



Врожденная хлоридная диарея у детей

Кравцова А.В., Бабаян М.Л., Харитоновна Л.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Кравцова А.В., Бабаян М.Л., Харитоновна Л.А. Врожденная хлоридная диарея у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;221(1): 165–168. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-165-168

✉ **Для переписки:**

**Бабаян Маргарита
Левоновна**

margarita.babayan@
gmail.com

Кравцова Алина Викторовна, клинический ординатор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Научные руководители:

Бабаян Маргарита Левоновна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Харитоновна Любовь Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Резюме

Врожденная хлоридная диарея — это генетически детерминированное заболевание, обусловленное мутацией гена SLC26A3, расположенного на 7-й хромосоме в локусе 7q31. Он кодирует трансмембранный протеин-переносчик, который в норме присутствует в толстой и тонкой кишке, где отвечает за абсорбцию хлоридов. Врожденная хлоридная диарея передается по аутосомно-рецессивному типу. В настоящее время описаны разные типы мутаций в SLC26A3. При дефекте гена нарушается синтез белка, в результате чего снижается всасывающая функция кишечного эпителия, что сопровождается развитием диарейного синдрома.

В данной статье описан клинический случай врожденной хлоридной диареи. Клинический случай демонстрирует несвоевременную постановку диагноза, несмотря на наличие характерных признаков заболевания еще на этапе внутриутробного развития плода. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение определяют благоприятный прогноз заболевания и гарантируют сохранение качества жизни пациента.

Ключевые слова: врожденная хлоридная диарея, малабсорбция, ген SLC26A3, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: VMKNXC



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-165-168>

Congenital chloride diarrhea in children

A.V. Kravtsova, M.L. Babayan, L.A. Kharitonova

Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov, (1, st. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia)

For citation: Kravtsova A.V., Babayan M.L., Kharitonova L.A. Congenital chloride diarrhea in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;221(1): 165–168. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-165-168

✉ *Corresponding author:*

Babayan Margarita

Levonovna

margarita.babayan@gmail.com

Kravtsova Alina Victorovna, clinical resident of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education; ORCID: 0009-0006-7763-6404

Scientific supervisor

Babayan Margarita Levonovna, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education; ORCID: 0000-0003-2487-3175

Kharitonova Lyubov Alekseevna, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education; Scopus Author ID: 7004072783

Summary

Congenital chloride diarrhea is a genetically determined disease caused by a mutation in the SLC26A3 gene, located on chromosome 7 at the 7q31 locus. It encodes a transmembrane transport protein that is normally present in the colon and small intestine, where it is responsible for the absorption of chloride. Congenital chloride diarrhea is an autosomal recessive congenital disease. Currently, different types of mutations in SLC26A3 have been described.

If the gene is defective, protein synthesis is disrupted, as a result the absorption function of the intestinal epithelium decreases, which is accompanied by the development of diarrhea syndrome. This article describes a clinical case of congenital chloride diarrhea. Clinical case demonstrates a late diagnostic, despite the presence of characteristic signs of the disease even at the stage of intrauterine development of the fetus. Early diagnosis and timely start of treatment determine a favorable prognosis of the disease and guarantee the preservation of the patient's quality of life.

Keywords: congenital chloride diarrhea, malabsorption, SLC26A3 gene, children

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Врожденная хлоридная диарея (ВХД) — ауто-сомно-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, расположенного на 7-й хромосоме в локусе 7q31. Он кодирует трансмембранный протеин-переносчик (апикальный эпителиальный транспортер Cl⁻/HCO₃⁻), который в норме присутствует в толстой и тонкой кишке, где отвечает за абсорбцию хлоридов. В настоящее время описано более 30 мутаций в SLC26A3. При дефекте гена нарушается синтез белка, в результате чего снижается всасывающая функция кишечного эпителия. Врожденная хлоридная диарея передается по ауто-сомно-рецессивному типу. Для развития заболевания ребенок должен получить по одному мутантному гену от каждого из родителей [1–4].

Заболевание встречается крайне редко, на сегодняшний день в медицинской литературе есть сведения

о нескольких сотнях случаев. Чаще всего ВХД диагностируется у детей в странах Персидского залива (1:5000), Финляндии (1:30 000), Польше (1:200 000) [5].

При правильной работе желудочно-кишечного тракта обратное всасывание ионов хлора происходит пассивно в 12-перстной и тощей кишках, активно — в дистальных отделах тонкой и толстой кишках. Этот механизм сохраняет электролитное равновесие между ионами натрия и хлора, поддерживает водный баланс в организме. При врожденной хлоридной диарее нарушается функция белка-переносчика ионов хлора, поэтому активная абсорбция электролита не происходит, в результате чего он в большом количестве экскретируется с калом [1, 2].

Повышенные потери хлорида с калом вызывают закисление кишечного содержимого, гипохлоремия, метаболический алкалоз. Избыток хлора в каловых массах подавляет обратное всасывание

натрия из кишечника, в результате чего в просвет кишки активно поступает вода. Так развивается осмотическая диарея. Усугубление электролитного дисбаланса в крови активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, провоцирует вторичный гиперальдостеронизм [1, 2, 6, 7].

Клиническая картина врожденной хлоридной диареи складывается из пренатальных и постнатальных симптомов. В периоде беременности при плановом ультразвуковом скрининге определяется многоводие, визуализируются расширенные и заполненные жидкостью петли кишечника у плода. Большинство детей с хлоридной диареей рождаются досрочно — раньше 37-й недели гестации. Во время родов повышается риск интранатальной асфиксии и других осложнений. Преждевременные роды и отсутствие мекония дают возможность предположить наличие данного заболевания у новорожденного [1, 2, 6, 7].

Основной постнатальный признак ВХД — частый жидкий стул с первых дней жизни. Наблюдается увеличение размеров живота, ослабление перистальтики. Диарея носит профузный характер и приводит к тяжелой дегидратации. Кал содержит большое количество жидкости, имеет светло-желтый цвет и внешне похож на мочу. Количество дефекаций достигает 15–20 раз в день. Новорожденные имеют слабый сосательный рефлекс, отказываются от груди или бутылочки. Они медленно набирают массу тела, в тяжелых случаях вес остается на одном уровне или даже уменьшается. Прогрессирующая дегидратация в сочетании с гипокалиемией и гипонатриемией может стать причиной летального исхода в первые недели жизни новорожденного [1, 2, 6, 7].

По мере роста ребенка становится заметным отставание в физическом развитии. Во взрослом возрасте могут возникать внекишечные проявления ВХД, которые могут возникать несмотря на успешную коррекцию электролитного дисбаланса. Самым распространенным осложнением является хроническая болезнь почек, также

встречаются паховые грыжи, мужское бесплодие, воспалительные заболевания кишечника.

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, 7].

Заболевание дифференцируют с врожденной натриевой диареей, синдромом Барттера, сольтеряющей формой адреногенитального синдрома. Необходимо исключить болезнь Гиршпрунга и другие причины кишечной непроходимости, имеющие сходные симптомы в неонатальном периоде. При отсутствии грубых электролитных нарушений дифференциальную диагностику проводят с кишечными инфекциями [1, 7].

В арсенале врачей отсутствуют препараты, которые нормализуют нарушенный процесс абсорбции хлора в кишечнике. Основу лечения составляет пожизненная заместительная терапия электролитами. Пациентам назначают растворы хлоридов натрия и калия, дозировка которых определяется по результатам биохимического скрининга крови и мочи.

При успешном проведении солевой поддержки признаки врожденной хлоридной диареи уменьшаются стул возникает не более 2–5 раз в сутки, отдаленный прогноз относительно благоприятный [1, 7].

Цель работы: оптимизировать диагностику врожденной хлоридной диареи путем внедрения генетического скрининга у детей с синдромом мальабсорбции на примере клинического случая.

Клинический случай

Пациент М., 12 мес., поступил в педиатрическое отделение НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева с жалобами на частый водянистый стул до 10 раз в сутки, дефицит массы тела. Из анамнеза известно, что при проведении УЗИ-скрининга во время беременности определялось многоводие, расширение петель кишечника плода. Ребенок родился на сроке 33 недели. Вес при рождении 2200 г., длина тела 42 см. Оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. После рождения отмечалось отсутствие отхождения мекония, частый водянистый стул, вздутие живота. Ребенок переведен в отделение патологии новорожденных, где в ходе обследования была исключена врожденная кишечная непроходимость. На 7-е сутки жизни проведен неонатальный скрининг, по результатам которого генетические заболевания не выявлены. В возрасте 6 месяцев госпитализирован в педиатрическое отделение по месту жительства, с жалобами

на обильный, водянистый стул до 10–12 раз в сутки, выраженное беспокойство, плохую прибавку массы тела. В стационаре был выставлен диагноз: **лактазная недостаточность, дистрофия по типу гипотрофии 2 ст.** Проведено лечение: безлактозная адаптированная смесь, панкреатин, глюкозо-солевые растворы. На фоне данного лечения ребенок стал более активным, прибавил в весе 250 г. и был выписан из стационара под наблюдение участкового педиатра. В возрасте 8 месяцев отмечалось ухудшение состояния. Ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение по месту жительства с жалобами на частый водянистый стул до 10 раз в сутки, отказ от еды, снижение массы тела. В ходе обследования был выставлен диагноз: **хроническое расстройство питания; дефицит массы тела 2 ст.; острая кишечная инфекция неясной этиологии, тяжелое течение; токсикоз с эксикозом 2 ст.; анемия средней степени.** Проведено

лечение: антибактериальная терапия, глюкозо-солевые растворы, инфузионная терапия, смектит диоктадрический. На фоне лечения состояние стабилизировалось, пациент с улучшением выписан из стационара.

При поступлении в педиатрическое отделение НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева состояние ребенка средней тяжести; сознание ясное; физическое развитие ниже среднего, гармоничное (вес 9 кг (10 перцентиль), рост 82 см (10–25 перцентиль)); живот незначительно увеличен, при пальпации отмечается урчание по ходу кишечника. По результатам лабораторной диагностики выявлена гипокалиемия (3,4 ммоль/л), гипохлоремия (90 ммоль/л), гипонатриемия (130 ммоль/л), снижение уровня калия, натрия, хлора в моче. По результатам исследования показателей основного обмена обращали на себя внимание признаки метаболического алкалоза: повышение рН до 7,49, повышение уровня ВЕ до 6,3 ммоль/л. По данным копрологии — кал неоформленный, амилорея.

Заключение

Врожденная хлоридная диарея является трудно диагностируемой патологией в силу ее редкой распространенности. Данный клинический случай демонстрирует несвоевременную постановку диагноза, несмотря на наличие характерных признаков

На основании данных **анамнеза жизни** (полигидрамнион, расширение петель кишечника плода по результатам УЗИ в антенатальный период, роды на сроке 33 недели беременности, отсутствие мекония), **жалоб** на водянистый многократный стул, данных **лабораторной диагностики** (гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, снижение экскреции электролитов в анализе мочи, метаболический алкалоз), заподозрен диагноз: врожденная секреторная диарея. Ребенок был направлен на генетическое исследование. По **результатам генетического исследования** выявлена компаунд-гетерозиготная мутация в гене SLC26A3: с.951_953delGGT, с.1136>T. Таким образом, был установлен окончательный диагноз: **врожденная хлоридная диарея**. После постановки диагноза ребенок начал получать лечение — оральная регидратация глюкозо-солевыми растворами, отмечалась положительная динамика в виде уменьшения частоты стула, улучшения показателей физического развития и лабораторных показателей.

заболевания еще на этапе внутриутробного развития плода. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение определяют благоприятный прогноз заболевания и гарантируют сохранение качества жизни пациента.

Литература | References

1. 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.
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.
2. Wedenoja S., Pekansaari E., Höglund P., Mäkelä S., Holmberg C., Kere J. Update on SLC26A3 mutation in congenital chloride diarrhoea. *Hum Mutat*. 2011;32:715–22.
3. Sheffield V.C., Kraiem Z., Beck J.C., Nishimura D., Stone E.M., Salameh M. et al. Pendred syndrome maps to chromosome 7q21-34 and is caused by an intrinsic defect in thyroid iodine organification. *Nat Genet*. 1996;12(4):424–6.
4. Mey K., Bille M., Rye Rasmussen S.H., Tranebjærg L., Cayé-Thomasen P. The natural history of hearing loss in Pendred syndrome and non-Syndromic enlarged vestibular aqueduct. *Otol Neurotol*. 2019;40:178–85. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002140>.
5. Höglund P., Auranen S.J.M., Popinska K., Nazer H., Rajaram U. et al. Genetic background of congenital chloride diarrhea in high-incidence populations: Finland, Poland and Saudi Arabia and Kuwait. *Am J Hum Genet*. 1998;63(3):760–8.
6. Kirkinen P., Jouppila P. Prenatal ultrasonic findings in congenital chloride diarrhoea. *Prenat Diagn*. 1984;4:457–61.
7. Wedenoja S., Höglund P., Holmberg C. Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:477–85.