

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-114-120>

Особенности течения тафтинговой энтеропатии в детском возрасте

Янковская О.С., Чуков С.С., Трапезникова А.Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

Для цитирования: Янковская О.С., Чуков С.С., Трапезникова А.Ю. Особенности течения тафтинговой энтеропатии в детском возрасте. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 114–120 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-114-120

✉ Для переписки:

Трапезникова

Анна Юрьевна

ay.trapeznikova

@yandex.ru

Янковская Ольга Станиславовна, ординатор; кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми
Чуков Серафим Серафимович, ординатор; кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми
Трапезникова Анна Юрьевна, к.м.н., доцент; кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

Резюме

Тафтинговая энтеропатия – редкое генетическое заболевание, которое проявляется с первых дней жизни тяжёлой интактной диареей, приводящей к тяжёлой белково-энергетической недостаточности, ацидозу и эксикозу. У большинства пациентов приводит к полной или частичной зависимости от парентерального питания. Заболевание вызвано мутациями в генах *ErCAM* и *SPINT2*, и имеет две основные формы: типичную, проявляющуюся рефрактерной диареей, и синдромальную, которая включает такие пороки развития, как анальная и хоанальная атрезии, а также офтальмологические патологии. Диагностика основывается на сочетании клинической картины и гистологических изменений: атрофии ворсинок, дезорганизации энтероцитов с их пучковым скоплением. Генетическое тестирование, направленное на выявление мутаций в генах *ErCAM* и *SPINT2*, играет ключевую роль в подтверждении диагноза. Основным методом лечения остаётся трансплантация тонкой кишки, однако высокая летальность, сложность диагностики и отсутствие патогенетической терапии подчёркивают неблагоприятный прогноз заболевания.

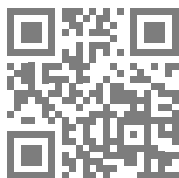
Актуальность темы обусловлена сложностью диагностики, редкостью заболевания, низкой осведомленностью медицинского персонала о данном состоянии, высокой летальностью и отсутствием патогенетического лечения, что приводит к плохому прогнозу, низкому качеству жизни пациентов, определяет важность лучшего понимания патогенеза заболевания и поиска новых методов терапии.

В данной статье рассмотрены современные данные о патогенезе, клинических проявлениях, диагностических подходах, гистологических и генетических аспектах, а также перспективах терапии и прогнозах заболевания. Обсуждение ключевых вопросов, связанных с тафтинговой энтеропатией, направлено на улучшение качества диагностики и лечения, что подчёркивает необходимость дальнейших исследований для разработки новых методов терапии.

Ключевые слова: тафтинговая энтеропатия, интерстициальная эпителиальная дисплазия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: DFNGDR



Features of the course of tufted enteropathy in childhood

O.S. Yankovskaya, S.S. Chukov, A.Yu. Trapeznikova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaysa, St. Petersburg, 194100, Russia)

For citation: Yankovskaya O.S., Chukov S.S., Trapeznikova A.Yu. Features of the course of tufted enteropathy in childhood. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 114–120. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-114-120

✉ Corresponding author:

Anna Yu.

Trapeznikova

ay.trapeznikova

@yandex.ru

Olga S. Yankovskaya, resident of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care; ORCID: 0009–0002–2480–4727

Serafim S. Chukov, resident of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care; ORCID: 0009–0002–6257–8599

Anna Yu. Trapeznikova, MD, PhD; Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare; ORCID: 0000–0003–4461–4322

Summary

Tufting enteropathy (Intestinal Epithelial Dysplasia, IED) is a rare genetic disease that manifests from the first days of life with severe intractable diarrhea, leading to profound protein-energy malnutrition, acidosis, and dehydration. In most cases, it results in partial or complete dependence on parenteral nutrition. The disease is caused by mutations in the EpCAM and SPINT2 genes and presents in two main forms: the typical form, characterized by refractory diarrhea, and the syndromic form, which includes congenital malformations such as anal and choanal atresias, as well as ophthalmological abnormalities. Diagnosis is based on a combination of clinical presentation and histological findings, including villous atrophy and disorganization of enterocytes with focal tufting. Genetic testing to detect mutations in the EpCAM and SPINT2 genes plays a crucial role in confirming the diagnosis. The primary treatment option remains small bowel transplantation. However, the high mortality rate, diagnostic challenges, and the absence of pathogenetic therapy underscore the unfavorable prognosis of the disease. The relevance of this topic is determined by the complexity of diagnosis, the rarity of the disease, limited awareness among healthcare professionals, high mortality, and the lack of pathogenetic treatment. These factors contribute to poor prognosis and reduced quality of life for patients, emphasizing the need for a deeper understanding of the disease's pathogenesis and the development of new therapeutic approaches.

This article reviews current knowledge on the pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic methods, histological and genetic aspects, as well as treatment prospects and disease outcomes. The discussion of key issues related to tufting enteropathy aims to improve diagnostic accuracy and therapeutic outcomes, highlighting the need for further research to develop innovative treatments.

Keywords: tufting enteropathy, intestinal epithelial dysplasia

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

Введение

Тафтинговая энтеропатия (Intestinal Epithelial Dysplasia, IED, син. – интерстициальная эпителиальная дисплазия (ИЭД), пучковая дисплазия) – редкое генетическое заболевание с ранним началом, характеризующееся тяжелой интактной диареей, усиливающейся при энтеральном питании, что приводит к частичной или полной зависимости от парентерального питания, частому развитию ацидоза, эксикоза, белково-энергетической недостаточности и имеет высокий уровень летальности. Заболевание обусловлено нарушением адгезии кишечного эпителия, вызванным мутациями в генах EpCAM и SPINT2.

Характерные для тафтинговой энтеропатии особенности гистологического строения слизистой оболочки тонкой кишки – наличие отдельно расположенных эпителиальных «пучков» («тафты» от англ. tufts) (каплевидные группы плотно упакованных энтероцитов с апикальным округлением плазматической мембраны), занимающих 80–90%

поверхности эпителия, атрофия ворсинок, гиперплазия крипт [1].

Мутации в гене, кодирующем молекулу адгезии эпителиальных клеток человека (EpCAM), были выявлены при типичной форме ИЭД, которая обычно проявляется изолированной рефрактерной диареей, синдромная форма ИЭД может сопровождаться атрезией хоан, атрезией ануса, а также заболеваниями со стороны глаз, связанными с мутациями в гене, кодирующем сериновую пептидазу – ингибитор Кунитца типа 2 (SPINT2) [2].

Из-за обильной диареи, имеющей как осмотический, так и секреторный компонент, пациенты страдают от кишечной недостаточности, требующей парентерального питания, а в некоторых случаях – трансплантации кишечника, что часто осложняется заболеваниями печени, инфекциями, отторжением трансплантата и сосудистыми осложнениями [1]. Единственным эффективным методом лечения ИЭД считается трансплантация тонкой кишки [3].

Эпидемиология

Три случая тяжелой неонатальной диареи с аномальным строением эпителия были впервые описаны Рейфеноми др., в 1994, под названием «пучковая энтеропатия» [4], хотя исторически сходный фенотип заболевания был зарегистрирован в 1978 году, где он был назван семейной энтеропатией [1].

Тафтинговая энтеропатия встречается крайне редко: зарегистрировано менее 200 случаев по всему миру и большинство случаев клинически неоднородны и имеют различную тяжесть заболевания. Распространенность выше в регионах с высокой степенью кровного родства и у пациентов

арабского происхождения (Ближний Восток, Турция и Северная Африка) [4]. Частота возникновения ИЭД оценивается в 1 на 50 000–1 на 100 000 живорождений в Западной Европе [2].

В 2008 году в результате генетического исследования с использованием однонуклеотидных полиморфизмов в семье с двумя детьми с диагнозом ИЭД была выявлена гомозиготная (или сложная гетерозиготная) мутация в гене EpCAM (расположен на хромосоме 2p21, ген также известный как CD326, GA773–2, TACSTD1, KSA и TROP-1) [2], которая является причиной тафтинг-энтеропатии,

а так же доказан аутосомно-рецессивный тип наследования [1].

ErCAM является трансмембранным поверхностным гликопротеиновым антигеном I типа, который экспрессируется на базолатеральной мембране множественных эпителиальных и плазматических клеток [2].

В нормальных тканях человеческий ErCAM экспрессируется на поверхности простого, псевдостратифицированного и переходного эпителия в различных тканях желудочно-кишечного тракта, репродуктивной системы и дыхательных путей, данный ген обеспечивает гомотипические взаимодействия между интраэпителиальными лимфоцитами и эпителиальными клетками кишечника во время образования врожденной иммунной системы [5]. Исследования показали, что ErCAM локализуется с E-кадгерином, напрямую ассоциируется

с белком плотного соединения клаудином-7 и облегчает формирование кишечного барьера путем привлечения клаудинов к межклеточным соединениям [2]. Самые распространенные типы мутаций в гене ErCAM: сдвиги рамки считывания, делеции, миссенс-мутации, которые вызывают симптомы различной тяжести, среди них мутации с.491+1G>A, с.492-2A>G, с.556-14A>G, с.498insC и с.499dupC встречались чаще всего [6].

Примерно у 1/5 части зарегистрированных пациентов с ИЭД наблюдается «синдромная форма», связанная с мутацией в гене, кодирующем ингибитор сериновой пептидазы Кунитца типа 2 (SPINT2) (расположен на 19 хромосоме). У некоторых пациентов с ИЭД с изолированной диареей, не были обнаружены ни мутации ErCAM, ни мутации SPINT2, подтверждая гипотезу о неизвестных мутациях генов, что влечет за собой дальнейшие исследования [2].

Гистологическое представление

Гистологические отклонения при ИЭД включают атрофию ворсинок разной степени, дезорганизацию поверхностных энтероцитов (их очаговые скопления, напоминающие пучки) и аномалии базальной мембраны [4]. Атрофия ворсинок присутствует у всех пациентов, но различается по степени тяжести [2].

Специфическим морфологическим признаком измененного эпителия тонкой кишки называют очаговые скопления энтероцитов («пучков» или «тафт»), не подвергшихся апоптозу, но и не связанных с базальной мембраной [3]. Дезорганизация поверхностных энтероцитов с очаговыми скоплениями, образуют очаговые эпителиальные «пучки» [7, 8]. Они расположены по направлению к кончику ворсинки и могут поражать до 70% ворсинок. Более того, прилегающий эпителий около пучков обычно свободен от видимых аномалий [2, 4, 7]. К особенностям этих энтероцитов, по данным электронной микроскопии, относят повышенное количество измененных десмосом [3].

Фокальное скопление энтероцитов также может наблюдаться в эпителии крипт, которые часто имеют аномальный вид: они расширены, с признаками псевдокиста и аномальной регенераций с разветвлением [9]. Пучки не ограничиваются тонким кишечником и могут затрагивать слизистую оболочку толстой кишки [4]. Иногда такие характерные пучки отсутствуют в биопсии при ранних стадиях ИЭД с типичными клиническими симптомами, в то время как отсутствие ErCAM в эпителии может быть подтверждено дальнейшим иммуногистохимическим окрашиванием на МОС-31 [2, 10].

Также есть данные о нескольких связанных специфических особенностях, например, аномальное отложение ламинина и гепарансульфатпротеогликана (HSPG) в базальной мембране, повышенную экспрессию десмоглеина и ультраструктурные изменения в десмосомах, а также аномальное распределение молекул адгезии интегрин $\alpha 2 \beta 1$ (участвует во взаимодействии эпителиальных клеток с различными компонентами базальной мембраны, такими как ламинин и коллаген) [4].

Клинические проявления

ИЭД является клинически разнородным состоянием. Семейный анамнез пациентов обычно не выявляет аналогичных случаев заболевания среди родителей или предков [8], однако родные или двоюродные братья и сестры могут страдать данным заболеванием [2, 4], у большинства пациентов есть кровные родственники, умершие в течение первых месяцев жизни от тяжелой диареи неизвестного происхождения [4]. Беременность и роды обычно протекают без осложнений. Многоводие, характерное для врожденной натриевой диареи, как правило, не наблюдается [2].

У новорожденных в первые дни после рождения развивается стойкая водянистая диарея, которая сохраняется даже при энтеральном покое и использовании парентерального питания [4]. В большинстве случаев она имеет секреторный характер, хотя

отдельные исследования указывают на осмотический характер диареи. Считается, что в некоторых случаях энтеральное голодание может уменьшить выраженность диареи [1]. Объем стула может достигать 100–200 мл/кг массы тела в день [4]. Неукротимая диарея сохраняется независимо от типа вскармливания (грудное или искусственное). В большинстве случаев это приводит к тяжелой белково-энергетической недостаточности, требующей перехода на полное парентеральное питание (ПП) для обеспечения жизненных потребностей. У пациентов с более легкими формами заболевания может потребоваться частичное ПП, проводимое 3–6 раз в неделю [2]. Попытки коррекции состояния с помощью специализированных энтеральных смесей, таких как аминокислотные формулы или смеси на основе белкового гидролизата, как

правило, не позволяют купировать диарею и снизить темпы потери массы тела [2, 4]. Помимо диареи, у некоторых пациентов могут развиваться такие симптомы как рвота и абдоминальная дистензия [1]. Также у младенцев могут встречаться врождённые аномалии, включая хоанальную, ректальную или эзофагеальную атрезию [4].

Внекишечные проявления включают офтальмологические нарушения (например, поверхностный пунктурный кератит, катаракта и эрозии роговицы), также описаны случаи скелетной дисплазии, холестатического поражения печени, хронического артрита, костных и дерматологических аномалий [1].

Пациенты с мутациями в гене EPCAM чаще страдают от артрита и других внекишечных проявлений, мутации в гене SPINT2 ассоциированы с офтальмологическими нарушениями и врождёнными атрезиями [1].

Упомянулось о нескольких случаях, связанных с фенотипическими аномалиями, например, синдромом Дубовица или синдромом мальформации, сообщается, что у некоторых детей, страдающих этим заболеванием, наблюдаются дисморфические черты лица [4]. Эти данные подчеркивают разнообразие клинических проявлений врождённой эпителиальной дисплазии и обуславливают сложность её лечения.

Диагностика

ИЭД должна быть заподозрена при раннем начале и затяжном течении некупируемого диарейного синдрома без ассоциации с инфекционным или воспалительным процессом и при прогрессирующей потере массы тела [3].

Детям с подозрением на тафтинговую энтеропатию проводят эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию с множественными биопсиями слизистой оболочки тонкой кишки [2] с электронно-микроскопическим исследованием биоптатов и проведением генетического анализа (особенно при низкой информативности гистологической картины) [3].

Гистологические особенности: атрофия ворсинок, аномалии базальной мембраны, дезорганизация энтероцитов с их очаговым скоплением на вершинах ворсинок, формирующих каплевидные структуры [2]. Степень выраженности атрофии варьируется у разных пациентов. Несмотря на то, что воспалительная клеточная инфильтрация обычно

Неспецифический точечный кератит был зарегистрирован более чем у 60% пациентов [4]. Кератит также является эпителиальным заболеванием, и поэтому его исследования могут помочь выявить молекулярные механизмы кишечного эпителиального заболевания [4].

Среди тяжелых осложнений лидирующие позиции занимают остеопороз и холестаз. Холестаз приводит как к острому цитолизу с развитием печеночно-клеточной недостаточности, так и к вторичному билиарному циррозу с нарушением синтетической, секреторной, метаболической, детоксикационной и депонирующей функций печени, что приводит к формированию вторичных иммунодефицитных состояний, нарушению реологических свойств крови с развитием кровотечений и тромбозов, метаболических нарушений, портальной гипертензии [5]. Частыми непосредственными причинами смерти становятся сепсис и ДВС-синдром [5].

Манифест болезни может быть и более поздним (от возраста 2–3 недель до 5–7 недель и более). Продолжительность жизни пациентов, по данным разных авторов, также существенно различается: от смертельных исходов в первые дни жизни до 4-летнего возраста (на фоне частичного парентерального питания) и более [3]. Сообщается о случае беременности и родов у больной ИЭД [11].

отсутствует, иногда выявляются воспалительные инфильтраты [1].

Основной причиной тафтинговой энтеропатии считаются мутации в гене EPCAM, кодирующем молекулу адгезии эпителиальных клеток. Они выявляются у 74% пациентов. У оставшихся 26% заболевание связано с мутациями в гене SPINT2, что характерно для синдромальной формы [1].

Скрининг новорождённых, анализы крови (функция печени, почек, поджелудочной железы), методы визуализации и иммунологические исследования часто не выявляют специфических изменений, в некоторых случаях может быть повышен уровень витамина К [10]. Анализы кала указывают на повышение осмоляльности, осмотический зазор и повышение количественного уровня жира, что подтверждает мальабсорбцию [10]. При этом значительная потеря натрия с калом не отмечается, что отличает ИЭД от врождённой натриевой диареи [2, 10].

Дифференциальный диагноз

Для точной диагностики врождённой эпителиальной дисплазии (ИЭД) необходимо провести дифференциальную диагностику с другими формами врождённой диареи (ВД), такими как болезнь включения микроворсинок (MVID), врождённая хлоридная диарея (CLD), врождённая натриевая диарея (CSD), дисгенезия энтероэндокринных клеток, абетапопротеинемия и другие состояния [6].

Врождённые диареи можно разделить на четыре категории на основе:

- нарушения процессов абсорбции и транспорта питательных веществ и электролитов;
- нарушения дифференцировки и поляризации энтероцитов;
- нарушения дифференцировки и функции энтероэндокринных клеток;

- иммунологические нарушения и энтеропатии с воспалительным компонентом [12].

Болезнь включения микроворсинок (MVID) и ИЭД имеют схожее начало и морфологию, включая атрофию ворсинок и нарушение поляризации энтероцитов. Однако MVID характеризуется наличием апикальных включений в энтероцитах, тогда как при ИЭД наблюдаются апикальные «пучки» клеток. Эти различия подтверждаются на гистологическом уровне. Кроме того, генетический профиль заболеваний отличается: при MVID выявляются мутации в генах MYO5B, STX3 и STXBP2; ИЭД связана с мутациями в гене ERCA [6].

Особенности диагностики других форм ВД:

1. Врождённая хлоридная диарея (CLD) и врождённая натриевая диарея (CSD):
 - Характеризуются нарушением транспорта ионов.
 - Отличаются отсутствием многоводия (гидрамниона) в анамнезе, а также изменениями электролитного состава крови и кала [4]
2. Мальабсорбция глюкозы-галактозы (GGM):
 - Аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся тяжёлой диареей у новорождённых.

- Диарея прекращается в течение часа после исключения из рациона лактозы, глюкозы и галактозы, но возобновляется при их повторном введении [4].

ИЭД следует заподозрить у новорождённых с трудноустраняемой диареей, сохраняющейся даже при энтеральном голодании. Ранняя диарея может также указывать на микроворсинковую атрофию (MVA), которая характеризуется персистирующей водянистой диареей, угрожающей жизни, и аномалиями морфологии энтероцитов [13].

MVID проявляется либо в первые дни жизни (ранняя форма), либо в первые два месяца жизни (поздняя форма). Заболевание передаётся по аутосомно-рецессивному типу наследования. При световой микроскопии выявляются PAS-положительные гранулы на апикальном полюсе энтероцитов и атрофия микроворсинок [4].

Дифференциальная диагностика врождённых диарейных синдромов требует комплексного подхода, включающего гистологическое исследование, генетическое тестирование и оценку клинической картины. Генетические мутации играют ключевую роль в развитии ИЭД и других видов врождённой диареи, что подчёркивает важность молекулярной диагностики [14].

Лечение

Эффективное лечение пациентов с кишечной недостаточностью требует своевременного выявления этого состояния, оценки риска необратимости процесса и выбора оптимальной тактики ведения. В некоторых случаях ИЭД является показанием к трансплантации тонкой кишки, своевременность которой имеет решающее значение [4].

Хотя трансплантация тонкой кишки на сегодняшний день является единственным общепринятым методом лечения ИЭД, ее не стоит рассматривать в качестве первой линии терапии, в связи с множеством вариантов течения заболевания, так, у некоторых пациентов со временем наблюдается значительное улучшение состояния без оперативного вмешательства [1]. Критерии трансплантации тонкой кишки впервые были опубликованы в позиционном документе Американского общества трансплантологии [4].

Недавно была опубликована обновленная версия рекомендаций, где были обозначены новые показания, включая угрожающие жизни состояния, требующие длительного парентерального питания, например повторные госпитализации в отделение интенсивной терапии из-за кардиореспираторной недостаточности, сепсиса или из-за других осложнений кишечной недостаточности [2, 13]. Тем не менее, прогноз трёхлетней выживаемости после трансплантации кишечника остаётся неблагоприятным и составляет лишь около 30% [15]. Часть пациентов нуждается в полном парентеральном питании, остальным требуется лишь незначительная парентеральная поддержка.

Не существует единого мнения относительно оптимального режима питания, который приводил

бы к улучшению энтерального питания, особенно с учётом того, что энтеральная переносимость и уровень абсорбции варьируют у разных пациентов [16]. Более того, согласно национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации ИЭД отнесена к состояниям с абсолютным противопоказанием к грудному вскармливанию [3].

Клинический опыт в исследовании Y. Avitzur и др. показывает, что использование домашнеприготовленных смесей на основе сложных углеводов (например, риса и овощей), смешанных с другими продуктами в зависимости от потребностей пациента, в дополнение к коммерческим смесям, способствует улучшению переносимости энтерального питания. Использование риса в качестве основного ингредиента со временем привело к улучшению переносимости энтерального питания, вероятно, из-за его связывающего эффекта, который увеличивает объём стула и замедляет транзит пищи [16].

Энтеральный доступ (гастростома) позволяет постепенно увеличивать количество питательных веществ. Пациенты на длительном парентеральном питании сталкиваются с дефицитом ряда микроэлементов. Им требуется дополнительное введение кальция и витамина D для профилактики остеопении, регулярный контроль уровня железа и цинка, коррекция кислотно-щелочного баланса при обильной диарее. Пациенты с необратимой кишечной недостаточностью, сопровождающейся терминальной стадией заболевания печени (цирроз печени), являются кандидатами на комбинированную трансплантацию печени и тонкой кишки [4].

В настоящее время стратегии лечения ИЭД носят поддерживающий характер и направлены в первую очередь на обеспечение питания, а не на устранение дефектов слизистой оболочки кишечника [1]. На сегодняшний день прямых терапевтических средств, специально предназначенных для лечения ИЭД или облегчения его симптомов, не существует.

Агонист GLP-2, тедуглутид, уже применяется для лечения других форм синдрома короткой кишки [17]. Исследования на взрослых продемонстрировали, что тедуглутид способствует улучшению состояний, связанных с кишечной мальабсорбцией, укороченными ворсинками и зависимостью от парентерального питания – симптомов, характерных

и для ИЭД [18, 19]. Тедуглутид продемонстрировал положительный эффект в виде снижения потребности в парентеральном питании в небольшой когорте детей с синдромом короткой кишки. Это открывает перспективы для его изучения в терапии ИЭД [1].

Несмотря на существование исследований, проведенных на определенной линии мышей, они пока не использовались для тестирования лекарственных препаратов [1]. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований и разработки новых терапевтических подходов, направленных на устранение или смягчение клинических проявлений заболевания.

Заключение

ИЭД является показанием к трансплантации кишечника, при этом время направления на нее имеет решающее значение до наступления тяжелых осложнений. Доказано, что тафтинг-энтеропатия является тяжелым аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся мутациями в гене *EPCAM*. Все выявленные мутации приводят к отсутствию *EPCAM* на поверхности клеток, что нарушает нормальное развитие кишечного эпителия [20].

Множество зарегистрированных мутаций, вызывающих ИЭД, и небольшое число пациентов с одинаковыми мутациями серьезно ограничивают возможности более глубокого понимания биологии заболевания. Различные мутации *EPCAM* могут оказывать различное влияние на исход заболевания, поэтому необходимо проводить

больше исследований по корреляции генотипа и фенотипа [1].

Быстро развивающиеся методы молекулярного анализа улучшили диагностические методы ИЭД и сократили инвазивные и дорогостоящие процедуры. Существующие исследования подтвердили, что мутации в *EPCAM* и *SPINT2* являются двумя основными причинами ИЭД, в то время как небольшое количество пациентов с ИЭД не имели мутаций ни *EPCAM*, ни *SPINT2*, что предполагает, что мутации других генов могут вызывать ИЭД, что требует дальнейших исследований [2].

Учитывая генетическую природу заболевания, крайне важно осуществлять генетическое консультирование и пренатальную диагностику среди пар, находящихся в кровном родстве и относящихся к группе риска [21].

Литература | References

1. Das B., Sivagnanam M. Congenital Tufting Enteropathy: Biology, Pathogenesis and Mechanisms. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;10(12):19. doi: 10.3390/jcm10010019.
2. Cai C., Chen Y., Chen X., Ji F. Tufting Enteropathy: A Review of Clinical and Histological Presentation, Etiology, Management, and Outcome. *Gastroenterology Research and Practice*. 2020;2020:1–10. doi: 10.1155/2020/5608069.
3. Taranushenko T.E., Vasilyeva E.M., Antsiferova E.V., Karpova L.N., Shamova Y.S. Intestinal epithelial dysplasia. *Pacific Medical Journal*. 2020;1:91–94. doi: 10.34215/1609–1175–2020–1–91–94.
Таранушенко Т.Е., Васильева Е.М., Анциферова Е.В., Карпова Л.Н., Шамова Ю.С. Интестинальная эпителиальная дисплазия. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020;1:91–94. doi: 10.34215/1609–1175–2020–1–91–94.
4. Goulet O., Salomon J., Ruemmele F., de Serres N.P.-M., Brousse N. Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2:20. doi: 10.1186/1750–1172–2–20.
5. Kovaleva A.A., Leonova I.A., Sukhotskaya A.A. et al. The difficult path to diagnosis. A case of tufting enteropathy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;1:99–104. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-221–1–99–104.
Ковалева А.А., Леонова И.А., Сухоцкая А.А., Смо-
родин А.П., Баиров В.Г., Аничков Н.М., Калини-
- на Е.Ю., Давыдова З.В., Федотова Е.П. Трудный путь к диагнозу. Случай тафтинговой энтеропатии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;1:99–104. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-221–1–99–104.
6. Zhou Y.-Q., Wu G.-S., Kong Y.-M., Zhang X.-Y., Wang C.-L. New mutation in *EPCAM* for congenital tufting enteropathy: A case report. *World Journal of Clinical Cases*. 2020;8(20):4975–4980. doi: 10.12998/wjcc.v8.i20.4975.
7. Reifen R.M., Cutz E., Griffiths A., Ngan B.Y., Sherman P.M. Tufting Enteropathy: A Newly Recognized Clinicopathological Entity Associated with Refractory Diarrhea in Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1994;18(4):379–385.
8. El-Matary W., Dalzell A.M., Kokai G., Davidson J.E. Tufting enteropathy and skeletal dysplasia: is there a link? *European Journal of Pediatrics*. 2006;166(8):265–268. doi: 10.1007/s00431–006–0231-z.
9. Goulet O., Kedinger M., Brousse N., Cuenod B., Colomb V., Patey N., de Potter S., Mougenot J.-F., Canioni D., Cerf-Bensussan N., Ricour C. Intractable diarrhea of infancy with epithelial and basement membrane abnormalities. *The Journal of Pediatrics*. 1995;127(2):212–219. doi: 10.1016/s0022–3476(95)70297–0.
10. Bodian D.L., Vilboux T., Hourigan S.K., Jenevein C.L., Mani H., Kent K.C., Khromykh A., Solomon B.D.,

- Hauser N.S. Genomic analysis of an infant with intractable diarrhea and dilated cardiomyopathy. *Molecular Case Studies*. 2017;3(4): a002055. doi: 10.1101/mcs.a002055.
11. Cameron D.J.S., Barnes G.L. Successful Pregnancy Outcome in Tufting Enteropathy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2003;36(1):158. doi: 10.1097/00005176-200301000-00033.
 12. Berni Canani R., Terrin G., Cardillo G., Tomaiuolo R., Castaldo G. Congenital Diarrheal Disorders: Improved Understanding of Gene Defects Is Leading to Advances in Intestinal Physiology and Clinical Management. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010;50(4):360–366. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d135ef.
 13. Kaufman S.S., Avitzur Y., Beath S.V., Langnas A.N., Fishbein T.M., Spencer A.U., Tzakis A.G., Grant D. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2001;5(2):80–87. doi: 10.1034/j.1399-3046.2001.005002080.x.
 14. Ivanov D.O., Novikova V.P. Congenital sodium diarrhea. *Pediatr*. 2020; 11(4):35–42. (in Russ.) doi: 10.17816/PED11435–42.
Иванов Д.О., Новикова В.П. Врожденная натриевая диарея. *Педиатр*. 2020; 11(4). С. 35–42. doi: 10.17816/PED11435–42.
 15. Ayyıldız Civan H., Leitner C., Östreicher I. et al. Three Novel EPCAM Variants Causing Tufting Enteropathy in Three Families. *Children*. 2021;8(6):503. doi: 10.3390/children8060503.
 16. Avitzur Y., Jimenez L., Martincevic I. et al. Diet management in congenital diarrheas and enteropathies – general concepts and disease-specific approach, a narrative review. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2024;120(1):17–33. doi: 10.1016/j.ajcnut.2024.05.004.
 17. Mangalat N., Teckman J. Pediatric Intestinal Failure Review. *Children*. 2018;5(7):100. doi: 10.3390/children5070100.
 18. Jeppesen P.B. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut*. 2005;54(9):1224–1231. doi: 10.1136/gut.2004.061440.
 19. O’Keefe S.J.D., Jeppesen P.B., Gilroy R., Pertkiewicz M., Allard J.P., Messing B. Safety and Efficacy of Teduglutide After 52 Weeks of Treatment in Patients With Short Bowel Intestinal Failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(7):815–823.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.029.
 20. Schnell U., Kuipers J., Mueller J.L., Veenstra-Algra A., Sivagnanam M., Giepmans B.N.G. Absence of cell-surface EpCAM in congenital tufting enteropathy. *Human Molecular Genetics*. 2013;22(12):2566–2571. doi: 10.1093/hmg/ddt105.
 21. Das P., Malik R., Kaul S., Makharia G.K. Tufting enteropathy: a rare anatomical cause of small bowel diarrhoea in infants with mild or no villous abnormality. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023. doi: 10.22037/ghfbb.v16i1.2731.