

УДК 616-007.17-056.7-06:616.34-002

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-1-91-94

Интестинальная эпителиальная дисплазия

Т.Е. Таранушенко¹, Е.М. Васильева², Е.В. Анциферова¹, Л.Н. Карпова², Ю.С. Шамова³¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; ² Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Россия;³ Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия

Представлено клиническое описание интестинальной эпителиальной дисплазии (тафтинговой энтеропатии) – редкого заболевания, которое относится к врожденным диареям, имеет особую клинику и жизнеугрожающее течение. Диагноз подтвержден гистологическим исследованием и электронной микроскопией слизистой оболочки тонкой кишки. Обоснованы дополнительные доказательства существования пренатальных маркеров интестинальной эпителиальной дисплазии в виде многоводия и внутриутробной дилатации петель кишечника плода. Данные симптомы считаются отличительным признаком натриевой и хлоридной диарей и описаны в единичных наблюдениях при энтеропатии, называемой болезнью включений микроворсинок.

Ключевые слова: наблюдение из практики, тафтинговая энтеропатия, пучковая дисплазия, диарея, метаболический ацидоз, биопсия

Поступила в редакцию 30.10.2019 г. Принята к печати 03.02.2020 г.

Для цитирования: Таранушенко Т.Е., Васильева Е.М., Анциферова Е.В., Карпова Л.Н., Шамова Ю.С. Интестинальная эпителиальная дисплазия. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020;1:91–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-91-94

Для корреспонденции: Таранушенко Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО КГМУ (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1), ORCID: 0000-0003-2500-8001; e-mail: tetar@rambler.ru

Intestinal epithelial dysplasia

Т.Е. Taranushenko¹, Е.М. Vasilyeva², Е.В. Antsiferova¹, Л.Н. Karpova², Y.S. Shamova³

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; ² Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Krasnoyarsk, Russia; ³ Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I.S. Berzon

Summary: The article presents a clinical case of intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy), a rare disease which relates to congenital diarrheas, has a particular clinical presentation and is life-threatening. The diagnosis was confirmed by histological examination and electronic microscopy of mucous membrane of small intestine. Additional evidence is substantiated for the existence of prenatal markers of intestinal epithelial dysplasia represented as polyhydramnios and intrauterine dilatation of fetal intestinal loops. These symptoms are considered to be a clinical hallmark of sodium and chloride diarrheas and are described in single cases in enteropathy called a microvillus inclusion disease.

Keywords: case report, tufting enteropathy, beam dysplasia, diarrhea, metabolic acidosis, biopsy

Received: 30 October 2019; Accepted: 3 February 2020

For citation: Taranushenko TE, Vasilyeva EM, Antsiferova EV, Karpova LN, Shamova YS. Intestinal epithelial dysplasia. Pacific Medical Journal. 2020;1:91–4. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-91-94

Corresponding author: Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD, professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (1 Partizana Zhekeznaya St., Krasnoyarsk, 660088, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2500-8001; e-mail: tetar@rambler.ru

Интестинальная эпителиальная дисплазия (ИЭД, *син.* – тафтинговая энтеропатия, пучковая дисплазия) – редкая наследственная энтеропатия с ранним началом в виде тяжелой труднокупируемой водянистой диареи на фоне атрофии микроворсин и специфических гистологических изменений тонкокишечного эпителия при отсутствии воспалительной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки. Для заболевания характерно усиление диарейного синдрома на фоне энтерального питания любым субстратом (пероральное, зондовое, через стомы, сформированные хирургическим или эндоскопическим способами) с развитием жизнеугрожающего эксикоза и ацидоза. Заболевание приводит к тяжелой белково-энергетической

недостаточности, частичной или полной зависимости от парентерального питания, а также обуславливает высокую летальность. Единственным эффективным методом лечения ИЭД считается трансплантация тонкой кишки [1].

Специфическим морфологическим признаком измененного эпителия тонкой кишки называют очаговые скопления энтероцитов («пучков» или «тафт»), не подвергшихся апоптозу, но и не связанных с базальной мембраной. К особенностям этих энтероцитов, по данным электронной микроскопии, относят повышенное количество измененных десмосом. Второй характерный морфологический признак – тотальная или частичная атрофия ворсинок. ИЭД

характеризуется клинико-гистологической гетерогенностью и может быть ассоциирована с другими эпителиальными болезнями или мальформациями (атрезия хоан, дизморфия лица, атрезия пищевода или ануса, скелетная дисплазия). В 60 % случаев упоминается точечный кератит, что указывает на гетерогенности мутаций причинного гена [1]. Заболевание описано в 1994 г. Reifen et al. [2], которые определили гистологические особенности ИЭД и ввели термин «тафтинговая энтеропатия».

Прогностическое значение при этом заболевании имеет время манифестации гастроинтестинальных расстройств и их прогрессирование на фоне поэтапной коррекции патологических симптомов [3]. 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 [4]. Подозрение на ИЭД служит показанием к биопсии слизистой оболочки тонкой кишки с электронно-микроскопическим исследованием биоптатов и генетического анализа (особенно при низкой информативности гистологической картины) [5, 6].

Генетической основой ИЭД считаются мутации в гене *ErCAM*, кодирующем белки молекул адгезии эпителиальных клеток. Выявление мутации этого гена объективизирует диагноз и в последующем может помочь в генетическом консультировании и пренатальной диагностике ИЭД. В статье M. Sivagnanam et al. [7] упоминаются пять случаев ИЭД, в одном из которых не было обнаружено мутации *ErCAM*, и этот пациент страдал менее тяжелым вариантом болезни.

В отечественной литературе отсутствуют описания клинических случаев ИЭД. Приводим собственное наблюдение.

Ребенок от первых срочных родов, протекавших без особенностей, масса при рождении 3400 г. Родители здоровы. Семейный анамнез не отягощен. Пренатально выявлено многоводие и расширение кишечных петель плода, в связи с чем заподозрен нижний обструктивный порок желудочно-кишечного тракта. Отмечались дыхательные нарушения, расцененные как транзиторное тахипноэ новорожденного (в течение 6 часов осуществлялась респираторная поддержка). Меконий отошел в родовом зале, имел светлый цвет. В первые сутки проведено обследование желудочно-кишечного тракта с контрастом, хирургическая патология была исключена, и на вторые сутки ребенок переведен в отделение второго этапа выхаживания. Со вторых суток жизни проявлял сильное чувство голода, несмотря на повышенный объем кормления (получал молокозиво, докорм гипоаллергенной смесью, допаивание водой). Однако на третьи сутки отмечена потеря 400 г массы (12,5 %) без явных причин. Лабораторно: компенсированный метаболический ацидоз, натрий в сыворотке крови – 145 ммоль/л. С четвертых суток беспокойство и двигательная активность усилились, появился «панический голодный крик». Выявлено усугубление метаболического ацидоза до критических цифр с рН до 7,15 и дефицитом оснований до –22. Ребенок переведен на аппаратную искусственную вентиляцию легких, энтераль-

ное питание отменено, проводилось титрование раствора бикарбоната натрия. В течение суток зафиксированы эпизоды тонико-клонических судорог (в последующем не повторялись). Стул отходил 4–6 раз за сутки, визуально без патологических примесей (объем не учитывался).

На 7-е сутки ребенок экстубирован. После этого в течение недели отмечалась осиплость голоса с появлением признаков «верхней» обструкции, на 14-е сутки проведена фиброларингоскопия, выявлена неполная мембрана гортани. К третьей неделе жизни признаки дыхательной недостаточности купировались.

На второй неделе жизни основной клинической проблемой стал диарейный синдром, который имел ряд особенностей. Обильный стул (около 150 мл/кг в сутки), периодически бескаловый, с большим количеством воды и светло-зеленой слизи, регистрировался 6–8 раз за сутки. Диарея сохранялась при отмене энтерального питания, усиливалась при его возобновлении, что вело к росту выраженности эксикоза. После введения смесей на основе гидролизата белка в стуле отмечалась примесь алой крови, что прекратилось на фоне кормлений аминокислотными смесями.

Метаболический ацидоз нарастал каждый раз при возобновлении кормлений, купировался только отменой энтерального питания и введением раствора соды (в большинстве эпизодов). Нестабильный уровень натрия крови (от 127 до 152 ммоль/л) с тенденцией к гипернатриемии сохранялся в первые две недели жизни. Гиперкальциемия фиксировалась с 11-х по 30-е сутки, затем реже (максимальный уровень ионизированного кальция – 2,15 ммоль/л, общего – 3,3 ммоль/л). Гипофосфатемия наблюдалась постоянно (минимум – 0,51 ммоль/л). Копрограмма без особенностей за исключением повышенного количества слизи и щелочной реакции кала.

Для визуализации и биопсии толстого кишечника на 11-й день проведена колоноскопия; заключение по биопсии: атрофия слизистой оболочки. При ультразвуковом исследовании отмечена только постоянная неравномерная дилатация петель кишечника с сохраненным кровотоком без признаков пневматоза.

В ходе диагностического поиска исключены следующие заболевания: некротизирующий энтероколит, инфекционные энтероколиты бактериальной и вирусной природы, патология обмена веществ, экссудативная энтеропатия, иммунные нарушения. С учетом безуспешности в подборе питания для визуализации кишечника и биопсии в месячном возрасте выполнена операция: параумбиликальная лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, биопсии тонкой и толстой кишки, лимфоузла, аппендэктомия. Результат биопсии тонкой кишки: ворсинки слизистой оболочки сохранены частично, умеренной высоты, извитые, выстланные высоким сохранным эпителием. В собственной пластинке умеренная равномерная лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация с примесью эозинофилов (25–28 клеток в поле зрения). На основании морфологического исследования диагностирован энтероколит, индуцированный пищевыми белками, назначена смесь «Неокейт» с одновременным пероральным введением преднизолона (1,2 мг/кг в сутки), однако указанное лечение было прекращено через три дня в связи с усилением беспокойства, диарейного синдрома и ацидоза (перевод на парентеральное питание).

С 45-х суток жизни отмечена стойкая гипонатриемия (до 116 ммоль/л) и гипокалиемия (до 2,1 ммоль/л). Сохранялись гипофосфатемия, преходящая гиперкальциемия, гипомagnesия. С учетом пренатального анамнеза, стойкой тенденции к гипонатриемии в динамике, наличия относительно сохраненных структур кишечника для исключения натриевой диареи

проведена оценка электролитов кала (натрий – 74 ммоль/л при норме 20–50 ммоль/л, калий – 20 ммоль/л, хлор – 66 ммоль/л) и мочи (натрий 20 ммоль/л при норме 40–150 ммоль/л).

В возрасте двух месяцев у ребенка развилась клиника кишечной непроходимости, была наложена илеостомы, взята повторная биопсия участков тонкой кишки. Интраоперационно при ревизии органов брюшной полости обнаружена выраженная дилатация кишечника с истонченностью его стенки, через которую просвечивало обильное содержимое. Гистологически отмечена значительная отрицательная динамика в виде нарастающей тотальной атрофии ворсинок, выявлены специфические изменения энтероцитов: выраженная дезорганизация и формирование тафт. Методом электронной микроскопии установлено увеличение количества и размеров десмосом. Заключение: описанные морфологические проявления соответствуют ИЭД.

В стандартные сроки послеоперационного периода проведена очередная попытка введения энтерального питания, на фоне которой в течение нескольких часов состояние резко ухудшилось, выросла диарея, развился гиповолемический шок. В последующем ребенок находился на полном парентеральном обеспечении до 4,5 месяца (в возрасте двух месяцев и трех недель илеостомы закрыта).

Плановое лечение включало инфузионную терапию из расчета 280–300 мл/кг в сутки, дотацию натрия до 25 ммоль/кг, калия – до 5 ммоль/кг, давались аминокислоты, жиры, глюкоза, водо- и жирорастворимые витамины, аддамель. Проводилась коррекция электролитных нарушений и, при необходимости, ацидоза, терапия катетер-ассоциированных инфекций (курсы антибактериальной терапии, смена венозных доступов). На фоне применения октреотида положительной динамики в течение диарейного синдрома не достигнуто.

После заочной консультации специалистами Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей рекомендовано продолжение инфузионной терапии, по возможности с введением энтерального питания в объеме 10 % от нормы. Попытка введения энтерального питания в количестве 10 мл на кормление не вызвала значимого снижения водородного показателя крови, но при этом замедлились прибавки в массе. В возрасте 4 месяца и 3 недели кормления вновь отменены в связи с диареей, нарастающей рвотой, срыгиванием с примесью желчи и развитием пареза кишечника.

В течение всего периода наблюдения минимальная масса тела – 2800 г, относительная стабилизация весовых показателей достигнута к трем месяцам жизни на фоне отмены энтерального питания, в возрасте шести месяцев вес ребенка составил 4300 г. Состояние оставалось тяжелым за счет основного заболевания и осложнений в виде белково-энергетической недостаточности и полигиповитаминоза. Кожные покровы выглядели бледно-розовыми, чистыми, в углах рта появились заеды. Слизистая оболочка рта и носа представлялась ранимой, легко кровоточила. Подкожная жировая клетчатка была развита слабо, распределена равномерно. Тургор и эластичность тканей снижены, кожа собиралась в складки. Визуализировались лобные бугры и «реберные четки». Дыхательная и сердечно-сосудистая системы без особенностей. Живот незначительно увеличен, мягкий, на груди и животе просматривалась тонкая венозная сеть, перистальтика активная. Печень выступала на 2 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Стул был частым, водянистым, светло-зеленым, со слизью, моча – светлой.

На фоне парентерального питания с инфузиями через имплантированную венозную порт-систему ребенок переведен

в Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей для дальнейшего наблюдения и обследования с диагнозом:

Основное заболевание. Врожденная диарея, обусловленная аномалией энтероцитов: ИЭД (тафтинг-энтеропатия, морфологически подтвержденная). *Осложнения.* Вторичная белково-энергетическая недостаточность 3-й степени. Экзикоз тяжелой степени. Печеночная недостаточность на фоне длительного парентерального питания. Алиментарный полигиповитаминоз. *Сопутствующие заболевания.* Бактериальный сепсис (предположительно грамотрицательной этиологии с кишечной локализацией первичного очага инфекции), септицемическая форма с синдромом системной воспалительной реакции (три эпизода). Энтероколит, эозинофильный тип, индуцированный белками коровьего молока, хроническое течение, тяжелой степени. Гиповолемический шок в анамнезе.

Приведенный клинический случай ИЭД (тафтинговой энтеропатии) с манифестацией заболевания в раннем неонатальном периоде и последующими особенностями прогрессирования данной патологии рассмотрен в качестве примера редкой патологии, вызвавшей определенные диагностические и лечебные трудности, но представляющей практический интерес для неонатологов, педиатров, детских инфекционистов, гастроэнтерологов.

В настоящем описании обоснованы дополнительные доказательства существования пренатальных маркеров ИЭД в виде многоводия и внутриутробной дилатации петель кишечника плода. Данные симптомы считаются отличительным признаком натриевой и хлоридной диарей и описаны в единичных наблюдениях при энтеропатии, называемой болезнью включений микроворсинок. В работе N. Kennea et al. (2001) высказано предположение о том, что в большинстве случаев этой болезни сонография плода проводилась на ранних сроках, когда признаки заболевания были еще недоступны для визуализации [8, 9].

Клиническими особенностями манифестации ИЭД в нашем случае были упорный диарейный синдром и критический ацидоз, которые появились на первой неделе жизни и характеризовались прогрессирующим течением и критическими состояниями, требующими реанимационной поддержки. В большинстве литературных источников указано, что водяная диарея при ИЭД развивается в первые дни после рождения (объем стула 100–200 мл/кг в день) [10, 11]. Манифест болезни может быть и более поздним (от возраста 2–3 недель до 5–7 недель и более) [2, 4, 6, 7]. 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. Известен случай беременности и родов у больной ИЭД [12].

Отличительными признаками представленного наблюдения также следует считать сочетанный генез диарейного синдрома: установлены клиничко-морфологические признаки энтероколита и гемоколита,

индуцированного пищевыми белками (диагноз подтвержден биопсией слизистой оболочки тонкой кишки). Это послужило основанием для назначения аминокислотной смеси (без существенной положительной динамики). Электролитный анализ кала был сопоставим с результатами, полученными другими исследователями, и подтвердил комбинированный (секреторный и осмотический) характер диареи. В ряде литературных источников указаны высокие значения натрия кала [11], однако, в отдельных случаях этот показатель существенно не повышался [3, 5].

Представленный клинический случай следует считать дополнительным подтверждением неэффективности консервативной терапии ИЭД, при которой в настоящее время единственным способом лечения может быть пересадка тонкой кишки. Более того, согласно национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации ИЭД отнесена к состояниям с абсолютным противопоказанием к грудному кормлению [13].

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Разработка концепции и дизайна – ТЕТ, ЛНК

Сбор и обработка материала – ЕМВ, ЕВА, ЮСШ

Написание текста – ТЕТ, ЕМВ

Редактирование – ТЕТ, ЕВА

Литература / References

1. Goulet O, Salomon J, Ruemmele F, Patey-Mariaud de Serres N, Brousse N. Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:20–6.
2. Reifen R, Cutz E, Griffiths AM, Ngan B, Sherman P. Tufting enteropathy: A newly recognized clinicopathological entity associated with refractory diarrhea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;18:379–85.
3. Мараховский К.Ю., Гнедько Т.В. Междисциплинарная характеристика редких форм энтеропатии новорожденных. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2015;1(9):61–9. [Marahovski K, Gnedko T. Interdisciplinary characteristics of rare forms of enteropathy of newborns. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2015;1(9):61–9 (In Russ).]
4. Pêgas KL, Cambruzzi E, Ferrelli RS, Soares da Silva C, Guedes RR, et al. Tufting enteropathy with EpCAM mutation: Case report. *J Bras Patol Med Lab*. 2014;50(3):234–7.
5. Корниенко Е.А. Дифференциальный диагноз хронической диареи у детей. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2011;1:36–42. [Kornienko EA. Differential diagnosis of chronic diarrhea in children. *Effective pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2011;1:36–42. (In Russ).]
6. Ko JS, Seo JK, Shim JO, Hwang SH, Park HS, Kang GH. Tufting enteropathy with EpCAM mutations in two siblings. *Gut and Liver*. 2010;4(3):407–10.
7. Sivagnanam M, Mueller JL, Lee H, Chen Z, Nelson SF, Turner D, et al. Identification of EpCAM as the gene for congenital tufting enteropathy. *Gastroenterol*. 2008;135:429–37.
8. Kennea N, Norbury R, Anderson G, Tekay A. Congenital microvillous inclusion disease presenting as antenatal bowel obstruction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(2):172–4.
9. Chiang MC, Hsu JF, Hsueh C, Chao HC, Wang TH, Chen CP, Lai MW. Bowel “dissection” in microvillus inclusion disease. *Pediatrics and Neonatology*. 2015;56(2):129–31.
10. Kahvecioglu D, Yildiz D, Kılıç A, İnce-Alkan B, Erdevi Ö, Kuloğlu Z, et al. A rare cause of congenital diarrhea in a Turkish newborn: Tufting enteropathy. *Turk J Pediatr*. 2014;56:440–3.
11. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Volodin NN, ed. *Neonatology: National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (In Russ).]
12. Cameron DJS, Barnes GL. Successful pregnancy outcome in tufting enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36(1):158.
13. Национальная программа «Оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (проект)». М., 2019. [The national program “Optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation (project)”. Moscow; 2019 (In Russ).]