 6–8 ммоль/кг в сутки за 3–4 раза. У детей старше 3 лет используется 1,8% раствор NaCl (18 г/л; 308 ммоль/л) и 1,9% раствор KCl (19 г/л; 255 ммоль/л); потребность в Cl^- 3–4 ммоль/кг в сутки за 2–3 раза. У взрослых соотношение NaCl и KCl эквимолярное, применяется порошок в дозе по Cl^- 3–4 ммоль/кг в сутки за 2–3 раза [1].

В настоящее время появляются публикации, касающиеся взрослых пациентов с ВХД. Отдаленные последствия, которые описаны для пациентов с ВХД – это каломазание и энурез, более частое выявление паховых грыж, хроническая болезнь почек или нефрокальциноз, мужская infertility при сохранном гормональном статусе и сперматогенезе. В Финляндии наблюдались 46 взрослых пациентов, из них 36 были включены в катamnестическое исследование. Частота стула у них сохранялась от 2 до 7 раз в день. Регулярную заместительную терапию получали 80%. Большинство пациентов были удовлетворены качеством жизни [8].

Клинические наблюдения

За последние 20 лет мы наблюдали трех пациентов с ВХД, у всех диагноз был подтвержден генетически.

Первый пациент был достаточно сложен для диагностики в условиях городской больницы регионального центра почти 20 лет назад. У ребенка

сразу же был заподозрен синдром мальабсорбции, однако ВХД (клинически) выставлена только в клинике федерального уровня после ряда консилиумов. В анамнезе многоводие у матери во время беременности, при ультразвуковом исследовании

расширение петель кишечника плода, роды стимулированные в 32–34 недели. В периоде новорожденности ребенок находился в реанимационном отделении с подозрением на кишечную непроходимость. На первом году жизни отмечались частый водянистый стул, задержка психомоторного развития, множественные стигмы дизэмбриогенеза. Повторные госпитализации в клиники федерального уровня – с двухлетними интервалами. В 6 лет проведен анализ двух экзонов гена SLC26A3, выявлена мутация в гетерозиготном состоянии, рекомендовано дальнейшее исследование гена (остальных 16 экзонов) с целью поиска второй мутации. В связи с преобладающими жалобами на задержку психомоторного развития, отсутствием оперативных вмешательств и частых эпизодов экзикоза ребенок у гастроэнтеролога не наблюдался, регулярно растворы электролитов не принимал. В возрасте 10 лет после самостоятельной отмены матерью солевой поддержки пациент был госпитализирован в детскую больницу в состоянии экзикоза, терапия скорректирована. Дальнейший катамнез отследить не удалось.

Второй пациент был направлен в клинику федерального уровня с диагнозом болезнь Гиршпрунга, который предварительно был поставлен при ультразвуковом исследовании пренатально. У матери во время беременности многоводие, роды стимулированные в 35 недель. На 3 сутки жизни наложена сигмостома. Болезнь Гиршпрунга снята в 2 года. Течение заболевания классическое с неоднократными электролитными нарушениями на фоне диареи. Генетическое подтверждение ВХД в возрасте 6 лет (изменение нуклеотидной последовательности в гене SLC26A3 в гомозиготном состоянии). В настоящее время получает заместительную терапию, сохраняется частота стула 4–5 раз в день, масса и рост в возрастных границах.

Третий пациент наблюдается нами в течение 5 лет с момента постановки предположительного диагноза по настоящее время.

Девочка впервые поступила в клинику в возрасте 10 месяцев с жалобами на дефицит веса. С рождения периодически отмечался жидкий водянистый стул. Наследственность не отягощена, брак неродственный, старший ребенок в семье здоров. При проведении ультразвукового исследования во время беременности в 25 недель у матери выявлено многоводие, заподозрена атрезия кишечника плода. Девочка родилась недоношенной в сроке 33–34 недели, масса при рождении 2230 г, оценка по Апгар 7/8 баллов. На 3 сутки оперирована по поводу кишечной непроходимости, однако интраоперационно пороков развития кишечника не

выявлено. В дальнейшем на первом году жизни девочка дважды была госпитализирована в хирургическое отделение с подозрением на кишечную непроходимость (лечение консервативное) и для повторной операции по поводу спаечной болезни.

В объективном статусе в 10 месяцев отмечался выраженный дефицит массы – 43%. Множественные стигмы дисэмбриогенеза: низкопосаженные ушные раковины, неправильный рост волос, деформированная форма головы, гемангиома на левом плече. Выявлена резкая мышечная гипотония, отставание в психомоторном развитии. Над легкими выслушивалось пуэрильное дыхание, тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, доступен пальпации во всех отделах. Печень +2 см, селезенка +1,5 см из-под реберной дуги. Стул 2–3 раза в день от кашицеобразного до водянистого.

При дополнительном обследовании отмечалось нарушение электролитного состава крови (гипохлоремия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия), резко щелочная рН мочи. Скрининг на наследственную патологию (муковисцидоз, галактоземия, адреногенитальный синдром, фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз) отрицательный. Хлориды пота в норме. Кариотип 46, XX – нормальный женский.

Исключались муковисцидоз, тубулопатии, синдром Барттера. Учитывая наличие многоводия во внутриутробном периоде, водянистый стул и плохую прибавку в весе после рождения, электролитные нарушения предположительно поставлен диагноз врожденной хлоридной диареи. Была назначена терапия электролитными растворами с введением рег ос из расчета 10 ммоль/кг Cl⁻ (7–8 ммоль/кг за счет 0,7% NaCl, 2–3 ммоль/кг за счет 0,3% KCl). С учетом массы ребенка 5,3 кг в сутки требовалось 1,88 г хлоридов в сутки (1,42 г за счет NaCl, 0,46 г за счет KCl). Использовался Гидровит (в 1 пакете 0,47 NaCl, 0,3 KCl, всего хлоридов 0,426).

Через 2 недели лечения отмечена выраженная положительная динамика: ребенок прибавил в массе 660 г, значительно улучшился мышечный тонус, нормализовались биохимические показатели. Водянистый или кашицеобразный стул сохранялся. Результаты лечения позволили выставить *ex juvantibus* диагноз врожденная хлоридная диарея. В 3 года получен результат генетического исследования: найдены мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии при секвенировании гена SLC26A3.

Ребенок наблюдается нами по настоящее время: масса и рост в пределах возрастной нормы, психомоторное развитие соответствует возрасту, электролитных нарушений нет.

Обсуждение

Врожденная хлоридная диарея – достаточно редкое наследственное заболевание. Несмотря на характерную клиническую картину, значительно затрудняет диагностику отсутствие опыта у практических врачей. Кроме того, в хирургических или реанимационных отделениях, куда дети с ВХД попадают в связи с обезвоживанием или с подозрением на

кишечную непроходимость, практически всегда проводится переливание глюкозо-солевых растворов, что сводит к нулю диагностическую ценность лабораторных исследований.

У всех детей, которых мы наблюдали, пренатальные симптомы были классическими: многоводие у матери во время беременности, расширение

петель кишечника при ультразвуковом исследовании плода, роды преждевременные. Постнатальные симптомы осмотической диареи также были сходными, однако разной степени выраженности. У всех детей на первом году жизни отмечался жидкий стул, гипотрофия, множественные стигмы дизэмбриогенеза, задержка психомоторного развития, подозрение на кишечную непроходимость или болезнь Гиршпрунга (двое подверглись оперативному вмешательству).

Для своевременной диагностики ВХД клинико-анамнестические особенности заболевания должны знать не только генетики и гастроэнтерологи, но и неонатологи и детские хирурги – во избежание необоснованных оперативных вмешательств; акушеры и врачи ультразвуковой диагностики – для адекватной пренатальной постановки диагноза; педиатры и терапевты – для дальнейшего ведения пациентов с обеспечением должного уровня качества жизни.

Литература | References

1. Wedenoja S., Höglund P., Holmberg C. Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31(4):477–485. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04197.x
2. Mitina E. V., Karpina L. M., Belmer S. V. Congenital chloride diarrhoea. *Vopr Det Dietol (Pediatric Nutrition)*. 2014;12(1):66–68 (in Russ). doi: 10.20953/1727-5784-2014-1-66-68
Митина Е. В., Карпина Л. М., Бельмер С. В. Врожденная хлоридная диарея. *Вопросы детской диетологии*. 2014;12(1):66–68. doi: 10.20953/1727-5784-2014-1-66-68
3. Zakharova I.N., Maykova I.D., Kuznetsova O.A. et al. Chloride diarrhea in a child 8 months old. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2018;63(2):73–78 (in Russ). doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-73-78
Захарова И. Н., Майкова И. Д., Кузнецова О. А. и др. Хлоридная диарея у ребенка 8 мес жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(2):73–78. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-73-78
4. Kere J., Lohi H., Höglund P. Genetic Disorders of Membrane Transport III. Congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol.* 1999;276(1): G7–G13. doi: 10.1152/ajpgi.1999.276.1.G7
5. Mustafa O. M., Al-Aali W. Y. Honeycomb fetal abdomen: characteristic sign of congenital chloride diarrhea. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(6):797–799. doi: 10.1002/uog.15889
6. Hirakawa M., Hidaka N., Kido S., et al. Congenital Chloride Diarrhea: Accurate Prenatal Diagnosis Using Color Doppler Sonography to Show the Passage of Diarrhea. *J Ultrasound Med.* 2015;34(11):2113–2115. doi: 10.7863/ultra.15.01011
7. Alzahrani A. K. Congenital Chloride Losing Diarrhea. *Pediat Therapeut.* 2014; 4(2):193. doi:10.4172/2161-0665.1000193
8. Hihnala S., Höglund P., Lammi L., et al. Long-Term Clinical Outcome in Patients With Congenital Chloride Diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(4):369–375. doi: 10.1097/01.mpg.0000214161.37574.9a