

Хлоридная диарея у ребенка 8 мес жизни

И.Н. Захарова¹, И.Д. Майкова², О.А. Кузнецова², Л.В. Гончарова², И.Н. Холодова¹,
Г.Е. Зайденварг¹, Ю.А. Дмитриева¹, С.Н. Борзакова³, Е.В. Радченко², А.С. Воробьева²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

²Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Chloride diarrhea in a child 8 months old

I.N. Zakharova¹, I.D. Maykova², O.A. Kuznetsova², L.V. Goncharova², I.N. Kholodova¹,
G.E. Zaydenvarg¹, Yu.A. Dmitriyeva¹, S.N. Borzakova³, E.V. Radchenko², A.S. Vorobyova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital of the Department of Public Health of Moscow;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Хлоридная диарея – редкое генетически детерминированное заболевание, обусловленное мутациями гена *SLC26A3* и характеризующееся появлением стойкой водянистой диареи с первых дней жизни ребенка. Заболевание сопровождается развитием гипокалиемического гипохлоремического алкалоза. Особенности клинической картины и метаболических нарушений при врожденной хлоридной диарее определяют необходимость проведения дифференциальной диагностики с широким спектром патологических состояний, что часто приводит к поздней постановке диагноза и увеличивает риск развития осложнений. В статье представлен клинический разбор пациента с врожденной хлоридной диареей, определены критерии диагностики заболевания, рассмотрены возможные ошибки в процессе диагностического поиска, описана тактика ведения ребенка.

Ключевые слова: дети, врожденная хлоридная диарея, гипокалиемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз, ген *SLC26A3*, дифференциальная диагностика, лечение.

Для цитирования: Захарова И.Н., Майкова И.Д., Кузнецова О.А., Гончарова Л.В., Холодова И.Н., Зайденварг Г.Е., Дмитриева Ю.А., Борзакова С.Н., Радченко Е.В., Воробьева А.С. Хлоридная диарея у ребенка 8 мес жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 73–78. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–2–73–78

Chloride diarrhea is a rare genetically determined disease caused by mutations of the *SLC26A3* gene and characterized by the appearance of persistent watery diarrhea from the first days of the child's life. The disease is accompanied by the development of hypokalemic hypochloroemic alkalosis. Features of the clinical aspects and metabolic disorders in congenital chloride diarrhea determine the need for differential diagnosis with a wide range of pathological conditions, which often leads to late diagnosis and increases the risk of complications. The article presents the clinical analysis of a patient with congenital chloride diarrhea, the criteria for diagnosing the disease, the possible errors in the diagnostic search process, describes the tactics of the child's management.

Key words: children, congenital chloride diarrhea, hypokalemia, hypochloroemia, metabolic alkalosis, *SLC26A3* gene, differential diagnosis, treatment.

For citation: Zakharova I.N., Maykova I.D., Kuznetsova O.A., Goncharova L.V., Kholodova I.N., Zaydenvarg G.E., Dmitriyeva Yu.A., Borzakova S.N., Radchenko E.V., Vorobyova A.S. 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

В 1945 г. J. Gambler и D. Darrow одновременно описали два случая тяжелой врожденной диареи. Результаты лабораторных исследований у младенцев в обоих случаях характеризовались высокой

концентрацией хлоридов в кале, снижением экскреции хлоридов с мочой, гипохлоремией, гипокалиемией и метаболическим алкалозом [1, 2]. По мнению J. Gambler и соавт., патогенез заболевания мог

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Майкова Ирина Дмитриевна – к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части

Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой

Кузнецова Ольга Александровна – зав. 1-м педиатрическим отделением

Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой

Гончарова Людмила Викторовна – врач-педиатр 1-го педиатрического

отделения Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой

Холодова Ирина Николаевна – д.м.н., проф. кафедры педиатрии Российской

медицинской академии непрерывного профессионального образования

Зайденварг Галина Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии Россий-

ской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Дмитриева Юлия Андреевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Радченко Елена Равильевна – врач-гастроэнтеролог 1-го педиатрического отделения Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой

Воробьева Александра Сергеевна – врач-педиатр 1-го педиатрического отделения Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой 125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Борзакова Светлана Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследова-

тельского медицинского университета им. Н.И. Пирогова 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

быть связан с повышенной экскрецией ионов хлора в кишечник, что послужило основанием для первого названия заболевания как «врожденный алкалоз с диареей» [1]. Последующие исследования продемонстрировали, что диарея обусловлена мальабсорбцией ионов хлора в кишечнике, при этом метаболический алкалоз не является обязательным признаком. Эти данные были положены в основу современного названия заболевания, известного как *врожденная хлоридная диарея* [3].

Заболевание встречается повсеместно, при этом наибольшая частота зафиксирована в Финляндии (1:30 000–1:40 000), Польше (1:200 000), Кувейте и Саудовской Аравии. В странах Персидского залива, по разным данным, частота врожденной хлоридной диареи достигает 1:3200–1:5000, что предположительно обусловлено высокой распространенностью близкородственных браков в регионе [4–6].

Врожденная хлоридная диарея является ауто-сомно-рецессивным заболеванием, в основе которого лежат мутации гена *SLC26A3*, локализованного на 7-й хромосоме [7, 8]. Данный ген кодирует трансмембранный белок-переносчик, расположенный на апикальной поверхности эпителиальных клеток подвздошной и толстой кишки и регулирующий обмен ионов Cl^- и HCO_3^- между просветом кишечника и внутренней средой организма. Дисфункция транспортера, обусловленная мутацией гена *SLC26A3*, приводит к нарушению всасывания ионов хлора и секреции бикарбонат-анионов. Вторично по отношению к ионообменнику $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ нарушается работа транспортера, регулирующего обмен ионов водорода и натрия (H^+/Na^+ ионообменника). Результатом этих дефектов является потеря NaCl в кишечнике с развитием водянистой диареи, богатой хлором. В отсутствие адекватной заместительной терапии гипохлоремия и гипонатриемия способствуют активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), следствием чего является усиление реабсорбции натрия в дистальных отделах толстой кишки и дистальных извитых канальцах нефронов почек. Усиление реабсорбции натрия сопровождается повышенной экскрецией калия, что и определяет основные лабораторные изменения, выявляемые при заболевании, – гипохлоремия, гипокалиемию и метаболический алкалоз (рис.1) [9–11].

Врожденная хлоридная диарея манифестирует внутриутробно, приводя к развитию полигидрамниона и растяжению заполненных жидкостью петель кишечника плода, визуализируемых при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии (рис. 2) [12, 13]. Многоводие часто является причиной преждевременных родов.

Пrenатальная биохимическая диагностика заболевания невозможна. Определение содержания хлора в амниотической жидкости имеет небольшое диагностическое значение, так как в регуляции ее электролитного состава участвует плацента [14].

После рождения заболевание проявляется увеличением размеров живота, отсутствием отхождения мекония, водянистой диареей, не зависящей от вида вскармливания, значительной потерей в массе в раннем неонатальном периоде, затяжным течением конъюгационной желтухи (рис. 3). Увеличение объема живота в сочетании с отсутствием мекония служит основанием для исключения кишечной непроходимости и часто приводит к неоправданным хирургическим вмешательствам в периоде новорожденности. При этом профузная диарея изначально часто остается незамеченной, поскольку разжиженные каловые массы принимаются за мочу ребенка [15, 16]. При рентгенологическом исследовании и УЗИ определяются расширенные петли кишечника с большим содержанием жидкости и воздуха в просвете.

К лабораторным признакам хлоридной диареи в периоде новорожденности относятся гипохлоремия, гипонатриемия. При отсутствии адекватной коррекции в последующем, по мере становления активности РААС, присоединяются гипокалиемия и метаболический алкалоз [3]. Водянистая диарея сохраняется в течение всей жизни пациентов, часто приводя к формированию энкопреза. При исследовании кала обращает на себя внимание выраженное увеличение концентрации хлоридов (>90 ммоль/л), при этом уровень Cl^- в кале превышает суммарную концентрацию Na^+ и K^+ . В биохимическом анализе крови в отсутствие адекватной коррекции стойко сохраняется гипокалиемический гипохлоремический алкалоз, гиперальдостеронизм,

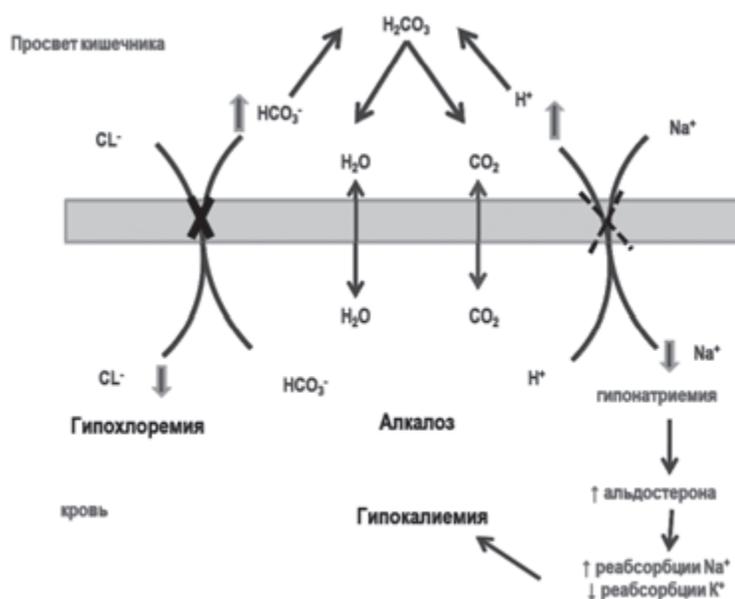


Рис. 1. Патогенез врожденной хлоридной диареи
Fig. 1. Pathogenesis of congenital chloride diarrhea

в моче — выраженное снижение уровня Cl^- до полного отсутствия (табл. 1) [3, 15, 17]. Окончательный диагноз устанавливается на основании генетического исследования, выявляющего мутации в гене *SLC26A3*.

Учитывая особенности клинической картины и электролитные нарушения, дифференциальную диагностику при обследовании пациентов необходимо проводить с болезнью Гиршпрунга, адреногенитальным синдромом, синдромом Барттера и псевдо-Барттера при муковисцидозе (табл. 2) [18]. Следует отметить, что в группу врожденных секреторных диарей, наряду с хлоридной диареей, входит врожденная натриевая диарея. Анамнестические данные, клиническая картина и характер лабораторных изменений при обоих заболеваниях будут практически идентичными. Единственным диагностическим критерием, который может быть использован до проведения генетического исследования, является комплексная оценка экскретируемых с калом электролитов: при врожденной хлоридной диарее концентрация хлора в кале обычно превышает суммарную концентрацию калия и натрия, в то время как при врожденной натриевой диарее концентрация натрия в кале превышает суммарную концентрацию калия и хлора.

В основе лечения врожденной хлоридной диареи лежит заместительная терапия электролитами путем оральной регидратации или инфузионной терапии. Оральная регидратация проводится солевыми растворами (регидрон, регидрон БИО, гидравит и др.). При введении продуктов прикорма ребенку целесообразно их подсаливать. В качестве средств медикаментозной терапии обсуждается возможность применения ингибиторов протонной помпы с целью уменьшения выработки соляной кислоты желудком, бутирата с целью активации белка-транспортера Cl^- /бутирата в кишечнике [5, 19]. К документированным осложнениям хлоридной диареи при отсутствии своевременно начатой заместительной терапии относят воспалительные

заболевания кишечника, патологию почек (гломерулонефрит, нефрокальциноз), мужское бесплодие [5].

Приводим собственное наблюдение.

Клинический пример. Ребенок от матери 32 лет, от второй беременности, протекавшей на фоне отсутствия прибавки массы у матери. На 28-й неделе гестации по данным УЗИ диагностировано многоводие и заподозрено развитие у плода врожденной низкой кишечной непроходимости. Роды первые, преждевременные на 34-й неделе, самостоятельные. Масса при рождении 2480 г, длина тела 47 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В 1-е сутки жизни мальчик был переведен в хирургическое отделение для недоношенных детей с подозрением на наличие врожденной кишечной непроходимости. По данным УЗИ, выполненного в 1-е и на 3-и сутки жизни, были выявлены расширенные петли кишечника, содержащие большое количество жидкости и газов. Со слов матери, с 3-х суток жизни у ребенка отмечался частый водянистый стул. На 4-е сутки жизни выполнена диагностическая лапароскопия, проведен адгезиолизис в связи с выявленным интраоперационно адгезивным перитонитом, зафиксирована петля кишки к передней брюшной стенке. Послеоперационный период протекал без осложнений, энтеральное питание расширено до физиологической потребности, проводилась инфузионная, антибактериальная и посиндромная терапия.

В возрасте 10 сут жизни ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии домой с диагнозом: кишечная непроходимость; внутриутробный адгезивный перитонит; инфекция, специфичная для неонатального периода, неуточненная; перинатальное гипоксически-геморрагическое поражение головного мозга (внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени слева), церебральная ишемия 1–2-й степени; транзиторная дисфункция миокарда; конъюгационная гипербилирубинемия; недоношенность 35 нед. Масса тела при выписке 2470 г (-10 г от массы при рождении).

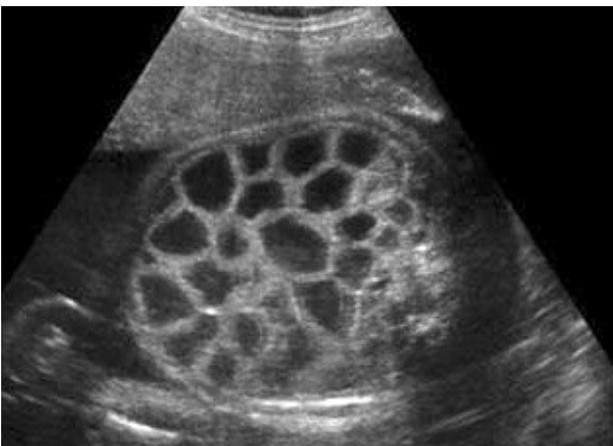


Рис. 2. Ультразвуковая картина расширенных петель кишечника плода (www.sonoworld.com).

Fig. 2. Ultrasonic picture of enlarged intestinal loops of the fetus (www.sonoworld.com).



Рис. 3. Внешний вид ребенка с врожденной хлоридной диареей в период новорожденности. (Собственное наблюдение)

Fig. 3. Appearance of a child with congenital chloride diarrhea during the neonatal period. (Own observation)

За время госпитализации в биохимическом анализе крови отмечена тенденция к гипокалиемии до 3,52 ммоль/л и непрямая гипербилирубинемия до 27,2 мкмоль/л. При исследовании иммунореактивного трипсина на 7-е сутки жизни выявлено повышенные уровни фермента в сыворотке крови до 120 нг/мл (норма – не более 65–70 нг/мл).

На 3-и сутки после выписки состояние ребенка ухудшилось, снизился аппетит, выросла вялость, отмечались эпизодические срыгивания после кормления. Участковым педиатром при осмотре отмечены симптомы токсикоза в сочетании с микроциркуляторными нарушениями, зафиксирована потеря в массе 115 г. По тяжести состояния мальчик был госпитализирован в отделение патологии новорожденных одной из московских детских больниц. Данные перинатального анамнеза, повышение уровня иммунореактивного трипсина на 7-е сутки жизни в сочетании

с результатами проведенного обследования (гипокалиемия 2,35 ммоль/л, гипонатриемия 110 ммоль/л, гипохлоремия 57 ммоль/л, метаболический алкалоз) стали основанием для установления предварительного диагноза: муковисцидоз, смешанная форма, среднетяжелое течение; псевдо-Барттера синдром; динамическая кишечная непроходимость; белково-энергетическая недостаточность 1-й степени; недоношенность 35 нед. С целью верификации диагноза ребенок был дополнительно обследован. В возрасте 14 дней жизни была проведена первая потовая проба, результаты которой продемонстрировали повышенные концентрации NaCl в секрете потовых желез до 81 ммоль/л (норма до 50 ммоль/л). Вторая и третья пробы, выполненные с интервалом 3 нед, продемонстрировали нормальные результаты. При исследовании панкреатической эластазы кала выявлено резкое снижение ее уровня до 18,7 мкг/г.

Таблица 1. Диагностические критерии врожденной хлоридной диареи
Table 1. Diagnostic criteria of congenital chloride diarrhea

Возрастной период	Критерий
Аntenatalный	Полигидрамнион Расширение петель кишечника плода по данным УЗИ Преждевременные роды
Ранний неонатальный	Отсутствие отхождения мекония, увеличение живота Водянистая диарея, не зависящая от характера вскармливания и сохраняющаяся на фоне прекращения кормления ребенка Потеря в массе в первые дни после рождения (более 10% от массы тела при рождении) Дилатированные петли кишечника с большим содержанием жидкости и воздуха в просвете по данным УЗИ или рентгенологического исследования Гипонатриемия, гипохлоремия с последующим присоединением гипокалиемии и метаболического алкалоза
Грудной и старший возраст	Стойкая водянистая диарея Гипохлоремия, гипокалиемия, метаболический алкалоз Гиперальдостеронизм Увеличение уровня хлоридов в кале более 90–100 ммоль/л, [Cl] > [K]+[Na] Резкое снижение или отсутствие хлоридов в моче

Таблица 2. Дифференциальная диагностика врожденной хлоридной диареи
Table 2. Differential diagnosis of congenital chloride diarrhea

Показатель	Врожденная хлоридная диарея	Синдром Барттера	Муковисцидоз, синдром псевдо-Барттера
Локализация дефектного белка	Эпителиальные клетки подвздошной и толстой кишки	Петля Генле	Экзокринные железы
Электролиты крови			
Натрий	Норма/Снижен	Норма/Снижен	Норма/Снижен
Калий	Снижен	Снижен	Снижен
Хлор	—"	—"	—"
Электролиты мочи			
Натрий	Снижен/Норма	Повышен	Снижен/Норма
Калий	—"	—"	—"
Хлор	Снижен/Отсутствует	—"	—"
Электролиты кала			
Хлор	Повышен [Cl] > [K]+[Na]		

Полученные результаты исследований стали дополнительным основанием для диагностики муковисцидоза и назначения заместительной терапии панкреатическими ферментами. Проводилась антибактериальная и инфузионная терапия. Несмотря на проводимую терапию, за время госпитализации у ребенка отмечалось стойкое сохранение электролитных нарушений в виде гипокалиемии, гипонатриемии, гипохлоремии и метаболического алкалоза. Содержание АКТГ, кортизола, ренина в сыворотке соответствовало норме. Некупируемые метаболические изменения в сочетании со стойким увеличением объема живота за время наблюдения ребенка требовали повторного исключения хирургической патологии. После завершения обследования в стационаре ребенок был выписан домой с рекомендациями динамического наблюдения и продолжения приема панкреатических ферментов.

В возрасте 4–5 мес мальчик находился на стационарном лечении с диагнозом: бактериальная инфекция неуточненная; менингит, тяжелая форма, рецидивирующее течение; прогрессирующая гидроцефалия; энтероколит; персистирующая цитомегаловирусная инфекция; энтероколитический синдром с мальабсорбцией. Получал комплексную терапию. За время госпитализации обращали на себя внимание аналогичные метаболические нарушения в виде гипокалиемического, гипохлоремического алкалоза, гипонатриемии.

С целью нейрохирургической коррекции окклюзионной гидроцефалии в возрасте 6 мес ребенок был переведен в ДГКБ им. З.А. Башляевой, где ему был установлен наружный вентрикулярный дренаж и проведена вентрикулоперитонеостомия. За время нахождения в стационаре обращал на себя внимание жидкий водянистый стул до 5–6 раз в сутки. При тщательном сборе анамнеза установлено, что водянистая диарея отмечалась у ребенка с рождения, при этом характер стула, напоминающего мочу, и постоянное использование подгузников затрудняли корректную оценку его частоты и консистенции (рис. 4). При повторном УЗИ органов брюшной полости отмечался выраженный пневматоз кишечника, был выявлен нефролитиаз.

Учитывая характерные клинико-анамнестические сведения (беременность на фоне многоводия, расширенные петли кишечника плода по данным УЗИ, преждевременные роды, водянистый характер стула с рождения, наличие стойких электролитных нарушений в виде гипокалиемии, гипохлоремии, гипонатриемии и метаболического алкалоза), заподозрена *врожденная хлоридная диарея*. В ходе дополнительного обследования установлено увеличение экскреции электролитов с калом (хлор 121,0 ммоль/л, норма 20–40 ммоль/л; натрий 109,0 ммоль/л, калий 28,0 ммоль/л). Дополнительно проведенное генетическое исследование выявило

мутацию в 8-м экзоне гена *SLC26A3*, что позволило окончательно подтвердить диагноз *врожденной хлоридной диареи 1-го типа*.

За время наблюдения в педиатрическом отделении на фоне непрерывной заместительной инфузионной терапии солевыми растворами удалось нормализовать уровень электролитов в сыворотке крови и постепенно перевести ребенка на оральную гидратацию раствором регидрон в объеме до 30–50 мл/кг в сутки. Купирование электролитных нарушений способствовало стойкому улучшению состояния ребенка и достижению адекватных темпов прибавки в массе (+1300 г за 2 мес), несмотря на сохранение патологического водянистого характера стула. В настоящее время ребенок продолжает находиться на катамнестическом наблюдении, ежедневно получает регидрон в объеме до 300–400 мл в сутки, на фоне чего уровень электролитов крови и параметры кислотно-щелочного состояния остаются в пределах нормы. За период наблюдения с момента выписки из стационара повторных госпитализаций для проведения инфузионной терапии не потребовалось. В массе продолжает прибавлять в соответствии с возрастной нормой.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностики врожденной хлоридной диареи и возможность развития осложнений заболевания (нефролитиаз), обусловленных длительным отсутствием адекватной терапии. Подробный анализ анамнестических данных (включая особенности антенатального анамнеза), корректная интерпретация клинической ситуации и комплексное обследование для определения причин метаболических нарушений (включая исследование уровня электролитов в моче и кале) способствуют своевременной постановке диагноза и являются залогом профилактики осложнений заболевания.

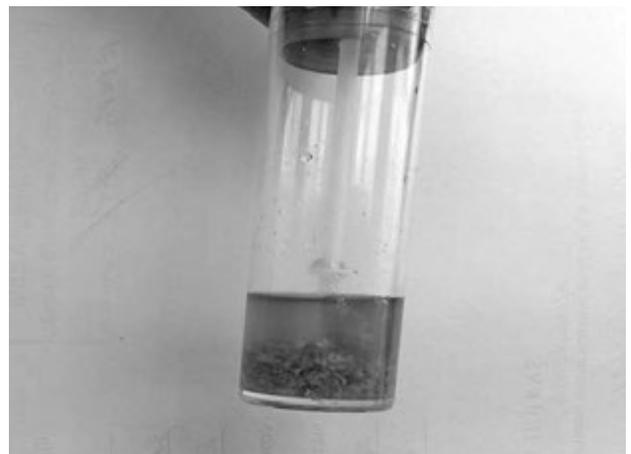


Рис. 4. Характер стула у ребенка в возрасте 8 мес. (Собственное наблюдение)

Fig. 4. The nature of the stool in a child at the age of 8 months. (Own observation)

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Gamble J.L., Fahey K.R., Appleton J., MacLachlan E.* Congenital alkalosis with diarrhea. *J Pediatr* 1945; 26: 509–518.
2. *Darrow D.C.* Congenital alkalosis with diarrhea. *J Pediatr* 1945; 26: 519–532.
3. *Holmberg C., Perheentupa J., Launiala K., Hallman N.* Congenital chloride diarrhoea: clinical analysis of 21 Finnish patients. *Arch Dis Child* 1977; 52: 255–267.
4. *Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А.* Хронические диареи в практике педиатра: современные подходы к диагностике. *Вопр соврем педиатр* 2012; 10(6): 162–165. [Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Chronic diarrheas in practice of the pediatrician: the modern approaches to diagnostics. *Vopr sovrem pediatr (Current Pediatrics)* 2012; 10(6): 162–165. (In Russ.)]
5. *Wedenoja S., Holmberg C., Höglund P.* Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 Feb 15;31(4):477–85. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04197.x
6. *Höglund P., Auranen M., Socha J., 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: 760–768. DOI: 10.1086/301998
7. *Norio R., Perheentupa J., Launiala K., Hallman N.* Congenital chloride diarrhea, an autosomal recessive disease. genetic study of 14 finnish and 12 other families. *Clin Genet* 1971; 2: 182–192.
8. *Höglund P., Haila S., Socha J., Tomaszewski L., Saarialho-Kere U., Karjalainen-Lindsberg M.L. et al.* Mutations of the down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 1996; 14: 316–319. DOI: 10.1038/ng1196-316
9. *Moseley R.H., Höglund P., Wu G.D., Silberg D.G., Haila S., de la Chapelle A., Holmberg C., Kere J.* Downregulated in adenoma gene encodes a chloride transporter defective in congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol* 1999; 276(1 Pt 1): G185–192.
10. *Melvin J.E., Park K., Richardson L., Schultheis P.J., Shull G.E.* Mouse down-regulated in adenoma (DRA) is an intestinal Cl(-) / HCO(3)(-) exchanger and is up-regulated in colon of mice lacking the NHE3 Na(+) / H(+) exchanger. *J Biol Chem* 1999; 274: 22855–22861.
11. *Holmberg C.* Electrolyte economy and its hormonal regulation in congenital chloride diarrhea. *Pediatr Res* 1978; 12: 82–86.
12. *Hirakawa M., Hidaka N., Kido S., Fukushima K., Kato K.* Congenital Chloride Diarrhea: Accurate Prenatal Diagnosis Using Color Doppler Sonography to Show the Passage of Diarrhea. *J Ultrasound Med* 2015; 34: 2107–2115. DOI: 10.7863/ultra.15.01011
13. *Cuillier F., Alessandri J.L., Kauffman E., Heiser M.* Congenital chloride diarrhea. www.sonoworld.com
14. *Lee D.-H., Park Y.K.* Antenatal differential diagnosis of congenital chloride diarrhea: A case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38(6): 957–961. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2012.01876.x
15. *Holmberg C.* Congenital chloride diarrhoea. *Clin Gastroenterol* 1986; 15: 583–602.
16. *Langer J.C., Winthrop A.L., Burrows R.F., Issenman R.M., Caco C.C.* False diagnosis of intestinal obstruction in a fetus with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1282–1284.
17. *Terrin G., Tomaiuolo R., Passariello A., Elce A., Amato F., Di Costanzo M. et al.* Congenital diarrheal disorders: An updated diagnostic approach. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 4168–4185. DOI: 10.3390/ijms13044168
18. *Saneian H., Bahraminia E.* Congenital chloride diarrhea misdiagnosed as pseudo-Bartter syndrome. *J Res Med Sci* 2013; 18(9): 822–824.
19. *Wedenoja S., Holmberg C., Höglund P.* Oral butyrate in treatment of congenital chloride diarrhea/ *Am J Gastroenterol* 2008; 103(1): 252–254. DOI: 10.1038/ki.2008.401.

Поступила 06.12.17

Received on 2017.12.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.