

И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева

Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития России, Москва

Хронические диареи в практике педиатра: современные подходы к диагностике

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: (495) 496-52-38

Статья поступила: 24.10.2011 г., принята к печати: 15.11.2011 г.

162

Диареи — одна из наиболее распространенных причин обращения к педиатрам. Ежегодно, согласно данным ВОЗ, в мире регистрируется 1–1,2 миллиарда диарейных болезней, 5 000 000 из которых заканчивается летальным исходом [1]. В России ежегодно диареей заболевают до 500 000 детей [2]. В зависимости от причины и длительности диареи могут быть разделены на инфекционные и неинфекционные, острые и хронические. Проблема острых инфекционных диарей обычно хорошо известна педиатрам в связи с регулярным сезонным подъемом заболеваемости острыми кишечными инфекциями и отработанной тактикой диагностики и ведения данных пациентов. Активно обсуждается в настоящее время проблема антибиотик-ассоциированных диарей (ААД) в детском возрасте. Особое внимание уделяется *Clostridium difficile* — инфекции, с которой, по различным данным, связано до 10–25% всех ААД и до 90–100% случаев псевдомембранозного колита. С каждым годом улучшается диагностика хронических воспалительных болезней кишечника. Кроме того, хроническая диарея может быть проявлением редких генетических болезней, малоизвестных практикующим педиатрам. К сожалению, до настоящего времени в России нет единого протокола обследования пациентов с хронической неинфекционной диареей.

Первый образовательный семинар для педиатров был проведен при поддержке компании NUTRICIA. На него был приглашен профессор Майкл Ленц (Германия), один из ведущих экспертов Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), занимающихся вопросами патологии кишечника у детей. В его сообщении были рассмотрены биохимические и морфологические основы развития диареи на фоне редких, в том числе наследственно обусловленных, болезней желудочно-кишечного тракта, обсуждены сложные для диагностики клинические случаи, а также предложен современный алгоритм обследования ребенка при наличии у него хронической диареи.

Основные вопросы, обсуждаемые в рамках указанного семинара, представлены в интервью профессора Майкла Ленца и заведующей кафедрой педиатрии РМАПО, д.м.н., профессора, заслуженного врача России Ирины Николаевны Захаровой.

Ирина Николаевна, расскажите немного о Вашей кафедре

Проф. И. Н. Захарова: Кафедра педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования была основана в 1932 г. выдающимся детским врачом Г.Н. Сперанским. Георгий Нестерович

I.N. Zaharova, Y.A. Dmitrieva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Healthcare and Social Development of Russia, Moscow

Chronic diarrheas in pediatric practice: modern approach to diagnostics

был убежден, что высокая квалификация врача возможна лишь при непрерывном совершенствовании его теоретических знаний и практических навыков. Сотрудники кафедры вместе со Г. Н. Сперанским во время обходов, лекций и практических занятий не только щедро делились с врачами своим клиническим опытом, но и знакомили их с самыми передовыми методами диагностики, профилактики и лечения болезней детского возраста. Успешная работа коллектива кафедры позволили ей быстро приобрести значение Всесоюзного учебно-методического центра последипломного образования педиатров. Г. Н. Сперанский считал, что усовершенствование профессиональных навыков врачей должно иметь четкую практическую направленность и проходить на базе многопрофильной больницы, где врачу предоставляется возможность познакомиться как с наиболее типичными случаями, так и довольно редкими болезнями. Именно поэтому кафедра, работавшая в первые годы на базе Института педиатрии, в дальнейшем была переведена в детскую городскую больницу № 9 г. Москвы, которая в настоящее время носит имя Г. Н. Сперанского. С 1985 г. кафедра работает в Тушинской городской детской больнице — одной из крупнейших многопрофильных детских больниц Москвы. Сегодня кафедра продолжает оставаться ведущим центром последипломного образования педиатров, проводя регулярные курсы как общего усовершенствования по педиатрии, так и подготовку детских гастроэнтерологов, нефрологов, кардиологов. Внедряя новые технологии обучения врачей с использованием интерактивных семинаров и телемостов, мы стараемся сохранить традиции, заложенные Георгием Несторовичем, активно участвуем в лечебном процессе, консультируем больных, регулярно проводим общепольничные конференции с разбором интересных клинических случаев. После Георгия Несторовича Сперанского, руководившего кафедрой в течение 30 лет, ее возглавляли известные ученые и прекрасные педагоги: Р. Л. Гамбург, М. П. Матвеев, Г. И. Клайшевич, Н. А. Коровина. В разные годы сотрудниками кафедры являлись профессора А. С. Розенталь, С. Г. Звягинцева, О. Г. Соломатина; академики В. А. Таболин и Ю. Е. Вельтищев, известный детский нефролог профессор М. С. Игнатова. В течение 24 лет кафедрой заведовала известный педиатр, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач России Нина Алексеевна Коровина, продолжившая традиции, созданные академиком Г. Н. Сперанским. С 1985 г. кафедра работает в Тушинской городской детской больнице — одном из крупнейших многопрофильных стационаров г. Москвы, в котором базируются многие кафедры педиатрического факультета РМАПО. Приоритетными направлениями научно-исследовательской деятельности нашей кафедры являются проблемы детской гастроэнтерологии, нефрологии, нутрициологии, аллергологии, пульмонологии, кардиологии. На кафедре ежегодно обучается 10–15 клинических интернов, ординаторов и аспирантов, регулярно проводятся учебные циклы для практикующих врачей по педиатрии, гастроэнтерологии, нефрологии и кардиологии детского возраста, а также циклы усовершенствования для профессорско-преподавательского

состава учреждений дополнительного профессионального образования.

Ирина Николаевна, почему возникла идея проведения подобных семинаров с участием иностранных экспертов?

Проф. И. Н. Захарова: В октябре 2011 г. на кафедре педиатрии РМАПО Минздравсоцразвития начато проведение новых, «образовательных» семинаров, которые отличаются от многочисленных конференций, проводимых в последние годы. Эти семинары «узкотематические», посвящены только одной проблеме. На семинар приглашаются наши коллеги из разных стран — ведущие специалисты в той или иной области. После лекций и докладов педиатры могут задать любые вопросы по обсуждаемой проблеме. Кроме того, в работе семинара участвуют известные российские ученые, которые представляют интересные клинические случаи и результаты своих научных исследований. Еще одна важная особенность наших новых «образовательных» семинаров состоит в том, что они проходят в субботу, когда врач может посвятить день своему образованию, поскольку должен постоянно учиться.

Проф. И. Н. Захарова: Профессор Ленц, почему темой Вашего сообщения стали редкие болезни желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся диареей?

Проф. М. Ленц: На мой взгляд, именно эта группа болезней представляет особую проблему для практикующих педиатров и детских гастроэнтерологов в связи с тем, что врачи часто недостаточно осведомлены о данной патологии, учитывая ее малую распространенность в популяции. Между тем, именно редкая патология кишечника часто приводит к затяжному течению диареи, рефрактерной к алиментарной коррекции и стандартной терапии, клинические проявления которой часто отмечаются уже в первые дни после рождения ребенка. Часто попытки педиатра справиться с хронической диареей, не выяснив до конца ее причину, оказываются безуспешными. Это серьезно нарушает качество жизни пациентов, негативно влияет на нормальные процессы роста и развития, ведет за собой формирование дефицитных состояний и часто приводит к возникновению серьезных осложнений при отсутствии своевременного адекватного лечения. В Германии, как и в России, отсутствует стандартный протокол обследования подобных пациентов, однако длительный опыт наблюдения за детьми, госпитализированными в нашу клинику, позволили мне выработать определенный алгоритм, который может помочь правильно определить направление поиска и избежать лишних диагностических манипуляций.

И. Н. Захарова: Профессор Ленц, просим Вас поделиться опытом обследования и ведения пациентов с хронической диареей.

Проф. М. Ленц: Алгоритм обследования пациента должен, прежде всего, включать определение времени возникновения и механизма развития диареи. В зависи-

мости от срока начала манифестации диарея может быть врожденной, когда симптомы появляются с первых дней жизни ребенка, или приобретенной с отсроченными клиническими проявлениями. В отношении хронической врожденной диареи целесообразно, в первую очередь, определить, является ли она осмотической или секреторной. С этой целью самым простым диагностическим тестом является прекращение на короткий срок кормления ребенка. Если с прекращением кормления диарея исчезает, с большей вероятностью можно думать о ее секреторном характере. Основной группой болезней, проявляющихся развитием секреторной диареи, являются различные варианты нарушения абсорбции углеводов (мальабсорбция глюкозы-галактозы, мальабсорбция фруктозы, дефицит сахарозы-изомальтозы, лактазная недостаточность). Следующим этапом обследования пациента с подозрением на данную патологию является проведение водородного дыхательного теста с предполагаемым углеводом. В случае подтверждения диагноза, выявления непереносимого углевода, его необходимо исключить из питания ребенка, что будет способствовать прекращению диареи и улучшению состояния пациента (рис. 1).

Если с прекращением кормления диарея у ребенка сохраняется, необходимо исключить возможный секреторный ее характер. Среди врожденных секреторных диарей дифференциальный диагноз чаще приходится проводить между врожденной натриевой и врожденной хлоридной диареей. Обе болезни имеют характерный и сходный анамнез. Внутривутробно часто определяется полигидромнион, растянутые петли кишечника плода. Роды у матери, как правило, преждевременные. Отсутствие отхождения мекония и увеличенный в размерах живот у новорожденного требуют исключения врожденной аномалии разви-

тия кишечника, что приводит к госпитализации ребенка в хирургический стационар и, в ряде случаев, проведению необоснованных хирургических вмешательств. При этом консистенция стула у ребенка с рождения бывает настолько жидкой, что стул может напоминать мочу, быстро впитываясь в пеленки или подгузник и создавая иллюзию его полного отсутствия. В основе как натриевой, так и хлоридной диареи лежит аутосомно-рецессивный дефект ионных транспортеров в кишечнике ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ — при хлордиарее, Na^+/H^+ — при натриевой диарее). Важное значение для дифференциальной диагностики данных состояний имеет определение электролитов (K^+ , Na^+ и Cl^-) в кале. Если концентрация хлора в кале превышает суммарную концентрацию калия и натрия, то у ребенка более вероятно врожденная хлордиарея, если концентрация натрия превышает суммарное содержание в кале хлора и калия, то речь идет о врожденной натриевой диарее (рис. 2).

Проф. И. Н. Захарова: В нашем стационаре наблюдается девочка с генетически подтвержденной врожденной хлордиареей. Девочка родилась недоношенной на сроке 30–31 нед. Перинатальный анамнез был очень характерным для врожденной секреторной диареи (полигидромнион, подозрение на наличие порока развития кишечника плода во время беременности, подозрение на болезнь Гиршпрунга, низкую кишечную непроходимость после рождения в связи с отсутствием отхождения мекония). Диарея у ребенка отмечалась с рождения. На первичном обследовании, проведенном в ТДГБ в возрасте 6 мес, обратили внимание на выраженные электролитные нарушения у ребенка в виде гипохлоремического, гипокалиемического алкалоза, которые требовали проведения интенсивной инфузионной терапии в условиях отделения реанимации. Изначально дифференциальная диагностика проводилась с синдромом Бартера. Однако в возрасте 2 лет в связи со стойким сохранением диареи, гипокалиемического алкалоза, выявлением высокой концентрации хлоридов в кале проведено генетическое исследование, которое подтвердило врожденную хлордиарею. В настоящее время девочке 5 лет, она постоянно получает заместительную терапию растворами электролитов, курсы биопрепаратов, ферментов, соблюдает диету, однако диарея у нее сохраняется. Какие существуют современные подходы к ведению таких детей в Европе, и каков прогноз течения болезни?

Проф. М. Ленц: Основным способом терапии врожденной хлордиареи, который может обеспечить нормальное развитие ребенка и предотвратить развитие серьезных осложнений, является адекватная оральная регидратация растворами электролитов, содержащими ионы калия и натрия. Точно рассчитать суточную потребность ребенка в растворе бывает сложно, однако тестом, позволяющим судить об адекватности проводимой заместительной терапии, является определение ионов хлора в моче. Отсутствие хлора в моче свидетельствует о недостаточной компенсации электролитных нарушений и требует дополнительного введения растворов. Прогноз течения болезни при адекватной регидратации

Рис. 1. Основные варианты и особенности врожденной осмотической диареи (М. Ленц)

Врожденная осмотическая диарея
• Мальабсорбция глюкозы — галактозы • Дефицит сахарозы — изомальтозы • Гиполактазия взрослого типа • Врожденная лактазная недостаточность (очень редко) • Мальабсорбция фруктозы • У всех пациентов: диарея прекращается с прекращением кормления и при удалении из диеты причинных углеводов • Диагностика: H₂-дыхательный тест с предполагаемым углеводом

Рис. 2. Дифференциальная диагностика врожденной секреторной диареи (М. Ленц)

Врожденная секреторная диарея
Критические параметры: Na^+, K^+ и Cl^- в кале • $\text{Cl}^- > \text{Na}^+ + \text{K}^+$ = врожденная хлордиарея • $\text{Na}^+ > \text{Cl}^- + \text{K}^+$ = врожденная натриевая диарея

благоприятный, однако диарея у пациентов сохраняется, к сожалению, на протяжении всей жизни, часто нарушая процесс социальной адаптации. Поскольку всасывающая функция и ферментативная активность в кишечнике сохранена, ребенок может соблюдать обычную диету, соответствующую возрасту, и не нуждается в рутинном назначении ферментов. В литературе ранее описывались попытки применения при врожденной хлордиарее калийсберегающих диуретиков, индометацина, ингибиторов протонной помпы, однако подтверждения клинической эффективности при дальнейших наблюдениях они не получили.

Проф. И. Н. Захарова: Профессор Ленц, могут ли быть такие варианты врожденных диарей, которые не укладываются при первичном обследовании ни в группу секреторных, ни в группу осмотических?

Проф. М. Ленц: Безусловно, существует и третья группа диарей, представляющая наибольшую сложность для диагностики и имеющая самый неблагоприятный прогноз для пациента. В эту группу врожденных смешанных (осмотических/секреторных) диарей входят редкие, генетически опосредованные болезни, характеризующиеся наличием структурных дефектов слизистой оболочки на уровне энтероцитов, микроворсин. К таким болезням относятся, в частности, эпителиальная дисплазия, IPEX-синдром, энтеропатический акродерматит и др. Диагностика данных состояний является сложной и требует обязательного проведения биопсии слизистой оболочки тонкой кишки с последующим морфологическим исследованием с применением как световой, так и электронной микроскопии. Определенную помощь в диагностике может оказать генетическое исследование, а также выявление сопутствующих диарее дополнительных клинических симптомов (иммунологических нарушений, высыпаний на коже, патологии внутренних органов) (рис. 3).

Проф. И. Н. Захарова: Профессор Ленц, какова Ваша тактика при приобретенных хронических диареях у детей? С чем надо дифференцировать данные болезни?

Проф. М. Ленц: Среди данной группы болезней нам чаще всего приходится иметь дело с хроническими диареями, сопровождающимися стеатореей, или хроническими кровянистыми диареями. При выявлении

Рис. 3. Врожденные смешанные диареи (М. Ленц)

Врожденная смешанная секреторная/осмотическая диарея = структурный дефект, приводящий к недостаточности кишечника

Симптомы: диарея даже на фоне прекращения кормления, усиление диареи после кормления, метаболический ацидоз

- Врожденная атрофия микроворсинок (дефицит миоглобина-2)
- Эпителиальная дисплазия
- IPEX-синдром — **I** (иммунологические нарушения), **P** (полиэндокринопатия), **E** (энтеропатия), **X** (сцепленная)

Диагностика: биопсия COTK, PAS-окрашивание, электронная микроскопия, FOXP3 мутации

у ребенка стеатореи дифференциальный диагноз проводится среди таких болезней, как муковисцидоз, синдром Швахмана, дефицит липазы или колипазы, абета-липопротеинемия. В качестве диагностических тестов мы используем потовую пробу, определение фекальной эластазы, уровня липазы в дуоденальном содержимом, бета-липопротеинов в сыворотке. Спектр обследования ребенка с хронической кровянистой диареей включает клинический анализ крови, выявление антител ANCA (аутоантитела к компонентам цитоплазмы нейтрофилов) и ASCA (антитела к *Saccharomyces cerevisiae*), лактоферрина или калпротектина в кале, проведение УЗИ, эндоскопического исследования и компьютерной томографии при необходимости.

Проф. И. Н. Захарова: С нашей точки зрения, подобные конференции делают возможным активный обмен опытом между отечественными и зарубежными коллегами в вопросах диагностики, профилактики и лечения как распространенных, так и редко встречающихся болезней детского возраста. В рамках активной дискуссии практические врачи могут задать все интересующие вопросы, как ведущим российским специалистам, так и европейским профессорам, а также представить на обсуждение диагностически неясные клинические случаи. Материалы конференции в настоящее время доступны в виде брошюр, которые участники могут получить по окончании семинара, а также в электронном варианте на официальном сайте Российской медицинской академии последипломного образования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization, The Evolution of Diarrhoeal and Acute Respiratory Disease Control at WHO, WHO. — Geneva, 1999. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_CHS_CAH_99.12.pdf, accessed June 2009.

2. Болезни кишечника у детей / под общей ред. А. М. Запруднова. — М.: Анахарсис, 2009. — 280 с.